

合田幸広：多成分系植物エキ스는，機能性表示成分になりますか？

Foods & Food Ingredients Journal of Japan. 2022;227:336-8. doi: 10.34457/ffj.227.4_336

食品分野においても，多成分系のエキスを有効成分として取り扱い，機能性表示を行うことが出来る制度が立ち上がっているが，現在のところ一向にこの制度を活用する機能性表示食品は生まれてこない。機能性表示食品は，食品メーカーの性善説に基づいた制度であるが，制度を利用するメーカーが，科学の常識ではなく，自社の常識に基づいて利用すると，制度は徐々に胡散臭いものになる。食品は，大前提として安全であることが最優先であるが，食品について機能性が表示できる時代になった今，機能性の根拠であるヒト臨床試験での結果について再現性ある製品であるためには，制度を利用する際，正しい入り口から入ることが必須で，さらに品質を保証するための試験の設定が重要と考える。そのような考え方を持つ食品メーカーが多ければ多いほど，機能性表示食品制度の未来は明るい。

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

合田幸広：第十八改正日本薬局方と第十九改正日本薬局方作成基本方針。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2021;12:323-8. doi: 10.14982/rsmp.12.323

The Japanese Pharmacopoeia (JP) 18th edition was published on June 7, 2021 and its key topics are as follows: (1) implementation of ICH-Q3D; (2) 33 new monographs, (3) one new and five revised general tests; (4) seven new general information; and (5) removal of harmful reagents, and use of the word “enantiomer” instead of “optical isomer;” (6) removal of some alias names (commonly used names), and revision of several titles. This article summarizes the above key topics. In addition, the difference in the basic principles for the preparation of the JP 18th edition and those of the JP 19th edition, which was announced on September 2, 2021, are presented.

Keywords: the Japanese Pharmacopoeia 18th edition, the Japanese Pharmacopoeia 19th edition, the basic principle for the preparation of the Japanese Pharmacopoeia

合田幸広：食品及び食品添加物のレギュラトリーサイエンス研究。

食品衛生学雑誌 2022;63:J41-4.

レギュラトリーサイエンス (RS) とは，内山充国立医薬品食品衛生研究所 (国立衛研) 元所長が1987年に提唱した研究分野であり「科学技術の進歩を真に人と社会に役立つ最も望ましい姿に調整するための予測・評価・判断の科学」であり，国の用語としても定着している。国立衛研では，このRS研究を継続的に展開しているが，RSの基本は，品質保証であり，国立衛研の設立当時のミッションである。筆者は，国立衛研の前身である国立衛生試験所食品添加物部に入所以来，安全性と有効性のバランスを考え，品質保証を保証するRS研究を継続的に行ってきた。本稿では，そのうち，合成色素に関する研究，天然食品添加物に関する研究，遺伝子組換え食品に関する研究，植物毒・天然有害物質に関する研究，健康食品・食品素材の品質に関する研究について紹介する。

Keywords: 品質保証, レギュラトリーサイエンス, 食品と食品添加物

Goda, Y.: Regulatory science of natural products.

J. Nat. Med. 2022;76:732-47. doi: 10.1007/s11418-022-01639-w

Foods and pharmaceuticals play key roles in public health and welfare and ensuring that these products meet their quality assurance standards is a top priority in health and medical care. Quality assurance of natural products is essential in pharmaceutical sciences because the outset of a medicine is a natural, crude drug. Regulatory science underpins scientific regulations and is closely related to the quality assurance of foods and pharmaceuticals to ensure their safety and efficacy. During my time at the National Institute of Health Sciences, Japan, from 1986 to present, the regulatory science of natural products has been my main research focus. This review discusses 24 studies related to the regulatory science of natural food additives, 26 related to foods, 23 related to borderline products, 16 related to illicit psychotropic mushrooms, plants, and agents, and 57 related to herbal medicines. In later sections, the regulatory science for ethical Kampo products with new dosage forms and herbal medicines that use Kampo extracts as active pharmaceutical ingredients are discussed. My experience from the early twenty-first century in research projects on the bioequivalence of Kampo products and the development of ephedrine alkaloid-

free Ephedra Herb extract demonstrate that regulatory science is crucial for developing new drugs. Keywords: regulatory science, quality assurance, herbal products

吉田寛幸, 阿部康弘, 伊豆津健一: 後発医薬品の継続的な品質改善に向けたジェネリック医薬品品質情報検討会の取り組み.

医療薬学 2022;48:431-42.

Recent recalls of many generic drugs caused by violations of Good Manufacturing Practice (GMP) rules caused a severe shortage of the products and associated substantial impact on medical care system. This mini review introduces 15-year activities of Expert Committee on Quality of Generic Drug Products (ECQGDP), which was established to discuss issues related to quality of generic drugs by the Ministry of Health, Labour and Welfare. ECQGDP coordinates annual specification test program of generic drugs performed by official medicines control laboratories. In addition, ECQGDP performs comparative dissolution tests using four dissolution media at different pH to avoid significant non-bioequivalence between products, and impurity analysis of injection formulations of brand and generic products. Some properties of formulations that are not listed in their specifications (e.g., adhesion durability of patch formulations) were also discussed to avoid their significant difference in usability between the products. The committee also assesses issues of generic drugs reported in literatures, academic conferences, and inquiry calls to PMDA. Discussions at ECQGDP have led to improvements in many products. The improved collaboration of the quality testing and GMP inspections should significantly reduce compliance issues in pharmaceutical manufacturing.

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

佐々木哲朗*, 坂本知昭, 大塚誠*: 高い周波数制度を持つ連続波GaPテラヘルツ分光スペクトル測定装置を利用した医薬品検査.

レーザー研究 2022;50:167-171.

Since terahertz (THz) spectra are sensitive to crystal structures, they are available for crystal polymorph identification and quantification. They can also be utilized to detect defects in crystal, such as

impurity molecules. Thus, THz spectroscopy provide high sensitivity and a low detection limit for pharmaceutical inspection. In this paper, we first present our originally developed high-frequency accurate CW Gallium Phosphide (GaP) THz spectrometer and then demonstrate trace impurity detection in pharmaceuticals. Such high-frequency accurate spectroscopy has potential for the inspection of middle molecular weight (MMW) pharmaceuticals, which are expected to become mainstream in the near future.

Keywords: THz spectroscopy, trace impurity detection, crystal quality

* 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各条試験及び製造工程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3報)-.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:152-9. doi: 10.51018/pmdrs.53.2_152

In order to evaluate the applicability of terahertz spectroscopy to the Japanese Pharmacopoeia (JP) identification test, the distinctiveness of terahertz (THz) spectra among four Japanese Pharmacopoeia levofloxacin (LVFX) tablets was examined. As a result, although it is stated in the package insert that LVFX hemihydrate is used, a commercially available formulation was found to contain a mixture of hemihydrate and monohydrate by THz spectral analysis. An analysis of the dehydration process of tablets having similar components suggested that polymorphic conversion from hemihydrate to monohydrate has occurred in LVFX tablets D during manufacturing or storage process. The coexistence of monohydrate may promote dehydration under a drying environment in general THz spectral measurements. Our finding suggests that THz spectroscopy, which can sensitively detect pseudo-polymorphism, would be applicable for use not only use as a JP identification test, but also to check substandard drugs on the market.

Keywords: terahertz spectroscopy, qualitative analysis, pseudo-polymorphs

* 日立ハイテク

坂本知昭：品質に関するトピックの動向 ICH Q9 (R1)：「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」の改訂.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53: 543-6. doi: 10.51018/pmdrs.53.6_543

ICH Q9 (R1)「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」の改訂（案）の進捗について報告した.

Keywords: ICH Q9 (R1), quality risk management, ICH guideline

Takechi-Haraya Y, Ohgita T^{*1}, Demizu Y, Saito H^{*1}, Izutsu K, Sakai-Kato K^{*2}: Current status and challenges of analytical methods for evaluation of size and surface modification of nanoparticle-based drug formulations.

AAPS PharmSciTech. 2022;23:150. doi: 10.1208/s12249-022-02303-y

The present review discusses the current status and difficulties of the analytical methods used to evaluate size and surface modifications of nanoparticle-based pharmaceutical products (NPs) such as liposomal drugs and new SARS-CoV-2 vaccines. We identified the challenges in the development of methods for (1) measurement of a wide range of solid-state NPs, (2) evaluation of the sizes of polydisperse NPs, and (3) measurement of non-spherical NPs. Although a few methods have been established to analyze surface modifications of NPs, the feasibility of their application to NPs is unknown. The present review also examined the trends in standardization required to validate the size and surface measurements of NPs. It was determined that there is a lack of available reference materials and it is difficult to select appropriate ones for modified NP surface characterization. Research and development are in progress on innovative surface-modified NP-based cancer and gene therapies targeting cells, tissues, and organs. Next-generation nanomedicine should compile studies on the practice and standardization of the measurement methods for NPs to design surface modifications and ensure the quality of NPs.

Keywords: nanoparticle-based pharmaceutical product, size, surface chemistry

^{*2} Kitasato University

阿部康弘, 山本栄一：「リポソームと関連試験法」について.

薬剤学 2022;82:195-200. doi: 10.14843/jpstj.82.195

第十七改正日本薬局方第二追補にて、製剤総則の部〔3〕製剤各条「3.1 注射剤」の項に新たに「3.1.4 リポソーム注射剤」が収載された。本製剤各条ではリポソーム注射剤の定義が示されるとともに、基本的な要求事項として「本剤は、適切な放出特性を有する」、および「本剤は、適切な粒子径を有する」と規定されている。リポソームという複雑な剤形に応じた製剤特性を評価するうえで、適切な試験法を検討又は開発することが重要であるが、リポソーム注射剤の「放出特性」と「粒子径」について具体的な試験法の選択基準までは記載されていない。本稿では、これらの関連試験法について概説し、分析上の留意点を整理した。

Keywords: リポソーム注射剤, 粒子径評価法, 放出性評価法

伊豆津健一, 阿部康弘, 栗田麻里, 吉田寛幸：医療用医薬品の品質問題と安定供給.

薬学雑誌 2023;143:139-52. doi: 10.1248/yakushi.22-00185

Several good manufacturing practice (GMP) compliance issues and their associated quality problems that have been revealed since 2020 have led to large-scale recalls and supply suspensions of drug products in Japan. This paper provides an overview of the causes and countermeasures for supply disruptions of low-molecular-weight chemical pharmaceutical agents, focusing on quality-related issues. A recent increase in the use of generic drugs emphasized the importance of strengthening active pharmaceutical ingredient (API) supply chains and ensuring GMP compliance among drug manufacturers. In addition, increasing recalls in the drug products of certain marketing authorization holders due to storage stability problems strongly suggests the need to improve their development process considerably. Other measures to stabilize the supply of pharmaceuticals, including increasing stockpiles of APIs, were also discussed.

Keywords: drug shortage, quality, good manufacturing practice compliance

^{*1} Kyoto Pharmaceutical University

末友裕行^{*1}, 桂真治^{*2}, 高垣香菜^{*3}, 中子真由美^{*4},

馬場一彦^{*2}, 丸吉京介^{*5}, 三原和敏^{*6}, 湯村恭平^{*7}, 日向昌司, 原園景, 柴田寛子, 鳥巢哲生^{*8}, 内山進^{*8}, 石井明子: バイオ医薬品のCMC研究開発におけるデジタルトランスフォーメーション (DX) に向けた現状と課題. 第1回バイオ医薬品CMC研究開発におけるDigitizationおよびDigitalizationに関する現状.

ファームテクジャパン. 2022;38(10):85-91.

近年, 様々な分野でDigitization, Digitalization, 及びこれらに基づくDigital transformation (DX) が推進されていることを踏まえ, AMED創薬基盤推進事業の官民共同研究班におけるアンケートと議論に基づき, バイオCMC研究開発におけるDXに向けた現状と課題について, 3回の連載で概説した. 連載第1回では, DXに関連する用語を整理し, バイオ医薬品CMC研究開発におけるDigitizationおよびDigitalizationの現状について論述した.

Keywords: バイオ医薬品, CMC研究開発, デジタルトランスフォーメーション

^{*1} 協和キリン (株)

^{*2} 大鵬薬品工業 (株)

^{*3} アステラス製薬 (株)

^{*4} 住友ファーマ (株)

^{*5} 第一三共 (株)

^{*6} JCRファーマ (株)

^{*7} 中外製薬 (株)

^{*8} 大阪大学

末友裕行^{*1}, 大澤賢太郎^{*2}, 西風隆司^{*3}, 早川禎宏^{*3}, 柴田寛子, 高垣香菜^{*4}, 桂真治^{*5}, 中子真由美^{*6}, 馬場一彦^{*7}, 丸吉京介^{*7}, 三原和敏^{*8}, 湯村恭平^{*9}, 日向昌司, 原園景, 鳥巢哲生^{*10}, 内山進^{*10}, 石井明子: バイオ医薬品のCMC研究開発におけるデジタルトランスフォーメーション (DX) に向けた現状と課題. 第2回バイオ医薬品の製法開発や品質評価における分析結果および分析機器のDigitizationおよびDigitalizationの現状.

ファームテクジャパン. 2022;38(11):83-88.

連載第2回では, バイオ医薬品の製法開発や品質評価における分析結果および分析機器に焦点をあてて, DigitizationおよびDigitalizationの現状について紹介した.

Keywords: バイオ医薬品, CMC研究開発, デジタルトランスフォーメーション

^{*1} 協和キリン (株)

^{*2} (株) 日立ハイテク

^{*3} (株) 島津製作所

^{*4} アステラス製薬 (株)

^{*5} 大鵬薬品工業 (株)

^{*6} 住友ファーマ (株)

^{*7} 第一三共 (株)

^{*8} JCRファーマ (株)

^{*9} 中外製薬 (株)

^{*10} 大阪大学

末友裕行^{*1}, 柴田寛子, 高垣香菜^{*2}, 山口祐希^{*3}, 叶井正樹^{*4}, 本山賢人^{*4}, 江連徹^{*4}, 西風隆司^{*4}, 早川禎宏^{*4}, 大澤賢太郎^{*5}, 桂真治^{*6}, 中子真由美^{*7}, 馬場一彦^{*6}, 丸吉京介^{*8}, 三原和敏^{*9}, 湯村恭平^{*10}, 日向昌司, 原園景, 鳥巢哲生^{*3}, 内山進^{*3}, 石井明子: バイオ医薬品のCMC研究開発におけるデジタルトランスフォーメーション (DX) に向けた現状と課題. 第3回バイオ医薬品CMC研究開発におけるDigitizationおよびDigitalizationに関する事例紹介.

ファームテクジャパン. 2022;38(12):109-121.

連載第3回では, バイオCMC研究開発において用いられる分析 (水素/重水素交換質量分析による高次構造解析, 3次元ホモダイナミクス検出法による凝集体のハイスループット評価), データ解析 (データマイニングシステムを用いたバイオ医薬品生産プロセスの改善, 機械学習を活用した微粒子の由来判別), 一連のシステム (メタボロミクス解析技術とDXを活用した効率的な抗体医薬品製造プロセスの理解, 電子ラボノートシステムの運用) に関して, Digitization, Digitalizationの事例を紹介した.

Keywords: バイオ医薬品, CMC研究開発, デジタルトランスフォーメーション

^{*1} 協和キリン (株)

^{*2} アステラス製薬 (株)

^{*3} 大阪大学

^{*4} (株) 島津製作所

^{*5} (株) 日立ハイテク

^{*6} 大鵬薬品工業 (株)

^{*7} 住友ファーマ (株)

^{*8} 第一三共 (株)

^{*9} JCRファーマ (株)

^{*10} 中外製薬 (株)

橋井則貴, 田尻道子^{*}, 石井明子: Multi-attribute Methodによる抗体医薬品の品質評価.

Yakugaku Zasshi. 2022;142(7):731-744. doi: 10.1248/yakushi.21-00211-2

In the development of therapeutic monoclonal antibodies (mAbs), it is essential to characterize the modifications causing structural heterogeneity because certain modifications are associated with safety and efficacy. However, the rapid structural analysis of mAbs remains challenging due to their structural complexity. The multi-attribute method (MAM) is a structural analytical method based on peptide mapping using LC/MS, and has drawn attention as a new quality control method for therapeutic mAbs instead of conventional structural heterogeneity analyses using several chromatographic techniques. Peptide mapping, which is regarded as an identification test method, is used to confirm that the amino acid sequence corresponds to that deduced from the gene sequence for the desired product. In contrast, MAM is used for simultaneously monitoring the modification rates of individual amino acid residues of therapeutic mAbs, indicating that MAM is used as quantitative test rather than identification test. In this review, we summarized the typical structural heterogeneities of mAbs and the general scheme of MAM. We also introduced our optimized sample preparation method for MAM, and examples of simultaneous monitoring of several modifications including deamidation, oxidation, N-terminal pyroglutamination, C-terminal clipping and glycosylation by our MAM system.

Keywords: multi-attribute method, monoclonal antibody, peptide mapping

* 横浜市立大学

豊島聡*, 石井明子: バイオ創薬の基盤強化に向けた製造・品質管理の技術革新と国際貢献.

Yakugaku Zasshi. 2022;142(7):721-722. doi: 10.1248/yakushi.21-00211-F

本誌上シンポジウムでは、バイオ創薬の基盤強化に向けた国内の最新動向として、連続生産等の新しい製造技術開発とそれを支える分析技術やレギュラトリーサイエンス、及びバイオ医薬品製造・品質管理に関する国内での技術開発や人材育成に係わる特色のある活動について紹介し、日本から海外への貢献を含め、今後の方向性について論述した。

Keywords: 抗体医薬品, 製造, 国際貢献

* バイオロジクス研究・トレーニングセンター

石井明子: 抗体検査って何? —感染防御に関わる抗体とその検査法の特徴—.

Yakugaku Zasshi. 2022;142(6):611-618. doi: 10.1248/yakushi.21-00234-2

Antibodies play a major role in immune responses against viruses, which inhibit infection by binding to target viral antigen. Antibodies are induced by viral entry to the body and vaccination that artificially induces immune responses; therefore, antibody tests are used in research for infection history and evaluation of vaccine efficacy. Currently, antibody tests against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) by immunochromatography, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA), or other kits used for automated analyzer are available. However, the test results should be carefully interpreted because requirements for the antibody test to obtain reliable results have not been established. Also, antibodies in human samples are heterogeneous, and their expression level changes over time. This review briefly explains the basic knowledge about antibodies against SARS-CoV-2 and outlines the classification and characteristics of the antibody tests with points to consider in their use. A summary of the collaborative study that evaluated the analytical performance of antibody test kits conducted by the National Institute of Health Sciences is also introduced. Then, the issues in ensuring the reliability of antibody tests results are discussed by considering the usefulness and availability of the World Health Organization international standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin.

Keywords: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, vaccine, antibody test

奥平真一*, 石井明子: バイオ医薬品分野における連続生産の進捗.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2022;53(3):192-197. doi: 10.51018/pmdrs.53.3_192

連続生産とは、複数の単位操作を含む工程が稼働している期間中、連続的に原材料が製造工程内に供給され生産物が取り出される生産方法であり、幅広い製造スケールに対応できる利点等が期待され、今後の医薬品産業における主要な製造技術の一つとなり得ると考えられる。本文書では、バイオ医薬品の連続生産の管理戦略を検討するにあたり、培養及び精製工程の特徴を従来のバッチ

生産と比較し、考慮すべき主要な事項についてまとめた。

Keywords: バイオ医薬品, 連続生産, 管理戦略

* 医薬品医療機器総合機構

石井明子: 新型コロナウイルスに対する抗体検査。

ファルマシア. 2022;58(5):430-434. doi: 10.14894/faruawpsj.58.5_430

新型コロナウイルスに対する抗体検査は、パンデミック初期には感染履歴の調査等に用いられ、最近ではワクチンの有効性評価との関連で関心が寄せられている。PCR検査や抗原検査と異なり、測定対象となる抗体に多様性があるため、抗体検査の結果の解釈には注意を要する。本稿では、抗体検査に用いられている技術と分析性能、および抗体価の標準化に関する国際的動向を紹介し、今後の課題を考察した。

Keywords: 新型コロナウイルス, 抗体検査, 標準品

Kaur S^{*1}, Alley SC^{*2}, Szapacs M^{*3}, Wilson A^{*4}, Ciccimaro E^{*5}, Su D^{*6}, Henderson N^{*7}, Chen L^{*8}, Garofolo F^{*9}, Hengel S^{*2}, Jian W^{*10}, Kellie JF^{*11}, Lee A^{*12}, Mehl J^{*11}, Palandra J^{*13}, Qiu H^{*14}, Savoie N^{*15}, Shakleya D^{*16}, Staelens L^{*17}, Sugimoto H^{*18}, Sumner G^{*14}, Welink J^{*19}, Wheller R^{*20}, Xue YJ^{*5}, Zeng J^{*5}, Zhang J^{*16}, Zhou H^{*21}, Wang J^{*22}, Summerfield S^{*23}, Kavetska O^{*24}, Dillen L^{*25}, Ramanathan R^{*26}, Baratta M^{*18}, Dasgupta A^{*16}, Edmison A^{*27}, Ferrari L^{*28}, Fischer S^{*1}, Fraier D^{*28}, Haidar S^{*16}, Heermeier K^{*29}, James C^{*30}, Ji A^{*31}, Luo L^{*24}, Lima Santos GM^{*32}, Post N^{*33}, Rosenbaum AI^{*34}, Sporning S^{*34}, Surapaneni S^{*5}, Vinter S^{*35}, Wan K^{*24}, Woolf E^{*36}, Kavetska O^{*24}, Cho SJ^{*16}, Kossary E^{*37}, Prior S^{*36}, Abhari MR^{*16}, Soo C^{*27}, Wang YM^{*16}, Bandukwala A^{*16}, Cherry E^{*27}, Cludts I^{*36}, Ghosh S^{*16}, Hopper S^{*36}, Ishii-Watabe A, Kirshner S^{*16}, Maher K^{*16}, Maxfield K^{*16}, Pedras-Vasconcelos J^{*16}, Saito Y, Smith D^{*27}, Solstad T^{*38}, Verthelyi D^{*16}, Wadhwa M^{*36}, Wagner L^{*16}, Waxenecker G^{*39}, Yan H^{*16}, Zhang L^{*27}: 2021 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: Mass Spec of Proteins, Extracellular Vesicles, CRISPR, Chiral Assays, Oligos; Nanomedicines Bioanalysis; ICH M10 Section 7.1; Non-Liquid & Rare Matrices; Regulatory Inputs (Part 1A - Recommendations on Endogenous Compounds, Small Molecules, Complex Methods, Regulated Mass Spec of Large Molecules, Small

Molecule, PoC & Part 1B - Regulatory Agencies' Inputs on Bioanalysis, Biomarkers, Immunogenicity, Gene & Cell Therapy and Vaccine).

Bioanalysis. 2022 May;14(9):505-580. doi: 10.4155/bio-2022-0078

The 15th edition of the Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (15th WRIB) was held on 27 September to 1 October 2021. This 2021 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop, and is aimed to provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This publication (Part 1A) covers the recommendations on Endogenous Compounds, Small Molecules, Complex Methods, Regulated Mass Spec of Large Molecules, Small Molecule, PoC. Part 1B covers the Regulatory Agencies' Inputs on Bioanalysis, Biomarkers, Immunogenicity, Gene & Cell Therapy and Vaccine.

Keywords: bioanalysis, biomarkers, cell therapy

*¹ Genentech

*² Seattle Genetics

*³ Abbvie

*⁴ Integrated Bioanalysis

*⁵ Bristol-Myers Squibb

*⁶ Mersana

*⁷ Integrated Bioanalysis

*⁸ Boehringer Ingelheim

*⁹ BRI

*¹⁰ Janssen Research & Development, Spring House

*¹¹ GlaxoSmithKline

*¹² Merck

*¹³ Pfizer

*¹⁴ Regeneron

*¹⁵ WRIB

*¹⁶ US FDA

*¹⁷ UCB

*¹⁸ Takeda

*¹⁹ EU EMA

*²⁰ LGC

*²¹ BioMarin

*²² Crinetics

*²³ GlaxoSmithKline

*²⁴ Pfizer

*²⁵ Janssen Research & Development
 *²⁶ Vertex
 *²⁷ Health Canada
 *²⁸ F. Hoffmann-La Roche,
 *²⁹ Sanofi, Frankfurt
 *³⁰ Amgen Research
 *³¹ Sanofi
 *³² Brazil ANVISA
 *³³ Ionis
 *³⁴ Integrated Bioanalysis
 *³⁵ Novo Nordisk
 *³⁶ UK MHRA
 *³⁷ WHO
 *³⁸ Norway NoMA
 *³⁹ Austria AGES.

Loo L^{*1}, Harris S^{*2}, Milton M^{*3}, Meena^{*4}, Lembke W^{*5}, Berisha F^{*6}, Bertholet S^{*7}, Dessy F^{*8}, Dodge R^{*9}, Fang X^{*10}, Fiscella M^{*11}, Garofolo F^{*12}, Gorovits B^{*13}, Gupta S^{*14}, Jawa V^{*15}, Ishii-Watabe A, Long B^{*14}, Lu Y^{*16}, Mack T^{*15}, McGuire K^{*17}, Nolan K^{*18}, Pan L^{*19}, Potthoff B^{*20}, Purushothama S^{*21}, Smith D^{*22}, Solstad T^{*23}, Sonderegger I^{*24}, Taddeo F^{*19}, Tangri S^{*25}, Wagner L^{*26}, Wu B^{*6}, Xu Y^{*27}, Kirshner S^{*26}, Verthelyi D^{*26}, Yan H^{*26}, Maxfield K^{*26}, Pedras-Vasconcelos J^{*26}, Abhari MR^{*26}, Gupta S^{*28}, Wu Y^{*29}, Rajadhyaksha M^{*30}, Andisik M^{*17}, Baltrukonis D^{*31}, Cherry E^{*22}, Cludts I^{*32}, Gunn G^{*33}, Millner AH^{*34}, Jordan G^{*35}, Kar S^{*21}, Kubiak R^{*29}, Lotz GP^{*35}, Palmer R^{*36}, Peng K^{*37}, Poetzl J^{*38}, Richards S^{*36}, Savoie N^{*21}, Staack RF^{*35}, Stubenrauch K^{*35}, Wadhwa M^{*32}, Waxenecker G^{*39}, Yang TY^{*6}, Zhang L^{*22}: 2021 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: TAb/NAb, Viral Vector CDx, Shedding Assays; CRISPR/Cas9 & CAR-T Immunogenicity; PCR & Vaccine Assay Performance; ADA Assay Comparability & Cut Point Appropriateness (Part 3 - Recommendations on Gene Therapy, Cell Therapy, Vaccine Assays; Immunogenicity of Biotherapeutics and Novel Modalities; Integrated Summary of Immunogenicity Harmonization).

Bioanalysis. 2022 May 17. doi: 10.4155/bio-2022-0081

The 15th edition of the Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (15th WRIB) was held on 27 September to 1 October 2021. This 2021 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop, and is aimed to

provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This publication (Part 3) covers the recommendations on TAb/NAb, Viral Vector CDx, Shedding Assays; CRISPR/Cas9 & CAR-T Immunogenicity; PCR & Vaccine Assay Performance; ADA Assay Comparability & Cut Point Appropriateness. Keywords: bioanalysis, biomarkers, cell therapy

*¹ Vertex
 *² HilleVax
 *³ Novartis
 *⁴ Stoke
 *⁵ UCB Farchim SA
 *⁶ Janssen R&D
 *⁷ GlaxoSmithKline Vaccines
 *⁸ GlaxoSmithKline
 *⁹ Novartis
 *¹⁰ AskBio
 *¹¹ REGENXBIO
 *¹² BRI
 *¹³ Sana Bio
 *¹⁴ BioMarin
 *¹⁵ Bristol-Myers Squibb
 *¹⁶ Sangamo
 *¹⁷ Regeneron Pharmaceuticals
 *¹⁸ Merck
 *¹⁹ Takeda
 *²⁰ Novartis, Basel
 *²¹ WRIB
 *²² Health Canada
 *²³ Norwegian Medicines Agency
 *²⁴ Takeda
 *²⁵ Navigate
 *²⁶ US FDA
 *²⁷ Intellia
 *²⁸ AbbVie
 *²⁹ AstraZeneca
 *³⁰ Alexion
 *³¹ Pfizer
 *³² UK MHRA
 *³³ GlaxoSmithKline
 *³⁴ Novo Nordisk
 *³⁵ Roche Pharma Research & Early Development
 *³⁶ Sanofi

*³⁷ Genentech

*³⁸ Sandoz

*³⁹ Austria AGES.

橋井則貴, 石井明子: Multi-attribute method (MAM) を利用した抗体医薬品の構造特性評価について.

医薬品レギュラトリーサイエンス. 2022;53(4):307-309. doi: 10.2745/dd.36.342

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 modifications

日向昌司, 石井明子: バイオ医薬品に残存する宿主細胞由来タンパク質 (HCP) の定量方法と留意点.

Pharm Stage. 2022;22(6):13-16.

バイオ医薬品に残存する宿主細胞由来タンパク質 (HCP) の定量方法に関して, 抗HCPポリクローナル抗体を用いたELISA (HCP-ELISA) の概要, 液体クロマトグラフィー/質量分析を用いたHCP解析手法の現状と課題, HCPの管理手法の展望について概説した.

Keywords: 宿主細胞由来タンパク質, ELISA, 液体クロマトグラフィー/質量分析

井上敬介^{*1}, 寒川陵史^{*2}, 柴田寛子^{*3}, 高津まり^{*3}, 檜山行雄: ICH分析法バリデーションガイドラインの改訂 (Q2 (R2)) 及び分析法開発ガイドライン (Q14) – 意見公募案の概要と解説 –.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54:2-13.

ICH分析法バリデーションガイドラインの改定 (Q2 (R2)) 及び分析法開発ガイドライン (Q14) の意見公募案1, 2) の主要な点を説明した.

Keywords: 分析法バリデーション, ICH Q2 (R2)/

Q14

*¹ 武田薬品工業 (株)

*² シオノギヘルスケア (株)

*³ 医薬品医療機器総合機構

柴田寛子, 川北哲也^{*1}, 内田圭介^{*2}, 有安葵^{*3}, 井上敬介^{*3}, 江原潤平^{*4}, 小笠原実穂^{*5}, 奥田章博^{*6}, 尾崎恭代^{*7}, 坂本大^{*8}, 新妻亮直^{*9}, 餅田貴美子^{*2, 10}, 小出達夫, 石井明子, 木吉真人, 原園景, 高津まり^{*11}, 松田嘉弘^{*11}, 檜山行雄: 「より進んだ手法」を活用した分析法開発への期待 – AQbD研究班からのレポート –

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54:14-21.

ICH Qカルテットが整備され, 「より進んだ手法 (enhanced approach)」であるQuality by Design (QbD) の考え方が浸透した. それに伴い, 分析法の開発についても, 科学とリスクに基づいた「より進んだ手法」が浸透しつつある. 2018年6月のICH神戸会議において「ICH Q2 (R2)/Q14分析法開発と分析法バリデーション改訂」として正式に採択されてから, Q14の円滑な国内実装に向けて, 薬事申請に用いるCTD (コモン・テクニカル・ドキュメント) 及びPACMP (承認後変更管理実施計画書) モックアップの作成にフォーカスして活動してきた. 本稿では, 「より進んだ手法」を活用した分析法開発について概説した後, AQbD分科会で作成したCTDモックアップの内容を紹介した.

Keywords: AQbD, 分析法開発, ICH Q2 (R2)/Q14

*¹ 第一三共 (株)

*² 中外製薬 (株)

*³ 武田薬品工業 (株)

*⁴ 旭化成ファーマ (株)

*⁵ アステラス製薬 (株)

*⁶ グラクソ・スミスクライン (株)

*⁷ アストラゼネカ (株)

*⁸ 小野薬品工業 (株)

*⁹ 福島県会津保健所

*¹⁰ 東京医薬品工業協会

*¹¹ 医薬品医療機器総合機構

日向昌司, 石井明子: 分子標的薬のこれから バイオ医薬品の現状と展望.

小児内科 2023;55:175-179.

バイオ医薬品に分類される分子標的薬に焦点を絞り, 主な医薬品の構造や作用, 主な対象疾患に対する小児へ

の適応状況について現状を整理し、臨床での使用における留意点について概説した。

Keywords: バイオ医薬品, 分子標的薬, 小児

Andrews PW^{*1}, Barbaric I^{*1}, Benvenisty N^{*2}, Draper JS^{*3}, Ludwig T^{*4}, Merkle FT^{*5}, Sato Y, Spits C^{*6}, Stacey GN^{*7}, Wang H^{*7}, Pera MF^{*8}: The consequences of recurrent genetic and epigenetic variants in human pluripotent stem cells.

Cell Stem Cell. 2022;29:1624-1636. doi: 10.1016/j.stem.2022.11.006.

It is well established that human pluripotent stem cells (hPSCs) can acquire genetic and epigenetic changes during culture *in vitro*. Given the increasing use of hPSCs in research and therapy and the vast expansion in the number of hPSC lines available for researchers, the International Society for Stem Cell Research has recognized the need to reassess quality control standards for ensuring the genetic integrity of hPSCs. Here, we summarize current knowledge of the nature of recurrent genetic and epigenetic variants in hPSC culture, the methods for their detection, and what is known concerning their effects on cell behavior *in vitro* or *in vivo*. We argue that the potential consequences of low-level contamination of cell therapy products with cells bearing oncogenic variants are essentially unknown at present. We highlight the key challenges facing the field with particular reference to safety assessment of hPSC-derived cellular therapeutics.

Keywords: genetic integrity, human pluripotent stem cell, safety assessment

^{*1} University of Sheffield

^{*2} The Hebrew University of Jerusalem

^{*3} Stem Cell Network

^{*4} University of Wisconsin-Madison

^{*5} University of Cambridge

^{*6} Vrije Universiteit Brussel

^{*7} Chinese Academy of Sciences

^{*8} The Jackson Laboratory

Tsuchiya A^{*1}, Terai S^{*1}, Horiguchi I^{*2}, Homma Y^{*3}, Saito A^{*2}, Nakamura N^{*2,4,5}, Sato Y, Ochiya T^{*6}, Kino-oka M^{*2}, Working Group of Attitudes for Preparation and Treatment of Exosomes of Japanese Society of Regenerative Medicine: Basic points to

consider regarding the preparation of extracellular vesicles and their clinical applications in Japan.

Regen Ther. 2022;21:19-24. doi: 10.1016/j.reth.2022.05.003

In recent years, extracellular vesicles (EVs) have attracted attention as a new therapeutic tool. In Europe, the United States, and Asia, there is an accelerating trend of moving beyond basic research on clinical trials. However, treatment using EVs is still in the research and development stage, and the general public has insufficient awareness and understanding of the risks involved in ensuring safety and efficacy, the status of laws and regulations, and global research and development trends regarding their use. The Japanese Society for Regenerative Medicine, which has promoted the research and development of regenerative medicine, an innovative medical technology based on the principle of delivering it safely, effectively, and promptly, including the establishment of laws and regulations, would like to express two positions in light of the rapid development of therapies using EVs: 1) concern about treatments that are based solely on the discretion of medical practitioners, and 2) active promotion of treatments based on sound scientific evidence. Because EVs are released from cells, there are many similarities between EVs and processed cells in terms of manufacturing processes and safety hazards. As for efficacy, the mechanism of action of EVs is still unclear, as is the case with specified processed cells; in such cases, it is difficult to measure potency, identify efficacy-related quality attributes, and evaluate the comparability of quality before and after a change in the manufacturing process. In other words, the number of quality attributes that can be obtained for EVs is limited because of their complex characteristics, and it is difficult to grasp their quality through specifications and characterization. Therefore, while designing a quality control strategy for EVs, it is important to ensure the quality of the final product (EVs) by controlling the raw materials and manufacturing process. On the contrary, since EVs do not contain living cell components and are not classified into specified processed cells, non-commercial clinical research on treatments using EVs and individual medical treatments with EVs at the discretion of medical practitioners are out of the scope

of the Act on the Safety of Regenerative Medicine of Japan. At present, there are no relevant laws or regulations for the use of EVs other than the Medical Practitioners' Act and the Medical Care Act in Japan. Therefore, there is a concern that treatment will be performed without sufficient objective evaluation of the scientific basis for safety and efficacy. Despite these concerns, the development of therapies using EVs is underway worldwide. This could potentially lead to a wide variety of new therapeutic areas if the methods needed to stably secure and mass cultivate cells as raw materials and the technologies needed for the mass production of EVs can be developed, in addition to understanding the risks involved and developing relevant laws and regulations. As part of the Japanese Society for Regenerative Medicine, we will continue to work on the development of these methods and technologies and hope that such a promising field will be promoted with a high level of safety before reaching the public.

Keywords: Act on the safety of regenerative medicine, exosomes, regenerative medicine

*¹ Niigata University

*² Osaka University

*³ Juntendo University School of Medicine

*⁴ Osaka University Graduate School of Medicine

*⁵ Osaka Health Science University

*⁶ Tokyo Medical University

高田のぞみ, 佐藤陽治: 再生医療におけるわが国の法令および規制.

日本医師会雑誌. 2022;151:556

再生医療等製品を規制する「医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律」および「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の特徴や違い等について概説した.

Keywords: 再生医療等製品, 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律, 再生医療等の安全性の確保等に関する法律

佐藤陽治: ヒト細胞加工製品の製造における *in vitro* 細胞特性評価の重要性

PHARM STAGE. 2022;22:1-3

ヒト細胞加工製品の産業化における現在の課題 (大量製造やコスト, 評価技術の標準化等) について概説した. また, 製法工程変更前後の品質の同等性/同質性の評価

において重要となるcritical quality attribute (CQA) を把握する意義やその評価の課題について概説し, *in vitro*細胞特性評価の重要性を紹介した.

Keywords: ヒト細胞加工製品, 同等性/同質性, critical quality attribute

平井孝昌, 佐藤陽治: 遺伝子改変されたブタ心臓のヒトへの移植について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2022;53:424-6.

世界で初めて実施された遺伝子改変されたブタの心臓を用いた異種移植を取り上げ, 異種移植におけるウイルス感染や規制に関する問題点を概説した.

Keywords: 異種移植, 遺伝子改変動物, ウイルス安全性

田中直子^{*1}, 阿部浩幸^{*2}, 荒木紀帆^{*3}, 石井匡^{*3}, 上野高嗣^{*4}, 黒田拓也, 佐治大介^{*2}, 中村和靖^{*4}, 南保泰希^{*3}, 西田仁^{*1}, 坂東清子^{*5}, 藤田大樹^{*3}, 松浦哲也^{*5}, 三浦巧, 三木健次^{*4}, 望月秀美^{*6}, 安田智, 吉本将成^{*2}, 渡辺夏巳^{*7}, 佐藤陽治: 細胞加工製品の腫瘍形成リスクの合理的評価を目指して (1).

再生医療. 2023;1:30-35.

細胞加工製品の製造では, 長期間の培養等で細胞中のゲノムが不安定になり遺伝子変異が生じや易くなる可能性がある. 一般に, 遺伝子変異の蓄積は, 細胞加工製品の腫瘍化につながると考えられる. そのため, 細胞加工製品のゲノム不安定性又は遺伝子変異と最終製品の投与後の腫瘍形成リスクとの関係を適切に評価できれば, 製品の安全性の更なる確保が期待できる. 細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価に関する官共同研究 (MEASURE2プロジェクト) では, 合理的な腫瘍形成リスク評価の実施に貢献するため, ゲノム不安定性及び遺伝子変異の評価の実施状況と国内外の規制動向に関する調査を行った. 細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価法の一つとして用いられているがん関連遺伝子での一塩基置換や挿入・欠損変異の検出試験については, 非臨床*in vivo*造腫瘍性試験や臨床での投与後の腫瘍形成の予測能を示す文献は見つけられなかった. また, 国内外の規制文書では, 未分化多能性幹細胞の残存や形質転換細胞出現による腫瘍形成は重要な潜在的リスクであると記載されているものの, 具体的なゲノム不安定性試験方法についての記載はされておらず, 今後, 標準的な試験法の確立が必要と考えられた.

Keywords: 細胞加工製品, ゲノム不安定性, 遺伝子変異

- *¹ テルモ (株)
*² 日精バイリス (株)
*³ iHeart Japan (株)
*⁴ (株) エスアールエル
*⁵ 住友ファーマ (株)
*⁶ (株) イナリサーチ
*⁷ 武田薬品工業 (株)

樋口ゆり子*¹, 草森浩輔*², 佐藤陽治, 坂東博人*³:
薬剤学で切り拓く創薬モダリティの未来 (3) 細胞医薬・細胞製剤の現状と薬剤学で切り拓く未来
薬剤学. 2023;83:19-24. doi: <https://doi.org/10.14843/jpstj.83.19>

細胞医薬のDDSや製造および品質管理, 3次元細胞の利用をテーマに, 開発研究の現状と期待される未来についての対談の様子が掲載された.

Keywords: 細胞医薬, drug delivery system, 品質管理

- *¹ 京都大学
*² 東京理科大学
*³ Minaris Regenerative Medicine (株)

井上貴雄: 核酸医薬開発の潮流.
Dementia Japan 2022;36:245-57.

アンチセンス医薬やsiRNA (small interfering RNA) 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. 核酸医薬の開発は, 治療法に乏しい難治性疾患や遺伝性疾患に対するものを中心に行われてきた. さらに近年では, 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, 作用機序, 開発動向

井上貴雄, 大岡伸通: mRNA医薬の開発動向と規制整備に向けた取り組み.
PHARM STAGE 2022;22:1-10.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するmRNAワクチンの開発を契機に, 「mRNA医薬」が新たなモダリティとして大きな注目を集めている. mRNA医薬は目的とするタンパク質の遺伝子配列さえわかれば, 迅速かつ簡便に設計・製造できる点が特徴であり, 一度開発のプラットフォーム (原薬の化学構造・配列デ

ザイン・製造法, 送達キャリアの構造・製剤化技術など) が確立すれば, 配列を変えるだけで次なるmRNA医薬を短期間に開発できるという利点を有する. 規制科学的な側面では, 開発プラットフォームが同一であれば, その品質特性, 薬力学的特性, 薬物動態特性, 安全性プロファイルなどを比較的容易に予測・評価できるという特徴がある. 本稿では, mRNA医薬の構造や特徴を解説した上で, 活発化するmRNA医薬の最新の臨床開発動向を概説する. また, mRNA医薬の規制整備に向けた取り組みについても概説した.

Keywords: mRNA医薬, 開発動向, 規制整備

井上貴雄: 多様化する医薬品モダリティと新型コロナウイルスワクチン.
JVPA DIGEST 2022;74:1-12.

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り, 健康・医療戦略 (第二期: 2020年3月閣議決定) においても, 「遺伝子治療, 核酸医薬などの新規モダリティ等を含む治療法の研究開発」などの文言で, 「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. モダリティの定義は厳密には定まっていないが, 一般的には「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」を指す. 現在, 臨床現場で中心的に用いられているモダリティは, 低分子医薬 (化学合成医薬品の一種) ならびに抗体医薬 (バイオ医薬品の一種) であるが, この数年で, 核酸医薬や遺伝子治療用製品などの実用化例が増えており, 医薬品開発におけるモダリティの選択肢が広がっている. 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医薬品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, ワクチン

井上貴雄: 核酸医薬-オリゴ核酸による遺伝子発現制御-.
遺伝子医学 2022;12:73-86.

RNAのレベルで生体を制御できる核酸医薬の実用化が近年急速に進んでいる. 核酸医薬は核酸モノマーが連結したオリゴ核酸で構成される共通の特徴を持ち, 有効性の高い配列のスクリーニングが低分子医薬と比較して容易であることなどから, ひとつのプラットフォームが完成すれば短期間のうちに新薬を開発することが可能である. 本稿では, 核酸医薬の定義, 分類, 作用機序や, 核酸医薬に利用される修飾核酸などの基礎的な知見を解説するとともに, 「オリゴ核酸による遺伝子発現制御」

の中心的なモダリティであるアンチセンス医薬とsiRNA (small interfering RNA) 医薬について開発動向を概説した。

Keywords: 核酸医薬, オリゴ核酸, 遺伝子発現制御

井上貴雄: 先を読み, 備える。

Drug Delivery System 2022;37:193-94.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のワクチン開発を契機に, mRNAが極めて有効な医療モダリティであることが明らかとなり, その存在は一般にも広く知られることとなった。臨床試験段階にあるmRNA医薬はこの数年で急増しており, 2019年初頭には20品目足らずであった臨床開発品は, 2022年5月には80品目近くにまで増加している。にわかに注目を集めることとなったmRNA医薬であるが, 国内におけるmRNA医薬の規制整備については, COVID-19パンデミック以前から開始されており, その成果がmRNAワクチンを受け入れる上での基盤情報となり, また, mRNAワクチンが審査される際に活かされてきた。本稿では, mRNA医薬の規制整備に向けた国内における取り組みについて, これまでの経緯を概説した。

Keywords: mRNA, mRNA医薬, 規制整備

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, 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, いずれの遺伝子治療も欧米を中心に臨床開発が活発に進められている。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。本総説では, 遺伝子治療製品に関する規制の国際動向を概説するため, これまでに欧米の規制当局が遺伝子治療分野で発出してきた42の規制文書について調査研究を行い, これまでの遺伝子治療の発展にともなう欧米の規制整備の経過を俯瞰するとともに, 特に2018年以降に両局から発出された最新の規制文書に焦点を当て, ゲノム編集技術に対する安全性やAAVベクターの品質評価法・製造工程管理法等の最新トピックスに関する両局の考え方を取り纏めた。

Keywords: 遺伝子治療, 規制動向, 品質安全性

築茂由則, 井上貴雄: 新型コロナウイルス感染症診断用核酸検査薬の信頼性確保に向けた取り組み。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:116-20.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の拡大を受け, 国内においてもPCR法や等温増幅法を基本原理とする多数の核酸増幅検査薬が緊急開発され, COVID-19の診断に用いられた。本稿では, 国立医薬品食品衛生研究所が「新型コロナウイルス感染症に係る体外診断薬の信頼性確保事業 (令和2年度第一次補正予算)」において取り組んだ, 緊急開発された核酸増幅検査薬の一斉性能評価試験の概要を紹介した。

Keywords: COVID-19, 核酸増幅検査薬, 性能評価試験

井上貴雄, 山本武範, 大岡伸通, 吉田徳幸, 内田恵理子: 新型コロナmRNAワクチンの輸送の影響に関する検証。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:219-222.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のワクチン開発の経験から, mRNAが新たなワクチンモダリティとして脚光を浴びている。一方, mRNAワクチンは「モノ」として不安定である可能性が指摘されており, 今般のCOVID-19予防mRNAワクチンについても, 当初は流通あるいは接種の現場において, その取り扱いに不安の声が挙がっていた。特に, ファイザー社のmRNAワクチン (コミナティ) については, その保存条件や物流, 輸送資材等の観点から, 解凍した溶液状態で輸送せざるを得ない状況が生じ, 揺れや振動の影響が強く懸念された。これに対し, 厚生労働省はバイクや自転車による輸送を避けるなどの対応を行ったが, mRNAワクチンの輸送時の安定性に関する知見がなく, 輸送条件の設定に関して科学的根拠に乏しい状況であった。このような中, 筆者らは厚生労働省からの依頼を受け, mRNAワクチン (コミナティ) の輸送の影響に関する緊急検証を行った。本稿ではその概要を紹介した。

Keywords: mRNAワクチン, 輸送, 品質評価

井上貴雄: 新型コロナワクチン—多様化するワクチンモダリティ。

臨床免疫・アレルギー科 2022;78:377-84.

2020年初頭に始まった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 拡大の脅威により, 新型コロナワクチンの開発は大きな注目を集め, 「コロナ収束の切り札=ワクチン」の図式が老若男女を問わず, 世界的に広く認識されることとなった。強い使命感と緊張感の下に進めら

れた新型コロナワクチンの開発には、科学技術の最新の英知が結集され、mRNAワクチンに代表される新しいタイプのワクチンが誕生した。本稿では、緊急開発された新型コロナワクチンを例に、ワクチンの作用機構、種類、構造、特徴を解説した。

Keywords: 新型コロナウイルス感染症, ワクチン, モダリティ

井上貴雄: 台頭するmRNA医薬。

現代化学 2022;620:28-31.

新型コロナウイルス感染症のワクチン開発においては、「メッセンジャーRNA (mRNA) ワクチン」が彗星のごとく現れ、その驚異的な開発スピードと圧倒的な予防効果で大きな注目を集めた。国内でもファイザー社とモデルナ社のmRNAワクチンが広く接種され、その存在は一般にも広く認知されることとなった。このmRNAワクチンの成功により、「mRNA」が医薬品として有用であることが実証され、今後、「mRNA医薬」として更なる臨床応用が進んでいくと期待される。本稿では、mRNA医薬を基礎から解説し、その将来展望を考察した。

Keywords: mRNA医薬, mRNAワクチン, 開発動向

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}: 薬の名前 追補-11 神経系作用薬を定義する新しいシステム「-fenacin」, 「-fensine」, 「-isant」, 「-laner」.

PHARM TECH JAPAN 2022;38:1311-16.

医薬品の国際一般名 (INN) の命名に用いられるシステムとその定義、およびそのシステムを用いた医薬品について紹介している。本稿では、神経系作用薬を定義する新たなシステムとしてムスカリン受容体拮抗薬を定義するシステム「-fenacin」、ノルアドレナリン・セロトニン・ドパミン再取り込み阻害薬を定義するシステム「-fensine」、ヒスタミンH₃受容体拮抗薬を定義するシステム「-isant」、GABAが制御するCl⁻チャンネル拮抗薬／駆虫薬を定義するシステム「-laner」について紹介した。

Keywords: INN, stem, 医薬品一般的名称

^{*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

Nagai S^{*1}, Nishihara H^{*2}, Suzuki T, Nishio K^{*3}, Taniguchi H^{*4}, Tsuchihara K^{*5}, Nakamura K^{*2}, Takamatsu R^{*2}, Ueno T^{*6}, Aburatani H^{*7}, Kohno T^{*8}, Kohsaka S^{*6}: Recommendations related to the analytical equivalence assessment of gene panel

testing.

Cancer Sci. 2022 Oct;113(10):3282-3290. doi: 10.1111/cas.15513

Advances in cancer genome care over the past few years have included the development of gene panel testing for various biomarkers. This article summarizes issues and provides recommendations related to analytical performance evaluations for new oncology gene panels. The scope of these recommendations includes comprehensive genomic profiling assays related to gene panel testing that uses histological or serum specimens to detect gene mutations. As a research project of the Japan Agency for Medical Research and Development Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices, we convened the working group committee that consisted of more than 30 experts from academia, industry, and government. We have discussed the points that should be considered to allow maximal simplification of assessments using clinical specimens in evaluating accuracy and limit of detection in equivalence and analytical performance for 3 years. We provide recommendations specific to each type of gene mutation as well as to reference standards or specimens used for evaluations. In addition, in order to facilitate the discussion on the analytical performance of gene panel tests by multidisciplinary tumor boards of hospitals, the present recommendations also describe the items that companies are expected to provide information on in their packaging inserts and reports, and the items that are expected to be discussed by multidisciplinary tumor boards. Our working group document will be important for participants in multidisciplinary tumor boards, including medical oncologists and genome scientists, and developers of gene panels not only in Japan but also in other countries.

Keywords: companion diagnostic, comprehensive genomic profiling, next-generation sequencing

^{*1} Kyoto University Hospital

^{*2} Keio University School of Medicine

^{*3} Kindai University Faculty of Medicine

^{*4} Aichi Cancer Center Hospital

^{*5} Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center (Kashiwa)

^{*6} Division of Cellular Signaling, National Cancer

Center Research Institute (Tokyo)

*7 Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo

*8 Division of Genome Biology, National Cancer Center Research Institute (Tokyo)

Furihata C, Suzuki T: Short-term *in vivo* testing to discriminate genotoxic carcinogens from non-genotoxic carcinogens and non-carcinogens using next-generation RNA sequencing, DNA microarray, and qPCR.

Genes Environ. 2023;45:7. doi: 10.1186/s41021-023-00262-9

Next-generation RNA sequencing (RNA-Seq) has identified more differentially expressed protein-coding genes (DEGs) and provided a wider quantitative range of expression level changes than conventional DNA microarrays. JEMS-MMS-Toxicogenomics group studied DEGs with targeted RNA-Seq on freshly frozen rat liver tissues and on formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) rat liver tissues after 28 days of treatment with chemicals and quantitative real-time PCR (qPCR) on rat and mouse liver tissues after 4 to 48 h treatment with chemicals and analyzed by principal component analysis (PCA) as statics. Analysis of rat public DNA microarray data (Open TG-GATEs) was also performed. In total, 35 chemicals were analyzed [15 genotoxic hepatocarcinogens (GTHCs), 9 non-genotoxic hepatocarcinogens (NGTHCs), and 11 non-genotoxic non-hepatocarcinogens (NGTNHCs)]. As a result, 12 marker genes (*Aen*, *Bax*, *Btg2*, *Ccnf*, *Ccng1*, *Cdkn1a*, *Gdf15*, *Lrp1*, *Mbd1*, *Phlda3*, *Plk2*, and *Tubb4b*) were proposed to discriminate GTHCs from NGTHCs and NGTNHCs. U.S. Environmental Protection Agency studied DEGs induced by 4 known GTHCs in rat liver using DNA microarray and proposed 7 biomarker genes, *Bax*, *Bcmpl*, *Btg2*, *Ccng1*, *Cdkn1a*, *Cgr19*, and *Mgmt* for GTHCs. Studies involving the use of whole-transcriptome RNA-Seq upon exposure to chemical carcinogens *in vivo* have also been performed in rodent liver, kidney, lung, colon, and other organs, although discrimination of GTHCs from NGTHCs was not examined. Candidate genes published using RNA-Seq, qPCR, and DNA microarray will be useful for the future development of short-term *in vivo* studies of environmental carcinogens using RNA-Seq.

Keywords: Toxicogenomics, Genotoxic carcinogen, RNA-Seq

井上貴雄：核酸医薬－RNAに作用する分子標的薬－。
小児内科 2023;55:185-91.

核酸が十～数十塩基連結したオリゴ核酸で構成される核酸医薬は、これまで治療が難しかった疾患に対する新しい分子標的薬として注目を集めている。核酸医薬の特色として、従来の低分子医薬や抗体医薬とは異なり、「RNA」を標的にできる点が挙げられる。修飾核酸技術や薬物送達技術の進展に伴い、安定で有効性の高い核酸医薬品の開発が進み、続々と承認・上市に至っている。本稿では、今後より身近な存在になっていくと想定される核酸医薬について、その特徴や作用機序、開発例を紹介した。

Keywords：核酸医薬，作用機序，薬物送達技術

山本栄一：吸入剤の肺内分布評価に係る質量分析イメージング。

中毒研究 2022;35(3):250-254.

第48回日本毒性学会学術年会での講演内容を中心として、非臨床研究で活用し得る肺中薬物の質量分析イメージングについて概説した。

Keywords: mass spectrometry imaging, inhalation, lung deposition, spatial localization, COVID-19

中岡竜介，加藤玲子，岡本吉弘：レギュラトリーサイエンスから見た医療AIに関する最近の議論。

カレントセラピー 2023;41(3):198-202.

現在、機械学習技術を利用した人工知能（AI）の社会実装が数多く試みられている。医療分野も例外ではなく、創薬への利用に始まり、画像診断技術への適用等、様々な分野での研究が進んでいる。AIの医療応用では、製品は目的等に応じて薬機法上の「医療機器」に該当することがあり、その際の申請時に必要な品質、安全性及び有効性評価に必要な事項及び留意点の明確化が求められていた。また、2020年11月に変更計画確認手続制度が導入され、機械学習の特性を活用した市販後性能変更等が簡便となることが期待されているが、現時点では変更計画に記載すべき事項と留意点が十分に整理されていない。これらの現状打開を目指しAI利用医療機器の円滑な導入に貢献するため、レギュラトリーサイエンスに基づいた各種研究が進められている。AI利用医療機器の社会実装には、開発研究のみならず、レギュラトリーサイエンス研究が両輪として成果を上げていくことが必要である。

Keywords：人工知能，医療機器，変更計画確認手続制

度

Ishimoto K^{*1}, Arafune T^{*2}, Washio T^{*3}, Haishima Y, Matsumoto K^{*4}, Uematsu M, Nomura Y, Yokoi H^{*5}, Sato H^{*3}, Murakami M^{*6}, Okazaki Y^{*7}, Tachibana K^{*1}, Kondoh M^{*1}: Japanese Regulatory Considerations for Interoperability of Medical Devices.

Ther Innov Regul Sci. 2023;57:104-108. <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00444-7>

With the rapid technological innovations of the Internet of Things (IoT), the situation surrounding medical devices and medical systems has been changing. Interoperable medical devices—medical devices capable of interoperating in a clinically significant way with other medical devices—have been developed, and interoperable medical systems consisting of two or more interconnected interoperable medical devices are being used in clinical settings. However, general points that need to be considered to ensure safe and effective interoperability have yet to be fully established in Japan. A research project (FY2019–FY2021) to discuss issues associated with ensuring safe and effective interoperability was commissioned by the Japan Agency for Medical Research and Development. A pivotal aspect identified in that project is how to manage the sharing of data and information among interoperable medical devices from different manufacturers. Characteristics and timestamps of data and information need to be exchanged between interoperable medical devices. Risks associated with interoperable devices should be managed in a manner appropriate to the characteristics and the intended use of the interoperable medical devices. In this review, we summarize the aspects of data and information that this study group judged were important to consider for ensuring safety and effective interoperability.

Keywords: Interoperable medical device, The internet of things, Data and information, Timestamp, Clinical significance

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

^{*2} Division of Electrical and Mechanical Engineering, School of Science and Engineering, Tokyo Denki University

^{*3} National Institute of Advanced Industrial Science

and Technology

^{*4} NIHON KOHDEN Corporation

^{*5} Department of Medical Informatics, Kagawa University Hospital

^{*6} Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare

^{*7} Office of Medical Devices, Pharmaceutical and Medical Devices Agency

村垣善浩^{*1}, 岡本芳晴^{*2}, 小川久美子, 野村祐介, 靱島由二: “レギュラトリーサイエンス学会誌”, 疾患動物の診断・治療データを用いた医療機器の安全性・有効性評価の基本的考え方.

レギュラトリーサイエンス学会. 東京, 2022;12(2):179-193. DOI: <https://doi.org/10.14982/rsmp.12.179>

ヒト用医療機器開発における一般的な非臨床試験では、人為的に特定の疾患を誘発したモデル動物を用いる。一方、がんなどの自然発症した疾患を有するコンパニオンアニマル（疾患動物）は、免疫機能を保持しているとともに、慢性疾患の病態を試験対象部位やほかの臓器に反映させることができるため、ヒトでの安全性や有効性をより正確に評価するために有用な動物種であると考えられる。疾患動物を用いたパイロット試験は、革新的な技術を用いたヒト用医療機器のFirst-in-Human試験前の貴重な評価方法のひとつとして利用できる可能性がある。しかし、その実践にあたっては、倫理的基盤、遵守すべき法律、適応症例、リスク評価、安全性・有効性評価法、実施体制などについてレギュラトリーサイエンスの視点から十分検討する必要がある。これらの背景から、われわれは世界に先駆けて最先端の試験法を確立する一環として、関連学会、業界団体、規制当局の協力を得て、疾患動物を用いたヒト用医療機器の安全性・有効性評価に係る基本的考え方を取りまとめた。

Keywords: 医療機器, 疾患動物, 非臨床試験

^{*1} 東京女子医科大学

^{*2} 鳥取大学

五十嵐良明: 化粧品品の品質確保とレギュラトリーサイエンス.

日本化粧品学会誌. 2022;46:227-34

Cosmetics products are daily necessities, and new functional ingredients and products are being developed under corporate social responsibility. Globally, a wide variety of cosmetics are sold in brick-and-mortar and online stores. The quality and safety of the cosmetic products and raw materials must be

ensured so that they do not present any risk to consumers. Additionally, consumers must be aware of the potency of cosmetic products. Therefore, establishing standards and testing methods are essential to evaluating the quality, safety, and efficacy of cosmetic products and raw materials. This report introduces the concept of regulatory science research in cosmetics, including market surveillance to ensure that products comply with applicable cosmetic standards and studies on establishing guidelines and standard testing methods for ingredients and trace impurities in cosmetics and quasi-drugs. The promotion of regulatory science research will lead to the development of safe and functional cosmetics per international standards and contribute to enriching human health and the environment.

Keywords: quality, safety, quasi-drug

小林憲弘：水道事業における水質検査のあり方の見直しと今後の課題.

水環境学会誌 2022;45(A)(9):316-320.

近年、日本では人口減少に伴う水需要の減少による水道事業の収益の減少と、高度経済成長期に整備された水道施設の老朽化に伴う管路等の更新費用の増加により、水道事業に携わる人員や予算の削減等、水道事業は深刻な状況に直面している。その一方で、水道水源における水質汚染事故は年々、増加傾向にあることから、将来にわたって「安全な水道水」を供給していくためには、これまでよりも少ない労力や費用で水質検査を行うことができるように、より迅速・簡便な新しい水質検査方法を開発して導入していく必要があると考えられる。本稿では、POPsの環境モニタリングへの課題解決に資することを想定し、スクリーニング分析法を中心とした水道事業における水質管理のあり方の見直しに関する近年の取り組み状況について紹介するとともに、今後の展望について記述した。

Keywords：水質検査，スクリーニング分析，農薬

河上強志：繊維製品に含まれるアレルギー物質.

Visual Dermatology, 2022;21:1138-44.

繊維製品によるアレルギー性接触皮膚炎において、その発症原因となる物質として、抗菌剤、添加剤（可塑剤・紫外線吸収剤等）、染料及び樹脂加工剤等が挙げられる。本稿では、繊維製品に含まれるアレルギー物質について、実際の臨床事例を提示しつつ解説した。また、マスクについて我々が実施したアレルギー性染料及びホルムアルデヒドの実態調査の結果も紹介した。

Keywords：繊維製品，アレルギー，化学分析

酒井信夫：解説 ISO 16000-33: GC/MSを用いたフタル酸エステル類の定量の改訂.

クリーンテクノロジー, 2022;32:60-3.

フタル酸ジ-n-ブチルおよびフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの室内濃度指針値改定に伴い、筆者らは室内空気中フタル酸エステル類の標準試験法を策定した。本稿では、本法の国際規格化の進捗状況について紹介した。

Keywords：国際規格，室内空気，フタル酸エステル

酒井信夫：用語解説 ベンゼン.

室内環境, 2022;25:324.

世界保健機関欧州事務局が示すベンゼンの室内空気室ガイドラインについて解説した。

Keywords：世界保健機関，室内空気質ガイドライン，ベンゼン

酒井信夫：用語解説 ナフタレン.

室内環境, 2022;25:324.

世界保健機関欧州事務局が示すナフタレンの室内空気室ガイドラインについて解説した。

Keywords：世界保健機関，室内空気質ガイドライン，ナフタレン

鍋師裕美：トータルダイエットスタディによる食品からの放射性セシウムの一日本摂取量および一年あたりの預託実効線量の推定.

FOODS& FOOD INGREDIENTS JPURNAL OF JAPAN 2023;228(1):13-24.

福島原子力発電所事故により食品への放射性物質汚染が生じた事態を受けて、事故直後から食品中の放射性物質に対する規制が開始され、現在も基準値に基づく食品規制が継続されている。福島原発事故後の食品摂取を介した放射性物質の摂取状況を把握するために、トータルダイエットスタディ（マーケットバスケット方式および陰膳方式）によって実施した食品中の放射性物質の摂取量調査の結果およびその年次推移について紹介した。

Keywords: total diet study, radioactive cesium, annual committed effective dose

鈴木美成：食品を介した有害元素の摂取量推定.

FFIジャーナル 2023;228:025-034. doi: 10.34457/ffj.228.1_025

The toxic elements cadmium and methylmercury have contaminated foods and caused pollution-related diseases, thereby causing tremendous damage.

Because toxic elements occur naturally, the potential health risks of these toxic elements are known to be high. This paper presents the results of an analysis of dietary intake of toxic elements and its risk in Japan based on the results of the Total Diet Study using the market basket (MB) method, which has been conducted continuously by the Division of Foods at the National Institute of Health Sciences. In addition, I will discuss the challenges in estimating intakes and their solutions, especially the Bayesian two-dimensional Monte Carlo simulation (MCS) to account for issues on non-detected values and estimated uncertainties. Particularly, I apply these methods to MB samples and present the results of the distribution of estimated daily intake of inorganic arsenic considering estimation uncertainty. In addition, I introduce the MCS and maximum likelihood estimation methods using Excel to make it easier for beginners to work with MCS. The hope is for readers to perform the calculations themselves together with changing sample size and parameters to deepen their understanding.

中村公亮, 穂山浩: 食品中の残留農薬等の基準に係わる情報の包括的データベースの構築.

食品衛生研究 2022;72:17-23.

食品中の残留農薬等の基準に係わる最新の情報を集約したデータベース (DB) を構築し, DBの中から農薬等の品目名と食品/食品分類名の双方向から最新の情報を検索することが可能なウェブツール「残留農薬等データベース検索システム」を紹介するとともに, 農薬等の基準の現状を解析したので概説した.

Keywords: 残留農薬等, 基準, データベース

堤智昭: 食品中のダイオキシン類の分析法開発と摂取量推定に関する研究.

食品衛生学雑誌 2022;63:J48-J50.

ダイオキシン類とは, ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン, ポリ塩化ジベンゾフラン, コプラナーポリ塩化ビフェニルの総称である. 現在, 毒性があるとされる29種のダイオキシン類が毒性評価の対象となっている. 我が国では過去に焼却場から発生するダイオキシン類が大きな社会問題となったことから, 政府は1999年にダイオキシン類対策特別措置法を制定した. この法ではダイオキシン類に関する施策の基本とすべき基準として, ダイオキシン類の環境基準や耐容一日摂取量が定められている. 一般的な生活環境において, 食品はダイオキシン類の主要な摂取経路である. 本稿では, 食品中のダイオキ

シン類のリスク評価やリスク管理への活用を目的として, 食品中のダイオキシン類分析法の検討や開発, 及び食品からのダイオキシン類摂取量の推定に関する研究について概説した.

Keywords: ダイオキシン類, 摂取量, 分析法

堤智昭: 放射線照射された食品の検知法について.

RADIOISOTOPES 2022;71:101-107. doi: <https://doi.org/10.3769/radioisotopes.71.101>

日本では食品への放射線照射は食品衛生法により原則として禁止されている. 一方, 諸外国では殺菌, 殺虫, 発芽防止などを目的に食品への放射線照射が認められている. 放射線照射した食品の輸入は食品衛生法違反となることから, 放射線照射した食品の検知法の整備が必要とされてきた. 本稿では日本で導入されている検知法の概略, 及びこれらの検知法を用いた輸入食品のモニタリング検査について概説する.

Keywords: food sanitation law, irradiated food, detection method

堤智昭: 特集「食品から摂取する有害物質の摂取量の推定」によせて.

FFIジャーナル 2023;228:001-002. doi: https://doi.org/10.34457/ffj.228.1_001

Despite being one of the greatest pleasures in life, food consumption represents a major route for exposure to contaminants which may pose risks to health. It is therefore important to estimate dietary intakes of contaminants to assess and manage risk. We have used different approaches to estimate dietary intakes of various contaminants, such as persistent organic pollutants, radionuclides and toxic elements. Nationwide total diet studies based on a market basket approach, which is useful method of estimation the average dietary intake of contaminants in population groups of interest, have been conducted for a long time. A total diet study using a duplicate diet approach was also conducted to estimate dietary intakes of contaminants. Furthermore, we have conducted a Monte Carlo simulation to obtain information on the distribution of dietary intakes of contaminants. This special issue deals with 3 topics; estimation of dietary intakes of persistent organic contaminants (dioxins and PCBs); radionuclides (cesium-134 and 137); and toxic elements (inorganic As, Pb, Cd, etc.). The presented results are useful for risk assessment as well as to assess the effectiveness of any

administrative measures implemented regarding contaminant regulations. I hope that the special issue is helpful for readers interested in estimation of dietary intakes of contaminants.

Keywords: dietary intake, contaminant, risk management

堤智昭：食品からの残留性有機汚染物質（ダイオキシン類およびポリ塩化ビフェニル）の摂取量の推定.

FFIジャーナル 2023;228:003-012. doi: https://doi.org/10.34457/ffj.228.1_003

Food is generally recognized as the main source of human intake of persistent organic pollutants, such as dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs). A total diet study (TDS) based on a market basket approach is a useful method of estimating the average dietary intake of contaminants in populations. We have conducted annual nationwide TDSs in the general Japanese population (≥ 1 year old) for dioxins since 1998 and for PCBs since 1977. The national average intake of dioxins was estimated to be 0.44 pg TEQ (toxic equivalents)/kg body weight (bw)/day in 2021. The value was about 11% of the Japanese tolerable daily intake (TDI) of 4 pg TEQ/kg bw/day for dioxins in Japan. The TEQ contribution of the fish and shellfish group to the total dietary TEQs was significant. The latest average dioxin intake was about one-fourth of the average intake in 1998. The national average intake of PCBs was estimated to be 6.7 ng/kg bw/day in 2021. The value was about 0.1% of the Japanese provisional acceptable daily intake (PADI) of 5 μ g/kg bw/day. The contribution of the fish and shellfish group to the dietary PCB intakes was significant. The latest average PCB intake was about one-tenth of that in 1977-1978. We also conducted a Monte Carlo simulation to obtain information on the distribution of dioxin intakes from fish and shellfish in six age-groups of the Japanese population. The estimated average and 95th percentile values of the intake distributions of the age-groups were 0.89-1.9 pg TEQ/kg bw/day and 3.3-7.1 pg TEQ/kg bw/day, respectively. The estimate 95th percentile values of four of six age-groups exceeded the TDI. The estimated average and 95th percentile values of early childhood (1-3 years) was the highest among the six age-groups. Fish groups, including horse mackerel, sardine, yellowtail, and fishery products (salted and

dried fish etc.), are the main sources of dioxin intake from fish and shellfish in all 6 age-groups. Thus, dietary intakes of dioxins and PCBs in Japan has been decreasing, and the current intakes as estimated by TDSs were well below the Japanese TDI and PADI. However, overconsumption of fish and shellfish would lead to an increase in our intake of dioxins and PCBs from food, and a balanced diet is recommended.

Keywords: dioxin, polychlorinated biphenyl, dietary intake

堤智昭, 穂山浩*：食品中のヒスタミンの基準値に関する情報と分析法について.

食品衛生研究 2023;73:9-15.

ヒスタミンによる食中毒は、鮮度の低下などによりヒスタミンが多く含まれる魚介類やそれらの加工品等を喫食することにより生じる化学性食中毒である。日本では食品に含まれるヒスタミンの基準値は設定されていないが、国際機関や諸外国ではヒスタミンの基準値が定められている。本稿ではCodexおよび主な諸外国のヒスタミンの基準値についての情報を整理した。また、食品中のヒスタミンの分析法についても最近の動向を踏まえて紹介する。

Keywords：ヒスタミン，基準値，分析法

* 星薬科大学

杉本直樹：既存添加物の化学的安全性確保.

食品衛生研究 2022;72:5.

既存添加物の成分規格の第10版食品添加物公定書への収載予定を示した。また、成分規格が未設定の既存添加物の今後の取り扱い方針について解説した。

Keywords：既存添加物，食品添加物公定書

杉本直樹：食品添加物の化学的安全性確保とこれからの課題.

FFIジャーナル 2022;227:343-346.

食品添加物の化学的安全性確保のため、今後の課題をまとめた。食品添加物公定書の改正、既存添加物の成分規格設定の方針、食品添加物の輸出入の拡大に伴う国際整合の重要性について解説した。

Keywords：食品添加物，食品添加物公定書，国際整合

多田敦子，建部千絵：食品添加物のいろは—微生物との関係について考える前に知っておいて欲しい食品添加物の基本—.

化学と生物 2022;60:595-603.

日本で使用が認められている食品添加物について、その分類や機能、規制上の種類等、食品添加物の指定と規格基準改正の制度について、食品添加物指定等相談センターでの相談や食品安全委員会での安全性評価を含めた流れを示し、概説した。さらに、近年新たに日本で使用が認められた食品添加物や規格基準改正が行われた食品添加物として、ぶどう酒用の添加物などについてその種類や用途を紹介した。

Keywords：食品添加物公定書，食品添加物指定等相談センター，食品安全委員会

西崎雄三：qNMRに基づく相対モル感度を利用したクロマトグラフィーによる定量分析。

食品衛生学雑誌 2022;63:J51-J53.

測定対象成分の定量用標準品を必要としない相対モル感度を利用したクロマトグラフィーによる定量法について、食品添加物や加工食品に適用した例を挙げて解説した。

Keywords：相対モル感度，qNMR，定量分析

西崎雄三：外部標準法定量NMR（EC-qNMR）のすすめ。

ぶんせき 2022;12:498-503.

有機化合物の簡便な絶対定量法として知られている定量NMRは、内部標準法と外部標準法（EC-qNMR）に大別される。EC-qNMRの背景や測定原理、また正確性を確保するための注意すべき点について解説した。

Keywords：外部標準法，EC-qNMR，絶対定量

増本直子：その成分はどこにある？二次代謝産物の局在部位特定がもたらす期待。

ファルマシア 2022;58:604.

天然物由来製品の基原では、多くの場合動植物の学名と使用部位が明記されており、同一基原でも使用部位によって取り扱いが異なる場合がある。活性成分の組織内局在が異なることが一因としてあげられる。本稿では、成分局在を知る手法である質量分析イメージング法を薬用植物ワンピに適応した最新の論文をトピックスとして紹介した。

Keywords：成分局在，質量分析イメージング

増本直子：品質の指標である生薬の香気成分，正確に定量するには？

におい・かおり環境学会誌 2022;53:254-260.

近年、多成分試料における定量用標品がない化合物の定量において、相対モル感度を用いた定量法が注目されている。第十八改正日本薬局方で初めてこの定量法が採

用された品目は「ソヨウ」であるが、その指標成分であるベリルアルデヒドの定量を例に、相対モル感度を用いた定量法を解説した。

Keywords：相対モル感度，定量法

窪崎敦隆，久保田浩樹：食品添加物と微生物のかかわり－日本での規制の観点から－。

化学と生物 2022;60:641-650.

食品の安全を守るため微生物の増殖等を制御する目的で食品添加物が利用されているが、消費者に安全で安心して食品を食べてもらうために日本で使用できる食品添加物がどのような制度で規制がされているかを解説した。

Keywords：保存料，防かび剤又は防ばい剤，殺菌料，日持ち向上剤

椎名綾乃，窪崎敦隆：透明性規則の施行に伴う欧州での食品添加物の使用許可手続きの変更について。

食品衛生研究 2023;73:33-41.

欧州連合が2021年3月27日に施行した「フードチェーンにおけるEUのリスク評価の透明性及び持続可能性に関する欧州議会及び理事会規則（EU）No 2019/1831」によって改正された食品添加物に関連する規則，及びそれらの規則の改正によって変更されたEU域内での食品添加物の使用許可を求めるための新規申請手続きについて解説した。

Keywords：透明性規則，欧州連合，食品添加物の使用許可申請

佐々木貴正：細菌性食中毒対策における衛生管理ポイント（畜産農場～加工施設）。

食の安全と安心通信 2022;46:1.

細菌性食中毒予防の観点から、フードチェーンの各段階に存在するリスクに応じた安全確保のための取り組みの必要性について解説した。

Keywords：衛生管理，食中毒，フードチェーン・アプローチ

佐々木貴正：食鳥処理場および卵選別包装施設で問題となるカンピロバクターおよびサルモネラの制御。

鶏病研究会報 2022;58(増刊号):11-15.

食鳥処理場及び卵選別包装施設におけるカンピロバクター及びサルモネラ汚染の低減策について解説した。

Keywords：カンピロバクター，サルモネラ，食鳥処理場

佐々木貴正，岩田剛敏*，岡村雅史*，金山俊作*，花

谷有樹子*, 松井誠*, 矢口和彦*, 横山卓矢*: 鶏卵および鶏肉を原因とする食中毒とその対策.

鶏病研究会報 2022;58:135-145.

2010年以降に実施された調査報告を中心に, フードチェーンの各ポイントにおけるサルモネラ及びカンピロバクターの汚染状況及び対策状況, さらに汚染低減策に向けた研究の進展状況について紹介した.

Keywords: 鶏肉, 鶏卵, 食中毒

* 鶏病研究会

大城直雅: 世界最大規模の魚類による自然毒食中毒シガテラ.

食品機械装置 2022;7:10-15.

シガテラの発生状況, 原因物質シガトキシン類の分析法, 魚種特異的・種特異的組成等について解説した.

Keywords: シガテラ, シガトキシン, 自然毒食中毒

廣瀬昌平, 大屋賢司, 吉成知也, 大西貴弘, 工藤由起子, 水上克己^{*1}, 鈴木富勝^{*1}, 瀧波賢治^{*1}, 李謙一^{*2}, 伊豫田淳^{*2}, 明田幸宏^{*2}, 八幡裕一郎^{*2}, 土橋西紀^{*2}, 砂川富正^{*2}: 富山市集団食中毒の原因食品からの原因物質調査.

病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report) 2022;43(10):15-16.

^{*1} 富山市保健所

^{*2} 国立感染症研究所

水上克己^{*1}, 黒崎薫^{*1}, 楠秀子^{*1}, 江戸岳夫^{*1}, 横田夏生^{*1}, 桐溪茜^{*1}, 榮野真由美^{*1}, 鈴木富勝^{*1}, 瀧波賢治^{*1}, 大屋賢司, 廣瀬昌平, 吉成知也, 大西貴弘, 工藤由起子, 八幡裕一郎^{*2}, 土橋西紀^{*2}, 砂川富正^{*2}: 富山市集団富山市の学校給食における牛乳を原因とする食中毒事例疫学調査解析.

病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report) 2022;43(10):16-18.

^{*1} 富山市保健所

^{*2} 国立感染症研究所

出水庸介: 中分子ペプチド医薬品開発の現状と規制状況の課題と取組.

実験医学 2023;41:51-5.

近年開発が盛んな中分子ペプチド医薬品は, 低分子医薬品と高分子医薬品の長所を併せ持つことからアンメットメディカルニーズを満たす次世代の医薬品のひとつ

として期待されている. 一方で, ペプチド医薬品は, 上市されている品目が少ないために, 予期しない副作用や, 規制への対応など克服すべき課題も多い. 現在のところ, 中分子ペプチド医薬品に特化した規制ガイドラインは存在せず, 開発企業は現在のICHガイドラインの適切な部分を参照しながら開発を進めている. 中分子ペプチド医薬品の実用化には, 科学的知見に基づいた, 品質, 有効性, 安全性を適正に評価できるガイドラインを整備することが重要である.

Keywords: 中分子ペプチド, 規制ガイドライン, ICH

横尾英知, 出水庸介: *In silico*デザインを活用した強力で選択的なH-PGDS標的PROTACの創出.

ケモユビキチンニュースレター第4号, 11-12 (2022).

分子モデリングを用いた造血器型プロスタグランジンD合成酵素 (H-PGDS) を標的としたPROTACのデザイン, 合成, 各種評価についての研究成果を紹介した.

Keywords: H-PGDS, PROTAC, 分子モデリング

永沼美弥子, 出水庸介: エストロゲン受容体を標的としたデコイ核酸型PROTACの開発.

ケモユビキチンニュースレター第4号, 9-10 (2022).

転写因子のDNA結合領域に結合可能なデコイ核酸をリガンドとして利用した, 核酸型PROTACの開発について紹介した.

Keywords: 転写因子, PROTAC, デコイ核酸

黒原崇, 三澤隆史, 出水庸介: 二次構造制御を基軸としたペプチド創薬研究.

月刊BIO INDUSTRY, 2022年5月号.

非天然型アミノ酸の合成と含有ペプチドの二次構造解析, PPI阻害ペプチドの開発, 抗菌ペプチドおよび膜透過ペプチドの開発について, 紹介した.

Keywords: 抗菌ペプチド, PPI阻害, 膜透過ペプチド

Shih Po-C*, Naganuma M, Demizu Y, Naito M*: Current status of oligonucleotide-warheaded protein degraders.

Pharmaceutics. 2023;15:765. doi: 10.3390/pharmaceutics15030765

Transcription factors (TFs) and RNA-binding proteins (RBPs) have long been considered undruggable, mainly because they lack ligand-binding sites and are equipped with flat and narrow protein surfaces. Protein-specific oligonucleotides have been harnessed to target these proteins with some satisfactory preclinical results. The emerging

proteolysis - targeting chimera (PROTAC) technology is no exception, utilizing protein - specific oligonucleotides as warheads to target TFs and RBPs. In addition, proteolysis by proteases is another type of protein degradation. In this review article, we discuss the current status of oligonucleotide - based protein degraders that are dependent either on the ubiquitin-proteasome system or a protease, providing a reference for the future development of degraders.

Keywords: targeted protein degradation, PROTAC, nucleic acids

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Misawa T, Demizu: Developmental trends of peptide drugs and their quality assessment using secondary structure analysis.

ChemistrySelect. 2023;8:e202300408. doi: 10.1002/slct.202300408

Peptide-based media is attracting attention as a new drug discovery modality. Because peptide drugs exhibit unique structural qualities, the standardization of manufacturing, quality evaluation, and safety assessment of these drugs are urgently required. Among them, the development of an assessment system for accurately evaluating the secondary structure of peptide drugs can contribute to ensuring their quality and safety. In this review, trends in the development of peptide drugs and several analytical methods to assess the secondary structure of peptides are introduced.

Keywords: peptide drugs, secondary structure, quality assessment

Yokoo H, Naito M*, Demizu Y: Investigating the cell permeability of PROTACs.

Expert Opin. Drug Discov. 2023;18:357. doi: 10.1080/17460441.2023.2187047

PROTACs have several advantages over conventional drugs and have great potential as a therapeutic modality. The development of several orally available PROTACs is feasible. For the clinical development, the drug-like properties of PROTACs attract more attention. Even though oral bioavailability is not simply dependent on membrane permeability, there are PROTACs with moderate oral bioavailability

even without meeting three parameters on Ro5. Specifically, it is possible to improve cell membrane permeability of PROTACs by modifying its linker structures and binding styles (esterification, piperazine, cyclic amine linker, rigid linker) to conjugate the E3 ligand and the POI ligand. In addition, the assay system must be carefully selected to evaluate the permeability. In this review article, we discuss several approaches have been reported to increase the cell permeability of PROTACs.

Keywords: PROTAC, cell permeability, cell-penetrating peptide

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Yokoo H, Naganuma M, Oba M*, Demizu Y: Recent advances in PROTAC technology toward new therapeutic modalities.

Chem. Biodivers. 2022;19:e202200828. doi: 10.1002/cbdv.202200828

Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) have emerged as a powerful technology for the degradation of disease-related proteins by the hijacking of the endogenous ubiquitin-proteasome system. A multitude of bifunctional PROTACs have been developed using small-molecule ligands; one ligand binds to the target protein of interest and one ligand binds to an E3 ligase. The characteristics of those PROTACs vary, including their reversible or irreversible covalent binding to the target protein, their binding to orthosteric and allosteric sites, their agonist or antagonist activity, and their use of multiple ligands. In addition, oligopeptides and nucleotides have recently been used as alternative targeting ligands. The properties of PROTACs, such as selectivity, delivery and sensitivity to drug resistance, can be improved through the use of a variety of targeting ligand modalities. This minireview introduces the mechanisms and behavior of small-molecule based PROTACs as well as targeted proteolysis techniques using peptides and nucleic acids as targeting ligands.

Keywords: PROTAC, peptide, small molecule

* Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Kondo K, Taguchi C: Japanese regulatory framework and approach for genome-edited foods based on latest scientific findings.

Food Safety. 2022;10:113-28. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.D-21-00016

The food supply system is facing important challenges and its sustainability has to be considered. Genome-editing technology, which accelerates the development of new variety, could be used to achieve sustainable development goals, thereby protecting the environment and ensuring the stable production of food for an increasing global population. The most widely used genome-editing tool, CRISPR/Cas9, is easy to use, affordable, and versatile. Foods produced by genome-editing technologies have been developed worldwide to create novel traits. In the first half of the review, the latest scientific findings on genome-editing technologies are summarized, and the technical challenge in genome sequence analysis are clarified. CRISPR/Cas9 has versatile alternative techniques, such as base editor and prime editor. Genome sequencing technology has developed rapidly in recent years. However, it is still difficult to detect large deletions and structural variations. Long-read sequencing technology would solve this challenge. In the second part, regulatory framework and approach for genome-edited foods is introduced. The four government ministries, including the Ministry of Environment, the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, and the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), started to discuss how the regulation should be implemented in 2019. The SDN-1 technique is excluded from the current genetically modified organism (GMO) regulation. The Japanese regulatory framework includes pre-submission consultation and submission of notification form. In the last part of this review, transparency of regulatory framework and consumer confidence were described. Since maintaining consumer trust is vital, transparency of regulatory framework is a key to consumers. The information of notification process on approved genome-edited foods is made public immediately. This review will help regulators build regulatory frameworks, and lead to harmonization of the framework between the countries.

Keywords: genome-edited foods, pre-submission consultation, regulatory framework

蜂須賀暁子, 東達也, 細野眞, 小野正博, 上原知也, 西村伸太郎, 村上学, 渡邊リラ, 根元貴行, 高井希望, 西條武明, 波多野正, 眞矢啓史, 竹森英晃, 香本祥汰, 佐治英郎: FDAガイダンス「Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry」の日本語訳及び補足説明.

レギュラトリーサイエンス学会誌, 2022;12(2):161-177. doi: 10.14982/rsmp.12.161

我が国における治療用放射性医薬品の非臨床試験の要件についての文書はないことから, FDAより2019年に発出された抗腫瘍治療用放射性医薬品の非臨床試験のガイダンスを, 補足説明を付けて紹介した.

Keywords: 放射性医薬品, 抗腫瘍薬, FDAガイダンス, 非臨床試験, 安全性評価

畝山智香子: 「食品安全情報」の提供について.

リスク学研究 2022;31:181-184.

2021年度の「グッドプラクティス賞」を受賞した「食品安全に関する長年にわたる継続的な情報発信」の内容として, 「食品安全情報」の提供業務について解説した.

Keywords: food safety, risk, information

畝山智香子: 食品添加物の安全性を巡って - 2021年大学入学共通テスト英語の問題を例に.

ソフト・ドリンク技術資料 2022;194:81-93.

2021年大学入学共通テスト英語の問題で食品添加物の甘味料が人体に有害であるかのように記述されていたことから, その内容を検討し事実を確認するとともにこうしたことがおこる理由を考察した.

Keywords: food safety, food additive, information

畝山智香子: 食品の健康効果表示は消費者の健康と福祉の向上に貢献してきたか.

生活協同組合研究 2022;559:48-57.

特定保健食品や機能性表示食品を含む健康食品の表示制度についてと健康被害報告や健康影響について検討した.

Keywords: food safety, health food, information

畝山智香子: 食品安全確保のためのリスクコミュニケーション.

獣医公衆衛生研究 2023;25:18-22.

食品安全リスクアナリシスの重要な構成要素であるリスクコミュニケーションを公衆衛生に携わる獣医師が実践するための基礎について解説した.

Keywords: food safety, risk communication

松尾真紀子^{*1}, 豊福肇^{*2}, 野田博之^{*3}, 渡邊敬浩: コーデックス60周年記念プレイベントーコーデックスの60年を振り返る.

食品衛生研究 2023;73(3):31-40.

厚生労働行政推進調査事業費「食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究」が主催し, 厚生労働省, 農林水産省, 消費者庁, 食品安全委員会, 東京大学未来ビジョン研究センターとの共催で2022年10月11日にオンライン開催された「コーデックス60周年記念プレイベントーコーデックスの60年を振り返る」について報告した.

Keywords: Codex, 国際食品規格, 60周年

^{*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

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏: 米国・デンマーク・フランスにおける小規模食品事業者等に対する食品衛生監視指導.

食の安全と微生物検査 2022;12(1):33-58.

米国, デンマーク, フランスにおける小規模食品事業者等に対するそれぞれの国の食品衛生監視システムと実際の監視指導の内容を解説した.

Keywords: food safety inspections, Denmark, France, US

望月祐志^{*1,2}, 中野達也, 坂倉耕太^{*3}, 渡邊啓正^{*4}, 佐藤伸哉^{*5}, 奥脇弘次^{*1}, 秋澤和輝^{*1}, 土居英男^{*1}, 大島聡史^{*6}, 片桐孝洋^{*7}: FMOプログラムABINIT-MPの整備状況2022.

J. Comput. Chem. Jpn. 2022;21:106-110.

FMOプログラム「ABINIT-MP」の2022年度における整備状況について解説した.

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

^{*4} HPCシステムズ

^{*5} NECソリューションイノベータ

^{*6} 九州大学

^{*7} 名古屋大学

Sun Y, Saito K, Saito Y: Lipidomic Analysis of Extracellular Vesicles Isolated from Human Plasma

and Serum.

Methods Mol Biol. 2022;2504:157-173. doi: 10.1007/978-1-0716-2341-1_12.

Lipidomics is an omics approach to comprehensively study lipid profiles in biological samples, such as plasma, serum, urine, and tissue specimens. Moreover, lipidomic analyses are useful for identifying novel lipid biomarkers, especially for various metabolic and malignant diseases in humans. Extracellular vesicles (EVs) are lipid bilayer-encapsulated nanoparticles secreted from various cells into the extracellular space. In particular, circulating EVs in the blood stream have attracted considerable research interest as they are considered the fingerprint of the cells from which they are secreted and are a promising source for less-invasive biomarker screening. Here, we describe the entire workflow for the lipidomic analysis of circulating EVs, including the methods for their purification from human plasma and serum, liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry-based lipid measurement, and data analyses for profiling EV lipids. Using this methodological workflow, over 260 lipid molecules belonging to the glycerophospholipid and sphingolipid groups can be detected.

Keywords: Extracellular vesicle, Lipid biomarker, Lipidomics

中村亮介, 塚越絵里, 斎藤嘉朗: HLA検査による重篤副作用の回避.

医学のあゆみ 2022;283(7):705-711.

スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症, 薬剤性過敏症症候群, 薬物性肝障害などは, 代表的な特異体質性副作用 (IDR) として知られ, まれではあるが重篤な副作用として問題になっている. これら重篤副作用の発症には, 薬剤特異的なヒト白血球抗原 (HLA) 型が関連していることから, 免疫系の関与が強く示唆されている. 特に, カルバマゼピンやアバカビルによる重症薬疹の発症と関連するHLA-B*15:02やB*57:01については, 海外ではこれらの医薬品の投与前の薬理遺伝学検査が推奨されている例が多く, 検査費用が保険償還されている国もある. 本稿では, 主なIDR発症関連HLA, およびその発症メカニズムにおける役割について述べるとともに, より安価で簡便なジェノタイピング技術の開発についての最近の取り組みなどを紹介し, 投薬前HLA検査の意義と将来性について考える.

Keywords: ヒト白血球抗原 (HLA), 重症薬疹, ジェノタイピング, 特異体質性副作用 (IDR)

Minomo H^{*1,2}, Inoue Y^{*1,3}, Iwachido T^{*1,4}, Oota H^{*5}, Otabe K^{*1,6}, Kubono K^{*1,7}, Kondo S^{*8}, Sasaki D^{*9}, Suzuki Y^{*10}, Nakamura Y^{*11}, Naraoka H^{*1,9}, Higashiyama M^{*1,12}, Fujisawa N^{*13}, Honda K^{*1,14}, Matsumoto T^{*1,15}, Yasui H^{*16}, Saito Y, Toyota N^{*1,13}: Consideration for the Validation of Clinical Laboratory Method in Non-Clinical Fields.

Bioanalysis. 2022;14:1337-1348. doi: 10.4155/bio-2022-0178.

In new drug development, cells or animals are treated with the selected candidate compound to confirm its efficacy and safety in nonclinical studies. Clinical laboratory tests are carried out using samples from experimental animals in these studies. The clinical laboratory test method validation in nonclinical fields should be conducted keeping in mind that the circumstances differ from those in clinical settings. However, the validation procedures have not been systematically integrated into any standard. The considerations in this paper set out systematically practical guidance for the validation of quantitative analytical methods for fluid samples collected from animal studies, for the purpose of ensuring that laboratory test method validation is conducted in nonclinical fields at an enough level.

Keywords: clinical laboratory, clinical pathology, nonclinical, validation

^{*1} Committee on Animal Clinical Pathology, Japan Society of Clinical Chemistry

^{*2} Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

^{*3} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

^{*4} Axcelead Drug Discovery Partners Inc.

^{*5} LSIM Safety Institute Corporation

^{*6} Ina Research Inc.

^{*7} Juntendo University

^{*8} Otsuka Pharmaceutical Co.

^{*9} Astellas Pharma Inc.

^{*10} Japan Tobacco Inc.

^{*11} Sunplanet Co., Ltd.

^{*12} Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*13} Chugai Pharmaceutical Co.

^{*14} Daiichi Sankyo Company

^{*15} Fujifilm Wako Shibayagi Corporation

^{*16} Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.

太田哲也^{*1}, 木下潔^{*2}, 三井田宏明^{*3}, 花田智彦^{*4},

高井有一^{*5}, 吉岡智子^{*5}, 近藤聡志^{*6}, 熊田幸平^{*7}, 鵜川徹^{*8}, 鳥塚尚樹^{*9}, 本山径子^{*10}, 齊藤理央^{*11}, 渡部一人^{*12}, 平林容子, 真木一茂^{*13}, 笛木修^{*13}: 核酸医薬品の非臨床安全性評価における疑問と考え方について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53 (3):211-218.

オリゴヌクレオチド製剤 (核酸医薬品) の非臨床安全性評価の考え方に、日本では令和2年3月30日、世界に先駆けて「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」(核酸医薬品ガイドライン)が発出され、併せて「当該ガイドライン (案) に対する意見の概要と対応について」も公開された。しかしながら、核酸医薬品の開発現場では、これらに記載された基本的原則では実際の判断に迷う場合も多い。そこで、JPMA課題対応チームでは、非臨床安全性評価の判断に迷う事例を収集し、その解決に向けての考え方をICH S6対応研究班とともに検討した。

ここでは、核酸医薬品の開発現場から抽出された疑問を、毒性発現機序を基に「オンターゲット毒性」、標的外の遺伝子へのハイブリダイゼーションに起因する「狭義のオフターゲット毒性」及び「その他毒性」の三つに分類し、各疑問の解決に向けての考え方を整理し、その背景や留意点を纏めた。

Keywords: ICHガイドライン, 核酸医薬品, 非臨床安全性試験

^{*1} 田辺三菱製薬株式会社

^{*2} MSD株式会社

^{*3} 第一三共株式会社

^{*4} 日本新薬株式会社

^{*5} 武田薬品工業株式会社

^{*6} 大塚製薬株式会社

^{*7} トーアエイヨー株式会社

^{*8} アステラス製薬株式会社

^{*9} ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

^{*10} ヤンセンファーマ株式会社

^{*11} 富士フイルム富山化学株式会社

^{*12} 日本製薬工業協会

^{*13} 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

矢野恒夫^{*1}, 淵上剛志^{*2}, 高橋豊^{*1}, 角永悠一郎^{*1}, 長谷川功紀^{*3}, 加藤弘樹^{*1}, 渡部直史^{*1}, 樺山一哉^{*1}, 山村朝雄^{*4}, 佐藤龍彦^{*1,5}, 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8) - ウイルス感染症 アルファ線核医学治療への挑戦 -

PHARM TECH Japan 2022;38(13):57-70.

α 線核医学治療（内容療法，TAT）の対象疾患として，ウイルス感染症を例に，TATの実用化にむけた課題を解説した。

Keywords： α 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 金沢大学

*³ 福島県立医科大学

*⁴ 京都大学

*⁵ 日本原子力研究開発機構

*⁶ 国立がん研究センター

相崎健一，小野竜一，菅野純，北嶋聡：Percellomeプロジェクト～トランスクリプトミクスとエピジェネティクスによる毒性分子機序の探求～。

日本薬理学雑誌 2022;157(3):200-206.

化学物質曝露によるマウスのトランスクリプトームを多数収録した“Percellomeデータベース”を構築し，毒性分子機序解明とそれに基づく毒性予測技術開発を進めている。急性毒性についてはトランスクリプトームの類似度から同様の反応を示す化学物質をリストアップし，それらの毒性情報から毒性予測が可能となっている。反復毒性については成立機序に関わるシグナルネットワークの解析に取り組んでおり，特にトランスクリプトームとエピゲノムの解析を同時に行って，ヒストン修飾やゲノムDNAのメチル化といったエピジェネティック機構が反復毒性機序へ与える影響の解明を進めている。また解析プロセスへのAI導入による解析規模の拡大や効率向上を試みており，反復毒性試験の短期間化やビッグデータに基づく*in silico*予測，及び省動物化した*in vivo*試験の組み合わせによる毒性予測などトキシコゲノミクスの本格活用を目指している。

Keywords：遺伝子発現，エピゲノム，反復曝露毒性

高橋祐次，鶴岡秀志*：カーボンナノチューブのヘルスケア応用。

Nanofiber 2022;13(1・2):19-24.

カーボンナノチューブ（CNT）からなる新しいセンサー材料は，生体信号のセンシングを飛躍的に向上させる可能性がある。CNTセンサーは，導電性ペーストが不要で柔軟な布状であるため，メタバースにおける人間のデジタル化，医療分野では低侵襲な生体電位計測，呼吸状態などをモニタリングすることに利用することが可能である。

Keywords：カーボンナノチューブ，センサー，生体信

号計測

* 国立大学法人信州大学先鋭材料研究所

高橋祐次，齊藤洋克，栗形麻樹子，北嶋聡：加圧式定量噴霧式吸入器（pMDI）製剤のげっ歯類を対象とした鼻部ばく露装置の開発。

Jpn. J. Clin. Toxicol. 2022;35(3):255-259.

医薬品開発において，げっ歯類を対象とした非臨床試験は有効性，薬物動態，安全性の評価のために必須である。しかしながら，粉体の吸入剤の開発における非臨床評価は，他の臨床投与経路に比較して技術的障壁が高く，時間とコストを要する。その最大の理由は，被験物質を吸入可能なサイズにエアロゾル化し定量的に吸入させる技術と，それに特化した実験施設，エアロゾル発生のために大量の被験物質を必要とすることである。筆者らは，少量の被験物質で非臨床試験を実施するため，プロドラッグタイプの喘息用副腎皮質ホルモン剤であるシクレソニド（CIC）の加圧式定量吸入器（pMDI）製剤に特化したエアロゾル発生装置を独自に開発した。本装置により，60本のpMDI（CICとして約700 mg）を用いた1時間の吸入ばく露実験において，質量濃度約160 mg/m³，空気動力学の中央粒子径（MMAD）は約1 μ m，幾何学的標準偏差は2未満を達成した。本研究で開発したエアロゾル発生装置は肺胞領域に到達可能なMMADと，脱離エレクトロスプレーイオン化－飛行時間形質量分析イメージングにより，肺内CICが検出できる濃度を負荷することができた。このエアロゾル発生装置は，従来の非臨床吸入ばく露試験で必要とされる試料量の凡そ1,000分の1以下で十分な吸入ばく露を達成し，汎用性が高く，様々なpMDIに最適な条件で非臨床吸入試験を実施する際に活用することが可能であるため，吸入薬剤開発におけるコスト削減や開発期間の短縮が期待される。

Keywords：吸入毒性試験，鼻部曝露装置，エアロゾル化

高橋祐次：ICH-S11小児用医薬品開発の非臨床安全性試験総論。

谷本学校 毒性質問箱 2022;24:69-72.

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が

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

高橋祐次, 鶴岡秀志*, 相崎健一, 大久保佑亮, 北嶋聡: バイタルサインをモニタリングするための最先端技術の基礎と臨床; バイタルサインの統合的評価による急性毒性試験の致死性予測。

Jpn. J. Clin. Toxicol. 2023;36(1):73-77.

急性毒性試験は毒性の究極である「死亡」をエンドポイントとして化学物質の毒性強度を評価する試験である。半数致死量 (LD₅₀) は, 化学物質の毒性強度を共通の指標として示せる利便性から「分類と表示」に使用されている。しかしながら死因, 標的臓器等は一切考慮されていないため人の中毒治療に有用ではなく, また, 死亡をエンドポイントする事から動物福祉上の批判が強い。このような状況を改善するため, 実験動物から取得したバイタルサインを統合的に解析し, 人が化学物質に急性曝露された際の危険度をより正確に予測する試験方法の開発に取り組んでいる。げっ歯類を対象に簡便かつ非侵襲的なバイタルサイン測定法として新素材CNTセンサーによる生体電位測定, サーモグラフィーによる体温測定, 致死性を予測するプログラム開発など, 社会実装に向けた研究開発を進めている。

Keywords: 急性毒性試験, バイタルサイン, CNTセンサー

* 国立大学法人信州大学先鋭材料研究所

Yokota S, Oshio S*: Male mediated developmental toxicity.

DOHaD Research 2023;11(2):103-108. doi: 10.51067/dohad.11.2_103

Less than 10% of drug-candidate compounds are associated with testicular toxicity. Therefore, developmental toxicity, such as paternally transmitted birth defects, is concerned if genetic abnormalities in the germ line persist and accumulate in the sperm during the spermatogenesis cycle. This paper will provide an overview of chemical and testicular toxicity and a forum for considering developmental toxicity from the perspective of male reproduction, which is often overlooked in the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) discourse.

Keywords: chemical exposure, reproductive and

developmental toxicity, genome integrity

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

佐塚文乃, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を活用した抗がん剤心毒性評価の現状と今後の展望。

心血管系腎臓病とOncology. 2023;93:115-122.

現在, 分子標的薬などの抗がん剤により, がん患者の生存率や予後の改善が認められている。一方で, 抗がん剤による有害事象として心血管系に対する副作用が問題となっており, 不整脈, 虚血性心疾患, 高血圧, 血栓塞栓症など多岐にわたる。これまで, 医薬品による心毒性評価には動物モデルを利用した非臨床試験が行われてきたが, 統合的なリスク評価に向けてインシリコやヒトiPS細胞由来心筋細胞 (以下, ヒトiPS心筋) など新たな*in vitro*評価系が期待される。

本稿では, 薬剤性心毒性と抗がん剤による心毒性予測に向けてヒトiPS心筋を用いた薬理試験の現状と今後の展望を議論したい。

Keywords: hiPSC-CM, cardiac safety assessment, cardiotoxicity

山崎大樹, 石田誠一*: 微小空間に生体環境を模倣して新薬開発を加速する—日本発MPSの最先端—。

YAKUGAKU ZASSHI 2023;143:37-38.

生体模倣システム (microphysiological system: MPS) とは, マイクロスケールの微小空間に肝臓や小腸, 肺などの各種臓器/組織の生理学的環境を模倣した臓器/組織コンパートメントを配置し, 生体における臓器機能を*in vitro*で再現した細胞培養系である。医薬品開発においては, ヒト-動物の種差によるヒト予測の不確実性や新薬開発コストの増加などが問題となっており, MPS技術の発展及び製薬業界への拡大が解決の一助となることが期待されている。海外では既に公的機関から大型研究開発費が投じられMPSデバイスやそれに搭載する細胞の開発が進んでいる。大手製薬会社が多数参画するコンソーシアム (米国IQ MPS Affiliate等) も設立され, 標準化に向けた規制当局との議論が開始されている。一方, 国内では日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED) が推進する研究事業において2017年度より「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発)」が開始され, 国内におけるMPSの研究開発が本格化した。本研究事業は2022年3月に第I期が終了し, 4つのMPSデバイスが開発され製品化に向けた産学連携が進むなどの成果を収め

た。2022年3月にオンラインで開催された日本薬学会第142年会シンポジウム (S34) では、研究事業を代表して5名の研究者を招き、①MPSを利用する製薬会社からの視点を基に今後のMPS技術開発の方向性の提案、②MPSデバイス開発の実用化検討事例、③血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) MPS及び④腸・肝初回通過効果MPSに関する最新の研究成果、⑤MPSの行政的に受け入れに向けた提案について発表・解説頂いた。

* 崇城大学

Sato K, Matsusaki M*: MPS for Blood Brain Barrier. *Yakugaku Zasshi*;143(1). 2023;45-53. doi: 10.1248/yakushi.22-00161-2. PMID: 36596539

Blood brain barrier (BBB) is strong barrier specific to the brain vasculatures. BBB protects the brain from xenobiotics, while make it difficult to predict toxicokinetics/toxicodynamics, pharmacokinetics/pharmacodynamics, and efficiencies of new drugs in drug development. In this review, we will explain the physiological significance of BBB, the reason why the humanized BBB Micro Physiological System (MPS) is necessary, and the background technologies of BBB MPS. Because BBB MPS is the fusion of the engineering element technologies and the biological element technologies, we will explain the element technologies in both fields, respectively. We will also introduce the recent trends of BBB MPS to improve the human predictability: the shear stress in microfluidic models and the cellular architecture reproduction by three dimensional culture.

Keywords: blood brain barrier, microphysiological system, three dimensional culture

* 大阪大学

Daiju Yamazaki: Toward Regulatory Acceptance of MPS-Cardiac Safety Assessment as an Example. *YAKUGAKU ZASSHI* 2023;143:55-63.

Microphysiological system (MPS) are "Cell/tissue culture systems that reproduce *in vivo* organ functions *in vitro* by placing organ compartments that mimic the physiological environment of various organs such as the liver, small intestine, and lungs in micro-spaces." The MPS are attracting attention around the world as tools to improve human predictability in drug discovery research. In the U.S., in 2012, the NIH

(National Institutes of Health) allocated a large budget to academia for research development of MPS. In Japan, the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology and the NIHS (National Institute of Health Sciences) have been playing a central role in commercialization, performance evaluation, and standardization of MPS devices developed by academia for the liver, small intestine, kidney, and BBB as target organs/tissues in the AMED-MPS project that started in 2017. Pharmaceutical companies are beginning to utilize MPS in drug discovery research. However, MPS have only just been raised as a topic of discussion between regulatory authorities and pharmaceutical companies, and it will be necessary to overcome many barriers before data obtained by MPS can be included in drug approval documents and be widely accepted administratively. In this review, I would like to introduce cardiac safety evaluation as a concrete example to show what paths MPS should take to gain regulatory approval. In addition, I would like also to introduce human 3D heart tissue, which was developed in NIHS, as a cardiac MPS.

Daiju Yamazaki, Kaoru Sato: *In vitro in vivo* extrapolation (IVIVE) in safety pharmacology to improve human predictability -new evaluation systems for new drug modalities.

Nihon Yakurigaku Zasshi 2023;158:77-81.

In the current drug development process, most safety pharmacological tests are animal experiments optimized for low molecular weight compounds. However, development trends have shifted to new modality drugs such as human specific mRNA, antisense oligonucleotides, and siRNA, etc., indicating that now the importance of the human predictability in safety pharmacology is more important than ever. In parallel with that, *in vitro* use of human cells, such as human iPS cell-derived tissue cells and chimeric mice with human hepatocytes, has been studied strenuously. In this review, we will discuss about IVIVE in safety pharmacology to improve human predictability in this trend of drug development.

佐藤薫：血液脳関門モデルの開発。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, *PMDRS*, 53(5). 2022;409-415. 特集「生体模倣システムの現状と

課題」

脳＝中枢神経系 (central nervous system: CNS) の血管は血液と脳実質の物質交換を制限し、神経細胞を末梢由来有害物質から守っている。この機構はBBBとよばれ、低分子の98%を透過させない。脳血管は、内膜 (内皮細胞)、中膜 (平滑筋細胞)、外膜 (結合組織) の三層で構成されている。直径10 μm 以下の毛細血管では、脳毛細血管内皮細胞 (brain microvascular endothelial cell: BMEC) の周囲を平滑筋にあたる壁細胞 (pericyte: PC) が表面積の30%を覆っている。その外側をアストロサイト (astrocyte: AC) の終足 (endfeet) が取り囲む。BMECはタイトジャンクション蛋白質 (tight junction proteins: TJ) (Occludin, claudin-5, ZO-1など) により密着し、傍細胞輸送 (paracellular transport) が最小化されている。さらに、CNSに移行した分子をP-glycoprotein (P-gp) 等の排出系トランスポーターが積極的に排出する。BMECに特異的に発現する代謝酵素が代謝バリアとしても機能している。一方、CNS機能に必要な分子は選択的に取り込んでいる。アミノ酸やグルコースなどの栄養源はsolute-carrier transporters (SLCs)、インシュリンやトランスフェリンといった高分子は受容体を介した輸送 (receptor-mediated transcytosis: RMT)、プラスチャージを持ったタンパク質はabsorptive-mediated transcytosis (AMT) によって取り込まれる。AC、脳の免疫担当細胞ミクログリア、神経細胞もBBBバリア機能に貢献していることから、現在では脳血管と周囲の中枢神経系細胞を包括してNeurovascular Unit (NVU) と呼ぶ。

Keywords: 血液脳関門モデル, microphysiological system (MPS), 社会実装

佐藤薫: 血液脳関門チップ。

CLINICAL NEUROSCIENCE 40(12), 2022-12;1563-1566.

Organ (s) on a chip, として生体機能をチップ上に再現する新しい技術に注目が集まっている。米国FDAはこれらを総じてMPSと名付け、「組織／臓器特異的な特性を再現できる微小環境におかれた組織／臓器細胞、オルガノイドで構成される*in vitro*プラットフォーム」と再定義している。本項では、BBB MPSについて解説する。中枢神経系 (central nervous system: CNS) 薬物動態評価のゴールドスタンダードとして齧歯類動物を用いた*in vivo*モデルが使用されているが、動物実験で脳に送達された薬物の約80%は臨床試験でドロップアウトする。この理由の一つがBBBである。BBBの強固なバリア機能と高選択的な分子移行性はCNSのPKPD、

TKTD研究を著しく困難にしている。一方で、薬物等を脳内に送達するため、receptor mediated transport (RMT) を応用した新しい技術も登場している。以上の背景から、中枢神経系における安全性、動態、有効性評価を非臨床段階で検討するための新しいツールとしてBBB MPSに大きな期待が寄せられている。BBB MPSは個々の研究室において独自に開発が進められてきたが、社会ニーズの高まりと共に「BBBらしさ」を客観的に判断するためのベンチマーク項目が必要になった。我々は、2017年より開始された日本医療研究開発機構「再生医療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発)」において、国内製薬企業と連携しベンチマーク項目を決定した (Kitamura et al., in preparation)。比較的簡便に測定できるベンチマークとして経上皮電気抵抗 (trans endothelial electrical resistance: TEER) があり、本稿でも参考データとして使用する。齧歯類では1500-2000 Ωcm^2 という算出例がある。

Keywords: 血液脳関門, MPS, ベンチマーク

Toyoda T, Ogawa K: Early detection of urinary bladder carcinogens in rats by immunohistochemistry for γ -H2AX: a review from analyses of 100 chemicals. *J Toxicol Pathol.* 2022;35:283-98. doi: 10.1293/tox.2022-0061.

In safety evaluations of chemicals, there is an urgent need to develop short-term methods to replace long-term carcinogenicity tests. We have reported that immunohistochemistry for γ -H2AX, a well-established biomarker of DNA damage, can detect bladder carcinogens at an early stage using histopathological specimens from 28-day repeated-dose oral toxicity studies in rats. Because the level of γ -H2AX formation in the bladder urothelium of untreated rats is quite low, increases in γ -H2AX-positive cells following chemical exposure are relatively easy to identify, and among the 100 compounds examined to date, bladder carcinogens can be detected with high sensitivity (33/39; 84.6%) and specificity (58/61; 95.1%). As expected, γ -H2AX formation levels tend to be higher in genotoxic bladder carcinogens, whereas nongenotoxic bladder carcinogens also increased the number of γ -H2AX-positive cells, probably through secondary DNA damage associated with sustained proliferative stimulation. γ -H2AX formation in the bladder urothelium reflects species differences in susceptibility to bladder carcinogenesis between rats and mice and

shows a clear dose dependency associated with the intensity of tumor development as well as high reproducibility. Some of the bladder carcinogens that showed false-negative results in the evaluation of γ -H2AX alone could be detected by combined evaluation with immunostaining for bladder stem cell markers, including aldehyde dehydrogenase 1A1. This method may be useful for early detection of bladder carcinogens because it can be performed by simple addition of conventional immunostaining using formalin-fixed paraffin-embedded tissues from 28-day repeated-dose toxicity studies in rodents, which are commonly used in safety evaluations of chemical substances.

Keywords: carcinogenicity, γ -H2AX, urinary bladder

小川久美子：食品中残留動物用医薬品の急性参照用量と水産動物用医薬品の規制の現状。

食品衛生研究. 2023;73:7-25.

残留動物用医薬品の急性参照用量に関するFAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; JECFA), 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) および食品安全委員会の設定状況, ならびに水産動物用医薬品規制に関する欧州医薬品庁 (EMA), JECFA, FDAの動向についての解説である。

Keywords: 残留動物用医薬品, 急性参照用量, 水産動物用医薬品

小川久美子, 西村次平*, 西川秋佳：安全性に関するトピックスの動向ICH-S1B (R1)：医薬品のがん原性試験ガイドライン改定。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54: 87-91. doi: 10.51018/pmdrs.54.1_87.

ICH S1B (R1) (医薬品のがん原性試験の改定) に関するトピックについて, 2022年5月22~25日にアテネでハイブリッド会合が開催された。2011年7月の非公式会合以降, 10年以上の国際共同前向き研究と議論を経て成立が承認された。本稿は, アテネ会合のAssemblyで発表された内容を中心に, 2022年7月7日に行われた第45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

* 医薬品医療機器総合機構

杉山圭一, 増村健一：ゲノム不安定性評価を見据えた遺伝毒性研究の新潮流。

日本薬理学雑誌 2022;157:265-70. doi:10.1254/fpj.22015

変異原性は発がんの原因となるDNA塩基配列の永続的变化を惹起することから, 変異原性を含む遺伝毒性研究はこれまで発がん性のハザード同定を主眼に進められてきた。その背景には, 変異原性には閾値は存在しないとの前提があった。一方, 遺伝毒性発がん物質にも実際上の閾値の存在は否定できないとの見解もある。近年, 遺伝毒性試験から毒性反応曲線の出発点 (point of departure: PoD) を求め, 用量反応関係からベンチマークドーズ (BMD) 法を用いて得られる統計学的な信頼区間下限値BMDL (benchmark dose lower confidence limit) を活用し, 遺伝毒性を発がん性リスク評価に応用する試みが検討されている。また, クロマチン構造を規定し緻密な転写制御を担保するエピジェネティック制御の破綻も考慮した新たな視座からの遺伝毒性研究にも注目が集まる。このBMD法とエピジェネティクスの観点からの研究は, 遺伝毒性をゲノム不安定性ともいふべき概念に昇華させるものであり, 本総説ではこの両概念について概説した。

Keywords: ゲノム不安定性, エピジェネティクス, ベンチマークドーズ法

Tanabe S: PYGO in Cancer Pathway.

Adv Clin Med Res. 2023;4(1):48. doi: 10.52793/ACMR.2023.4(1)-48

Several molecules are involved in cancer molecular network. Pygopus family plant homeodomain (PHD) finger (Pygo) is a component of Wnt/beta-catenin transcription complex. Pygo has two homologs, Pygo1 and Pygo2, in mammalian cells. Pygo2 has an important role as a component of beta-catenin-B-cell CLL/lymphoma 9 (Bcl9)-TCF/LEF complex. In this Editorial, a role of Pygo in Wnt/beta-catenin signaling related to cancer pathway is summarized.

Keywords: cancer, molecular network, PYGO

Bajard L^{*1}, Adamovsky O^{*1}, Audouze K^{*2}, Baken K^{*3}, Barouki R^{*2}, Beltman JB^{*4}, Beronius A^{*5}, Bonefeld-Jørgensen EC^{*6}, Cano-Sancho G^{*7}, de Baat ML^{*8}, Di Tillio F^{*4}, Fernández MF^{*9}, FitzGerald RE^{*10}, Gundacker C^{*11}, Hernández AF^{*12}, Hilscherova K^{*1}, Karakitsios S^{*13}, Kuchovska E^{*14}, Long M^{*15}, Luijten M^{*16}, Majid S^{*8}, Marx-Stoelting P^{*17}, Mustieles V^{*9}, Negi CK^{*1}, Sarigiannis D^{*13}, Scholz S^{*18}, Sovadinova I^{*1}, Stierum R^{*19}, Tanabe S, Tollefsen KE^{*20}, van den Brand AD^{*21}, Vogts C^{*22}, Wielsøe M^{*15}, Wittwehr C^{*23}, Blaha L^{*1}: Application

of AOPs to assist regulatory assessment of chemical risks – case studies, needs and recommendations.

Environ Res. 2023;217:114650. doi: 10.1016/j.envres.2022.114650

While human regulatory risk assessment (RA) still largely relies on animal studies, new approach methodologies (NAMs) based on *in vitro*, *in silico* or non-mammalian alternative models are increasingly used to evaluate chemical hazards. Moreover, human epidemiological studies with biomarkers of effect (BoE) also play an invaluable role in identifying health effects associated with chemical exposures. To move towards the next generation risk assessment (NGRA), it is therefore crucial to establish bridges between NAMs and standard approaches, and to establish processes for increasing mechanistically-based biological plausibility in human studies. The Adverse Outcome Pathway (AOP) framework constitutes an important tool to address these needs but, despite a significant increase in knowledge and awareness, the use of AOPs in chemical RA remains limited. The objective of this paper is to address issues related to using AOPs in a regulatory context from various perspectives as it was discussed in a workshop organized within the European Union partnerships HBM4EU and PARC in spring 2022. The paper presents examples where the AOP framework has been proven useful for the human RA process, particularly in hazard prioritization and characterization, in integrated approaches to testing and assessment (IATA), and in the identification and validation of BoE in epidemiological studies. Nevertheless, several limitations were identified that hinder the optimal usability and acceptance of AOPs by the regulatory community including the lack of quantitative information on response-response relationships and of efficient ways to map chemical data (exposure and toxicity) onto AOPs. The paper summarizes suggestions, ongoing initiatives and third-party tools that may help to overcome these obstacles and thus assure better implementation of AOPs in the NGRA.

Keywords: Adverse Outcome Pathway (AOP), new approach methodology (NAM), regulatory risk assessment

Czech Republic

^{*2} Université Paris Cité, T3S, Inserm UMR S-1124, France

^{*3} Unit Health, Flemish Institute for Technological Research (VITO NV), Belgium

^{*4} Division of Drug Discovery and Safety, Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden University, Netherlands

^{*5} Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Sweden

^{*6} Centre for Arctic Health & Molecular Epidemiology, Department of Public Health, Aarhus University, Denmark; Greenland Centre for Health Research, University of Greenland, Greenland

^{*7} LABERCA, Oniris, INRAE, Nantes, France

^{*8} KWR Water Research Institute, the Netherlands

^{*9} Center for Biomedical Research (CIBM) & School of Medicine, University of Granada, Spain; Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs. GRANADA), Spain; Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Spain

^{*10} Swiss Centre for Applied Human Toxicology SCAHT, University of Basel, Switzerland

^{*11} Institute of Medical Genetics, Center for Pathobiochemistry and Genetics, Medical University of Vienna, Austria

^{*12} Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs. GRANADA), Spain; Department of Legal Medicine and Toxicology, University of Granada School of Medicine, Avda. de la Investigación, Spain; Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health, CIBERESP, Spain

^{*13} Environmental Engineering Laboratory, Department of Chemical Engineering, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; HERACLES Research Centre on the Exposome and Health, Center for Interdisciplinary Research and Innovation, Greece

^{*14} IUF-Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Germany

^{*15} Centre for Arctic Health & Molecular Epidemiology, Department of Public Health, Aarhus University, Denmark

^{*16} National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Centre for Health Protection, the Netherlands

^{*17} German Federal Institute for Risk Assessment,

^{*1} RECETOX, Faculty of Science, Masaryk University,

Dept. Pesticides Safety, Germany

*18 UFZ Helmholtz Center for Environmental Research,
Dept Bioanalyt Ecotoxicol, Germany

*19 Netherlands Organisation for Applied Scientific
Research, Risk Analysis for Products in
Development, the Netherlands

*20 Norwegian Institute for Water Research (NIVA),
Section of Ecotoxicology and Risk Assessment,
Gaustadalléen, Norway; Norwegian University of
Life Sciences (NMBU), Faculty of Environmental
Sciences and Natural Resource Management
(MINA), Norway

*21 Institute for Public Health and the Environment
(RIVM), Centre for Nutrition, Prevention and
Health Services, the Netherlands

*22 Institute of Environmental Medicine, Karolinska
Institutet, Nobels väg 13, Solna, Sweden;
Department of Biomedical Sciences and Veterinary
Public Health, Swedish University of Agricultural
Sciences, Sweden

*23 European Commission, Joint Research Centre, Italy

Tanabe S: Relationship between immune checkpoint
inhibitors and myocarditis.

Adv Clin Med Res. 2023;3(4):41. doi: 10.52793/
ACMR.2022.3(4)-41

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) induce anti-
cancer immunity. Several reports have indicated that
treatment with ICIs is involved in myocarditis. In this
Editorial, the relationship between ICIs and
myocarditis is reviewed. The ICIs include ipilimumab,
which is an anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated
protein 4 (CTLA-4) antibody, and nivolumab,
pembrolizumab, and cemiplimab, which are anti-
programmed cell death protein 1 (PD-1) antibodies,
and avelumab, atezolizumab, and durvalumab, which
are anti-programmed cell death-ligand 1 (PD- L1)
antibodies. Myocarditis, defined as inflammation of the
muscular walls of the heart, is induced by several
infectious diseases and molecules. The investigation
into ICI-related myocarditis is ongoing.

Keywords: cancer, immune checkpoint inhibitor,
myocarditis

Tanabe S: Relationship between coronavirus
infection and immune checkpoint inhibitors.

Adv Clin Med Res. 2023;3(3):37. doi: 10.52793/

ACMR.2022.3(3)-37

The severe acute respiratory syndrome corona virus
2 (SARS-CoV-2) causes infectious disease, COVID-19,
and the relationship between COVID-19 and cancer
immunotherapy such as immune checkpoint inhibitors
(ICIs) is not fully understood. Recent rapid progress
in ICI therapy has reported their immune response-
related reaction, which demonstrates the importance
of studies on the relationship between ICIs and
COVID-19. In this Editorial, the application of ICIs in
COVID-19 is focused on.

Keywords: coronavirus, immune checkpoint inhibitor,
infection

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

Front Toxicol. 2022;4:887135. doi: 10.3389/
ftox.2022.887135

Reactive oxygen species (ROS) and reactive
nitrogen species (RNS) are formed as a result of
natural cellular processes, intracellular signaling, or as
adverse responses associated with diseases or
exposure to oxidizing chemical and non-chemical
stressors. The action of ROS and RNS, collectively
referred to as reactive oxygen and nitrogen species
(RONS), has recently become highly relevant in a
number of adverse outcome pathways (AOPs) that
capture, organize, evaluate and portray causal
relationships pertinent to adversity or disease
progression. RONS can potentially act as a key event
(KE) in the cascade of responses leading to an adverse
outcome (AO) within such AOPs, but are also known
to modulate responses of events along the AOP
continuum without being an AOP event itself. A
substantial discussion has therefore been undertaken
in a series of workshops named "Mystery of ROS" to
elucidate the role of RONS in disease and adverse
effects associated with exposure to stressors such as

nanoparticles, chemical, and ionizing and non-ionizing radiation. This review introduces the background for RONS production, reflects on the direct and indirect effects of RONS, addresses the diversity of terminology used in different fields of research, and provides guidance for developing a harmonized approach for defining a common event terminology within the AOP developer community.

Keywords: Adverse Outcome Pathway (AOP), international consortium, reactive oxygen species (ROS)

-
- *¹ Wildlife Toxicology Research Section, Environment and Climate Change Canada, Canada
- *² Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Norway
- *³ Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Norway
- *⁴ Centre for Environmental Radioactivity, Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Norway
- *⁵ Korea Institute of Science and Technology (KIST) Europe, Germany
- *⁶ Health Canada, Ottawa, Canada
- *⁷ University of Ottawa, Ottawa, Canada
- *⁸ Silent Spring Institute, Newton, United States
- *⁹ Canadian Nuclear Laboratories, Canada
- *¹⁰ Independent Researcher, North Macedonia
- *¹¹ RECETOX, Faculty of Science, Masaryk University, Czech Republic
- *¹² U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC), United States
- *¹³ Department of Toxicology, University of Würzburg, Germany
- *¹⁴ National Research Centre for the Working Environment, Denmark
- *¹⁵ Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), France
- *¹⁶ Group of Alternative Method Development for Environmental Toxicity Testing, IUF—Leibniz-Research Institute for Environmental Medicine, Germany
- *¹⁷ Philip Morris International R&D, Philip Morris Products SA, Switzerland
- *¹⁸ Center for Gender-specific Medicine, Italian National Institute of Health, Italy
- *¹⁹ University of Helsinki, Ecosystems and Environment Research Programme, Faculty of

Biological and Environmental Sciences, Lahti, Finland, and Helsinki Institute of Sustainability Science (HELSUS), Finland

*²⁰ UK Health Security Agency, Public Health England, United Kingdom

*²¹ Universities of Basel and Geneva, Switzerland

Tanabe S: Relationship between COVID-19 vaccines and myocarditis.

Adv Clin Med Res. 2023;3(2):30. doi: 10.52793/ACMR.2022.3(2)-30

Several adverse events of COVID-19 vaccines have been reported, which includes myocarditis. COVID-19 vaccines include mRNA vaccines and genetically-modified protein vaccines, and plasmid vaccines. The myocarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in males has been reported, which turned out to be mild symptoms in most cases. The relationship between COVID-19 mRNA vaccines and myocarditis is described in this Editorial.

Keywords: COVID-19, myocarditis, vaccine

山田隆志 : Cefic LRI/ILSI Europe Joint Workshopでの Carcinogen Dose Response Database for Threshold of Toxicological Concern (TTC) の概要ならびにTTCに関する近年の国際動向。
イルシー. 2022;150:4-12.

毒性学的懸念の閾値 (TTC) に関するCefic LRI Project LRI-B18における主要なゴールは、発がんデータベース (CPDB) をアップデートし、それに基づいた発がんTTCデータセットを確立し、さらに発がんポテンシャルの分布に遺伝毒性がどの程度影響するかを調査することであった。最新の知識や方法を用いて従来のCPDBについて更新・拡充が行われた結果、更新されたCPDBには40を超える化合物が追加され、より高い信頼性及び透明性が確保された。一方、発がんポテンシーの数値化には、Benchmark Dose (BMD) やEffective Tumor Dose (ED) などの用量反応モデルが開発された。対象試験のクライテリアや評価モデルには厳密な適合条件が適用され、BMDの信頼限界の用量下限値 (BMDL10) 及び10% ED (ED10) の2種類の発がんTTCデータセットが確立された。すなわち、本プロジェクトにおいて発がんTTC研究のための発がんポテンシーの数値化手法が開発され、そのためのリソースの充実が図られた。また、非遺伝毒性発がん物質のTTCに関して、更新されたCPDBの非遺伝毒性発がん物質について、無影響量 (NOEL) のデータセットが作成された。

その解析の結果は、非遺伝毒性発がん物質にCramerクラスの閾値を適用することを支持するものであった。

Keywords: 毒性学的懸念の閾値, 発がんデータベース, 用量反応モデル

足利太可雄: 免疫毒性に関するAdverse Outcome Pathway (AOP) の開発およびその活用状況について. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2022;12(2):221-231. doi: 10.14982/rsmp.12.221

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development; OECD) において有害性発現経路 (Adverse Outcome Pathway; AOP) の開発が進められており, そうしたAOPは特定の毒性エンドポイントについて試験の結果や情報を組み合わせて化学物質の安全性を評価する, 試験の実施と評価のための戦略的統合方式 (integrated approaches to testing and assessment) の理論的基盤になることが期待されている. こうした国際的な動きの中で日本は積極的に免疫毒性に関するAOP及びそれに基づく*in vitro*試験法の開発を進めている. 本稿では, AOPの基本的概念について概説した後, 日本において開発が行われている免疫毒性に関するAOPの開発状況と, AOPがOECDテストガイドラインの理論的基盤となった例として皮膚感作性を取り上げる.

Keywords: immunotoxicity, skin sensitization, adverse outcome pathway

小島肇: 医薬部外品承認申請における動物実験代替法の利用と留意点.

日本化粧品学会誌. 2022;46(1):30-36.

動物実験代替法に関する厚生労働省の通知や事務連絡への対応についてまとめるとともに, 特に医薬部外品・化粧品の安全性評価に代替法の活用促進を図るためのガイドランスの活用事例を解説した. さらに, 代替法の留意点等を取りまとめるとともに, 今後の展望を考察した.

Keywords: 医薬部外品, 代替法, 厚生労働省

足利太可雄: 化粧品・医薬部外品の安全性評価に関する動物実験代替法の研究動向.

FRAGRANCE JOURNAL. 2022;7:76-80.

動物実験代替品を用いた化粧品原料の安全性評価システムは未だ開発途上であり, 様々な課題を抱えている. 本総説では, 化粧品や医薬部外品の安全性評価における動物実験代替法に関する研究動向を概観した. 皮膚刺激性と皮膚感作性の両方に対するガイドランスの修正を目的とした新たな研究プロジェクトが日本医療研究開発機構で開始された. 機械学習を使用したインシリコモデル

は, OECDガイドラインのデータと化学物質の物理的特性に関する情報を組み合わせることにより, 皮膚感作性強度を予測するために開発した. 本モデルは, 皮膚感作に対する毒性懸念の閾値概念の確立に応用した. 著者が行っているその他の代替方研究 (全身毒性, ナノマテリアル吸入毒性, 光感作, 呼吸器感作) も紹介する.

Keywords: alternatives to animal experiments, cosmetics, quasi-drugs

小島肇: 序論: AMED-MPS事業の現状と今後の展望. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2022;53(5):386.

平成29年度より, 5年間に渡り実施された日本医療研究開発機構 (AMED) 「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発): AMED-MPS事業」における人体模倣システム (MPS) の成果と今後の展開への所感を示した.

Keywords: 再生医療, MPS, AMED

小島肇, 渡辺美香: 一般財団法人食品薬品安全センターにおける代替法研究.

秦野研究所年報. 2022;45:8-17.

一般財団法人食品薬品安全センター秦野研究所と動物実験代替法との係わりは極めて深い. 当該研究所は, 日本動物実験代替法学会の設立にも大きく寄与し, JaCVAM (日本動物実験代替法評価センター) の活動を支えてきた. これまでの食薬センターの動物実験代替法への取り組みをまとめた.

Keywords: 食薬センター, 代替法, JaCVAM

高橋祐次, 中村りこ^{*1}, 山城朋子^{*1}, 小島肇: ヒト表皮モデルを用いた皮膚腐食性試験代替法 評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2022;11(1):1-12.

ウサギを用いる皮膚腐食性試験の動物実験代替法 (以下, 代替法と記す) として, 経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) にて試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) 431として承認されたヒト表皮モデルを用いる試験法の有用性を評価した. 当該TGは2019年の改定において, LabCyte EPI-MODEL24が追加されたことから, 他のヒト表皮モデルと信頼性と妥当性という視点において, 比較, 評価した結果, TG431に掲載されているモデルの中で, EpiSkinTM, EpiDermTMと同様に, LabCyte EPI-MODEL24が腐食性の有無を評価できるモデルとして推奨できると考えられた. また, 国際連合化

学品の分類及び表示に関する世界調和システム (UN GHS: United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) 分類の細区分を考慮した評価においても, LabCyte EPI-MODEL24 SCT (Skin Corrosive Test) は, EpiSkinTM, EpiDermTM SCTと同様に評価できる試験法である. 当該モデルは, 日本国内で製造されていることから, 海外生産のモデルに比較してコスト, 入手が容易である点で有用であると考えられた.

Keywords: ヒト表皮モデル, 皮膚腐食性, JaCVAM

*¹ 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

*² 株式会社資生堂

*³ 日本化学工業協会

山本直樹^{*1}, 佐々木正治^{*2}, 竹内小苗^{*3}, 波多野浩太^{*4}, 原範子^{*1}, 山下晴洋^{*5}, 小島肇: 眼刺激性試験代替法 Vitrigel-EIT法 評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2022;11(1):13-28.

Vitrigel[®]-EIT (Eye Irritancy Test) 法は, コラーゲンVitrigel[®]膜上で培養したヒト角膜上皮組織シート型培養モデルの経上皮バリア機能を指標として, TEER (Trans Epithelial Electrical Resistance) を測定し, その物質の眼刺激性を評価する試験法である. 経済協力開発機構 (OECD: Organization for Economic Cooperation and Development) の試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) 494としてボトムアップ方式で国際連合化学品の分類及び表示に関する世界調和システム (UN GHS: United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) 区分に該当しない物質を検出する方法として採択されている. 本報告書では, Vitrigel[®]-EIT法のバリデーション研究報告書, 第三者評価報告書, 関連論文などをもとに試験法の概要を説明し, JaCVAM眼刺激性試験資料編纂委員会の意見をまとめた. Vitrigel[®]-EIT法の信頼性・正確性を確認するため, 36物質を用いて3施設でバリデーション研究が行われた. この研究においてVitrigel[®]-EIT法の施設内再現性はそれぞれの施設で80%, 90%, 100%, また, 施設間再現性は92%であり, 再現性はバリデーション実行委員会の定めた基準を満たした. 一方, 正確性は, 感度75~83%, 特異度42%, 正確度64~69%であった. この値は行政的利用を目指す試験法にとって十分なものではなく, 開発者は予測性を改良するため, 適用除外を「培養液に2.5%になるよう混合した調製物において, pHが5以下となる酸性の物質及び調製後3分以内の短時間に相分離を示す物質」と定めた. これにより, 開発者が改良プロトコルを用いて実施した158物質

のデータ (バリデーション結果を含む) から, 適用除外を考慮した107物質のボトムアップ方式による感度は96%, 特異度は67%, 正確度は81%となった. 以上より, 本委員会は, Vitrigel[®]-EIT法は適用除外を理解した上で使用すれば, ボトムアップ方式でUN GHS区分に該当しない物質を検出する方法として用いることができると結論した.

Keywords: 眼刺激性試験, Vitrigel[®]-EIT法, JaCVAM

*¹ 藤田医科大学

*² アレクシオンファーマ合同会社

*³ P&Gイノベーション合同会社

*⁴ ホーユー株式会社

*⁵ 大正製薬株式会社

山本直樹^{*1}, 佐々木正治^{*2}, 竹内小苗^{*3}, 波多野浩太^{*4}, 山下晴洋^{*5}, 小島肇: 眼刺激性試験代替法 SIRC-CVS:TEA法 評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2022;11(1):29-41.

SIRC-CVS法は, ウサギ角膜由来細胞 (SIRC細胞) を用いて, クリスタルバイオレットが細胞膜を透過して生体高分子を染色する性質を利用した細胞毒性を測定する試験法である. 本試験法は, 株式会社資生堂により, トリエタノールアミン (TEA) を比較対照物質として, ボトムアップ方式で国際連合化学品の分類及び表示に関する世界調和システム (UN GHS) 区分に該当しない化学物質を検出することができる方法であるSIRC-CVS:TEA法として改定され, JaCVAMによるバリデーション研究が実施された. 本報告書では, SIRC-CVS:TEA法のバリデーション研究報告書, 第三者評価報告書, 関連論文などをもとに試験法の概要を説明し, JaCVAM眼刺激性試験資料編纂委員会の意見をまとめた. SIRC-CVS:TEA法の信頼性を確認するため, バリデーション研究が行われた. この研究において, 20物質を用いて3施設の施設内再現性はすべての施設で100%, また, 30物質を用いた3施設での施設間再現性は90%であり, いずれの再現性もバリデーション実行委員会の定めた80%の基準を満たした. 一方, 正確性は, 116物質を用いてバリデートされ, 正確度55.2%, 感度60%, 特異度47.8%であった. この値は行政的利用を目指す試験法にとって十分なものではなく, 予測性を改良するため, 種々の適用除外物質の検討が開発者により提案された. しかし, 長年にわたる検討を経ても, 開発者と第三者評価委員会 (PRP) の間で科学的に十分な説明がつく適用除外に合意ができず, 予測性の適切な改善には至らなかった. 以上より, 本委員会においても, PRPの見解同様, SIRC-CVS:TEA法はボトムアップ方式でUN GHS

区分に該当しない化学物質を検出する方法として、行政的に用いることは相応しくないと結論した。

Keywords: 眼刺激性試験, 細胞毒性, バリデーション

*¹ 藤田医科大学

*² アレクシオンファーマ合同会社

*³ P&Gイノベーション合同会社

*⁴ ホーユー株式会社

*⁵ 大正製薬株式会社

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3-4年度報告書.

AATEX-JaCVAM. 2022;11(1):42-49.

令和3(2021)年4月から令和4(2022)年6月までに, 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皮膚腐食性試験代替法LabCyteEPI-MODEL24SCT及び眼刺激性試験代替法Vitrigel®-EITを行政機関に提案した。

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2試験の改定に寄与した。

- 1) Vitrigel®-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage: TG494
- 2) *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の作業計画には, 日本から提案された以下の7試験が含まれており, 令和4(2022)年7月以降の成立に向けて, JaCVAMはOECDにおけるTG案などの開発及びreview過程に協力している。

- 1) 眼刺激性試験TG437の改定: 牛摘出角膜の混濁及び透過性試験法 (Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test method) への病理学的評価の導入
- 2) 皮膚感作性試験TG442Eの改定: IL-8 Luc assayの改良
- 3) 皮膚感作性試験EpiSensAの開発
- 4) 光安全性試験Integrated Approaches to Testing

and Assessment (IATA) の開発

5) 免疫毒性試験IL-2 Luc assayの開発

6) 免疫毒性試験IL-2 Luc LTT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 Detailed Review Paper (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, 免疫毒性試験Multi-ImmunoTox assay (MITA) IL-2 Luc Leukocyte Toxicity Test (LTT) 及びMITA IL-1 β Luc assay, 皮膚感作性試験EpiSensA及び発熱性物質試験代替法MylcMATが含まれる。

Keywords: 代替法, ガイダンス, 厚生労働省

小島肇: 食品添加物の動物を用いない安全性評価の Systematic reviewに関する研究.

日本食品化学研究振興財団 第28回 (令和3年度) 研究成果報告書. 2022;9-14.

食品添加物の動物実験を用いない安全性評価や規制のあり方を探るため, 新規アプローチ法 (New Approach Methods: NAM) を用いた安全性評価の実態調査を行った。

Keywords: 食品添加物, New Approach Methods (NAM), 安全性評価

小島肇: 化粧品原料としてのタンパク質・ペプチド等の安全性評価.

Cosmetic Stage. 2023;2:1-6.

タンパク質, ペプチド, 酵素に関する化粧品や医薬部外品のための安全性評価基準はない。本書では, 食品添加物の評価指針や昨今の動物実験を用いない代替法を考慮して, タンパク質及びペプチドの安全性評価についてまとめた。

Keywords: ペプチド, 代替法, 安全性評価

小島肇: 化学物質の毒性評価方法の現状と今後.

化学物質と環境. 2023;178:1-4.

日本は, 多くの動物実験代替法の試験法ガイドライン (TG) を開発している先進国である。OECDのTGをもとに, 化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するガイダンスが厚生労働省より事務連絡等で発出されている。また, 毒劇物の区分や農薬取締法の有害性評価に代替法の利用が明記され, 行政的な利用が進みつつある。

Keywords: 化学物質, 代替法, 安全性評価