

合田幸広：薬学の基礎「品質保証」健康食品・保健機能食品・医薬品の品質保証。

薬学雑誌 2021;141:787-91. doi: 10.1248/yakushi.20-00217-2

The author believes that the three pillars of pharmaceutical sciences (PS) in Japan are drug development science, medical pharmacy, and quality management science. Of these, the most PS-like science is quality management science, both historically and presently. Considering the balance of safety and efficacy is the basis of PS. The definition of “quality” is the degree to which a set of inherent properties of a product, system, or process fulfills requirements in Q9 of International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). In our society, pharmaceutical science graduates including pharmacists, are active participants, not only in the pharmaceutical industry, including a pharmacy, but also in the food industry, especially for quality assurance and quality control. This report presents a focused overview of quality in health foods, foods with health claims, and pharmaceutical products and discusses the importance of a curriculum focusing on quality assurance, control, and management in pharmaceutical education.

Keywords: health food product, pharmaceuticals, food with health claims

合田幸広：薬学教育におけるレギュラトリーサイエンスと品質保証。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2021;11:1-2. doi: 10.14982/rsmp.11.1

レギュラトリーサイエンスは、品質保証のためのサイエンスということもできる。歴史的に見て、品質保証学は、薬学の基礎であり、現代の薬学は、品質保証学、創薬化学、医療薬学を3本の柱とする総合科学である。一方で、日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会が実施したアンケート調査では、全国の薬学部において品質保証関連の講義が充分でない傾向が見られた。従って、今後の薬学教育において、レギュラトリーサイエンスや品質保証に関する講義を充実させることが、肝要と考える。

Keywords：薬学教育，レギュラトリーサイエンス，品質保証学

合田幸広：品質保証と質保証。

JAPIC News. 2021;443:2-3.

東京有明医療大・東京大学薬学系研究科兼任の津谷喜一郎先生が提案された、モノのレベルでの品質保証は、「品質保証」，コトのレベルでは「質保証」という用語の使い分けについて紹介したあと，コロナワクチンやCOVID-19診断用核酸検査薬の「品質保証」のために，国立医薬品食品衛生研究所で実施している「質保証」に関する研究について，紹介した。

Keywords：質保証，コロナワクチン，COVID-19診断用核酸検査薬

合田幸広：「エリブリンメシル酸塩」の日本薬局方収載。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:408-11.

19個の不斉炭素有するエリブリンメシル酸塩が医薬品となり，日本薬局方収載に至った経緯について説明した後，不純物管理を中心として収載に関して考慮した要件，規格について解説した。

Keywords：エリブリンメシル酸塩，第18改正日本薬局方，不純物管理

合田幸広：総論：第十八改正日本薬局方と今後の動向。
Pharm Tech Japan. 2021;37:2217-21.

令和3年6月7日に告示された第18改正日本薬局方（日局18）について，座長を務める化学薬品委員会並びに国際調和委員会関連の話題と，今後の動向について紹介した。

Keywords：第18改正日本薬局方，化学薬品委員会，国際調和委員会

伊豆津健一，阿部康弘，吉田寛幸：医薬品とワクチンの凍結保存と凍結乾燥。

低温生物工学会誌. 2021;67:89-97. doi: 10.20585/cryobolcryotechnol.67.2_89

Increasing number of new modality pharmaceuticals and new generation vaccines emphasized importance of their preservation methods to store and distribute them maintaining chemical and structural integrities. Freezing and freeze-drying are popular ways that stabilize the biomacromolecules and supramolecular carriers that are not sufficiently stable in the storage of solutions and/or drying at high temperatures. This minireview describes stability of proteins and mRNAs in different physical states, freeze-drying process, role of formulation excipients, and physical property

of amorphous dried solids and freeze-concentrate. Pharmaceutical formulations are required to retain their specified product quality throughout the shelf-lives. Understanding varied local and global mobility of components that change significantly at thermal transitions (T_g and T_g') should enable rational formulation and process design since many new modality pharmaceuticals and vaccines are formulated as amorphous solids or frozen solutions containing amorphous freeze-concentrate.

Keywords: stability, freeze-drying, glass transition

吉田寛幸, 阿部康弘, 伊豆津健一: ICH M9 BCSに基づくバイオウエーバーガイドラインの概要.

レギュラトリーサイエンス学会誌 2021;11:161-9. doi: 10.14982/rsmp.11.161

ICH-M9ガイドライン: BCSに基づくバイオウエーバーが本邦で実装された. この指針は, 薬物の物性(溶解性, 膜透過性)と製剤の特性(添加剤, *in vitro* 溶出性)を評価し, 必要な要件を満たすことで生物学的同等性の評価におけるヒト試験を免除することを可能とするものであり, 処方変更における活用とともに今後の後発医薬品の開発への適用が期待されている. M9ガイドラインにより, BCSクラス分類や製剤特性の主な要件に関する国際間の差異は調和されたものの, 溶解度測定法の標準化や溶出類似性判定法の最適化, また添加剤の差の許容幅など, 継続的な議論が必要な部分が残されている. 本稿は, M9ガイドラインの概要と国内外の動向, および著者らが考える課題について概説した.

Keywords: バイオウエーバー, 生物学的同等性, 国際調和

阿部康弘, 吉田寛幸, 伊豆津健一: 注射剤用ガラス容器試験法に関する欧米薬局方のギャップ解析及び日本薬局方改正に向けた課題調査.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:577-82.

注射剤用ガラス容器に関する規制について国際的な最新の動向を調査し, 欧州薬局方及び米国薬局方との共通点・相違点について整理するとともに, これらとのギャップを埋めるうえでの課題を考察した.

Keywords: 注射剤用ガラス容器, アルカリ溶出試験, 薬局方

安藤大介, 山本栄一, 権英淑^{*1}, 近藤昌夫^{*2}, 岡田直貴^{*2}, 伊豆津健一: マイクロニードル製剤の製造方法及び品質特性の現状と課題.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:347-57.

マイクロニードル製剤の品質確保のために, 有効性・安全性の課題を把握し, 開発段階での指針として参照可能なガイドラインの確立が強く求められている. これらの背景を踏まえ, 著者らは, 産官学連携で, マイクロニードル製剤の品質に係る課題について議論を重ねてきた. 本稿では, 本邦におけるマイクロニードル製剤の臨床使用に向けた研究と開発を促進させることを目的に, マイクロニードル製剤の製造方法及び品質特性に関する知見について概説するとともに, 主に医薬品への応用における課題について考察した.

Keywords: microneedle, manufacturing methods, quality attributes

*1 コスメディ製薬(株)

*2 大阪大学大学院薬学研究科

小出達夫: 新規解析手法を用いた透過ラマン分光法の医薬品品質試験への導入.

PHARM TECH JAPAN. 2021;38:7-11.

ラマン分光法は古くから知られていた分析技術ではあるが, 近年の機器性能の向上, 測定の迅速性から, 医薬品品質評価のための有用な分析手法として注目度が上がっている. 日本薬局方にも第十七改正第二追補より「2.26ラマンスペクトル測定法」が新規収載され, 医薬品の試験に用いることができることは知られているが, 実際に医薬品の品質試験に採用されるケースはまだ多くはない. 最近では医薬品製造において, 経時的に品質を管理する必要がある連続生産の実用化が急速に進んできたことから, 品質に関わる特性をモニターするProcess Analytical Technology (PAT) 及びそれを用いたリアルタイムリリース試験 (RTRT) のためのツールとしてラマン分光法の活用が見込まれている. そこで本稿では, ラマン分光法の中でもリアルタイムモニタリングによる製剤均一性試験などへの適用が検討されている透過法について解説するとともに, これまでに医薬品品質評価にはあまり用いられていなかった解析手法を用いた新しい試みの一部について紹介した.

Keywords: Raman spectroscopy, transmission, process analytical technology

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〈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*: 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

坂本知昭, 志村啓*, 愛甲健二*, 茂原瑞希*: 日本薬局方医薬品の確認試験への適用を目指した遠赤外/テラヘルツ分光法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(第2報)—.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:487-95.

In order to evaluate feasibility of applying terahertz (THz) spectroscopy as an JP identification test, THz spectral distinguishability was examined by using Japanese Pharmacopoeia (JP) levofloxacin (LVFX) tablets and test samples. The characteristic THz absorptions of LVFX hemihydrate, which is the active pharmaceutical ingredient (API), were observed in the THz spectra obtained from JP LVFX tablets (the LVFX content in the tablets is approximately 75 w/w%). Moreover, grouping of JP LVFX tablets depending on their source was successfully achieved by means of principal component analysis (PCA) and examination of the PCA score distribution using second-derivative THz spectra. Distinguishability between LVFX (enantiomer) and OFXN (racemate) using THz spectral analysis were also examined. The PCA Score Distribution clearly distinguished the two compounds. Furthermore, LVFX tablets containing a mixture of LVFX hemihydrate and monohydrate were found by THz spectral analysis, even though only the hemihydrate is the API. 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, qualitative analysis, levofloxacin

* 日立ハイテク

加藤くみ子^{*1}, 八幡志穂^{*1}, 原矢佑樹, 扇田隆司^{*2}, 出水庸介, 斎藤博幸^{*2}, 伊豆津健一: エクソソームを含む細胞外小胞の特性解析に利用されるナノトラッキング解析法.

ファームテクジャパン 2022;38:53-8.

ナノ粒子を用いた医薬品製剤やエクソソームを含む細胞外小胞のサイズおよび粒子個数の分析手法として注目されているナノ粒子トラッキング法について, 原理, 特徴, ならびに測定に影響する因子を論じた.

Keywords: nanoparticle tracking analysis, exosome

^{*1} 北里大学

^{*2} 京都薬科大学

石井明子: バイオ医薬品の品質確保における日本薬局方の役割と展望.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2021;52(6):412-419.

日本薬局方(日局)生物薬品関連の各条には, 生体由来のペプチド, タンパク質医薬品やヘパリン等の多糖類に加え, 遺伝子組換え技術や細胞培養技術等のいわゆるバイオテクノロジーを用いて製造される組換えタンパク質医薬品, すなわちバイオ医薬品各条が収載されている. 本稿では, 第18改正日局に新規収載された参考情報「バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)の品質確保の基本的考え方」を含め, 日局におけるバイオ医薬品関連の最近の動向を紹介した.

Keywords: 日本薬局方, バイオ医薬品, 品質確保

奥平真一^{*1}, 櫻井京子^{*1}, 竹田寛^{*1}, 松田嘉弘^{*1}, 寶田哲仁^{*1}, 近藤耕平^{*1}, 高橋正史^{*1}, 石井隆聖^{*1}, 内田和久^{*2}, 李仁義^{*2}, 和田和洋^{*3}, 小林有己^{*4}, 清水理恵^{*5}, 加藤泰史^{*6}, 倉嶋秀樹^{*7}, 畑山勝浩^{*8}, 應田豊雄^{*9}, 鳥飼祐介^{*10}, 荻谷金弥^{*11}, 塚本次郎^{*12}, 大倉寛也^{*13}, 渡辺直人^{*14}, 村井活史^{*15}, 針金谷尚人^{*7}, 平澤竜太郎^{*1}, 本郷智子^{*14}, 尾山和信^{*16}, 時枝養之^{*17}, 太田康勝^{*18}, 柴田瑞世^{*19}, 篠永英樹^{*20}, 柴陽一郎^{*16}, 清水美明^{*21}, 吉野武^{*10}, 堀内貴之^{*22}, 石川芳光^{*23}, 大江正剛^{*23}, 河崎忠好^{*24}, 柴田寛子, 日向

昌司, 本田真也^{*25}, 山本修一^{*26}, 村上聖^{*27}, 大政健史^{*28}, 石井明子: バイオ医薬品の連続生産に関する Points to Consider.

日本PDA学術誌 *GMPとバリデーション*. 2021;23(1): 13-22. doi: 10.11347/pda.23.13

バイオ医薬品原薬の製造工程は, 目的物質をコードする遺伝子を導入して樹立された組換え細胞を培養して目的物質を生産する培養工程, 及び, 培養上清から不純物を分離して目的物質を得る精製工程からなる. 本稿では, 培養工程, 精製工程, およびその両者において, 連続生産の管理戦略を検討するにあたり, 考慮すべき主要な事項についてまとめた.

Keywords: continuous manufacturing, biotechnological product, control strategy

*1 医薬品医療機器総合機構

*2 神戸大学大学院

*3 (一社) バイオロジクス研究・トレーニングセンター

*4 協和キリン (株)

*5 大塚製薬 (株)

*6 日揮 (株)

*7 日本ポール (株)

*8 スリーエム ジャパン イノベーション (株)

*9 田辺三菱製薬 (株)

*10 中外製薬工業 (株)

*11 (株) 日本点眼薬研究所

*12 日本マイクロバイオファーマ (株)

*13 アステラス製薬 (株)

*14 旭化成メディカル (株)

*15 (一社) 日本血液製剤機構

*16 第一三共 (株)

*17 KMバイオロジクス (株)

*18 Meiji Seikaファルマ (株)

*19 ノバルティスファーマ (株)

*20 大正製薬 (株)

*21 キッセイ薬品工業 (株)

*22 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (株) ちとせ研究所

*23 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 東ソー (株)

*24 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

*25 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 産業技術総合研究所

*26 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 山口大学生命医工学センター

*27 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (株) 日立製作所

*28 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 大阪大学大学

院

矢野恒夫^{*1}, 長谷川功紀^{*2}, 石井明子, 渡部直史^{*3}, 巽光朗^{*4}, 角永悠一^{*5}, 樺山一哉^{*6}, 深瀬浩一^{*6}, 米倉義晴^{*5}, 平林容子, 佐藤達彦^{*1,7}, 藤井博史^{*8}: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (6) — 標的分子・創薬化学の重要性.

ファームテックジャパン. 2021;37(11):95-104.

欧米を中心に, ペプチドなど中分子医薬品や抗体への α 線核種の標識が検討され, 本邦でも動物レベルでのアルファ線核医学治療のための薬剤評価が始まっており, 今後さらに様々な薬剤開発が進むと考えられる. 本稿では, アルファ線核医学治療薬に関連した創薬技術について概説した.

Keywords: 抗体医薬品, 放射線, 核医学治療

*1 大阪大学核物理研究センター

*2 福島県立医科大学

*3 大阪大学大学院 医学系研究科

*4 大阪大学医学部附属病院

*5 大阪大学放射線科学基盤機構

*6 大阪大学大学院理学研究科

*7 日本原子力研究開発機構

*8 国立がん研究センター

橋井則貴: 液体クロマトグラフィー/質量分析による抗体薬物複合体の構造特性解析.

BIO Clinica. 2021;36(6):48-53.

液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS) は, 抗体医薬品の構造特性解析手法として最も使用される手法の一つであり, 近年, 抗体薬物複合体 (ADC) の解析・評価にも利用されている. 本稿では, 平均drug-to-antibody ratio (DAR), 薬物結合部位及び遊離低分子薬物などのADCの重要品質特性となりうる構造特性に焦点を絞り, それらのLC/MS解析手法とその留意点について概説した.

Keywords: 液体クロマトグラフィー/質量分析, 抗体薬物複合体, 重要品質特性

橋井則貴, 石井明子: Multi-attribute methodによる抗体医薬品の構造特性評価.

Drug Delivery System. 2021;36:342-52.

抗体医薬品は, 細胞培養, 精製, 製剤化などの製造工程, および保存条件下でさまざまな修飾を受けることが知られている. 抗体医薬品の品質確保のためには, その変動が有効性・安全性に影響を及ぼす可能性のある構造特性が, あらかじめ規定した限度・範囲・分布内となる

管理戦略を構築することが重要である。抗体医薬品のクロマトグラフィー技術を中心とした構造評価手法は確立されている一方で、複数種類の分析を実施する必要がある、その煩雑さから評価手法の集約と簡略化が議論されている。このような背景の下、multi-attribute method (MAM) と呼ばれる定量的構造評価手法が注目されている。本稿では、抗体医薬品の翻訳後修飾、MAMの概要と課題、およびMAMによる修飾解析の現状について概説した。

Keywords: multi-attribute method, liquid chromatography/mass spectrometry, post-translational modification

柴田寛子：ICH Q14 Analytical QbDの概要と分析法開発。

Pharm Stage. 2021;21(9):1-7.

現在、専門家会議で議論中のICH Q2(R2)/Q14について概説すると共に、分析法開発における「より進んだ手法」への期待と課題を述べた。

Keywords: ICH Q14, analytical QbD, 分析法

多田稔, 石井明子：新型コロナウイルス感染症に対する新しい治療薬, 中和抗体。

現代化学. 2021;609(12):50-53.

新型コロナウイルス感染症に対する治療薬として特例承認され、重症化予防に顕著な効果を発揮している抗体医薬品に焦点をあて、ウイルス感染防御における抗体の働きと新型コロナウイルスに対する抗体の作用機序等について解説した。

Keywords: 新型コロナウイルス感染症, 治療薬, 抗体医薬品

青山道彦：第28回日本免疫毒性学会学術年会 年会賞 Fcγ receptor-dependent internalization and off-target cytotoxicity of antibody-drug conjugate aggregate。

ImmunoTox Letter. 2021;26, 2(52):30-34.

抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) 特有の課題として疎水性の高い低分子化合物の搭載に伴う安定性の低下、凝集性の増加が挙げられる。バイオ医薬品において、タンパク質凝集体は免疫原性の増強につながり得る重要なリスク要因であるが、ADCに関して凝集体の形成がADCのオフターゲット毒性に及ぼす影響は明らかになっていない。本研究では、ADCの凝集が非標的細胞におけるADCの毒性・細胞内移行性に与える影響を評価することで、ADCの凝集は免疫原性のみならず、オフターゲット毒性発現のリスク要因であること、加えてFcγ受容体がADC凝集体のオフターゲット毒

性の発現に重要な役割を果たしていることを明らかとした。

Keywords: 抗体薬物複合体, Fcγ受容体, 凝集体

石井明子：-抗体検査とは- 感染防御に関わる抗体とその検査法の特徴。

学術の動向. 2021;10:44-50.

抗体に関する基礎的な事項、抗体検査の分類と特徴、抗体検査に関して留意すべき事項について概説し、国立医薬品食品衛生研究所が実施した抗体検査キットの一斉性能評価試験の結果も踏まえて、抗体検査に関する今後の課題について考察した。

Keywords: 新型コロナウイルス感染症, 抗体検査, ワクチン

合田幸広, 伊藤美千穂*: 健康食品・保健機能食品・医薬品の品質保証に関する薬学的アプローチ。

薬学雑誌 2021;141:771-772. doi: 10.1248/yakushi.20-00217-F

日本学術会議薬学委員会医療薬学分科会では、広義の医療系薬学には、医療薬学及び臨床薬学だけでなく、健康科学系、薬理学系、薬剤学系、衛生化学系等の各分野も含まれ、これらの分野にもフォーカスして、医療系薬学の教育研究について議論をさらに進めていきたいと考えた。これについて議論を深めるために企画した、日本薬学会第140年会シンポジウムの各演者の講演概要を紹介した。

Keywords: 日本学術会議, 医療系薬学, 品質保証

* 京都大学大学院薬学研究科

内山奈穂子：最近の健康食品に関する規制について - 食薬区分, 指定成分等含有食品など -。

FFIジャーナル 2021;226:316-322.

Regulations of health food relate to the Food Sanitation Act and the Pharmaceutical and Medical Devices Act. As a starting point, raw materials such as ingredients present in health food that humans ingest orally need to be assessed as pharmaceuticals or non-pharmaceuticals. After the assessment, they are listed as raw materials exclusively used as pharmaceuticals or non-pharmaceuticals. In April 2015, "Foods with Functional Claims (FFCs)" system, based on advance notifications from manufacturers, was launched as a new category of health food. Before the submission of FFCs, it is necessary to confirm that they are not exclusively used as pharmaceuticals. Recently, the

Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) amended the Enforcement Regulation of the Food Sanitation Act, and reporting health damage incidents caused by the intake of food containing “designated ingredients that calls for special attention” (designated ingredients, etc.) became obligatory. In June 2020, Forskohlii (*Coleus forskohlii* (Willd.) Briq.), Greater celandine (*Chelidonium majus* L. var. *asiaticum* (H.Hara) Ohwi), White Kwao Keur (*Pueraria candollei* Wall. ex Benth var. *mirifica* (Airy Shaw and Suvat.) Niyomdham) and Black cohosh (*Actaea racemosa* L.) were stipulated as “designated ingredients by MHLW. Additionally, “controlled ingredients” are set to verify that the designated ingredients, contained in raw materials, products, and partly finished products, conform to the standards appropriate for manufacturing and quality control.

Therefore, current status of regulations that relate to health food, that is, the borderline of pharmaceuticals to non-pharmaceuticals, FFCs, and designated ingredients with actual cases, are described in this report.

Keywords: 指定成分, 機能性表示食品, 食薬区分

袴塚高志: 日本薬局方 UPDATE 第十八改正 内容解説 生薬関連の改正のポイント.

PHARM TECH JAPAN 2022;38:35-40.

令和3年6月7日に公布, 同日施行された第18改正日本薬局方 (厚生労働省告示第220号) (18局) は大改正にあたり, 全2033品目が収載されている. 生薬関連分野では327品目が収載され, 2品目の漢方処方エキスが新規収載であり, 75品目の既収載各条が改正された. 本稿では, 18局における生薬関連分野の主な改正項目の内容について説明した.

袴塚高志: 多成分系医薬品の剤形変更申請の手続きに関するガイドラインについて.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:22-24.

2021年7月19日, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡として「医療用漢方製剤において剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性評価に関する基本的考え方」(考え方)が発出された. 本考え方は, 医療用漢方製剤の承認を既に持っているメーカーが, 自社の既承認の製剤について, 同一のエキスから製造する別剤形の製剤を承認申請する際に必要となる生物学的同等性評価の指針を示したものであり, 適用される

範囲は狭い. しかし, 本考え方の発出は, 様々な申請区分での医療用漢方製剤の新薬開発へと展開する端緒を開いたものであり, その波及する範囲は極めて広い. 本稿では, 本考え方の発出に至る経緯とその内容について解説した.

佐藤陽治: 細胞加工製品の遺伝的不安定性評価.

PHARM STAGE. 2021;20:1-2.

細胞加工製品の腫瘍形成リスクの潜在的ハザードとしての遺伝的不安定性 (ゲノム不安定性) の評価の現状と今後の方向性について概説した.

Keywords: 細胞加工製品, 遺伝的不安定性

三浦巧, 佐藤陽治: ヒト細胞加工製品の品質管理の今とこれから.

PHARM STAGE. 2022;21:1-3.

ヒト細胞加工製品の製造を効率的に進めるために求められる品質管理・製造管理並びに品質ライフサイクルに関する考慮すべき取り組みについて解説した.

Keywords: 再生医療等製品, GCTP省令, 同等性/同質性

安田智: 細胞加工製品の品質・安全性に関するレギュラトリーサイエンスの動向.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:233-238.

厚生労働省ガイドライン「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験, 造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関する留意点」, AMED研究開発課題「細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価に関する官民共同研究」及び「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)」について解説した.

Keywords: 細胞加工製品, 造腫瘍性関連試験, ミニマム・コンセンサス・パッケージ

佐藤陽治: 再生医療等製品及び再生医療等の臨床データ登録システム (NRMD) の整備と運用.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2021;52:325-332.

NRMDは, 再生医療等製品の市販後使用成績調査のデータ登録および再生医療等の臨床成績データの蓄積を目的として, 日本再生医療学会が構築・運用を行っている. NRMDが構築されるに至った背景やその運用の展望等について解説した.

Keywords: 再生医療等製品, 臨床データ登録システム,

リアルワールドデータ

遊佐敬介^{*1}, 苑宇哲^{*1}, 増見恭子^{*1}, 河野健, 平井孝昌, 中村奈央^{*2}, 石井明子, 佐藤陽治, 内田和久^{*1}: 現行ウイルス試験法の再評価: *in vitro*試験/*in vivo*試験.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2021;52:557-564.

Viral testing is needed for medicinal products which are manufactured using raw materials of biological origin for safety. The International Conference on Harmonization (ICH) Q5A Guideline, Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human Origin or Animal Origin includes *in vitro* and *in vivo* tests as the conventional viral tests since 1999. ICH Q5A is currently undergoing revision for flexible and effective application of viral tests, including new technologies for detecting viruses. Under these circumstances, re-evaluation of *in vitro* and *in vivo* tests is crucial for the consideration of the novel framework of virus testing. This study focuses on comparative studies of *in vitro* and *in vivo* tests.

Keywords: virus test, retrovirus test, ICH Q5A

^{*1} 神戸大学大学院科学技術イノベーション研究所

^{*2} 大日本住友製薬 (株) プロセス研究所

Kamiyama Y^{*1}, Naritomi Y^{*1}, Moriya Y^{*2}, Yamamoto S^{*2}, Kitahashi T^{*3}, Maekawa T^{*3}, Yahata M^{*4}, Hanada T^{*5}, Uchiyama A^{*6}, Noumaru A^{*7}, Koga Y^{*7}, Higuchi T^{*8}, Ito M^{*9}, Komatsu H^{*10}, Miyoshi S^{*1}, Kimura S^{*1}, Umeda N^{*1}, Fujita E^{*1}, Tanaka N^{*11}, Sugita T^{*2}, Takayama S^{*12}, Kurogi A^{*13}, Yasuda S, Sato Y: Biodistribution studies for cell therapy products: Current status and issues. *Regen Ther.* 2021;18:202-216. doi: 10.1016/j.reth.2021.06.005.

Information on the biodistribution (BD) of cell therapy products (CTPs) is essential for prediction and assessment of their efficacy and toxicity profiles in non-clinical and clinical studies. To conduct BD studies, it is necessary to understand regulatory requirements, implementation status, and analytical methods. This review aimed at surveying international and Japanese trends concerning the BD study for CTPs and the following subjects were investigated, which were considered particularly important: 1) comparison

of guidelines to understand the regulatory status of BD studies in a global setting; 2) case studies of the BD study using databases to understand its current status in cell therapy; 3) case studies on quantitative polymerase chain reaction (qPCR) used primarily in non-clinical BD studies for CTPs; and 4) survey of imaging methods used for non-clinical and clinical BD studies. The results in this review will be a useful resource for implementing BD studies.

Keywords: biodistribution, cell therapy product, imaging

^{*1} Astellas Pharma Inc.

^{*2} Takeda Pharmaceutical Company Limited

^{*3} FUJIFILM Corp.

^{*4} Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

^{*5} Daiichi Sankyo. Co., Ltd.

^{*6} Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

^{*7} LSIM Safety Institute Corporation

^{*8} Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.

^{*9} BoZo Research Center Inc.

^{*10} CMIC Pharma Science Co., Ltd.

^{*11} Terumo Corporation

^{*12} Asahi Kasei Corporation

^{*13} ROHTO Pharmaceutical Co., Ltd.

Tsukumo Y, Tsuji G, Yokoo H, Shibata N, Ohoka N, Demizu Y, Naito M*: Protocols for Synthesis of SNIPERs and the Methods to Evaluate the Anticancer Effects.

Methods Mol Biol. 2021;2365:331-347. doi: 10.1007/978-1-0716-1665-9_18

Inducing degradation of undruggable target proteins by the use of chimeric small molecules, represented by proteolysis-targeting chimeras, is a promising strategy for drug development. We developed a series of chimeric molecules, termed “specific and nongenetic inhibitor of apoptosis protein (IAP)-dependent protein erasers” (SNIPERs) that recruit IAP ubiquitin ligases to induce degradation of target proteins. SNIPERs also induce degradation of some IAPs, including cIAP1 and XIAP, which are antiapoptotic proteins that are overexpressed in many cancers. Such protein degraders have unique properties that could be especially useful in cancer therapy. This chapter describes (1) the design and synthesis of SNIPER compounds, (2) the methods used for the detection

of target protein degradation and ubiquitylation, and (3) the protocol to evaluate the antitumor activity of SNIPER.

Keywords: cancer, degradation, SNIPER

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}:
薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 追補-5 酵素阻害薬を定義する共通のステム「-stat (-)」.

PHARM TECH JAPAN 2021;37:787-93.

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. 本稿では, 酵素阻害薬を定義する共通のステムである「-stat (-)」を用いた医薬品の一般名と開発・承認状況を紹介した.

Keywords: INN, stem, 酵素阻害薬

*¹ 名古屋市立大学

*² 北里大学薬学部

*³ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

宮田直樹^{*1}, 頭金正博^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 追補-6 特集: COVID-19治療薬-1.

PHARM TECH JAPAN 2021;37:1371-76.

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. 本稿では, COVID-19特集号として, COVID-19治療用に開発されている化学薬品のうち, 抗ウイルス薬, タンパク質分解酵素阻害薬, 抗寄生虫薬, 副腎皮質ステロイド薬に用いられるステムと開発中の医薬品の一般名, 作用機序, 開発・承認状況等について紹介した.

Keywords: INN, stem, COVID-19

*¹ 名古屋市立大学

*² 北里大学薬学部

*³ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}:
薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 追補-7 特集: COVID-19治療薬-2.

PHARM TECH JAPAN 2021;37:1569-74.

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. 本稿では, COVID-19特集号の2回目として, COVID-19治療用に開発されている化学薬品のうち, チロシンキナーゼ阻害薬, Toll様受容体拮抗薬, 血管拡張薬, 抗凝固薬, そのほかの化学薬品に用いられるステムと開発中の医薬品の一般名, 作用機序, 開発・承認状況等について紹介した.

Keywords: INN, stem, COVID-19

*¹ 名古屋市立大学大学院薬学研究科

*² 北里大学薬学部

*³ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

井上貴雄, 田原英俊*: 核酸医薬品.

JAMTTC News Letter 2021;25:54-9.

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が注目されている. 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会では「Knockdown the Targets」が可能な次世代型がん分子標的薬という切り口で, タンパク質分解薬とともに核酸医薬がメインピックに取り上げられた. ノックダウン型の核酸医薬としては, Gapmer型アンチセンス, siRNAならびにマイクロRNA (miRNA) の3つの種類があるが, 本シンポジウム「核酸医薬品」では, この3つのモダリティについて, 国内の選りすぐりの技術/シーズを集約し, 一挙に御紹介頂いた. 本稿では, シンポジウムにおける各演者の講演の概要を整理した.

Keywords: 次世代型がん分子標的薬, 核酸医薬, ノックダウン

* 広島大学大学院医系科学研究科

大岡伸通, 井上貴雄: mRNA医薬の開発動向.

PHARM STAGE 2021;21:1-6.

セントラルドクマにおける“伝令役”であるメッセンジャーRNA (mRNA) を疾患の治療や感染の予防に利用するmRNA医薬が新たなモダリティとして注目を集めている. 特に最近では, 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するmRNAワクチンが大きな成果を挙げ, その有効性と安全性が実証されつつある. mRNA医薬は目的とするタンパク質の遺伝子配列さえ分かれば, 迅速かつ簡便に設計・製造できる点が魅力であり, 実際にCOVID-19のmRNAワクチンについては, 新型コロナウイルスのゲノム配列が公開されてからわずか1ヶ月半で治験用ワクチンが完成し, 1年以内という前例のないスピードで実用化された. 本稿ではmRNA医薬の基礎やその開発動向を概説した.

Keywords: mRNA医薬, mRNAワクチン, 開発動向

内田恵理子, 川崎ナナ^{*1}, 田辺光男^{*2}, 宮田直樹^{*3}, :
薬の名前 ステムを知られば薬がわかる 追補-8 特
集: COVID-19治療薬-3 バイオ医薬品及び予防用
ワクチン.

PHARM TECH JAPAN 2021;37:2133-40.

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. 本稿では, COVID-19特集号の3回目と
して, COVID-19治療用に開発されているバイオ医薬品
とCOVID-19予防用ワクチンに用いられるステムと開発
中の医薬品及びワクチンの一般名, 作用機序, 開発・承
認状況等について紹介した.

Keywords: INN, stem, COVID-19

^{*1} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

井上貴雄, 佐々木澄美: 新型コロナウイルスワクチン
- 広がるモダリティ.

学術の動向 2021;26:31-37.

近年, 医療分野において, 「モダリティ」という言葉
が広く使われるようになっており, 健康・医療戦略 (第
二期) においても, 「モダリティ」がひとつのキーワ
ードとして用いられている. モダリティとは「医薬品を構
成成分, 製造法, 分子量, 作用機序などの観点から分類
した種別」を指し, 治療薬の分野においては, 低分子医
薬, 抗体医薬に続き, 核酸医薬, 遺伝子治療用製品など
の新たなモダリティが医療現場で用いられるようになって
いる. 一方, ワクチンの領域においても, 新型コロナ
ウイルスワクチンの開発を契機に, ウイルスベクターワ
クチンやmRNAワクチンなどの新しいモダリティが注
目を集め, その有用性が実証されつつある. 本稿では,
治療薬ならびに予防薬 (ワクチン) として用いられて
いるモダリティを紹介しながら, 新しい仕組みで働く医薬
品が実用化されつつある現状を概説した.

Keywords: モダリティ, 新型コロナウイルス, mRNA

吉田徳幸, 井上貴雄: 国内における核酸医薬の規制整
備の現状.

実験医学 2021;39:170-77.

近年, 難治性疾患や遺伝性疾患に対する新しいモダ
リティとして核酸医薬が注目を集めている. 国内では核酸
医薬の規制整備に向けた議論がこの10年近く続けられて
おり, 核酸医薬の特徴を踏まえた品質評価ならびに安全
性評価に関する考慮事項が整理され, 文書として発出さ
れている. また, 近年では, 核酸医薬の薬物動態評価や

mRNA医薬の品質・安全性評価に関する考慮事項も議
論されている. 本稿では, 規制の観点から重要と考えら
れる核酸医薬に特有の性質を概説した上で, これまで公
表されている核酸医薬の規制に関連する文書を紹介し
た.

Keywords: 核酸医薬, 規制, 文書

井上貴雄: 「RNA」を制御するモダリティの開発動向.
MEDCHEM NEWS 2021;31:175-79.

近年, アンチセンスやsiRNAに代表される核酸医薬の
臨床開発/実用化が急速に進んでおり, これまで治療
に乏しかった遺伝子性疾患や難治性疾患に対する新たな
モダリティとして注目を集めている. また, COVID-19
のワクチン開発を契機に, 一般にはほとんど認知され
ていなかった「mRNA」の医療応用が脚光を浴びること
となり, 次世代のモダリティとして認知されつつある.
これらの医薬品はRNAのレベルで生体を制御する
という共通点があり, 総じて高い薬効が得られているこ
とからも, 注目度の高い領域となっている. 本稿では,
RNAのレベルで生体を制御するモダリティの全体像を
俯瞰し, それぞれの開発動向や特徴を整理した.

Keywords: RNA, mRNA, 核酸医薬

内田恵理子: 日本と海外規制の違い, カルタヘナ法に
ついて- 遺伝子治療にかかるカルタヘナ法規制-.

薬理と治療 2021;49:1803-6.

遺伝子治療に用いられるウイルスベクターや腫瘍溶解
性ウイルスは, カルタヘナ法が規制する「遺伝子組換え
生物等」に該当し, 患者への投与はカルタヘナ法第一種
使用等の規制がかかる. 本稿では, 遺伝子治療の治験の
実施に際して治験コーディネーターが知っておくべきカ
ルタヘナ法の基本と海外規制との違い, カルタヘナ法の
規制緩和の動向, 医療機関での第一種使用規程への対応
で考慮すべき点等について概説した.

Keywords: 遺伝子治療, カルタヘナ法, ウイルスベ
クター

山下拓真, 山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: アデノ
随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた遺伝子治療
- 免疫反応が有効性・安全性に及ぼす影響

PHARM TECH JAPAN 2021;37:2645-51.

AAVベクターは比較的安全性が高く, 長期にわた
って目的遺伝子を発現しうる有用な遺伝子治療用ベク
ターであると考えられている. しかしながら, 近年, AAV
ベクターを全身性に高用量で投与した際に, 免疫反応に
起因すると考えられる有害事象が発現する場合があるこ
とが明らかになってきている. 現時点ではその詳細な機

構は明らかではないが、AAVベクターを用いた遺伝子治療の有効性および安全性を確保するためには、AAVベクターの投与に伴う免疫反応について理解することが重要と考えられる。以上の背景から、本稿ではAAVベクターに対する免疫応答について、現時点で報告されている知見を調査し、体系的な整理を試みた。

Keywords: 遺伝子治療, AAVベクター, 免疫反応

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}:
薬の名前 ステムを知らば薬がわかる 追補-9 酵素阻害薬を定義するステム「-stat (-)», 「-costat」, 「-daxistat」, 「-folastat」, 「-glenastat」.

PHARM TECH JAPAN 2021;37:2677-85.

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。本稿では、追補5の続きとして、酵素阻害薬を定義する共通のステム「-stat (-)」の続きと「-stat」から派生して最近定義された特定の酵素を阻害する医薬品を定義する「-costat」, 「-daxistat」, 「-folastat」, 「-glenastat」, およびこれらのステムが用いられた医薬品の一般名, 作用機序, 開発・承認状況等について紹介した。

Keywords: INN, stem, 酵素阻害薬

*1 名古屋市立大学大学院薬学研究科

*2 北里大学薬学部

*3 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

井上貴雄: 注目を集める新しい薬: 核酸医薬.

JVPA DIGEST 2022;73:1-17.

アンチセンス医薬やsiRNA医薬に代表される核酸医薬は、タンパク質を標的とする従来の低分子医薬や抗体医薬とは異なり、RNAのレベルで生体を制御できる点が大きな特色であり、この数年で急速に実用化が進んでいる。対象疾患としては、治療法に乏しい難治性疾患や遺伝性疾患に対する核酸医薬の開発が中心であるが、近年では高コレステロール血症等の脂質代謝異常やがんなど、対象患者の多い病態に対する核酸医薬の臨床開発も進んでいる。本稿では、核酸医薬の定義, 分類, 基本的性質, 作用機序等を解説するとともに、その実用化例を紹介した。

Keywords: 核酸医薬, アンチセンス医薬, siRNA医薬

大岡伸通, 井上貴雄: 感染症予防用mRNAワクチンの開発動向.

薬剤学 2022;82:71-8.

近年, mRNA医薬がアンメットメディカルニーズを

満たす新たな医薬品として注目されている。mRNA医薬は、核酸成分を安定的に目的組織の細胞内に到達させる必要があるため、送達技術の開発/革新が長年の課題であった。2018年になり、siRNAを包含する脂質ナノ粒子製剤である「オンパットロ (アルナイラム社)」が世界初のsiRNA医薬として承認された。その後、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発において、mRNAを包含する脂質ナノ粒子製剤である「コミナティ (ファイザー社)」ならびに「スパイクバックス (モデルナ社)」が特例承認されるに至り、一般にも広く知られることとなった。本稿では、今後、脂質ナノ粒子製剤の臨床開発/実用化を牽引すると考えられるmRNA医薬について、その特徴や開発動向を概説した。

Keywords: mRNA医薬, 脂質ナノ粒子, 開発動向

山本武範, 内田恵理子, 山下拓真, 井上貴雄: 遺伝子治療用製品・遺伝子導入/改変細胞製品の品質・安全性に関する海外規制動向

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:72-84.

遺伝子治療は、ヒトへの遺伝子の導入やヒト遺伝子の改変により疾病を治療する先端医療であり、ウイルスベクターやプラスミドベクター等により遺伝子を直接体内に投与する*in vivo*遺伝子治療と、遺伝子を導入あるいは改変した細胞をヒトに投与する*ex vivo*遺伝子治療に分類される。欧米では、これらの遺伝子治療に用いる製品の品質・安全性の確保や開発促進を目的として、ガイダンスやリフレクションペーパーが数多く発出されている。本稿では、遺伝子治療製品に関する規制の国際動向を俯瞰するため、近年、欧米で発出されたガイダンスを中心に概説した。

Keywords: 遺伝子治療, 品質安全性, 海外規制動向

Ohoka N, Yokoo H, Okuhira K^{*1}, Demizu Y, Naito M^{*2}: Molecular design, synthesis and evaluation of SNIPER(ER) that induces targeted protein degradation of ER α .

Methods in Molecular Biology. 2022;2418:363-82. doi: 10.1007/978-1-0716-1920-9_20

Manipulation of protein stability using small molecules has a great potential for both basic research and clinical therapy. Based on our protein knockdown technology, we developed chimeric degrader molecules SNIPER(ER)s that target the estrogen receptor alpha (ER α) for degradation via the ubiquitin-proteasome system. This chapter describes the design and synthesis of SNIPER(ER) compounds and methods for

the evaluation of their activity in cellular systems and in a tumor xenograft model.

Keywords: antitumor activity, cell death, estrogen receptor

*¹ Osaka University of Pharmaceutical Sciences

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

野村祐介, 宮島敦子, 植松美幸, 靄島由二. 再生部品の洗浄工程における清浄性評価の留意点.

レギュラトリーサイエンス学会誌. 11(3):195-204, 2021.

単回使用医療機器 (Single-use device : SUD) の再製造は, 医療機関で使用されたSUDを製造販売業者の責任において適切に収集し, 分解, 洗浄, 部品交換, 再組立て, 滅菌等の必要な処理を行い, 原型医療機器と同等の品質, 有効性及び安全性をもったSUDとして再使用できるようにすることである. 厚生労働省は平成29年7月31日付でSUDの再製造に関する新たな仕組みの創設を発表し, 法整備に関する通知を発出した. 再製造SUDに求められる清浄度の水準は, 該当する原型医療機器の水準と同等であることが求められる. しかしながら, 再製造SUDの清浄性評価に関する公的基準が国内外ともに整備されていなかったことから, 再使用可能な医療機器を対象とした既存のガイドラインを参考として検討することとされている. 本稿では, 再使用可能な医療機器の清浄性評価に関する国内外の規格の動向, 並びに主要な清浄性評価マーカである残留蛋白質及び残留エンドトキシンの評価法について概説する.

Keywords: residual protein, residual endotoxin, cleanliness evaluation

野村祐介, 加藤玲子, 宮島敦子, 中岡竜介, 靄島由二. 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, 39(1):34-39, 2021.

生体に適用する医療機器については, 生物学的安全性 (生安性) 評価が要求される. 医療機器の生安性評価に関する国際標準は, 主にInternational Organization for standardization/ technical committee (ISO/TC) 194においてISO 10993シリーズとして作成されており, その内容は国内規制にも取り込まれている. 生安性評価の基本的考え方を取りまとめた国際標準であるISO 10993-1が2018年8月に改訂されたことを受け, 我が国の医療機器の認証及び承認における生安性評価のガイダンスとして, 本年1月6日に「医療機器の製造販売承認等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正に

ついて」(薬生機審発0106第1号)が発出された. リスクマネジメント手法をベースとした生安性評価体系に大きな変更はないが, 本改正により, 評価対象機器の物理学的及び化学的情報収集が必須であることが明示され, 考慮すべきエンドポイントが再整備された. 同時に, 別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」に記載された各試験法もISO 10993シリーズの最新情報が反映された内容となった. 本稿では, 同改正に関連した「生物学的安全性評価の必要性」, 「国際標準と国内ガイダンス」及び「ISO 10993シリーズの主な変更点」について概説する.

Keywords: 医療機器, 国際標準, 評価法

岡本吉弘, 迫田秀行, 靄島由二: 企業が悩む医療機器規制対応: 医療機器プログラムを中心に.

医療機器学 2021;90:297-302.

近年, AIやIoT技術を活用した診断や治療用の様々な医療機器プログラムの開発が進められている. プログラム単体のみならず, 様々な生体センサ等と組み合わせて使用する医療機器プログラムの開発研究も進んでいるが, 製造販売業者にとっては, 新たな分野への薬事対応が難しい事例が数多く存在することも容易に推察される. しかしながら, 医療機器の早期実用化については, 対応が必要な薬事規制を十分理解した上で, 開発方針等を決定することが重要な要素の一つとなる.

本稿では, 厚生労働省が推進する次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の一環として設立された「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する調査研究班」の活動概要⁴⁾, 医療機器該当性の判断, 並びに2020年9月の薬機法改正により導入された変更計画確認手続制度 (IDATEN, Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice) 等, 開発研究が活発に進められている医療機器プログラムに関する薬事規制の最新動向について概説する.

Keywords: 医療機器, プログラム, 規制

五十嵐良明: 上水試験方法2020年度版の発刊にあたって

日本水道協会雑誌 2021;90(4):1.

水質検査の歴史と10年ぶりに改訂・発行された「上水試験方法」への期待を述べた.

Keywords: 水質検査, 上水, 試験方法

小林憲弘: 水質事故迅速モニタリング手法の開発環境と測定技術 2021;48(4):5-13.

水道水源における油類, 有機物, 農薬, 界面活性剤等による水質汚染事故の被害は年々, 増加以降にあること

が報告されており、ここ数年は年間100件を超過している。水質汚染事故の発生時には、即座に原因物質を特定するとともに、濃度を把握することが必要となる。汚染物質が水質基準を超過するおそれがある場合には、速やかに取水停止等の措置が必要となるためである。水質汚染事故発生時には、告示法や通知法より精度は劣っても迅速にデータが得られる分析法の方が有用である。著者らは、水質汚染事故時の迅速モニタリング手法として、簡易分析法とスクリーニング分析法の2種類の分析法の検討を行なっている。本稿では、水質事故時の迅速モニタリング手法の開発に関する研究の取り組みについて記載した。

Keywords：水質事故，簡易分析，スクリーニング分析

小林憲弘：水道水質検査で使用できる標準物質計測と制御 2021;60(8):595-8.

水道水の安全性を確保するため、水道法に基づく水質基準に関する省令により水道水質基準が定められている。水道水は、水質基準に適合するものでなければならず、水道法により水道事業者等に検査の義務が課されているが、水質基準の適合判定には厚生労働省より告示されている検査方法（告示法）を用いる必要がある。告示法では、検査に使用する標準原液等の調製方法が規定されており、従来、これらは検査機関が自己調製することとなっていた。しかし、近年、JCSS（計量法に基づく日本の校正事業者登録制度）等の計量トレーサビリティが確保された市販の標準原液等の開発および普及が進んだことに伴い、水質検査をより迅速に精度よく行うことを目的として、2015年に告示法に計量トレーサビリティが確保された市販の標準原液の使用を認める総則が追加された。現在の水道水質検査では、計量トレーサビリティが確保された市販標準原液等の使用が急速に拡大している。本稿では、告示法において使用が認められている市販標準原液等の種類と、これらを使用する場合の注意点等について解説した。

Keywords：水質基準，水質検査，標準物質

河上強志：家庭用品中の有害物質規制並びに繊維製品による健康被害事例
繊維学雑誌 2022;78:62-6.

有害物質含有家庭用品規制法のアゾ化合物規制の設定経緯を中心に家庭用品の安全性確保のための行政的取り組みを紹介すると共に、繊維製品について実際の健康被害事例について概説した。有害物質含有家庭用品規制法第三条の事業者の責務にあるように、家庭用品を輸入・製造する業者は安全な家庭用品を消費者に届けるために、製品中に使用している化学物質の有効性だけでなく安全

性に関する情報も十分に収集する必要がある。特に、繊維製品の場合には日常的な使用を想定し、皮膚障害の恐れのある化学物質の使用を避けたり、そうした化学物質を使用したとしても製品から溶出して消費者の皮膚に曝露されないようにしたりする製品設計が求められる。

Keywords：繊維製品，健康被害，家庭用品規制法

三木真之介*¹，大原万里英*¹，坂井隆敏，豊福肇*²：
FAO/WHO合同食品規格計画 第25回食品残留動物用医薬品部会（CCRVDVF）。

食品衛生研究 2022;72(2):41-54.

2021年7月12日から16日までと20日に、バーチャル形式で第25回コーデックス食品残留動物用医薬品部会（CCRVDVF）が開催された。今回合会では、次の最大残留基準値（MRL）案をステップ8または5/8として最終採択することを第44回コーデックス総会（CAC）に諮ることに合意した。「はちみつ中のフルメトリンのMRL設定を不要とする案、ジフルベンズロン（サケの皮付き筋肉（通常の組織比率））のMRL案、ハルキノール（豚の筋肉、脂肪付き皮膚、肝臓及び腎臓）のMRL案」、イベルメクチン（豚、羊および山羊の筋肉、脂肪、肝臓および腎臓）のMRL案について、ステップ5での予備採択を第44回CACに諮ることに合意した。ジルパテロール塩酸塩のMRL案については、基準値設定のプロセスを進めることにコンセンサスが得られず、ステップ4に留め置き、第81回執行委員会（CCEXEC）に対し、クリティカルレビューの枠組みの中で、議論を前に進めるための助言を提供すること、およびコーデックスのステッププロセスを進める道筋に関するCACの決定を報告するよう求めた。また、1つ以上の種へのMRLの外挿に関する討議文書は、CCRVDVFによって適用されるリスクアナリシスの原則に追加されることになった。その他、動物由来可食臓器の定義の調和、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）と各国間の並行評価等の議題について議論した。

Keywords：コーデックス，食品残留動物用医薬品部会

*¹ 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課

*² 山口大学共同獣医学部

山崎由貴：質量分析を活用した次世代ハイスループットスクリーニング法。

ファルマシア, 2021;57(12):1135. doi: https://doi.org/10.14894/faruawpsj.57.12_1135

創薬研究において、ハイスループットスクリーニング（HTS）の多くは蛍光・発光法や放射性物質を利用したバイオケミカルアッセイであり、評価系に依存した偽陽

性・偽陰性が大きな課題となっている。この解決策として、近年、質量分析を用いたHTSが注目されている。本稿では、赤外マトリックス支援レーザー脱離エレクトロスプレーイオン化質量分析を用いて確立されたラベルフリー／クロマトグラフィーフリーなHTS法について取り上げ、その利点等を概説した。

Keywords：質量分析，ハイスループットスクリーニング，赤外マトリックス支援レーザー脱離エレクトロスプレーイオン化

山崎由貴，志田（齊藤）静夏：食品中の残留農薬分析における凍結粉碎法の特徴とその有用性。

食品衛生学雑誌，2021;62(4):91-95.

近年、食品中の残留農薬分析における試料調製法として、『凍結粉碎法』が注目されている。凍結粉碎法による試料調製は常温磨砕法に対して様々な利点を有し、より精確な分析結果を得るにあたって有用であると考えられている。本稿では、食品中の残留農薬分析において用いられている凍結粉碎法の種類とその有用性について概説するとともに、凍結粉碎の実施にあたって重要となる各種条件や、凍結粉碎に伴う試料の吸湿の影響等について概説した。

Keywords：残留農薬，凍結粉碎，試料調製

多田敦子，建部千絵，久保田浩樹：食品中の食品添加物分析法の令和3年の改正について－改正の概要－。

食品衛生研究 2021;71:7-12.

『「食品中の食品添加物分析法」の改正について（令和3年6月24日付け薬生食基発0624第1号・薬生食監発0624第1号厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長・食品監視安全課長通知。）』により、新規分析法の設定、分析法の改正が行われた。令和3年の改正の経緯や概要等について解説した。

Keywords：食品添加物，食品中の食品添加物分析法

六鹿元雄：器具・容器包装のポジティブリスト制度の概要と課題。

月間フードケミカル 2021;438:96-97.

平成30（2018）年に食品衛生法等の一部改正に関する法律が公布され、食品用器具・容器包装の安全性や規制に関する国際整合性を確保するため、食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度が導入された（2020年6月1日より施行）。食品事業者が本制度に取り組む際の留意点や、法制度の円滑な運用に向けた今後の課題などを解説した。

Keywords：食品用器具・容器包装，ポジティブリスト制度

朝倉宏：Providenceia alcalifaciensの細菌学的性状、疫学ならびに試験法について。

食品衛生研究 2021;71:15-21.

時として食中毒を引き起こすProvidenceia alcalifaciensの細菌学的性状、同食中毒の疫学、ならびに同菌を検出するための試験法を概説した。

Keywords：Providenceia alcalifaciens，試験法，疫学

朝倉宏：鶏肉等におけるカンピロバクター汚染低減対策とその有効性評価について。

食の安全と微生物検査 2021;11:19-38.

鶏肉等におけるカンピロバクター汚染低減に有効と考えられる対策並びに有効性を評価するために求められる試験法について解説した。

Keywords：カンピロバクター，食品安全，鶏肉

朝倉宏：食肉・食鳥肉製品のハザードとその管理。

保健医療科学 2021;70:100-6. doi: 10.20683/jniph.70.2_100

食品衛生法の一部を改正する法律が公布され、我が国の食品等事業者についてはHACCPに基づく、或いはHACCPの考え方を取り入れた衛生管理を行うことが令和3年6月以降求められることとなった。このうち、食肉・食鳥肉製品の製造を担う、と畜場及び大規模食鳥処理場では、HACCPに基づく衛生管理（いわゆるCodex HACCPの日本版）が求められ、各業界団体はその実施に先立ち、衛生管理の手引書を作成するとともにその普及啓発に当たっているところである。また、事業者の対応に連動して、HACCPに基づく衛生管理の実施にあたっては、自治体等が行う外部検証も求められており、その中ではと畜場法や食鳥検査法で示される施設設備基準等のほか、微生物試験による衛生状況の確認も評価項目とした形で通知が出されている。本稿では、食肉・食鳥肉製品に関わる主な危害要因を概説すると共に、これらの管理方法について紹介する。

Keywords：と畜・食鳥処理場，HACCP，微生物ハザード

朝倉宏：カンピロバクターによる食中毒。

臨床検査 2022;66:32-9.

カンピロバクターによる食中毒の発生状況や食中毒事例の特徴などを踏まえながら、検査における同定の要点や疫学的に重要と思われるポイントを解説した。

Keywords：カンピロバクター，臨床検査

佐々木貴正：食鳥処理場における鶏肉のカンピロバクターおよびサルモネラ汚染。

鶏卵肉情報 2021;51:26-9.

カンピロバクター保有鶏群及びサルモネラ保有鶏群が食鳥処理場に出荷された場合、鶏肉がどの程度これらの菌に汚染されるのかについて解説した。

Keywords：カンピロバクター，サルモネラ，食鳥処理場

佐々木貴正：食鳥処理場における鶏肉のカンピロバクターおよびサルモネラ汚染。

月刊HACCP 2021;27:20-3.

鶏肉のカンピロバクター及びサルモネラ汚染と食鳥処理工程との関連性について解説した。

Keywords：カンピロバクター，サルモネラ，食鳥処理場

矢口和彦^{*1}，有吉理佳子^{*2}，中村賢司^{*3}，斉藤恵子^{*4}，佐々木貴正，鈴木義久^{*5}：養鶏産業における抗菌性物質代替法。

鶏病研究会報 2021;57:145-53.

畜水産分野で使用される抗菌性物質によって選択される薬剤耐性菌が人医療上の問題となっていることから、抗菌性物質使用の代わりとなる飼養管理法及び代替物質について、論文情報及び臨床現場からの情報を基に解説した。

Keywords：抗菌性物質，薬剤耐性，鶏

*1 (株) 微生物化学研究所

*2 明治アニマルヘルス (株)

*3 日本ホワイトファーム (株)

*4 コーキン化学 (株)

*5 元三重県中央家畜保健衛生所

大城直雅：水産食品のハザードとその管理。

保健医療科学 2021;70:116-22. doi: 10.20683/jniph.70.2_116

日本では古くから海産物を食用として活用し、刺身や鮓などの生食は代表的な日本食文化として世界的に広く知れ渡っている。そのため腸炎ビブリオの制御は食中毒予防のための重要な課題であった。1996年には292件の食中毒事件が報告されていたが、リスク評価、リスク管理の成果により、2018年には22件にまで減少した。近年はサバやサンマなどの生食に起因する *Anisakis* 属寄生虫による食中毒が大幅に増加している。フグ毒による食中毒は、事件数自体は多くないものの毎年発生し、致死事例も毎年のように報告されている。亜熱帯の沖縄や奄美地方では熱帯性の魚類によるシガテラが毎年発生している。さらに、海産魚類摂食後に横紋筋融解症を発症する食中毒についてはパリトキシン様毒によるものとされて

いるが、原因物質の特定には至っていない。本稿では水産食品による食中毒の発生状況の推移および代表的な海産生物毒について解説する。

Keywords：水産食品，食中毒，マリンバイオトキシン

岡田由美子：乳・乳製品の微生物ハザードとその管理状況の評価のための指標菌及び試験法。

保健医療科学 2021;70:107-15. doi: 10.20683/jniph.70.2_107

国内における乳及び乳製品の微生物規格基準は主に細菌数と大腸菌群を管理項目としている。規格基準適合性を判断する試験には公定法を用いる必要があるが、製造工程での衛生管理に用いる試験法は任意である。微生物試験は培養を伴うため結果を得るために数日を要するが、試験期間の短縮、培地調製等の簡略化、判定の自動化等が可能となる様々な迅速簡易法が発売されている。現在国内にはそれらの妥当性評価を行う機関は存在しないが、国際標準法であるISO法や米国の公定法には第三者認証機関が存在し、妥当性評価がなされた代替法が示されている。ただし、製品や製造工程の特性等によって認証取得済みの製品であっても得られる結果が従来法と同等でないことがあり、個々の現場で導入検証を行う必要がある。

Keywords：乳及び乳製品，食中毒菌，衛生指標菌

上間匡：手洗いの大切さ。

少年写真新聞 給食ニュース 2021;1825:1.

ウイルス感染症の伝染予防に関連して手を介したウイルスの伝播、手洗いの方法、手洗いの環境について解説した。

Keywords：ノロウイルス，手洗い，生活

上間匡：界面活性剤の新型コロナウイルスへの効果。

月刊食品機械装置 2021;58:0-5.

新型コロナウイルス感染症対策としてニーズの高まった界面活性剤によるウイルスへの効果について、評価方法や評価データなどについて解説した。

Keywords：新型コロナウイルス，界面活性剤，ウイルス不活化

上間匡：ノロウイルス検査に関する話題。

臨床検査 2022;66:20-5.

食中毒の主要な原因の一つであるノロウイルスについて、検査法の現状と課題について解説した。

Keywords：ノロウイルス，検査，衛生対策

渡辺麻衣子：東日本大震災水害被災地の住環境におけ

る真菌調査.

薬学雑誌 2022;142(1):17-25. doi: 10.1248/yakushi.21-00161-2

室内環境中には、空中浮遊真菌やハウスダスト中の真菌が常在している。2011年3月に発生した東日本大震災東日本大震災で多く建設された仮設住宅では、多くの団地および世帯で、天井、畳上、畳下、布団下、押し入れ内、家具周辺等での真菌の異常増殖が確認され、深刻な真菌汚染が広がっていたことが、複数の調査から報告された。仮設住宅居住者の間で喘息が増加傾向にあるとの研究報告があり、これと真菌汚染が関連した可能性が考えられた。さらに、被災者自宅の真菌汚染が原因となり、アレルギー性気管支肺真菌症を発症したケースが報告された。本稿では、津波浸水被害が甚大だった地域における、避難施設、応急仮設住宅、みなし仮設住宅、および浸水した戸建（持ち家で居住を継続）で実施した室内の真菌調査結果、およびそれがもたらす健康リスクについて、紹介した。

Keywords: *Aspergillus*, 東日本大震災, 室内真菌汚染

出水庸介: 中分子ペプチド医薬品の構造解析

PHARMSTAGE 2021年11月号, 2021;21(8):1-4.

本稿では、化学合成される中分子ペプチド医薬品を対象とした品質特性評価の中で、構造解析について概説した。

Keywords: 中分子ペプチド医薬品, 構造解析, 品質評価

横尾英知, 出水庸介: TPD創薬への有機化学的アプローチ

ファルマシア, 2021;57(7):615-619. doi: 10.14894/faruawpsj.57.7_615

Proteolysis targeting chimeric molecule (PROTAC) や specific and non-genetic IAP-dependent protein eraser (SNIPER) に代表される標的タンパク質分解誘導剤 (targeted protein degrader: TPD薬) は、生体内に備わるユビキチン-プロテアソームシステム (ubiquitin-proteasome system: UPS) を利用して任意のタンパク質を分解できる有機分子であり、新たな医薬品モダリティとして期待されている。PROTAC/SNIPER は、標的タンパク質リガンド、E3リガーゼリガンド、それと両リガンドをつなぐリンカーから構成され、それぞれの主なりガンドとして小分子、中分子が用いられる。さらに、代謝安定性の向上、分解活性の光制御、ライブラリーの効率的構築等のPROTAC/SNIPERの高機能化を目指した分子設計が盛んに試みられている。本稿では、TPD創薬の分子設計、開発の現状、筆者らの最

近の研究成果について紹介した。

Keywords: PROTAC, H-PGDS, 転写因子

三澤隆史: ヘリカルテンプレートの開発とその医薬化学応用

ファルマシア, 2021;57(9):825-827. doi: 10.14894/faruawpsj.57.9_825

アブストラクト: ヘリカル構造や β -シート構造を形成するペプチドを利用した生理活性ペプチドの開発が発達に進められている。その中で、ヘリカル構造の安定化が、細胞膜透過性ペプチドあるいは抗菌ペプチドなど様々な生理活性の向上に寄与することが明らかになった。本稿ではペプチド医薬品特にヘリカル構造を形成する生理活性ペプチドの効率的な導出を志向したヘリカルテンプレートの開発とそのペプチド上官能基修飾法による機能化について紹介した。

Keywords: ペプチド, ヘリカル構造, テンプレートペプチド

三澤隆史, 渡邊瑞貴: 日本薬学会第142年会シンポジウム「フォルダマーの魅力-構造多様性が拓く未来-」薬事日報, 2022, 第12575号.

Keywords: フォルダマー, 構造多様性, ケミカルバイオロジー

三澤隆史: ヘリカルテンプレート配列を利用した生理活性ペプチドの開発

ペプチドニュースレター, 2021;10(122):5-9.

ヘリカルペプチドをテンプレートとした post-modification による機能の付与ならびに新たな構造制御法に関する研究について紹介した。

Keywords: ヘリカルペプチド, テンプレート, post-modification

三澤隆史: 令和三年度日本ペプチド学会奨励賞を受賞して

ペプチドニュースレター, 2022;1(23):12-15.

ヘリカル構造制御に基づく生理活性ペプチドの開発研究として、抗菌ペプチドや細胞膜透過性ペプチド、および多様な生理活性を付与可能なヘリカルテンプレートペプチドの開発研究を行った。本稿では、上記研究内容について概説した。

Keywords: 中分子ペプチド, 細胞膜透過性, 抗菌ペプチド

安達玲子, 爲廣紀正: 食物アレルギー表示制度の現状~穀物との関連を含めて~

食品衛生研究 2021;71-11:15-20.

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Codexのグルテンフリー表示基準や我が国のノングルテン米粉規格について解説した。

Keywords: 食物アレルギー, 食品表示, 食物アレルギー検査法

Akiyama H*, Adachi R: Japanese Food Allergy Labeling System and Comparison with the International Experience; Detection and Thresholds. *Food Safety* 2021;9:101-116. DOI: 10.14252/foodsafetyfscj.D-21-00008

In the Japanese allergy-labeling system, food labeling is mandated for 7 specific ingredients (egg, cow's milk, wheat, buckwheat, peanut, shrimp, and crab) and recommended for 21 food ingredients in reference to case numbers of actual illness and the degree of seriousness. To monitor the validity of the labeling system, official methods for the detection of specific ingredient proteins in processed foods were developed. The official methods consist of ELISA methods for screening, and western blot methods for egg and milk, and PCR methods for wheat, buckwheat, peanut, shrimp/prawn, and crab as confirmation tests. The official methods consist of ELISA methods for screening, and western blot methods for egg and milk, and PCR methods for wheat, buckwheat, peanut, shrimp/prawn, and crab as confirmation tests. Threshold amounts (a few mg/kg) for labeling were set based on the approach of the analytical detections. Any foods containing protein allergens should be labeled if these contain allergens at greater than 10 ppm (mg/kg). Validation protocol criteria were established to standardize the Japanese official method. Food Safety Commission of Japan conducted a risk assessment of egg as a specific ingredient and judged that current labeling system for foods containing allergens is generally appropriate for "eggs". In the future, it is important to accumulate necessary scientific knowledge in order to carry out food health impact assessment including further refinement. The Japanese experience and knowledge of food allergy-labeling system would contribute to harmonize international labeling guidelines to protect allergic consumers globally.

Keywords: ELISA, detection, food allergy, labeling, risk

assessment

* Hoshi University

川本千枝*, 渡邊敬浩: FAO/WHO合同食品規格計画第41回分析・サンプリング法部会 (CCMAS). *食品衛生研究* 2021;71(10):23-33.

2021年5月17日~21日, 及び5月25日にバーチャル会合形式にて開催されたCodex分析・サンプリング法部会第41回会合において行われた議論の内容を報告した。

Keywords: Codex分析・サンプリング法部会, 分析法, Codex文書

* 厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課輸入食品安全対策室

松尾真紀子*¹, 豊福肇*², 扇屋りん*³, 渡邊敬浩: 今後の衛生管理に果たすHACCPの役割-コーデックスからのメッセージと国内完全施行の先. *食品衛生研究* 2021;72(2):31-39.

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, 農林水産省, 東京大学未来ビジョン研究センターとの共催で2021年9月9日にオンライン開催された「シンポジウム: 今後の衛生管理に果たすHACCPの役割-コーデックスからのメッセージと国内完全施行の先」について報告した。

Keywords: Codex, 衛生管理, HACCP

*¹ 東京大学 公共政策大学院

*² 山口大学 共同獣医学部

*³ 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

阿波圭介*, 福澤学*, 渡邊敬浩, 中村公亮: FAO/WHO合同食品規格計画第52回残留農薬部会 (CCPR). *食品衛生研究* 2022;72(3):27-36.

2021年7月26日~30日, 及び8月3日にバーチャル会合形式にて開催されたCodex残留農薬部会第52回会合において行われた議論の内容を報告した。

Keywords: Codex残留農薬部会, MRL, Codex文書

* 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課

Saito K: Application of comprehensive lipidomics to biomarker research on adverse drug reactions. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;37:100377. doi:

10.1016/j.dmpk.2020.100377.

Lipidomics is a relatively new field of omics that focuses on lipids, one of the major categories of metabolites. Owing to their various functions, lipids are considered suitable targets for biomarker development; in addition, lipidomics analysis of adverse drug reactions (ADRs) has been conducted recently. In this review, I have summarized information on comprehensive lipidomics, which involves the analysis of global lipids in a non-targeted manner. Mass spectrometry-based platforms are currently the dominant lipidomics platform owing to their versatile features. I have also summarized the application of lipidomics in biomarker research on ADRs caused by therapeutic drugs in humans and rodents. Additionally, general concerns in and emerging approaches of lipidomics research on ADR have been highlighted. Although biomarkers identified using the lipidomics analysis of ADRs have not been qualified, reported candidates will be evaluated for clinical application. In addition, novel biomarker candidates will be developed via classical and new approaches exemplified in this review.

Keywords: Adverse drug reaction, Biomarker, Lipidomics

望月祐志^{*1,2}, 中野達也, 坂倉耕太^{*3}: FMOプログラム「ABINIT-MP」のA64FXスーパーコンピュータ向け高速化と大規模化.

計算工学ナビ 2021;21:6.

FMOプログラム「ABINIT-MP」のA64FXスーパーコンピュータ向け高速化と大規模化について解説した.

Keywords: FMO, A64FX, スーパーコンピュータ

*1 立教大学

*2 東京大学

*3 計算科学振興財団

斎藤嘉朗, 田中庸一, 齊藤公亮: マイクロサンプリングの毒性評価への利用について.

毒性質問箱 2021;23:32-36.

非臨床試験におけるトキシコキネティクス (TK) 試験は, 投薬量と全身曝露量との関連性検討, 被験薬の濃度及び分布と各臓器における毒性所見との関連性検討, さらにはヒトにおける副作用発現のリスクを推定する上で, 重要な意義を有する. 一方, 従来, TK評価の採血目的にサテライト動物が設定されてきたが, 分析法の高

感度化により, 毒性試験群の動物等から微量の採血を行うマイクロサンプリングにより評価可能となってきた. 本総説では, マイクロサンプリングに関するガイドライン, 文献報告, 及び筆者らが行ってきた官民共同研究に関する成果と進捗を概説した.

Keywords: トキシコキネティクス, マイクロサンプリング, 非臨床評価

宮城悦子^{*1}, 荒川憲昭, 大竹則久^{*2}: 新規卵巣癌結成腫瘍マーカー「組織因子経路インヒビター2 (tissue factor pathway inhibitor2: TFPI2)」について.

モダンメディア別冊 2021;67:376-9.

卵巣癌は婦人科領域の悪性腫瘍の中で最も死亡数が多い疾患で, 年間本邦で約4700人が亡くなっている. 中でも卵巣明細胞癌は, 抗癌剤が効きにくく予後不良例が多い疾患で, 欧米人よりも日本人に多いことが知られている. 現在最も汎用されている卵巣癌腫瘍マーカーCA125は, 卵巣癌検出の感度が高いものの明細胞癌では低い値を示すことが多く, また明細胞癌の発生源地である卵巣の子宮内膜症性嚢胞でも高値になることから, 明細胞癌の特異的血清腫瘍マーカーのニーズが臨床現場にあった. 新たな卵巣明細胞癌特異的腫瘍マーカー探索研究の中で, われわれの研究グループは産学連携共同研究により, 卵巣癌の新規血清バイオマーカーとして組織因子経路インヒビター2 (tissue factor pathway inhibitor 2: TFPI2) の測定試薬を開発し, 2021年3月31日に保険収載された. 開発の経緯と, TFPI2の臨床現場で期待される役割について概説した.

Keywords: 卵巣癌, バイオマーカー, TFPI2

*1 横浜市立大学

*2 東ソー株式会社

Ohtsu Y^{*1}, Tanaka S^{*2}, Igarashi H^{*3}, Kakehi M^{*4}, Mori T^{*5}, Nakamura T^{*6}, Ohashi R^{*7}, Shimizu H^{*8}, Yasuda Y^{*9}, Okayama T^{*10}, Kakuo H^{*10}, Yokoi H^{*11}, Horiuchi M^{*12}, Katashima M^{*13}, Nakamura R, Saito K, Saito Y: Analytical method validation for biomarkers as a drug development tool: points to consider. *Bioanalysis*. 2021;13:1379-89. doi: 10.4155/bio-2021-0173.

Biomarkers are an important drug developmental tool. Assessment of quantitative analytical methods of biomarkers is not included in any regulatory documents in Japan. Use of biomarkers in clinical evaluations and supporting the post-marketing evaluation of drug efficacy and/or adverse reactions

requires assessment and full validation of analytical methods for these biomarkers. The Biomarker Analytical Method Validation Study Group is a research group in Japan comprising industry and regulatory experts. Group members discussed and prepared this 'points to consider document' covering measurements of endogenous metabolites/peptides/proteins by ligand binding assays and chromatographic methods with or without mass spectrometry. We hope this document contributes to the global harmonization of biomarker assay validation.

Keywords: assay validation, biomarker, white paper

*¹ Kyowa Kirin Co., Ltd.

*² ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.

*³ GlaxoSmithKline K.K.

*⁴ Takeda Pharmaceutical Company Limited.

*⁵ LSI Medience Corporation.

*⁶ Shin Nippon Biomedical Laboratories.

*⁷ Kyowa Kirin, Inc.

*⁸ Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation.

*⁹ Toray Research Center, Inc.

*¹⁰ Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

*¹¹ Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

*¹² Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

*¹³ Astellas Pharma Inc.

Tanaka Y, Saito Y. Importance of *NUDT15* Polymorphisms in Thiopurine Treatments. *J Pers Med.* 2021;11:778. doi: 10.3390/jpm11080778.

Thiopurines, mercaptopurine, and azathioprine are used as immunosuppressants in the treatments of inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and organ transplantation and as chemotherapeutic drugs for the treatment of acute leukemia and chronic myeloid leukemia. This drug class sometimes causes severe adverse reactions, including bone marrow suppression and hair loss. Genetic polymorphisms of the metabolizing enzyme thiopurine S-methyltransferase have been used for predicting these reactions in Caucasians, but these allele frequencies are less frequently observed in Asian populations. Recently, nudix hydrolase 15 (*NUDT15*) polymorphisms have been shown to play an important role in thiopurine-induced adverse reactions in Asians. In this review, we summarize the *NUDT15* studies, mainly in Asian countries, and their implementation in

several countries.

Solon E^{*1}, Groseclose MR^{*2}, Ho S^{*3}, Tanaka K^{*4}, Nakada N^{*5}, Linehan S^{*6}, Nishidate M^{*7}, Yokoi H^{*8}, Kaji H^{*9}, Urasaki Y^{*10}, Watanabe K^{*11}, Ishida T^{*12}, Komatsu R^{*13}, Yoshida K^{*14}, Yamazaki H^{*15}, Saito K, Saito Y, Tanaka Y^{*16}. Imaging Mass Spectrometry (IMS) for Drug Discovery and Development Survey: Results on Methods, Applications and Regulatory Compliance.

Drug Metab. Pharmacokinet. 2021;43:100438.

Imaging mass spectrometry (IMS) is increasingly used for drug discovery and development to understand target engagement, tissue distribution, drug toxicity, and disease mechanisms, etc. However, this is still a relatively new technique that requires further development validation before it will be an acceptable technique to support regulated development of new drugs. Thus, best practices will need to be established to build more confidence and gain wider acceptance by the scientific community, pharmaceutical industry, and regulatory authorities. The Imaging Mass Spectrometry Society (IMSS) and the Japan Association for Imaging Mass Spectrometry (JAIMS) have conducted a thorough survey to gather information on the current state of IMS and to identify key issues. The survey was sent to researchers or managers in the position who are currently using IMS techniques in support of their drug discovery and development efforts and/or who plan to use such tools as best practices are established. The survey probes questions related to details regarding technical aspects of IMS, which includes data acquisition, data analysis and quantitation, data integrity, reporting, applications, and regulatory concerns. This international survey was conducted online through the Survey Monkey (<https://www.surveymonkey.com>) in both English and Japanese from September 14 through September 30, 2020.

Keywords: Drug quantitation, Imaging mass spectrometry, Survey

*¹ Madrigal Pharmaceuticals, Inc.

*² GlaxoSmithKline.

*³ Roche Innovation Center Shanghai

*⁴ Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.

*⁵ Astellas Pharma Inc.

- *⁶ Imaging Mass Spectrometry Society.
*⁷ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
*⁸ Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
*⁹ LSI Medience Corp.
*¹⁰ Daiichi Sankyo Co., Ltd.
*¹¹ Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
*¹² Eisai Co., Ltd.
*¹³ Asahi Kasei Pharma Corp.
*¹⁴ Sekisui Medical Co., Ltd.
*¹⁵ Showa Pharmaceutical University.
*¹⁶ Shionogi & Co., Ltd.

中村亮介, 荒川憲昭, 斎藤嘉朗: 薬物性肝障害発症に関連するバイオマーカー.

医学のあゆみ, 2022;280(13):1286-1291.

薬物性肝障害はまれな副作用であり, その多くが患者の特異体質によって発症すると考えられているため, 発症の予防は困難であるとされてきた. しかし, その障害が重篤であり, 肝移植や死亡例が認められること, 医薬品の開発段階での中止や, 市場からの撤退の主要な原因であることから, 近年, 欧米を中心に, 多施設における発症患者検体の収集, さらにリスク因子の同定のためのプロジェクトが発足した. その結果, ヒト白血球抗原の特定のタイプや薬物動態関連遺伝子の一塩基多型が関連性の高いリスク因子として, 薬剤別に同定されている. 一方で, 同定されたゲノムバイオマーカーによる診断では, 感度, 特異度, 陰性的中率は比較的高いものの, 発症率が低いこともあり陽性的中率は低く, 臨床応用には至っていない. 本稿では, 薬物性肝障害の遺伝的素因に関して, 論文報告を中心に紹介しながら, 発症メカニズム的考察も加えていく.

Keywords: 薬物性肝障害, ゲノム薬理学, バイオマーカー

高橋祐次: ICH-S11小児用医薬品開発の非臨床安全性試験.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52(4):279-281.

適切に評価された小児医薬品開発を推進するガイドラインの規制調和を行うため, 2014年にICHの安全性に関するトピックとして「S11 Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Pediatric Medicines」(以下, ICH S11) が承認され, 2020年4月にStep 4に到達, 本邦においては令和3年3月30日に通知化された. 本総説では, 小児医薬品開発を推進するための非臨床試験ガイドラインに関する各極の歴史的な背景からICH-S11に至るまでの経緯, 並びにICH-S11の概要について解説し

た.

Keywords: ICHガイドライン, 小児医薬品開発, 非臨床試験

Yokota S, Takeda K^{*1}, Oshio S^{*2}: Spatiotemporal small non-coding RNAs expressed in the germline as an early biomarker of testicular toxicity and transgenerational effects caused by prenatal exposure to nanosized particles.

Front Toxicol. 2021;3:32. doi: 10.3389/ftox.2021.691070

In recent years, an apparent decline in human sperm quality has been observed worldwide. One in every 5.5 couples suffers from infertility, with male reproductive problems contributing to nearly 40% of all infertility cases. Although the reasons for the increasing number of infertility cases are largely unknown, both genetic and environmental factors can be contributing factors. In particular, exposure to chemical substances during mammalian male germ cell development has been linked to an increased risk of infertility in later life owing to defective sperm production, reproductive tract obstruction, inflammation, and sexual disorders. Prenatal exposure to nanomaterials (NMs) is no exception. In animal experiments, maternal exposure to NMs has been reported to affect the reproductive health of male offspring. Male germ cells require multiple epigenetic reprogramming events during their lifespan to acquire reproductive capacity. Given that spermatozoa deliver the paternal genome to oocytes upon fertilization, we hypothesized that maternal exposure to NMs negatively affects male germ cells by altering epigenetic regulation, which may in turn affect embryo development. Small non-coding RNAs (including microRNAs, PIWI-interacting RNAs, tRNA-derived small RNAs, and rRNA-derived small RNAs), which are differentially expressed in mammalian male germ cells in a spatiotemporal manner, could play important regulatory roles in spermatogenesis and embryogenesis. Thus, the evaluation of RNAs responsible for sperm fertility is of great interest in reproductive toxicology and medicine. However, whether the effect of maternal exposure to NMs on spermatogenesis in the offspring (intergenerational effects) really triggers multigenerational effects remains unclear, and infertility biomarkers for evaluating paternal inheritance have not been identified to date. In this review, existing lines of

evidence on the effects of prenatal exposure to NMs on male reproduction are summarized. A working hypothesis of the transgenerational effects of sperm-derived epigenomic changes in the F1 generation is presented, in that such maternal exposure could affect early embryonic development followed by deficits in neurodevelopment and male reproduction in the F2 generation.

Keywords: transgenerational effects, epigenetics, nanomaterial

*¹ Division of Toxicology and Health Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sanyo-Onoda City University

*² Department of Hygiene Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Ohu University

矢野恒夫^{*1}, 長谷川功紀^{*2}, 石井明子, 渡部直史^{*1}, 巽光朗^{*1}, 角永悠一郎^{*1}, 樺山一哉^{*1}, 深瀬浩一^{*1}, 米倉義晴^{*1}, 平林容子, 佐藤龍彦^{*1,3}, 藤井博史^{*4}: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その6) - 標的分子・創薬化学の重要性 (前編) - . *PHARM TECH Japan* 2021;37(11):95-104.

同上 (その6, 後編).

PHARM TECH Japan 2021;37(14):5-95.

a 線核医学治療 (内容療法, TAT) の薬剤創生に向けた技術としてのファージディスプレイ法の解説及び薬剤候補の評価法としてのリガンド薬剤結合評価法について解説した.

Keywords: *a* 線核医学治療 (TAT), ファージディスプレイ法, リガンド薬剤結合評価法

*¹ 大阪大学

*² 福島県立医科大学

*³ 日本原子力研究開発機構

*⁴ 国立がん研究センター

矢野恒夫^{*1}, 角永悠一郎^{*1}, 樺山一哉^{*1}, 加藤弘樹^{*1}, 高橋豊^{*1}, 山村朝雄^{*2}, 長谷川功紀^{*3}, 佐藤龍彦^{*1,4}, 淵上剛志^{*5}, 渡部直史^{*1}, 巽光朗^{*1}, 平林容子, 藤井博史^{*6}, 米倉義晴^{*1}, 深瀬浩一^{*1}: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その7) - 足元を固めながらナノメディシンTATの実用化を目指して (前編) - .

PHARM TECH Japan 2022;38(1):81-86.

同上 (その7, 後編).

PHARM TECH Japan 2022;38(2):121-129.

a 線核医学治療 (内容療法, TAT) のうち, 主にナノメディシンTATの実用化にむけた課題を解説した.

Keywords: *a* 線核医学治療 (TAT), 放射性薬剤院内製造, ナノメディシン

*¹ 大阪大学

*² 京都大学

*³ 福島県立医科大学

*⁴ 日本原子力研究開発機構

*⁵ 金沢大学

*⁶ 国立がん研究センター

Wakayama T*, Yokota S, Noguchi K*, Sugawara T*, Sonoda K* Wanta A*: Quantitative Evaluation of Spermatogenesis by Histochemistry.

Histochemistry and Cell Biology 2022;157(3):287-295. doi: 10.1007/s00418-022-02080-6

Identifying the types of spermatogenic cells that compose seminiferous tubules, as well as qualitative confirmation of the presence or absence of disorders, has been regarded as crucial in spermatogenesis. Sperm count and fertilizing capacity, both of which depend on the quality as well as quantity of spermatogenesis, are factors critical to fertilization. However, the quantitative assessment of spermatogenesis is not commonly practiced. Spermatogenesis has species-specific stages; when the specific stage in the seminiferous tubules is precisely determined, the types of spermatogenic cells in each stage can be spontaneously identified. Thereafter, a unique marker is used to classify the cells observed in each stage. Quantitative assessment of spermatogenesis has the potential to detect inapparent spermatogenesis disorders or numerically indicate the degree of the disorder. To this end, a histochemical approach using unique markers is indispensable for the quantitative assessment of spermatogenesis. Future developments in techniques to measure cell populations using computer software will further facilitate the establishment of quantitative assessment of spermatogenesis as a standard analysis method that can contribute significantly to advance our understanding of spermatogenesis.

Keywords: spermatogenesis, spermatogenic cells, sertoli cells

* Department of Histology, Graduate School of Medical

Sciences, Kumamoto University

Yokota S: Evaluation of sperm epigenome as a molecular index of reproductive toxicity for elucidating the mechanisms of transgenerational inheritance.

BIO Clinica 2022;37(1):41-47.

Globally, an apparent decline in sperm-quality has been observed. One in every 5.5 couples are suffering from infertility, with male factors contributing to nearly 40% of overall infertility cases. The reasons for the soaring problem are largely unknown, but both genetic and environmental factor are considerable for causing infertility. Especially, susceptibility to exposure to chemical substances during mammalian male germ cell development have been linked to an increased onset of infertility in later life due to defective sperm production, reproductive tract obstruction, inflammation, and sexual disorders. The present review summarized the paternal origins of health and disease hypothesis.

Keywords: paternal origins of health and disease, transgenerational effects, DNA methylation

山田茂, 諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を活用したCOVID-19治療薬の開発.

日本薬理学雑誌 2022;157:124-127.

現在, 世界では新型コロナウイルスSARS-CoV-2による感染症 (COVID-19) が流行しており, 患者及び死亡者数の急激な増加が認められ, 大きな社会問題となっている. さらに, さまざまな変異株が出現し, 感染者数に拍車がかかっているため, この状況を打開するために, 早期な対策が必要である. COVID-19への対策として, 感染予防のためのワクチン開発や感染後の重症化を抑える治療薬の開発が挙げられる. 治療薬の開発については緊急を要する案件であるため既存薬の中からCOVID-19に効果のあるものを探索する, いわゆるドラッグリポジショニングのアプローチが有用である. 近年, ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた医薬品の有効性・安全性評価法が進展しており, SARS-CoV-2の感染モデルやCOVID-19治療薬の探索などにも活用されている. そこで本稿では, 主にヒトiPS細胞を利用した観点からCOVID-19治療薬について概説したい.

諫田泰成, 西田基宏*: ヒトiPS細胞を活用したCOVID-19治療薬のドラッグリポジショニング.
薬剤学 2022;82(1):15-20.

2019年末からCOVID-19感染症が世界中でパンデミックとなり, 現在までSARS-CoV-2のゲノムや感染様式, 重症化機構など様々な研究が進められている. 当初, COVID-19は肺機能の重篤な障害 (急性呼吸窮迫症候群) が報告されたが, その後, 肺以外にも様々な臓器障害が報告され, 例えば心臓ではSARS-CoV-2感染者の20%もの人に不整脈などの長期障害を引き起こすことが報告されている. また, 年齢, 喫煙, 肥満, 糖尿病などの重症化リスク因子が明らかになってきた. しかしながら, 有効な治療薬は限られており, 予防や治療の確立が急務である.

そこで本総説では, ヒトiPS細胞を利用したSARS-CoV-2感染モデルをご紹介し, 既承認薬の中から新たな薬効を探して有効な治療法がない疾患に適応拡大するドラッグリポジショニングについて概説したい.

* 九州大学

平田尚也, 諫田泰成: 加熱式たばこのヒト健康に対する影響.

室内環境 2021;24:117-124.

喫煙は, 能動喫煙者だけでなく受動喫煙者に対しても健康影響が懸念されるため, 医学的にも社会的にも重要な課題である. 最近, 国内で加熱式たばこが販売されるようになり, 喫煙者に広く普及している. 加熱式たばこはたばこ葉を加熱することで発生するエアロゾルを吸入するものであり, 燃焼による副流煙がないため化学物質が減少しており, 特に受動喫煙者への影響が軽減することが考えられる. しかしながら, 加熱式たばこによる健康への影響に関する科学的知見は不十分と考えられ, 詳細な検証が必要である.

加熱式たばこ紙巻きたばこ成分比較の結果, 加熱式たばこで低減している化学物質が多いが, 加熱式たばこで増加している化学物質も認められる. 我々は, がんの源であるヒトがん幹細胞の増殖アッセイ系を構築し, 喫煙の影響を検討した. その結果, ニコチンやたばこ特異的なニトロソアミンのNNKを同定している. また, 加熱式たばこのエアロゾルから抽出した溶液の曝露によっても, がん幹細胞の増殖が誘導されることから, 今後, 加熱式たばこに含まれる成分を検討する予定である.

また, 受動喫煙者の疫学研究によれば, 紙巻きたばこに比べて, 加熱式たばこの受動喫煙者で喘息発作や胸の痛みが多いことが報告されており, 検証が必要である.

今後, 引き続き, 科学的根拠に基づいて加熱式たばこのヒト健康リスクに対する影響が評価されることが期待される.

Keywords : 加熱式たばこ, 発がん性物質, ヒト細胞, がん幹細胞, 受動喫煙

松崎典弥*, 佐藤薫 : 血液脳関門MPS.

実験医学 2021;39(6):2576-2579.

血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) は中枢神経 (CNS) 系の血管であり, 血液と脳脊髄液間の物質交換を制限し, 神経細胞を末梢由来有害物質から守っている. 他の血管と比較して高いバリア性を有し, 分子量 500 Da以上の分子はほぼ100%, 低分子の98%を透過させないことが報告されている1). 中枢神経薬開発において, 開発スタートから上市に至る化合物はわずか7%と他の疾患領域と比較して極端に低い成功率であるが2), その大きな原因がBBBである. 従って, ヒト予測性の高い*in vitro* BBBモデルが構築できれば, 新薬開発の探索, 毒性評価, 安全性評価といった開発段階の随所で有用と期待されている.

Keywords : 血液脳関門, MPS, ヒト型モデル

* 大阪大学

Nishikawa A: Perspectives on the elimination of animal assays in the assessment of carcinogenicity.

Regul Toxicol Pharmacol. 2021;126:105031. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.105031.

Several prominent organizations continue to push for drastically shifting the assessment of carcinogenicity from animal assays to *in vitro* and *in silico* tests. The United States Environmental Protection Agency has announced that all animal assays will be banned after 2035. Similarly, the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use agreed in declaring that the weight of evidence approaches replace rodent carcinogenicity assays for some pharmaceuticals. The Organization for Economic Cooperation and Development has driven an integrative approach on carcinogenicity assessment that excludes animal assays. In this commentary, some issues that need to be addressed before such drastic shifts are implemented are described.

Keywords: animal assay, carcinogenicity, regulatory science

Nishikawa A, Nagano K*, Kojima H, Ogawa K: A comprehensive review of mechanistic insights into formaldehyde-induced nasal cavity carcinogenicity.

Regul Toxicol Pharmacol. 2021;123:104937. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.104937.

According to the International Agency for Research on Cancer classification, formaldehyde is a human carcinogen that targets the nasal cavity. In humans and rats, inhaled formaldehyde is primarily deposited in the nasal cavity mucosa, metabolized to the less toxic formic acid, and finally excreted into the urine or exhaled. Thus, formaldehyde-induced nasal carcinogenicity may be a direct effect of formaldehyde itself, although the underlying mechanisms remain unclear. With regard to cytotoxicity, degeneration and necrosis of nasal respiratory cells occur in rats after short exposure to formaldehyde. Cell proliferation is increased in the damaged cells, suggesting its critical roles both in the early stages and throughout the entire process of nasal carcinogenicity. Hyperplasia, squamous metaplasia, and dysplasia of the damaged epithelium frequently appear as morphological precursor lesions. With regard to genotoxicity, in addition to DNA-protein crosslinks, oxidative DNA damage also occurs in the exposed nasal mucosal cells. Sustained exposure to formaldehyde may cause nasal carcinogenicity through cytotoxicity and auxiliary genotoxicity. In this review, we discuss adverse outcome pathways through which cytotoxicity can lead to carcinogenicity and the development of integrated approaches for testing and assessment for nongenotoxic carcinogens.

Keywords: carcinogenicity, formaldehyde, nasal cavity

* Nagano Toxicologic-Pathology Consulting

小川久美子, 石井雄二, 豊田武士 : 医薬品と化学物質の毒性評価における病理組織標本の役割と応用.

日本薬理学雑誌 2022;157:139-45. doi: 10.1254/fpj.21102.

分子標的薬の登場によって, 臨床病理の現場では病理組織標本の活用と病理診断への要求度は高まってきている. 特に, コンパニオン診断においては, 免疫組織化学染色の結果が診断補助から確定診断, さらには治療薬選択に必須のものとなっている. 非臨床の毒性評価においても, 病理組織学検査は重要な位置を占めており, 臓器特異的に毒性及びがん原性に関するデータを得るために必須とされている. 現在ICH S1において, 証拠の重み付け (WoE) の詳細な検討によってラット2年間がん原性試験を置き換えるオプションが検討されているが,

その場合、26週間反復投与毒性試験の評価がより重要になると考える。本稿では、現在我々が検討している28日間反復投与試験検体を用いたγ-H2AXを指標としたラット膀胱発がん性評価の有用性及び質量分析イメージングの応用の紹介を含め、非臨床試験の毒性・安全性評価における病理組織検査の役割と今後の展望について述べたい。

Keywords: 免疫組織化学, イメージング, バイオマーカー

小川久美子: 安全性に関するトピックの動向 ICH S1 (R1): 医薬品のがん原性試験 (改定).

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:455-60.

2020年3月以降、予定されていたICH対面会合は、COVID-19パンデミックのため開催が見送られた。ICH S1 医薬品のがん原性試験のガイドライン改定に関するワーキンググループは、実施中の前向き評価研究に関するweb会議を適時実施していたが、2020年3月、5月および11月にはStep 1 文書の作成に向けたweb会議を集中的に開催した。本稿は、これらのweb会議の内容について、2020年12月14日に行われた第42回ICH即時報告会において紹介した講演内容である。

Keywords: がん原性試験, 医薬品, ICH

小川久美子, 西村次平*, 野中瑞穂*, 西川秋佳: CH-S1B (R1): 医薬品のがん原性試験ガイドライン改定について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:25-8.

がん原性試験は、1991年に開催された第1回ICHの安全性ワークショップにおいて最優先で考慮すべきテーマの一つとして検討された。その成果として1994-1997年に、がん原性試験の必要性 (S1A)、試験法 (S1B) および用量選択 (S1CおよびS1C (R)) に関する4種のガイダンスが発行された。ラットおよびマウスを用いた生涯試験の妥当性が議論され、ヒトでの使用を目的とした医薬品のがん原性試験を2種のげっ歯類を用いて行うという基本方針が決定され、今日まで維持されている。2011年に米国研究製薬工業協会 (PhRMA) のグループが182の低分子医薬品のデータセットについて検討し、ラット6か月間慢性毒性試験における病理組織学的発がんリスク要因、遺伝毒性およびホルモン作用の陰性の証拠によって、およそ30-40%に相当するこれらの化合物については、2年間ラットがん原性試験の陰性結果を82%の精度で予測できるとの論文を発表した。それを受けて、2011年7月に非公式のワーキンググループが立ち

上げられ、ICH S1ガイドライン改定の議論が開始された。2013年から2020年まで、開発中の低分子医薬品を対象に「証拠の重み付け (Weight of Evidence: WoE)」によって2年間ラットがん原性試験の結果を予測する前向き評価検討が行われ、その精度や妥当性が議論されてきた。本稿では、これまでの経緯と、前向き評価検討の結果に基づいて作成されパブリックコメントが行われた補遺案であるICH-S1B (R1) の内容について紹介している。

Keywords: がん原性試験, 医薬品, ICH

* 医薬品医療機器総合機構

Tanabe S, Beaton D^{*1}, Chauhan V^{*2}, Choi I^{*3}, Danielsen PH^{*4}, Delrue N^{*5}, Esterhuizen M^{*6}, Filipovska J^{*7}, FitzGerald R^{*8}, Fritsche E^{*9}, Gant TW^{*10}, Garcia-Reyero N^{*11}, Helm JS^{*12}, Huliganga E^{*13}, Jacobsen NR^{*4}, Kay JE^{*12}, Kim Y-J^{*3}, Klose J^{*9}, La Rocca C^{*14}, Luettich K^{*15}, Mally A^{*16}, O'Brien J^{*17}, Poulsen SS^{*4}, Rudel RA^{*12}, Sovadinova I^{*18}, Tollefsen KE^{*19,20,21}, Vogel U^{*4}, Yepiskoposyan H^{*15}, Yauk C^{*13}: Report of the 1st and 2nd Mystery of Reactive Oxygen Species Conferences.

ALTEX - Alternatives to animal experimentation. 2022;39(2):336-338. doi: 10.14573/altex.2203011

To reduce or replace animal experimentation, approaches are needed where computational networking of tissue and cellular biological events addresses disease mechanisms. One important tool for this is the adverse outcome pathway (AOP) framework, which describes how molecular and cellular events cause adverse health effects. The AOP framework is compiled by the scientific community in the Adverse Outcome Pathway Knowledge Base (AOP-KB) as part of Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) projects. Reactive oxygen species (ROS) play crucial roles in a variety of diseases and physiological conditions. ROS are produced by various stressors such as chemicals, particles or radiation energy, and endogenous peptides or the enzymatic machinery. Transient ROS play an important role in the defense mechanism of immune cells and redox signaling, whereas prolonged ROS elevation is involved in disease development and progression.

Keywords: adverse outcome pathway (AOP), *in silico*, reactive oxygen species (ROS)

- *¹ Canadian Nuclear Laboratories, Chalk River, Ontario, Canada
- *² Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada
- *³ Korea Institute of Science and Technology (KIST) Europe, Saarbrücken, Germany
- *⁴ National Research Centre for the Working Environment, Copenhagen, Denmark
- *⁵ Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris, France
- *⁶ University of Helsinki, Ecosystems and Environment Research Programme, Faculty of Biological and Environmental Sciences, Lahti, Finland; and Helsinki Institute of Sustainability Science (HELSUS), Helsinki, Finland
- *⁷ Independent, Ohrid, North Macedonia
- *⁸ Universities of Basel and Geneva, Basel, Switzerland
- *⁹ IUF – Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Duesseldorf, Germany
- *¹⁰ UK Health Security Agency, Public Health England, London, United Kingdom
- *¹¹ U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC), Vicksburg, MS, USA
- *¹² Silent Spring Institute, Newton, MA, USA
- *¹³ University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada
- *¹⁴ Center for Gender-specific Medicine, Italian National Institute of Health, Rome, Italy
- *¹⁵ Philip Morris International R&D, Philip Morris Products SA, Neuchâtel, Switzerland
- *¹⁶ Department of Toxicology, University of Würzburg, Würzburg, Germany
- *¹⁷ Wildlife Toxicology Research Section, Environment and Climate Change Canada, Toronto, Ontario, Canada
- *¹⁸ RECETOX, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic
- *¹⁹ Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Oslo, Norway
- *²⁰ Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Ås, Norway
- *²¹ Centre for Environmental Radioactivity, Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Ås, Norway
- Clerbaux L-A^{*1}, Amigó N^{*2}, Amorim MJ^{*3}, Bal-Price A^{*1}, Batista Leite S^{*1}, Beronius A^{*4}, Bezemer GFG^{*5}, Bostroem A-C^{*1}, Carusi A^{*6}, Coecke S^{*1}, Concha R^{*7}, Daskalopoulos EP^{*1}, Debernardi F^{*8}, Edrosa

E^{*9}, Edwards SW^{*10}, Filipovska J^{*11}, Garcia-Reyero N^{*12}, Gavins FNE^{*13}, Halappanavar S^{*14}, Hargreaves AJ^{*15}, Hogberg HT^{*16}, Huynh MT^{*17}, Jacobson D^{*18}, Josephs-Spaulding J^{*19}, Kim YJ^{*20}, Kong HJ^{*21}, Krebs CE^{*22}, Lam A^{*9}, Landesmann B^{*1}, Layton A^{*23}, Lee YO^{*20}, Macmillan DS^{*24}, Mantovani A^{*25}, Margiotta-Casaluci L^{*13}, Martens M^{*26}, Masereeuw R^{*27}, Mayasich SA^{*28}, Mei LM^{*29}, Mortensen H^{*29}, Munoz Pineiro A^{*30}, Nymark P^{*4}, Ohayon E^{*9}, Ojasi J^{*31}, Paini A^{*1}, Parissis N^{*1}, Parvatam S^{*32}, Pistollato F^{*33}, Sachana M^{*34}, Sørli JB^{*35}, Sullivan KM^{*22}, Sund J^{*1}, Tanabe S, Tsaion K^{*16}, Vinken M^{*36}, Viviani L^{*24}, Waspe J^{*37}, Willett C^{*24}, Wittwehr C^{*1}: COVID-19 through Adverse Outcome Pathways: Building networks to better understand the disease – 3rd CIAO AOP Design Workshop.

ALTEX - Alternatives to animal experimentation. 2022;39(2):322-335. doi: 10.14573/altex.2112161

On April 28-29, 2021, 50 scientists from different fields of expertise met for the 3rd online CIAO workshop. The CIAO project “Modelling the Pathogenesis of COVID-19 using the Adverse Outcome Pathway (AOP) framework” aims at building a holistic assembly of the available scientific knowledge on COVID-19 using the AOP framework. An individual AOP depicts the disease progression from the initial contact with the SARS-CoV-2 virus through biological key events (KE) toward an adverse outcome such as respiratory distress, anosmia or multiorgan failure. Assembling the individual AOPs into a network highlights shared KEs as central biological nodes involved in multiple outcomes observed in COVID-19 patients. During the workshop, the KEs and AOPs established so far by the CIAO members were presented and positioned on a timeline of the disease course. Modulating factors influencing the progression and severity of the disease were also addressed as well as factors beyond purely biological phenomena. CIAO relies on an interdisciplinary crowdsourcing effort, therefore, approaches to expand the CIAO network by widening the crowd and reaching stakeholders were also discussed. To conclude the workshop, it was decided that the AOPs/KEs will be further consolidated, integrating virus variants and long COVID when relevant, while an outreach campaign will be launched to broaden the CIAO scientific crowd. Keywords: COVID-19, adverse outcome pathway,

interdisciplinarity

-
- *¹ European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy
- *² Biosfer Teslab, Reus, Spain
- *³ Instituto Gulbenkian de Ciência, Lisbon, Portugal
- *⁴ Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- *⁵ Impact Station, Hilversum, The Netherlands
- *⁶ Interchange Research, London, UK
- *⁷ Fairleigh Dickinson University, Green Neuroscience Laboratory, San Diego, CA, USA
- *⁸ Division of Otorhinolaryngology, Department of Biotechnologies and Life Sciences, University of Insubria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italy
- *⁹ Green Neuroscience Laboratory, Neurolinx Research Institute, San Diego, CA, USA
- *¹⁰ RTI International, Research Triangle Park, NC, USA
- *¹¹ Independent scientist, Ohrid, North Macedonia
- *¹² US Army Engineer Research and Development Center, Vicksburg, MS, USA
- *¹³ The Centre for Inflammation Research and Translational Medicine (CIRTM), Brunel University London, London, UK
- *¹⁴ Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada
- *¹⁵ School of Science and Technology, Nottingham Trent University, Nottingham, UK
- *¹⁶ Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA
- *¹⁷ Department of Preventive Medicine and Biometrics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD, USA
- *¹⁸ Biosciences, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, USA
- *¹⁹ Institute for Experimental Medicine, Kiel University, Kiel, Germany
- *²⁰ Korea Institute of Science and Technology Europe Forschungsgesellschaft mbH, Saarbrücken, Germany
- *²¹ University of Illinois at Urbana-Champaign, Champaign, IL, USA
- *²² Physicians Committee for Responsible Medicine, Washington, DC, USA
- *²³ US Consumer Product Safety Commission,

Bethesda, MD, USA

- *²⁴ Humane Society International, Washington, DC, USA
- *²⁵ Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy
- *²⁶ Department of Bioinformatics - BiGCaT, NUTRIM, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands
- *²⁷ Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands
- *²⁸ University of Wisconsin-Madison Aquatic Sciences Center at US EPA, Duluth, MN, USA
- *²⁹ US EPA, Durham, NC, USA
- *³⁰ European Commission, Joint Research Centre, Geel, Belgium
- *³¹ Hiranandani College of Pharmacy, Mumbai, India
- *³² Centre for Predictive Human Model Systems Atal Incubation Centre - Centre for Cellular and Molecular Biology Habsiguda, Hyderabad, India
- *³³ European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy
- *³⁴ Environment Health and Safety Division, Environment Directorate, Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), Paris, France
- *³⁵ The National Research Centre for the Working Environment, Copenhagen, Denmark
- *³⁶ Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium
- *³⁷ Sheffield Teaching Hospitals, Sheffield, UK

Tanabe S, Hirose A, Yamada T: Adverse Outcome Pathway on histone deacetylase inhibition leading to testicular atrophy.

OECD Series on Adverse Outcome Pathways. 2021, No. 17. doi: 10.1787/b9c4bdb2-en

Testicular toxicity is of interest for human health risk assessment especially in terms of reproductive and developmental toxicity, however, the testicular toxicity has not been fully elucidated. Histone deacetylase inhibitors (HDIs) are approved as anti-cancer drugs since HDIs have apoptotic effects in cancer cells. HDIs include short-chain fatty acids, hydroxamic acids, benzamides, and epoxides. The intracellular mechanisms of induction of the spermatocyte apoptosis by HDIs are suggested as histone deacetylase (HDAC) inhibition as MIE, histone acetylation increase, disrupted cell cycle, apoptosis,

and spermatocyte depletion as KEs. The adverse outcome has been defined as testicular atrophy. The HDIs inhibit deacetylation of the histone, leading to an increase in histone acetylation. The apoptosis induced by disrupted cell cycle leads to spermatocyte depletion and testis atrophy. This AOP may be one of the pathways induced by HDIs, which suggests the pathway networks of protein hyperacetylations.

Keywords: adverse outcome pathway (AOP), histone deacetylase (HDAC), histone deacetylase inhibitor (HDI)

Tanabe S: Involvement of reactive oxygen species (ROS) and coagulation network in coronaviral infection.

Adv Clin Med Res. 2021;2(2):21. doi: 10.52793/ACMR.2021.2(2)-21

Coronaviral infection induces various molecular network pathways. Coronavirus pathogenesis pathway is involved in molecules in production of reactive oxygen species (ROS), oxidative stress responses and coagulation system. Several literatures have revealed the association of ROS and coagulation in infection of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In this Editorial, the involvement of ROS and coagulation in coronavirus infectious disease (COVID)-19 pathogenesis is summarized.

Keywords: COVID-19, reactive oxygen species (ROS), coagulation

Tanabe S: EMT Mechanism, Lung Cancer Metastasis, and microRNA.

Front Mol Biosci. 2021;8:731788. doi: 10.3389/fmolb.2021.731788

Cancer metastasis occurs due to several causes such as histologic, genetic, and pathologic features. Hematogenous spread, lymphatic spread, and direct spread to pleura are the main routes of lung metastasis (Stella et al., 2019). The primary sites of the tumor may affect the route of the spread. Many interesting theories exist regarding the origin of metastatic cells. Jamil and Kasi summarized that there would be main roots for the lung metastasis among these theories: 1). epithelial-mesenchymal transition (EMT) in which epithelial stem cells transform into mesenchymal cells, 2). stem cell origin of metastatic tumors in which tissue stem cells are the origin of metastatic

cancers, 3). a concept of macrophage facilitation of metastasis in which tumor-associated macrophages contribute to tumor progression, and 4). myeloid cell origin of metastasis in which myeloid origin cells with mesenchymal properties promotes metastasis (Jamil and Kasi, 2021). The signaling pathways involved in the microenvironment include Rous sarcoma virus tyrosine kinase signaling and p38 and extracellular signal-related kinase-1 (ERK) mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling. Adhesion and extracellular matrix molecules are also important to establish metastatic mass.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition, lung cancer metastasis, microRNA

Tanabe S: Editorial: Protein Functional Changes and Signaling Transduction in Cancer Stem Cells.

Front Oncol. 2021;11:761678. doi: 10.3389/fonc.2021.761678

This editorial on the Research Topic “Protein Functional Changes and Signaling Transduction in Cancer Stem Cells” highlights articles including “phosphorylation of endothelin-converting enzyme-1c at serines 18 and 20 by CK2 promotes aggressiveness traits in colorectal cancer cells” by Pérez-Moreno et al., “STIL Endows Oncogenic and Stem-Like Attributes to Colorectal Cancer Plausibly by Shh and Wnt Signaling” by Pradhan et al., “Tumor Growth in the High Frequency Medulloblastoma Mouse Model Ptch1+/-/ Tis21KO Has a Specific Activation Signature of the PI3K/AKT/mTOR Pathway and Is Counteracted by the PI3K Inhibitor MEN1611” by Ceccarelli et al., and “TGF-β1 Induces Immune Escape by Enhancing PD-1 and CTLA-4 Expression on T Lymphocytes in Hepatocellular Carcinoma” by Bao et al.

Keywords: cancer stem cell, protein function, signal transduction

田邊思帆里：エクソソームによる細胞集団内RNAシグナルパスウェイ。

Drug Delivery System. 2021;36(4):241-247. doi: 10.2745/dds.36.241

細胞集団におけるRNAシグナルパスウェイは、小胞やエクソソームを介して伝達される。RNAにはmRNA, microRNA, circular RNA, long non-coding RNA等のさまざまな種類が存在し、それぞれの役割が異なると考えられる。治療抵抗性がんは上皮間葉転換 (Epithelial-

mesenchymal transition: EMT) やがん幹細胞 (Cancer stem cell: CSC) 様の性質を有し, がん転移の際には周囲の環境に応じ, エクソソームmicroRNA等のシグナルパスウェイが変化することが知られている. 本稿においては, エクソソームによる細胞集団のRNAシグナルパスウェイに焦点を当てた.

Keywords: RNA, signaling pathway, network

Tanabe S, Perkins EJ^{*1}, Ono R, Sasaki H^{*2}: Artificial intelligence in gastrointestinal diseases.

Artif Intell Gastroenterol. 2021;2(3):69-76. doi: 10.35712/aig.v2.i3.69

Artificial intelligence (AI) applications are growing in medicine. It is important to understand the current state of the AI applications prior to utilizing in disease research and treatment. In this review, AI application in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases are studied and summarized. In most cases, AI studies had large amounts of data, including images, to learn to distinguish disease characteristics according to a human's perspectives. The detailed pros and cons of utilizing AI approaches should be investigated in advance to ensure the safe application of AI in medicine. Evidence suggests that the collaborative usage of AI in both diagnosis and treatment of diseases will increase the precision and effectiveness of medicine. Recent progress in genome technology such as genome editing provides a specific example where AI has revealed the diagnostic and therapeutic possibilities of RNA detection and targeting.

Keywords: artificial intelligence, gastrointestinal disease, RNA

^{*1} Environmental Laboratory, US Army Engineer Research and Development Center, United States

^{*2} National Cancer Center Research Institute

Tanabe S: RNA Signaling in Microenvironment.

Adv Clin Med Res. 2021;2(2):19. doi: 10.52793/ACMR.2021.2(2)-19

RNA signaling has emerged to be focused in several diseases. Multiple types of RNAs including microRNA, long non-coding RNA, and circular RNA mediate the signals among cells in cancer microenvironment. These RNAs travel in the microenvironment via extracellular vesicles or exosomes. The messages carried by RNAs transactivate the cells in different

organs, which may cause cancer metastasis or the amplification of diseases. Intercellular RNA signaling in microenvironment is of interest.

Keywords: microenvironment, RNA, RNA signaling

足利太可雄: *In vitro/in silico*試験による皮膚感作性の毒性学的懸念の閾値 (TTC) コンセプトの確立.

Cosmetology. 2021;29:62-66.

Recently, several *in vitro* skin sensitization tests have been listed in the OECD guidelines. The threshold of toxicological concern (TTC) is a threshold value for human exposure that does not show any obvious adverse effects at the lower doses for all chemicals. In this study, we aimed to develop a quantitative prediction model using *in vitro/in silico* dataset and establish a TTC concept for skin sensitization. The EC3 value, which is the endpoint of the LLNA, was used as the objective variable, and data on 120 substances were extracted from the dataset published by Cosmetics Europe. *In vitro* tests (DPRA, KeratinoSens and h-CLAT) data and physico-chemical properties were used as the explanatory variables. A quantitative prediction model for EC3 was developed using support vector regression (SVR), which is a machine learning approach. Predicted EC3 values were used to establish a no expected sensitization induction level (NESIL), and acceptable exposure level (AEL) for each chemical was calculated by dividing NESIL by sensitization assessment factor (SAF). Then by fitting gamma distribution of the AELs using a negative log (10) scale, 95 and 99 percentile probability were calculated as the Dermal Sensitization Threshold (DST) value. Finally, conversion of the DST to the threshold concentration of a women's face cream was done as an example of the application of this concept.

This prediction model was validated by 3-fold cross validation, and the accuracy of prediction of potency class in five categories was 45.8%. Assuming 20% of all chemicals to be skin sensitizers, the DST (mg/cm²) for women's face cream was calculated as 0.129 (99percentile) and 3.99 (95percentile), respectively. Furthermore, the threshold concentration of this type of products was calculated as 0.008% (for DST 99percentile) and 0.26% (for DST 95percentile). This TTC concept will be useful for the safety evaluation of, for example, impurities in cosmetic ingredients as a non-animal approach.

Keywords: threshold of toxicological concern, machine learning, skin sensitization

浅野哲秀^{*1}, 笠松俊夫^{*2}, 北本幸子^{*3}, 山本美佳^{*4}, 小島肇: Bhas 42細胞形質転換試験法 (Bhas 42 CTA) 評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2021;10(1):1-26.

細胞形質転換試験 (Cell Transformation Assay: CTA) は, 培養細胞に化学物質を曝露することで起きる「細胞の形態」や「表現形質」の変化を指標として腫瘍誘発性の有無を調べる試験法の一つである.

日本動物実験代替法評価センター (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods: JaCVAM) 形質転換試験資料編纂委員会は, 経済協力開発機構 (Organization for Economic Co-operation and Development: OECD) ガイダンス文書 (Guidance Document: GD) No.231¹として2016年2月に公表された Bhas 42細胞を用いる形質転換試験 (Bhas 42 CTA)^{1,2)} が化学物質のがん原性の予測に有用か否かについて検討し, その結果をまとめた.

Bhas 42 CTAの特徴としては, 1) がん遺伝子v-Harasを導入して得られた接触阻止能を有しているクローン由来細胞株 (Bhas 42細胞) を使用すること, 2) 接触阻止状態の細胞集団中に形成される多層の形質転換細胞集団 (形質転換巣: フォーカス) の有無を指標とすること, 3) *in vivo*の2段階発がん実験モデルに相当するイニシエーションアッセイとプロモーションアッセイの2つのプロトコルからなること, 4) 多環芳香族などの代謝活性化を必要とする物質の検出が可能であること, 5) 培養期間が3週間で動物実験と比較して短期であること, 6) 試験費用は安価であること, などがあげられる. しかし, フォーカスの判定を目視によって行うため, 判定者に対する十分な教育と訓練が必須である.

Bhas 42 CTAは, JaCVAMによって国際バリデーション研究が実施された. バリデーション研究は, 6ウェルプレートを用いる6ウェル法と将来の自動化のためにウェルサイズをスケールダウンした96ウェル法のそれぞれの方法について実施された. 欧州動物実験代替法評価センター (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing: EURL ECVAM) は, プロトコルの完成度, 技術移転性, 施設内再現性および施設間再現性について評価した結果, その有用性を認めている³⁾. しかしながら, 化学物質による発がん機構の複雑性や代謝能などの*in vitro*試験系の本質的な限界を考慮すると, 動物を用いるがん原性試験をCTAに置き換えることは現段階では不適切であると考えられる.むしろ, 構造活性相関や遺伝毒性試験結果などの他の情報

と組み合わせて, がん原性を疑わせる化学物質等のスクリーニング系として利用することによって, がん原性評価スキーム全体として, 使用する動物数の大幅な削減が可能となり, Reduction, Replacement, and Refinement (3Rs) の精神に適う試験方法であると考えられる. また, 96ウェル法におけるフォーカス判定の自動化が実現できれば, より多くの機関で実施可能な試験となる可能性がある. このような観点から, Bhas 42 CTAはさらに発がん機構などのデータを積み重ねることにより, 化学物質のがん原性を予測する試験の一つとしてその有用性が増すと考えられる.

Keywords: 細胞形質転換試験, がん原性, JaCVAM

^{*1} 元日東電工株式会社, 現大阪信愛学院短期大学

^{*2} 元花王株式会社

^{*3} 住友化学株式会社

^{*4} アステラス製薬株式会社

小野敦^{*1}, 井口泰泉^{*2}, 青柳智子^{*3}, 足利太可雄, 北嶋聡, 児玉進^{*1}: エストロゲン受容体 (ER) 結合親和性化学物質の検出のための, ヒト組み換えエストロゲン受容体 (hrER) *in vitro*試験法に関する性能準拠試験法ガイドライン (TG493) 評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2021;10(1):27-48.

性能標準 (Performance standard: PS) に基づく性能準拠試験法ガイドライン (Performance Based Test Guideline: PBTG) として経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) で承認されたEstrogen Receptor (ER) 結合親和性化学物質の検出のための, ヒト組み換えエストロゲン受容体 (Human Recombinant Estrogen Receptor: hrER) *in vitro*試験法^{1,2)}は, *in vitro*で化学物質のエストロゲン受容体 (ER) に対する結合活性を生体内リガンドであるエストラジオールとの競合結合活性を指標として検出するスクリーニング試験法であり, 化学物質のERへの作用による生体反応の起点であるER結合活性を評価することが出来る. 本PBTGには, 国際的な多施設バリデーション研究により, 試験法の妥当性と信頼性が証明された2種の試験法 (Freyberger-Wilson (FW) アッセイおよび化学物質評価研究機構 (Chemicals Evaluation and Research Institute: CERI) アッセイ) が参照試験法として記載されている. また, 本PBTGには, 試験の目的である化学物質のhrER結合親和性を検出する類似試験法の開発とバリデーション研究のためのPSが設定されており, PSを満たすことが示された新規の類似試験法を追加することが可能である. 本試験法に記載されている2つの試験法についての再現

性や信頼性および試験法としての科学的妥当性と規制試験法としての妥当性については、米国環境保護庁（米国 Environmental Protection Agency: EPA）の主導により日米欧6施設の参加（CERIアッセイについてはうち5施設が参加）による国際バリデーション研究の結果をもとに、OECD第三者評価により評価され、OECD内分泌かく乱物質の試験と評価に関するタスクフォース（OECD Endocrine Disruptor Testing and Assessment Task Force: EDTA TF）で提案されたOECD内分泌かく乱物質の試験法と評価に関する概念枠組み（OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disruptors: CF）のレベル2に該当する内分泌かく乱物質のスクリーニング評価に有用な*in vitro*試験法としてOECD TG493が成立した。本試験法の課題として、本試験法は化学物質のERへの結合活性を評価できるのみであり化学物質のアゴニスト・アンタゴニスト活性を区別することは出来ず、本試験法で陽性と判定される化学物質が生体内でどのような影響を示すかについては評価できないという点あげられる。本試験法はあくまでもスクリーニング法であり、ERを介して惹起されると想定される有害影響を確定評価する試験法と組み合わせることで今後の化学物質管理に大きく貢献すると考えられる。

Keywords: estrogen receptor, OECD, performance based test guideline

*1 岡山大学

*2 横浜市立大学

*3 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

小島幸一^{*1}、足利太可雄、安達玲子、佐藤一博^{*2}、瀬崎拓人^{*3}、武吉正博^{*4}、福山朋季^{*5}：皮膚感作性試験代替法 Interleukin-8 Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay) 評価報告書。

AATEX-JaCVAM. 2021;10(1):49-68.

皮膚感作性は化学物質の安全性評価において重要な評価項目であり、従来、モルモットやマウスを用いた動物実験によって評価されてきた。近年EUにおける欧州化学品規制（Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: REACH）では、コンピューターを用いた定量的構造活性相関（Quantitative Structure-Activity Relationship: QSAR）モデルや*in vitro*試験法による安全性評価が推奨されており、動物実験によって安全性が評価された成分を含む化粧品の販売が禁止されたことから、動物を用いない*in vitro*試験法の開発が強く望まれている。

Interleukin-8 Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay)

は、感作性発現機序における第三段階のイベントである樹状細胞が活性化する際のInterleukin-8 (IL-8) 遺伝子の発現亢進を利用した*in vitro*試験法であり、東北大学の相場らにより開発された。単球系培養細胞株であるTHP-1細胞に2種のレポーター遺伝子を導入したTHP-G8細胞を用い、活性化に伴う細胞でのIL-8遺伝子の発現量の変化をルシフェラーゼレポーターアッセイで測定することによって皮膚感作性の有無を判定する試験法である。IL-8 Luc assayは、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）442E ANNEX IのHuman Cell Line Activation test (h-CLAT), U937 cell line activation Test (U-SENSTM) (ANNEX II) と共に、TG 442EのANNEX IIIとして改定版にこれら3種の試験法が記載された。

本報告書は、日本動物実験代替法評価センター（Japanese Center for the Validation of Alternative Methods: JaCVAM）の主導によって行われたバリデーション研究についてまとめられたバリデーション報告書、代替試験法国際協力（International Cooperation on Alternative Test Methods: ICATM）の支援等のもと行われた第三者評価報告書および試験開発者の投稿論文などをとに試験手順をまとめ、有用性と限界を評価したものである。

本試験法は、バリデーション研究実施中に、使用する媒体や予測方法の改善が複数回行われた。これらをもとに作成されたTG 442E ANNEX IIIによれば、14物質を用いて3施設で実施され、施設内再現性の平均は87.7%であった。また、32物質を用いて3施設で実施され、施設間再現性は87.5%であった。34物質を用いた3施設によるバリデーション研究においては、感度は75から87%、特異度は90から100%、正確度は79から91%であった。

本試験法は、液相での反応系を必要とし、媒体のX-VIVOTM 15に20 mg/mLの濃度で溶解せずに陰性と判定された物質では、判定不可となり、溶解しても偽陽性を起こす可能性が高い。

さらに、IL-8 Luc assayは、無水物では偽陰性率が高く、界面活性剤は偽陽性となる可能性がある。細胞毒性を示す界面活性剤系の物質は適用範囲外である。ルシフェラーゼ活性を阻害する物質は測定を妨害する可能性がある。プレハプテンやプロハプテンは、バリデーション研究では多くが正しく判定されたが、IL-8 Luc assayで用いる細胞の代謝能は限定的であるため偽陰性を生じる可能性がある。

以上の結果から、本試験法は、強度感作性物質（国

際連合化学品の分類および表示に関する世界調和システム (United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals: UN GHS) 1A分類) に比べて、軽度から中等度感作性物質 (UN GHS 1B分類) で偽陰性を生じやすい傾向にあるため、本法単独での感作性強度分類やUN GHSのサブカテゴリー分類への利用には適さない。なお、本法では20 mg/mLでX-VIVO™ 15に溶解せず、陰性相当の結果となった場合は判定不可となるが、現行結果からは特に陰性物質で判定不可となる割合が高いことから、陰性結果の判定に重点を置く場合には、注意が必要である。

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み合わせで用いることを推奨する。

Keywords: skin sensitization, IL-8, test guideline

*1 一般財団法人 食品薬品安全センター

*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

足利太可雄, 小島肇, 平林容子: 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 令和2年度報告書。

AATEX-JaCVAM. 2021;10(1):69-76.

令和2 (2020) 年, 日本動物実験代替法評価センター (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods: JaCVAM) はその評価会議が認めた以下の3つの試験法を行政機関に提案した。

- 1) Bhas 42細胞形質転換試験法 (Bhas 42 Cell Transformation Assay: CTA)
- 2) 皮膚感作性試験代替法 Interleukin-8 Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay)
- 3) エストロゲン受容体 (Estrogen Receptor: ER) 結合親和性化学物質の検出のための、ヒト組換えエストロゲン受容体 (hrER) *in vitro*試験法に関する性能準拠試験法ガイドライン (Performance-Based Test Guideline: PBTG493)

一方, JaCVAMは経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) の試験法ガイドライン (Test Guideline: TG) として, 以下の3試験を掲載させることに寄与した。

- 1) Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals: TG458

- 2) Short Time Exposure *In Vitro* Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage: TG491

- 3) *In Chemico* Skin Sensitisation: Assays addressing the Adverse Outcome Pathway key event on covalent binding to proteins, the Amino Acid Derivative Reactivity Assay (ADRA): TG442C

この他, OECDの作業計画では, 日本は以下の7試験を提案しており, 令和3 (2021) 年度以降の成立を目指している。

- 1) 皮膚刺激性試験TG439の改定: LbL 3D-Skin Skin Irritation Test (SIT) の収載
- 2) 眼刺激性試験TG437の改定: 牛摘出角膜の混濁および透過性試験法 (Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test method) への病理学的評価の導入
- 3) 眼刺激性試験TG494の改定: Vitrigel-Eye Irritation Test (EIT) の適用範囲拡大
- 4) 皮膚感作性試験TG442Cの改定: ADRAの改良
- 5) 光安全性試験Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) の開発
- 6) *In vitro*免疫毒性試験 Detailed Review Paper (DRP) の開発
- 7) 多能性幹細胞を用いた*in vitro*生殖発生毒性試験のDRPの開発

さらに, JaCVAMでは国際協調を通して, 複数の試験法のバリデーションや第三者評価を進めている。それらには, 免疫毒性スクリーニングMulti-ImmunoTox assay (MITA) IL-2 Luc assay, IL-2 Leukocyte Toxicity Test (LTT) アッセイおよびIL-1 β Lucアッセイ, 皮膚刺激性試験LbL 3D-Skin SIT, 皮膚感作性試験EpiSensAおよびADRAが該当する。

Keywords: JaCVAM, annual report, alternative method

小島肇: 医薬部外品の承認申請における動物実験代替法利用における最近の動向。

COSMETIC STAGE. 2021;12:32-39.

2013年3月, 動物実験をした化粧品品の完全販売禁止をうたったEU指令が発効され¹⁾, 我が国においても多くの企業が自主的に動物実験を禁止した。厚生労働省においても, これに備え, 医薬部外品の製造販売承認申請等に添付する資料については, 平成18年 (2006年) 7月19日付医薬食品局審査管理課事務連絡「医薬部外品の製造販売承認申請及び化粧品基準改正要請に添付する資料に関する質疑応答集 (Q&A) について (現: 平成30年

(2018年) 3月29日版)」において²⁾、動物実験代替試験法(以下、代替法)の利用に関して経済協力開発機構(OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development)等により採用された代替法³⁾あるいは適切なバリデーションでそれらと同等と評価された方法に従った試験成績であれば、当該品目の申請資料として差し支えない旨を示している。

さらに、医薬部外品の承認申請における代替法の利用を促すため、「医薬部外品の承認申請資料作成等における動物実験代替法の利用とJaCVAMの活用促進について(平成23年(2011年)2月4日審査管理課事務連絡)」の中で⁴⁾、“国内では日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM: Japanese Center for the Validation of Alternative Methods)⁵⁾が、国際的な代替法開発の取組みである国際動物実験代替法協調(ICATM: International Cooperation on Alternative Test Methods)と連携し⁶⁾、代替法に関する情報を取りまとめ、また、新規開発および改訂された代替法の妥当性評価を行い、その評価結果等を公表している。医薬部外品の承認申請資料の作成においては、JaCVAMのホームページに掲載されている情報も参考の上⁵⁾、適切な資料を作成し、また化粧品ポジティブリスト改正要望等においても活用が図られたい”と貴管下関係業者に対し周知をお願いしている。

Keywords: 代替法, ガイダンス, 厚生労働省

Anklam E^{*1}, Bahl MI^{*2}, Ball R^{*3}, Beger RD^{*3}, Cohen J^{*3}, Fitzpatrick S^{*3}, Girard P^{*4}, Halamoda-Kenzaoui B^{*1}, Hinton D^{*3}, Hirose A, Hoeveler A^{*1}, Honma M, Hugas M^{*5}, Ishida S, Kass GE^{*5}, Kojima H, Krefling I^{*3}, Liachenko S^{*3}, Liu Y^{*6}, Masters S^{*3}, Marx U^{*7}, McCarthy T^{*8}, Mercer T^{*9}, Patri A^{*3}, Pelaez C^{*10}, Pirmohamed M^{*11}, Platz S^{*12}, Ribeiro AJ^{*3}, Rodricks JV^{*13}, Rusyn I^{*14}, Salek RM^{*15}, Schoonjans R^{*5}, Silva P^{*16}, Svendsen CN^{*17}, Sumner S^{*18}, Sung K^{*3}, Tagle D^{*19}, Tong L^{*20}, Tong W^{*3}, Eijnden-van-Raaij JVD^{*21}, Vary N^{*16}, Wang T^{*22}, Waterton J^{*23}, Wang M^{*20}, Wen H^{*24}, Wishart D^{*25}, Yuan Y^{*26}, Slikker W^{*3}: Emerging technologies and their impact on regulatory science.

Exp Biol Med (Maywood). 2022;247(1):1-75. doi: 10.1177/15353702211052280

There is an evolution and increasing need for the utilization of emerging cellular, molecular and *in silico* technologies and novel approaches for safety assessment of food, drugs, and personal care products. Convergence of these emerging technologies is also

enabling rapid advances and approaches that may impact regulatory decisions and approvals. Although the development of emerging technologies may allow rapid advances in regulatory decision making, there is concern that these new technologies have not been thoroughly evaluated to determine if they are ready for regulatory application, singularly or in combinations. The magnitude of these combined technical advances may outpace the ability to assess fit for purpose and to allow routine application of these new methods for regulatory purposes. There is a need to develop strategies to evaluate the new technologies to determine which ones are ready for regulatory use. The opportunity to apply these potentially faster, more accurate, and cost-effective approaches remains an important goal to facilitate their incorporation into regulatory use. However, without a clear strategy to evaluate emerging technologies rapidly and appropriately, the value of these efforts may go unrecognized or may take longer. It is important for the regulatory science field to keep up with the research in these technically advanced areas and to understand the science behind these new approaches. The regulatory field must understand the critical quality attributes of these novel approaches and learn from each other's experience so that workforces can be trained to prepare for emerging global regulatory challenges. Moreover, it is essential that the regulatory community must work with the technology developers to harness collective capabilities towards developing a strategy for evaluation of these new and novel assessment tools.

Keywords: emerging technologies, regulatory science, risk assessment

^{*1} Joint Research Centre, EU

^{*2} National Food Institute, Technical University, Denmark

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

^{*4} Swissmedic, Switzerland

^{*5} European Food Safety Authority, EU

^{*6} Median Technologies, France

^{*7} TissUse, Germany

^{*8} Pfizer, USA

^{*9} Garvan Institute, Australia

^{*10} Spanish Council for Scientific Research, Spain

^{*11} University of Liverpool, UK

-
- *¹² AstraZeneca, UK
- *¹³ Ramboll, USA
- *¹⁴ Texas A&M University, USA
- *¹⁵ International Agency for Research on Cancer,
France
- *¹⁶ Canadian Food Inspection Agency, Canada
- *¹⁷ Cedars-Sinai Medical Center, USA
- *¹⁸ University of North Carolina, Chapel Hill, USA
- *¹⁹ National Institutes of Health, USA
- *²⁰ Universities of Georgia Tech and Emory, USA
- *²¹ Dutch Organ-on-Chip Consortium, The Netherlands
- *²² National Medical Products Administration, China
- *²³ University of Manchester and Bioxydyn Ltd, UK
- *²⁴ National Institutes for Food and Drug Control,
China
- *²⁵ University of Alberta, Canada
- *²⁶ The Institute of Cancer Research, UK