

Izutsu KI*, Ando D, Morita T, Abe Y, Yoshida H: Generic drug shortage in Japan: GMP noncompliance and associated quality issues.

J Pharm Sci. 2023;112(7):1763-1771. doi: 10.1016/j.xphs.2023.03.006

Government campaigns to replace off-patent brand pharmaceuticals with low cost generic products in national health insurance systems have apparently increased their production in the last two decades in Japan. The contamination of a batch of generic itraconazole tablets with the sleep inducer rilmafazone caused significant adverse events and related accidents in 2020, amidst increasing use of the generic products in healthcare. Investigations revealed many Good Manufacturing Practice (GMP) violations and other evidence of poor quality management in the manufacturing/marketing authorization holder (MAH). Urgent inspection of other MAHs found multiple cases of GMP noncompliance that resulted in temporary administrative suspension. Various quality issues, including nonconformity in stability monitoring, in these generic MAHs resulted in prolonged suspension of product shipments and shortages in medical institutions. These problems highlighted long-standing issues in quality management by MAHs and inspections by authorities, which had been neglected during rapid production expansion. This review introduces these manufacturing control and management problems and their countermeasures, and discusses the impact of habitual inadequate development processes that disregard the quality-by-design (QbD) perspective as the root cause of the issues.

Keywords: drug shortage, generic pharmaceuticals, good manufacturing practice

* International University of Health and Welfare

吉田寛幸：吸入剤の適正評価に向けた日米欧の行政的アプローチ.

薬剤学. 2023;83(3):114-118. doi: 10.14843/jpstj.83.114

吸入剤は、日本薬局方において『本剤の吸入投与のために適切な器具又は装置を使用するか、又は吸入用の器具を兼ねた容器に本剤を充填する』と規定されているように、器具又は装置（以下、デバイス）とセットで開発される。デバイスが有効性・安全性に影響する主要因の

一つであることから、吸入剤の評価にあたっては、デバイスとともに検討される必要がある。さらに、その有効性・安全性は吸入手技や吸入流速といった患者の使用状況の影響も受けるため、これらを考慮した試験も重要である。本稿では、吸入剤の特殊性を考慮した公的試験法及び後発品開発において考慮すべき生物学的同等性評価法について、日米欧の取り組み状況を概説した。

Keywords: 吸入剤, 公的試験法, 生物学的同等性

吉田寛幸：ジェネリック医薬品の現状と未来 – 品質について –.

薬剤学. 2023;83(4):191-194. doi: 10.14843/jpstj.83.191

後発医薬品の数量ベースの使用割合（全国平均）は、79.94%（令和4年9月診療分、厚労省）と、政府目標の80%にほぼ到達し、後発医薬品は薬物治療に欠かせないものとなっている。一方、2019年以降に発生した一部後発医薬品の品質問題を契機に大規模な供給不足が発生し、現在も一部で供給不安定な状況が続いている。厚労省は『医薬品の迅速かつ安定的な供給のための流通・薬価制度に関する有識者検討会』を組織し、産業構造や薬価制度、サプライチェーンなど、品質問題に限定せず幅広い視点からに解決策の検討を進めており、今後、後発医薬品を取り巻く環境の大きな変化も予想される。本稿ではイントロダクションとして、後発医薬品の品質について、筆者も一部関与している行政の取り組みの一つであるジェネリック医薬品品質情報検討会（以下、検討会）での検討状況を紹介した。

Keywords: 後発医薬品, 品質, ジェネリック医薬品品質情報検討会

吉田寛幸：新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチンの開発動向.

J Soc Powder Technol, Japan. 2023;60:264-269. doi: 10.4164/sptj.60.264

In the face of the novel coronavirus infection (COVID-19), researchers and medical professionals worldwide have been tackling to develop new drug products, and regulatory authorities also have accelerated their efforts to create new schemes for the fast-track approval of drug products. This article outlines the approval systems including the newly established emergency approval system and describes the trends in the development of COVID-19 drug products and vaccines in Japan.

Keywords: COVID-19, drug products, vaccines

伊豆津健一*, 小出達夫, 間宮弘晃*, 佐藤陽治, 吉田寛幸: 安定性モニタリングに関連した後発医薬品の供給障害とその発生リスク抑制.

レギュラトリーサイエンス学会誌. 2024;14(1):90-105. doi: 10.14982/rsmp.14.91

国内では2020年以降, ジェネリック医薬品を中心とした安定性モニタリングにおける製品規格への不適合と, それに伴う自主回収や供給停止, 販売中止が頻繁に発生し, 医薬品不足の大きな原因となった. 本研究ではPMDAホームページに掲載されている安定性関連の製品回収について, 品質保証や安定供給に対する重大なリスクとしての観点から, 原因と対策を検討した. 供給停止や販売中止に至る事例は, 2020年から2021年にかけてGMP不適合で行政処分を受けた製造販売業者の製品で集中的に発生した. これらの製品の多くは, プロセスのコンプライアンスを向上させても, 安定性を確保することが困難であり, 品質による設計 (QbD) の概念を軽視した不適切な製剤とプロセス設計が強く示唆された. 後発医薬品の安定性に関する問題の軽減には, 製品開発や製造管理の改善に加え, 開発時に実施する安定性試験の規定の見直しが望ましい. 先発品と長期収載品の安定性モニタリングに関連した回収は, 1990年代以前に開発された製品で起こっていた. また適切に開発された製品で起こる安定性モニタリング時の散発的な規格不適合について, 供給に及ぼす影響を軽減することも必要である.

Keywords: stability, generic drugs, drug shortage

* International University of Health and Welfare

大橋令^{*1,2}, 小出達夫, 深水啓朗^{*1}: 製剤化工程のプロセスパラメータが透過型ラマン分光法を用いた定量分析に及ぼす影響.

Pharm Tech Japan. 2024;40(3):123-127.

透過型ラマン分光法 (TRS) はラマン分光法の一つであり, 製剤の非破壊定量分析ツールとして, 近年医薬品産業への導入が検討され始めた. 医薬品として上市された錠剤製品の多くが湿式造粒法により製造されているにも関わらず, TRSを用いた検量モデル構築に関する既存の研究の多くは, 直接打錠法のような単純な方法により製造された錠剤を対象としてきた. より複雑な製造法である湿式造粒法を選択する場合, プロセスパラメータや物性指標の数が増大するため, 検量モデルの真度に影響を及ぼす因子の特定は容易ではないと推察した. 湿式造粒法により製造した錠剤の品質管理にTRSを適用するには, 造粒工程のパラメータ変動が検量モデルの真度に及ぼす影響を調査すべきだと考えた. そこで湿式造粒法

により製造したモデル製剤に対して, TRSによる薬物含量の検量モデル構築を試みた.

Keywords: 透過型ラマン分光法, 湿式造粒法, 定量

^{*1} Meiji Pharmaceutical University

^{*2} Shionogi & Co., Ltd.

坂本知昭: 分析技術をめぐる最新の話 近赤外吸収スペクトル測定法の一般試験法収載ならびに革新的医薬品製造技術におけるPATツールとしての近赤外分光法の展望について.

Pharm Tech Japan. 2023;39:1067-72.

近赤外分光法は, 日米欧医薬品規制調和国際会議 (ICH) Q8 の概念の導入に伴い, プロセス解析工学 (Process Analytical Technology, PAT) による品質管理体制の運用における有望な分析法のひとつとして製薬分野で注目され始めた. 医薬品製造における工程管理の重要性の高まりとともにPATの導入研究が活発に進められる中, PATツールとして活用が最も期待された分析法が近赤外分光法であった. 近赤外分光法は近赤外線を用いた分光法の1つである. 近赤外線は, 波長800~2500 nm (波数では12500~4000 cm⁻¹) の電磁波 (光) であり, 赤外領域と可視領域の中間に位置している. 近赤外分光法は, この領域における光の吸収あるいは発光に基づく分光法であり, 主に中赤外 (MIR) 領域で得られる分子の基準振動 (伸縮振動, 変角振動など) の倍音あるいは結合音に相当する吸収スペクトルを観察する. 近赤外光の吸収は中赤外光の吸収に比べて約1/1000程度 (水のモル吸収係数の例) と微弱なため, 多くの医薬用化学物質において希釈せずに計測することが可能である. また, 近赤外光は多くの有機化合物に浸透するため, ある波長域を用いて透過計測を行うこともできる. このような近赤外光の特性から多くの固形試料を迅速かつ非破壊で測定できるだけでなく, 光学ファイバースコープを用いて分光器本体から離れた場所にある試料の遠隔測定が可能である. 従って, 製薬分野においては工程管理を含めた製造及び品質管理現場で導入し易い分析法であり, 品質規格・基準評価のためのオフライン分析法として利用されるばかりではなく, プロセス解析ツールのひとつとしての応用研究が進められている. このような背景もあり, 近赤外分光法は, “近赤外吸収スペクトル測定法” として, 第十五改正日本薬局方第二追補参考情報に, また第十八改正日本薬局方第二追補からは一般試験法に収載された.

Keywords: Near-Infrared spectroscopy, PAT, Japanese pharmacopeia

坂本知昭, 阿波君枝^{*1}, 板倉由佳利^{*2}, 大島大樹^{*3}, 小野多佳子^{*2}, 木村迪子^{*4}, 小松一聖^{*4}, 中西敏和^{*4}, 長田優希^{*5}, 野崎祐介^{*6}, 松本成永^{*3}, 山本貢史^{*1}: 規格試験・工程管理試験法としてのラマン分光法設定における技術的要件記載のあり方に関する考察 その1.

Pharm Tech Japan. 2023;39:97-104.

ラマン分光法は, “ラマンスペクトル測定法” として第十七改正日本薬局方第二追補から一般試験法に収載され, 医薬品の品質試験検査, 工程管理試験のための評価ツールとしての活用が期待されている分析法のひとつである. ラマン分光法は, 基本的に試料の前処理が不要であるため, 製剤の確認試験や原料の社内受入試験をはじめ, 定量法, あるいは製剤均一性試験などへの適用により, 作業の効率化が期待できる. 一方で, ラマン分光法の光学的原理や分光学的特性により, 計測条件によっては化合物の化学的情報が適切に反映されたスペクトルが得られないことがあるなど, 特に規格試験法や工程内試験法などの開発においては, その妥当性の検証で十分な根拠を示す必要があるかもしれない. 本稿では, ラマン分光法に特徴的な分析技術に関する留意点を抽出し, 例えば, 工程内管理法として用いる場合, 一般的な規格試験法として用いる場合など, 目的に応じた規格・基準評価のための記載のあり方を示すことを目的とした研究の成果を紹介する.

Keywords: Raman spectroscopy, PAT, Quality control

^{*1} 住友ファーマ株式会社

^{*2} 武田薬品工業株式会社

^{*3} 田辺三菱製薬株式会社

^{*4} 塩野義製薬株式会社

^{*5} シオノギファーマ株式会社

^{*6} アステラス製薬株式会社

坂本知昭, 中尾隆美^{*}, 古川博朗^{*}, 寺下衛作^{*}, 鈴木桂次郎^{*}: 蛍光X線分析法を用いたICH-Q3Dに基づく日本薬局方医薬品の元素不純物管理に関する研究 EDXRFによるICH-Q3D元素不純物分析 (第1報). *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*. 2023;54:574-87.

X-ray fluorescence analysis was performed as a test method for determining elemental impurities in commercial levofloxacin 0.5 hydrate reagent (purity of 98.0 w/w% or higher) and Japanese Pharmacopoeia (JP) levofloxacin (LVFX) tablets according to the ICH-Q3D Guideline. Validation tests were conducted

for (1) detection sensitivity, (2) specificity, and (3) accuracy, based on the procedures in the USP <735> X-RAY FLUORESCENCE SPECTROMETRY and the limit test for elemental impurities in the Japanese Pharmacopoeia 18: 2.66. The results showed that all samples met the required criteria and indicate that X-ray fluorescence analysis is applicable to the analysis of elemental impurities as required by ICH-Q3D. In this evaluation, quantitative analysis of the samples was carried out by the fundamental parameter method (FP method) without the need for added internal standards.

Keywords: X-Ray fluorescence spectrometry, Elemental impurities analysis, ICHQ3D

^{*} 株式会社島津製作所

坂本知昭, 青木尚代: 国内未承認薬の品質確保に関する研究.

Clinical Parasitology. 2023;34:15-8.

一般に, 諸外国で承認・流通しているが, わが国において承認を得ていない医薬品のことを総称して「未承認薬」と呼んでいる. 最近では, 難治性疾患に対して, これらの未承認薬を施用・服用するケースも見られている. これらの未承認薬の多くは, 海外で承認され, 流通国でその有効性及び安全性について確認されているが, 日本国内の基準による検証はなされておらず, わが国で承認される医薬品の品質基準を十分に満足していないことが懸念されることがある. また, 未承認薬の個人輸入で入手した医薬品の中から “にせ薬” や “不良医薬品” が検出された例もあり, 流通品に関する品質の確保は服用する患者の安全性を確保するためにも重要な問題である. 最近に研究対象とした国内未承認薬は, Lampit Tablets (シャーガス病), Ornidyl注射液 (アフリカトリパノソーマ症ガンビア型), Sulfadiazine Tablets (トキソプラズマ症), Daraprim Tablets (トキソプラズマ症) である. このうちOrnidyl for Injectionの品質検定法の開発ならびに検定結果について述べる.

Keywords: unapproved drugs, chagas' disease, toxoplasma gondii

阿部康弘, 松本誠^{*1}, 座間俊輔^{*1}, 御所窪誠^{*1}, 藤田博子^{*1}, 森本隆司^{*2}, 仲川勉^{*2}, 宮崎玉樹: 日本薬局方収載医薬品添加物の元素不純物管理に係る鉛特異的試験法の開発.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;54(1):65-72. doi: 10.51018/pmdrs.55.1_65

第十八改正日本薬局方にて、医薬品規制調和国際会議 (ICH) の医薬品の元素不純物ガイドライン (Q3D) を踏まえた元素不純物管理が適用されることとなったものの、鉍物を原料とする医薬品添加物であるベントナイト、ケイ酸マグネシウム、カオリンについては、鉛含有量が管理閾値を超えるリスクを否定できず、国際調和の観点からも鉛特異的試験法の確立が求められていた。本研究では、これら各条の改正を視野に、重金属試験に替わる試験法として、汎用性の高い原子吸光光度法を選定し、鉛特異的試験法の開発を行った。

Keywords: 医薬品添加物, 鉛特異的試験法, 原子吸光光度法

*¹ (一財) 日本食品分析センター

*² (一社) 日本医薬品添加剤協会

Ogihara T*, Mizoi K*, Ishii-Watabe A:
Pharmacokinetics of Biopharmaceuticals: Their
Critical Role in Molecular Design.

Biomedicines. 2023;11(5):1456. doi: 10.3390/
biomedicines11051456

Biopharmaceuticals have developed rapidly in recent years due to the remarkable progress in gene recombination and cell culture technologies. Since the basic structure of biopharmaceuticals can be designed and modified, it is possible to control the duration of action and target specific tissues and cells by kinetic modification. Amino acid sequence modifications, albumin fusion proteins, polyethylene glycol (PEG) modifications, and fatty acid modifications have been utilized to modify the duration of action control and targeting. This review first describes the position of biopharmaceuticals, and then the kinetics (absorption, distribution, metabolism, elimination, and pharmacokinetics) of classical biopharmaceuticals and methods of drug quantification. The kinetic innovations of biopharmaceuticals are outlined, including insulin analog, antibody-related drugs (monoclonal antibodies, Fab analogs, Fc analogs, Fab-PEG conjugated proteins, antibody-drug conjugates, etc.), blood coagulation factors, interferons, and other related drugs. We hope that this review will be of use to many researchers interested in pharmaceuticals derived from biological components, and that it aids in their knowledge of the latest developments in this field.

Keywords: biopharmaceuticals, pharmacokinetics

* Takasaki University of Health and Welfare

Szapacs M^{*1}, Jian W^{*2}, Spellman D^{*3}, Cunliffe J^{*4}, Verburg E^{*5}, Kaur S^{*6}, Kellie J^{*7}, Li W^{*8}, Mehl J^{*9}, Qian M^{*9}, Qiu X^{*10}, Sirtori FR^{*11}, Rosenbaum AI^{*12}, Sikorski T^{*7}, Surapaneni S^{*13}, Wang J^{*14}, Wilson A^{*15}, Zhang J^{*16}, Xue Y^{*13}, Post N^{*17}, Huang Y^{*12}, Goykhman D^{*3}, Yuan L^{*18}, Fang K^{*7}, Casavant E^{*6}, Chen L^{*19}, Fu Y^{*8}, Huang M^{*20}, Ji A^{*21}, Johnson J^{*22}, Lassman M^{*3}, Li J^{*23}, Saad O^{*6}, Sarvaiya H^{*24}, Tao L^{*25}, Wang Y^{*10}, Zheng N^{*13}, Dasgupta A^{*16}, Abhari MR^{*16}, Ishii-Watabe A, Saito Y, Mendes Fernandes DN^{*26}, Bower J^{*27}, Burns C^{*28}, Carleton K^{*2}, Cho SJ^{*16}, Du X^{*16}, Fjording M^{*29}, Garofolo F^{*30}, Kar S^{*10}, Kavetska O^{*31}, Kossary E^{*32}, Lu Y^{*16}, Mayer A^{*7}, Palackal N^{*20}, Salha D^{*33}, Thomas E^{*34}, Verhaeghe T^{*35}, Vinter S^{*28}, Wan K^{*36}, Wang YM^{*16}, Williams K^{*6}, Woolf E^{*3}, Yang L^{*16}, Yang E^{*7}, Bandukwala A^{*16}, Hopper S^{*28}, Maher K^{*16}, Xu J^{*37}, Brodsky E^{*16}, Cludts I^{*28}, Irwin C^{*38}, Joseph J^{*38}, Kirshner S^{*16}, Manangeeswaran M^{*16}, Maxfield K^{*16}, Pedras-Vasconcelos J^{*16}, Solstad T^{*39}, Thacker S^{*16}, Tounekti O^{*38}, Verthelyi D^{*16}, Wadhwa M^{*28}, Wagner L^{*16}, Yamamoto T, Zhang L^{*38}, Zhou L^{*16}:
2022 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: ICH M10 BMV Guideline & Global Harmonization; Hybrid Assays; Oligonucleotides & ADC; Non-Liquid & Rare Matrices; Regulatory Inputs (Part 1A - Recommendations on Mass Spectrometry, Chromatography and Sample Preparation, Novel Technologies, Novel Modalities, and Novel Challenges, ICH M10 BMV Guideline & Global Harmonization Part 1B - Regulatory Agencies' Inputs on Regulated Bioanalysis/BMV, Biomarkers/CDx/BAV, Immunogenicity, Gene & Cell Therapy and Vaccine).

Bioanalysis. 2023;15(16):955-1016. doi: 10.4155/bio-2023-0167

The 16th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (16th WRIB) took place in Atlanta, GA, USA on September 26-30, 2022. Over 1000 professionals representing pharma/biotech companies, CROs, and multiple regulatory agencies convened to actively discuss the most current topics of interest in bioanalysis. The 16th WRIB included 3 Main Workshops and 7 Specialized Workshops that together spanned 1 week in order to allow exhaustive and

thorough coverage of all major issues in bioanalysis, biomarkers, immunogenicity, gene therapy, cell therapy and vaccines. Moreover, in-depth workshops on the ICH M10 BMV final guideline (focused on this guideline training, interpretation, adoption and transition); mass spectrometry innovation (focused on novel technologies, novel modalities, and novel challenges); and flow cytometry bioanalysis (rising of the 3rd most common/important technology in bioanalytical labs) were the special features of the 16th edition.

As in previous years, WRIB continued to gather a wide diversity of international, industry opinion leaders and regulatory authority experts working on both small and large molecules as well as gene, cell therapies and vaccines to facilitate sharing and discussions focused on improving quality, increasing regulatory compliance, and achieving scientific excellence on bioanalytical issues. This 2022 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop and is aimed to provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. Due to its length, the 2022 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 1A) covers the recommendations on Mass Spectrometry and ICH M10. Part 1B covers the Regulatory Agencies' Inputs on Bioanalysis, Biomarkers, Immunogenicity, Gene & Cell Therapy and Vaccine. Part 2 (LBA, Biomarkers/CDx and Cytometry) and Part 3 (Gene Therapy, Cell therapy, Vaccines and Biotherapeutics Immunogenicity) are published in volume 15 of Bioanalysis, issues 15 and 14 (2023), respectively.

Keywords: bioanalysis, biomarkers, immunogenicity

*1 Abbvie

*2 Janssen

*3 Merck

*4 Novartis

*5 Lilly

*6 Genentech

*7 GlaxoSmithKline

*8 Novartis

*9 Takeda

*10 WRIB

*11 EMD Serono

*12 AstraZeneca

*13 Bristol-Myers Squibb

*14 Crinetics

*15 AstraZeneca

*16 US FDA

*17 Ionis

*18 Biogen

*19 Boehringer Ingelheim

*20 Regeneron

*21 Chiesi

*22 Pfizer

*23 Alnylam

*24 Abbvie

*25 Sanofi

*26 Brazil ANVISA

*27 Precision for Medicine

*28 UK MHRA

*29 EWG ICH M10

*30 BRI Frontage

*31 Pfizer

*32 WHO, Geneva

*33 Altasciences

*34 Labcorp

*35 Janssen, Beerse

*36 Pfizer

*37 US FDA

*38 Health Canada

*39 Norway NoMA

Pan L^{*1}, Mora J^{*2}, Walravens K^{*3}, Wagner L^{*4}, Hopper S^{*5}, Loo L^{*6}, Bettoun D^{*7}, Bond S^{*8}, Dessy F^{*3}, Downing S^{*1}, Garofolo F^{*9}, Gupta S^{*10}, Henderson N^{*11}, Irwin C^{*12}, Ishii-Watabe A, Kar S^{*13}, Jawa V^{*2}, Joseph J^{*12}, Malvaux L^{*3}, Marshall JC^{*14}, McDevitt J^{*2}, Mohapatra S^{*15}, Seitzer J^{*16}, Smith J^{*17}, Solstad T^{*18}, Sugimoto H^{*1}, Tounekti O^{*12}, Wu B^{*19}, Wu Y^{*20}, Xu Y^{*16}, Xu J^{*21}, Yamamoto T, Yang L^{*22}, Torri A^{*23}, Kirshner S^{*4}, Maxfield K^{*4}, Vasconcelos JP^{*4}, Abhari MR^{*4}, Verthelyi D^{*4}, Brodsky E^{*4}, Carrasco-Triguero M^{*24}, Kamerud J^{*17}, Andisik M^{*23}, Baltrukonis D^{*17}, Bivi N^{*25}, Cludts I^{*5}, Coble K^{*26}, Gorovits B^{*27}, Gunn GR^{*28}, Gupta S^{*29}, Millner AH^{*30}, Joyce A^{*17}, Kubiak RJ^{*20}, Kumar S^{*31}, Liao K^{*32}, Manangeeswaran M^{*4}, Partridge M^{*23},

Pine S^{*33}, Poetzl J^{*34}, Rajadhyaksha M^{*35}, Rasamoeliso M^{*36}, Richards S^{*37}, Song Y^{*38}, Swanson S^{*38}, Thacker S^{*4}, Wadhwa M^{*5}, Wolf A^{*39}, Zhang L^{*12}, Zhou L^{*4}: 2022 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: FDA Draft Guidance on Immunogenicity Information in Prescription Drug Labeling, LNP & Viral Vectors Therapeutics/ Vaccines Immunogenicity, Prolongation Effect, ADA Affinity, Risk-based Approaches, NGS, qPCR, ddPCR Assays (Part 3 - Recommendations on Gene Therapy, Cell Therapy, Vaccines Immunogenicity & Technologies; Immunogenicity & Risk Assessment of Biotherapeutics and Novel Modalities; NAb Assays Integrated Approach).

Bioanalysis. 2023;15(14):773-814. doi: 10.4155/bio-2023-0135

The 2022 16th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (WRIB) took place in Atlanta, GA, USA on September 26-30, 2022. This publication (Part 3) covers the recommendations on Gene Therapy, Cell therapy, Vaccines and Biotherapeutics Immunogenicity. Part 1 (Mass Spectrometry and ICH M10) and Part 2 (LBA, Biomarkers/CDx and Cytometry) are published in volume 15 of Bioanalysis, issues 16 and 15 (2023), respectively.

Keywords: bioanalysis, biomarkers, immunogenicity

-
- *1 Takeda
 - *2 Bristol Myers Squibb
 - *3 GlaxoSmithKline
 - *4 US FDA
 - *5 UK MHRA
 - *6 Vertex
 - *7 Larimar
 - *8 Alnylam
 - *9 BRI Frontage
 - *10 BioMarin
 - *11 AstraZeneca
 - *12 Health Canada
 - *13 WRIB
 - *14 Moderna
 - *15 Stoke
 - *16 Intellia
 - *17 Pfizer
 - *18 Norway NoMA
 - *19 Janssen R&D
 - *20 AstraZeneca

- *21 US FDA
- *22 REGENXBIO
- *23 Regeneron
- *24 Sangamo
- *25 Lilly
- *26 Boehringer Ingelheim
- *27 Sana Bio
- *28 GSK
- *29 AbbVie
- *30 Novo Nordisk
- *31 EMD Serono
- *32 Merck
- *33 Sanofi
- *34 Sandoz
- *35 Alexion
- *36 Teva
- *37 Sanofi
- *38 Genentech
- *39 Amgen

木吉真人, 石井明子: 抗体のエフェクター活性を担う Fcγ受容体.

医学のあゆみ. 2023;285:867-874.

バイオテクノロジーの発展に伴い、さまざまな分子フォーマットの抗体医薬品が登場している。抗体医薬品の作用機序 (MOA) はさまざまであるが、抗腫瘍効果を期待する製品などでは多くの場合、Fcγ受容体 (FcγR) を介したエフェクター活性を利用する。FcγR を介したエフェクター活性は、細胞レベルから原子レベルまで無数の生体分子が織りなす複雑なシステムであり、目的の治療効果を得るためにはこれらの本質的な理解が重要である。特に近年、FcγR を介したエフェクター活性を増強、減弱あるいは除去した分子改変の例が増えている。本稿では、FcγR を介したエフェクター活性の基礎から、抗体医薬品に応用されている分子改変技術まで解説した。

Keywords: Fcγ受容体 (FcγR), エフェクター活性, 抗体エンジニアリング

鈴木琢雄, 石井明子: 抗体の体内動態制御に関わる受容体FcRnをめぐる話題 - FcRnのバイオロジー, FcRn親和性改変抗体の開発動向, 関連する研究.

医学のあゆみ. 2023;285:875-879. doi: 10.32118/ayu28510875

抗体医薬品はその他のバイオ医薬品などと比較し長い血中半減期を持つが、その機構の重要な因子が新生児型 Fc受容体 (FcRn) との結合である。FcRnはピノサイ

トーシスで細胞内に取り込まれた抗体とエンドソーム内で結合することで分解から保護し、抗体を細胞外に放出してリサイクリングさせる役割を持つ。このため、血中半減期のさらなる延長を目指し、通常の抗体よりもFcRn親和性を上昇させたアミノ酸改変抗体が開発され、近年数品目が承認されている。抗体の血中半減期延長のためには、酸性でのFcRn親和性以外に、FcRn結合のpH依存性、等電点やCDRのチャージバランスなども考慮する必要がある。また、ヒト血中半減期を予測するためのツールとして、ヒトFcRnトランスジェニックマウスが開発されると共に、細胞を用いたリサイクリング効率予測に関する研究も進められている。血中半減期を延長するメリットは大きく、今後も多くのFcRn親和性改変抗体医薬品が開発されるものと考えられる。

Keywords：抗体医薬品、FcRn親和性、血中半減期延長

石井明子，岸岡康博*：次世代抗体医薬品の効率的実用化のための品質管理手法に関する研究。

生物工学会誌. 2023;191:298-300. doi: 10.34565/seibutsukogaku.101.6_298

次世代抗体医薬品は、構造、作用機序、あるいは製法の観点で、従来型の抗体医薬品と異なる特徴を持つ製品と捉えることができ、その特徴に応じた評価が必要となる。構造に関しては、ヒトIgG抗体を骨格としたアミノ酸置換などの構造改変に加え、部分構造の活用、異種の1本鎖抗体の利用、多重特異性化、コンジュゲーション技術の活用など、さまざまな工夫がなされた形で開発が進められている。製法に関しては、プラットフォーム化された製造方法とは異なり、連続生産などの新しい技術の利用が進みつつある他、新たに樹立された細胞基材を利用する試みもなされている。本稿では、1) 2018年度から2020年度までに実施されたAMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業において取り組んだ「バイオ医薬品の連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究」、および、2) 2021年度から開始されたAMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業において取り組んでいる「次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究」における成果と検討中の事項について紹介した。

Keywords：次世代抗体医薬品、連続生産、品質管理

* (独) 医薬品医療機器総合機構

柴田寛子，木吉真人，中木戸誠*¹，伊東祐二*²，西川淳史*³，橋井則貴，多田稔，津本浩平*¹，石井明子：バイオ医薬品の安定性予測に関する現状と課題。

日本PDA学術誌 GMPとバリデーション. 2023;25(1):1-

9. doi: 10.11347/pda.25.1

Proteins, which are the active ingredients of biopharmaceuticals, have large molecular weights and complex structures compared to chemical substances. Various physical and chemical changes of proteins occur in the process of manufacturing, storage, transportations and medical practice, which may lead to decrease of biological activity and aggregate formation, ultimately affecting the efficacy and safety of the products. Stability data are essential information for determining key elements of control strategies, such as molecular design, formulation design, primary packaging, and manufacturing processes, and are the basis for establishing product shelf-life. Developing next-generation antibodies with high medical importance and revolutionary properties tends to be required to shorten the development period. Thus, it is necessary to accumulate data on stability as early as possible in the development stage, and to understand possible physical and chemical changes quantitatively and qualitatively. However, the accumulation of stability data requires much resources and time. Particularly it takes years to acquire stability data for setting the shelf-life, which is one of obstacles to rapid development. Therefore, it is highly expected that new technologies will be developed and utilized, such as methods for predicting stability of proteins using statistical analysis and predicting models from existing data and/or data obtained in a short period of time during accelerated tests. In this paper, we review the background, current situation, and general issues regarding stability evaluation of biopharmaceuticals, and discuss future issues.

Keywords：バイオ医薬品、安定性評価、安定性予測

*¹ 東京大学大学院

*² 鹿児島大学大学院

*³ (独) 医薬品医療機器総合機構

岸岡康博*¹，多田稔，栗林亮佑*¹，堀内貴之*²，高倉知朗*³，山野-足立範子*⁴，三崎亮*⁴，石井純*⁵，太田康勝*⁶，大屋智資*⁷，片山和彦*⁸，川原彰人*⁹，小山伸吾*⁹，阪下日登志*¹⁰，瀧村靖*⁹，森本拓也*⁹，中野歩希*¹，早水健二*¹，日向昌司，村上聖*¹⁰，内田和久*⁵，大政健史*⁴，石井明子：バイオ医薬品製造に用いる細胞基材の樹立に関する留意事項。

日本PDA学術誌 GMPとバリデーション. 2023;25

(1):10-19. doi: 10.11347/pda.25.10

バイオ医薬品の製造には、動物細胞や微生物に目的遺伝子を導入して樹立された細胞基材が用いられる。細胞基材の特性は、産生物である製品の品質及び安全性に影響することから、適切な細胞基材を樹立して製造に用いることが、最終製品の品質を確保する上で極めて重要である。細胞基材については、ICH Q5B及びQ5Dガイドラインにおいて、遺伝子発現構成体の解析やセルバンクの調製と特性解析等に関して基本的な指針が示されているが、両ガイドラインが作成されてから20年以上が経過し、その間にも様々な技術革新や知見の蓄積があった。本稿では、次世代抗体医薬品等のバイオ医薬品の開発・製造の効率化に貢献することを目的に、バイオ医薬品製造に用いられる細胞基材に関して、細胞基材の樹立・特性解析・管理に関する既存のICHガイドラインの概略を説明すると共に、これまでの海外での議論やAMED研究班での検討に基づき、細胞基材のクローナリティ及び産生物のシーケンスバリエーションの評価方法及び管理の考え方を紹介した。

Keywords: バイオ医薬品, 細胞基材, 品質

*1 (独) 医薬品医療機器総合機構

*2 株式会社ちとせ研究所

*3 バイオリジクス研究・トレーニングセンター

*4 大阪大学

*5 神戸大学

*6 Meiji Seikaファルマ株式会社

*7 シスメックス株式会社

*8 北里大学

*9 花王株式会社

*10 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

石井明子, 斎藤嘉朗: 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析に関するICH M10ガイドラインの概要。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;55(1):2-9. doi: 10.51018/pmdrs.55.1_2

生体試料中薬物濃度分析は、生体試料中の薬物や代謝物の濃度分析のために用いられるものであり、医薬品開発においては、薬物動態解析に用いられ、医薬品の安全性や有効性に関する規制当局の評価・判断に貢献する。BA（生物学的利用能）試験やBE（生物学的同等性）試験では、薬物濃度の評価結果が試験のエンドポイントとなるため、分析結果の信頼性は特に重要である。本稿では、2022年に国際調和されたICH M10「生体試料中薬物濃度分析および実試料分析に関するガイドライン」の概要について紹介した。

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

西村和子, 柴田寛子, 斎藤嘉朗, 石井明子: バイオ医薬品に対する抗薬物抗体の分析におけるカットポイント設定法。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;55(1):50-64. doi: 10.51018/pmdrs.55.1_50

バイオ医薬品の有効成分はタンパク質であり、免疫原性を示し得ることから、バイオ医薬品の品質・安全性評価においては、免疫原性の評価、すなわち、臨床検体中の抗薬物抗体（anti-drug antibody: ADA）の適切な評価が重要課題となっている。本総説では、抗薬物抗体分析において陽性判定基準となるカットポイントの設定法に関する基本的な事項について解説し、カットポイントに影響を与える統計的因子について考察した。

Keywords: 免疫原性, 抗薬物抗体分析, カットポイント

鈴木琢雄: FcRn等のFc受容体との親和性に着目した抗体エンジニアリング。

ファルマシア. 2023;59:908-13. doi: 10.14894/faruawpsj.59.10_908

新生児型Fc受容体（FcRn）との結合性に着目した医薬品としては、ペプチドやタンパク質にFcRn結合性を付与して血中半減期を延長したFc融合タンパク質医薬品や、FcRn親和性を改変して血中半減期をさらに延長させた抗体医薬品などが挙げられる。FcRn親和性改変抗体については、近年抗SARS-CoV-2抗体が特例承認されるなど、承認された医薬品が増加している。本稿ではFcRnについて概説した後、Fc融合タンパク質医薬品、FcRn親和性改変抗体医薬品に関して筆者らの研究も含めて解説した。

Keywords: FcRn 親和性改変抗体, Fc 融合タンパク質医薬品, 抗体医薬品

Joshua A Welsh^{*1}, Deborah C I Goberdhan^{*2}, Lorraine O'Driscoll^{*3, 4, 5}, Edit I Buzas^{*6, 7, 8}, Cherie Blenkiron^{*9}, Benedetta Bussolati^{*10}, Houjian Cai^{*11}, Dolores Di Vizio^{*12}, Tom A P Driedonks^{*13}, Uta Erdbrügger^{*14}, Juan M Falcon-Perez^{*15, 16, 17}, Qing-Ling Fu^{*18, 19}, Andrew F Hill^{*20}, Metka Lenassi^{*21}, Sai Kiang Lim^{*22, 23, 24}, Mý G Mahoney^{*25}, Sujata Mohanty^{*26}, Andreas Möller^{*27, 28}, Rienk Nieuwland^{*29, 30}, Takahiro Ochiya^{*31}, Susmita Sahoo^{*32}, Ana C Torrecilhas^{*33}, Lei Zheng^{*34}, Andries Zijlstra^{*35, 36}, Sarah Abuelreich^{*37}, Reem

Bagabas^{*37}, Paolo Bergese^{*38, 39, 40}, Esther M Bridges^{*41}, Marco Brucalè^{*42, 43}, Dylan Burger^{*44, 45, 46}, Randy P Carney^{*47}, Emanuele Cocucci^{*48, 49}, Rossella Crescitelli^{*50, 51}, Edveena Hanser^{*52, 53}, Adrian L Harris^{*54}, Norman J Haughey^{*55}, An Hendrix^{*56, 57}, Alexander R Ivanov^{*58}, Tijana Jovanovic-Talisman^{*59}, Nicole A Kruh-Garcia^{*60}, Vronika Ku'ulei-Lyn Faustino^{*37}, Diego Kyburz^{*53, 61}, Cecilia Lässer^{*62}, Kathleen M Lennon^{*37}, Jan Lötvald^{*63}, Adam L Maddox^{*37}, Elena S Martens-Uzunova^{*64}, Rachel R Mizenko^{*47}, Lauren A Newman^{*65}, Andrea Ridolfi^{*66}, Eva Rohde^{*67, 68, 69}, Tatu Rojalin^{*47, 70}, Andrew Rowland^{*65}, Andras Saftics^{*37}, Ursula S Sandau^{*71}, Julie A Saugstad^{*71}, Faezeh Shekari^{*72, 73}, Simon Swift^{*74}, Dmitry Ter-Ovanesyan^{*75}, Juan P Tosar^{*76, 77}, Zivile Useckaite^{*65}, Francesco Valle^{*42, 43}, Zoltan Varga^{*78, 79}, Edwin van der Pol^{*30, 80, 81}, Martijn J C van Herwijnen^{*82}, Marca H M Wauben^{*82}, Ann M Wehman^{*83}, Sarah Williams^{*84}, Andrea Zendrini^{*38, 39}, Alan J Zimmerman^{*58}, MISEV Consortium[†], Clotilde Théry^{*85, 86}, Kenneth W Witwer^{*87, 88, 89}: Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches.

J Extracell Vesicles. 2024;13:e12404. doi: 10.1002/jev2.12404

Extracellular vesicles (EVs), through their complex cargo, can reflect the state of their cell of origin and change the functions and phenotypes of other cells. These features indicate strong biomarker and therapeutic potential and have generated broad interest, as evidenced by the steady year-on-year increase in the numbers of scientific publications about EVs. Important advances have been made in EV metrology and in understanding and applying EV biology. However, hurdles remain to realising the potential of EVs in domains ranging from basic biology to clinical applications due to challenges in EV nomenclature, separation from non-vesicular extracellular particles, characterisation and functional studies. To address the challenges and opportunities in this rapidly evolving field, the International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) updates its 'Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles', which was first published in 2014 and then in 2018 as MISEV2014 and MISEV2018, respectively. The goal of the current document, MISEV2023, is to provide

researchers with an updated snapshot of available approaches and their advantages and limitations for production, separation and characterisation of EVs from multiple sources, including cell culture, body fluids and solid tissues. In addition to presenting the latest state of the art in basic principles of EV research, this document also covers advanced techniques and approaches that are currently expanding the boundaries of the field. MISEV2023 also includes new sections on EV release and uptake and a brief discussion of *in vivo* approaches to study EVs. Compiling feedback from ISEV expert task forces and more than 1000 researchers, this document conveys the current state of EV research to facilitate robust scientific discoveries and move the field forward even more rapidly.

Keywords: Extracellular vesicles, guidelines, MISEV

*1 NIH

*2 John Radcliffe Hosp.

*3, 4, 5 Trinity C.

*6, 7, 8 Semmelweis U.

*9 U. Auckland

*10 U. Turin

*11 U. Georgia

*12 Cedars-Sinai Med. Center

*13 U. Med

*14 U. Virginia Health System

*15, 16 Basque Res. Tech. Alliance

*17 Basque Found. Science

*18, 19 Sun Yat-sen U.

*20 Victoria U.

*21 U. Ljubljana

*22 A*STAR

*23 Paracrine Ther.

*24 Nat. U. Singapore

*25 Thomas Jefferson U.

*26 All India Inst. Med. Sci.

*27 Chinese U

*28 QIMR Berghofer Med. Res. Inst.

*29, 30, 80, 81 U. Amsterdam

*31 Tokyo Med. U.

*32 Icahn School of Med.

*33 UNIFESP

*34 Southern Medical U.

*35 Vanderbilt U Med Center.

*36 Genentech

- *³⁷ City Hope Comprehensive Cancer Center
 *³⁸ U. Brescia
 *³⁹ CSGI
 *⁴⁰ Nat. Center Gene Ther. Drugs RNA Tech.
 *^{41, 54} U. Oxford
 *⁴² Consiglio Nazionale Ricerche
 *⁴³ Consorzio Interuniversitario Sviluppo Sistemi
 *⁴⁴ Ottawa Hosp. Res. Inst.
 *^{45, 46} U. Ottawa
 *⁴⁷ U. California
 *^{48, 49} Ohio State U.
 *^{50, 51, 62, 63} U. Gothenburg
 *^{52, 53} U. Hosp. Basel
 *^{55, 87, 88, 89} Johns Hopkins U. School Med.
 *⁵⁶ Ghent U.
 *⁵⁷ Cancer Res. Inst. Ghent
 *⁵⁸ Northeastern U.
 *⁵⁹ City Hope Comprehensive Cancer Center
 *⁶⁰ Colorado State U.
 *⁶¹ U. Hosp. Basel
 *⁶⁴ U. Medical Center Rotterdam
 *⁶⁵ Flinders U., *⁶⁶, Vrije U.
 *⁶⁷ Paracelsus Medical U.
 *⁶⁸ Paracelsus Medical U.
 *⁶⁹ EV-TT, *⁷⁰ Jupiter
 *⁷¹ Oregon Health Sci. U.
 *⁷² ACECR
 *⁷³ Celer Diagnostics
 *⁷⁴ Waipapa Taumata Rau U.
 *⁷⁵ Harvard U.
 *⁷⁶ U. República
 *⁷⁷ Inst. Pasteur Montevideo
 *⁷⁸ Res. Centre Nat. Sci.
 *⁷⁹ Semmelweis U.
 *^{80, 81} U. Amsterdam
 *⁸² Utrecht U.
 *⁸³ U. Denver
 *⁸⁴ ISEV
 *⁸⁵ PSL U.
 *⁸⁶ Institut Curie.
 † MISEV Consortium: (約1000名. Yamamoto Tを含む)
- Mora J^{*1}, Palmer R^{*2}, Wagner L^{*3}, Wu B^{*4},
 Partridge M^{*5}, Meena^{*6}, Sonderegger I^{*7}, Smeraglia
 J^{*8}, Bivi N^{*9}, Dakappagari N^{*10}, Diebold S^{*11},
 Garofolo F^{*12}, Grimaldi C^{*5}, Kalina W^{*13}, Kamerud
 J^{*13}, Kar S^{*14}, Marshall JC^{*15}, Mayer C^{*16}, Melton

A^{*17}, Merdek K^{*1}, Nolan K^{*18}, Picard S^{*1}, Shao W^{*8},
 Seitzer J^{*19}, Tanaka Y, Tounekti O^{*20}, Vigil A^{*21},
 Walravens K^{*22}, Xu J^{*23}, Xu W^{*18}, Xu Y^{*19}, Yang
 L^{*23,24}, Zhu L^{*15}, Verthelyi D^{*3}, Kubiak RJ^{*25}, Coble
 K^{*21}, Gupta S^{*26}, Abhari MR^{*3}, Richards S^{*2}, Song
 Y^{*27}, Ullmann M^{*28}, Calderon B^{*9}, Cludts I^{*11}, Gunn
 GR^{*29}, Gupta S^{*30}, Ishii-Watabe A, Manangeeswaran
 M^{*3}, Maxfield K^{*3}, McCush F^{*13}, O'Day C^{*31}, Peng
 K^{*27}, Poetzel J^{*32}, Rasamoeliso M^{*32}, Saad OM^{*27},
 Scheibner K^{*3}, Shubow S^{*3}, Song S^{*33}, Thacker S^{*3}.
 2023 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis:
 ISR for ADA Assays, the Rise of dPCR vs qPCR,
 International Reference Standards for Vaccine
 Assays, Anti-AAV TAb Post-Dose Assessment,
 NanoString Validation, ELISpot as Gold Standard
 (Part 3 - Recommendations on Gene Therapy, Cell
 Therapy, Vaccines Immunogenicity & Technologies;
 Biotherapeutics Immunogenicity & Risk Assessment;
 ADA/NAb Assay/Reporting Harmonization).
Bioanalysis. 2024. doi: 10.4155/bio-2024-0024

The 17th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis
 (17th WRIB) took place in Orlando, FL, USA on June
 19-23, 2023. This 2023 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 Gene Therapy, Cell therapy,
 Vaccines and Biotherapeutics Immunogenicity. Part
 1A (Mass Spectrometry Assays and Regulated
 Bioanalysis/BMV), P1B (Regulatory Inputs) and Part
 2 (Biomarkers, IVD/CDx, LBA and Cell-Based Assays)
 are published in volume 16 of *Bioanalysis*, issues 8 and
 9 (2024), respectively.

Keywords: bioanalysis, biomarkers, immunogenicity

- *¹ BMS
 *² Sanofi
 *³ US FDA
 *⁴ Jansse
 *⁵ Regeneron
 *⁶ Stoke
 *⁷ Takeda
 *⁸ AstraZeneca

- *⁹ Eli Lill
- *¹⁰ Navigate
- *¹¹ UK MHRA
- *¹² BRI Frontage
- *¹³ Pfizer
- *¹⁴ WRIB
- *¹⁵ Moderna
- *¹⁶ Austria AGES
- *¹⁷ BioMarin
- *¹⁸ Merck
- *¹⁹ Intellia
- *²⁰ Health Canada
- *²¹ Boehringer Ingelheim
- *²² GSK
- *²³ US FDA
- *²⁴ Regenxbio
- *²⁵ AstraZeneca
- *²⁶ AbbVie
- *²⁷ Genentech
- *²⁸ Fresenius Kabi
- *²⁹ GSK
- *³⁰ Amgen
- *³¹ Seattle Genetics
- *³² Sandoz
- *³³ Takeda

斎藤嘉朗, 柴田寛子, 石井明子: 分析法バリデーション.
ぶんせき. 2024;3,86-92.

分析法の開発時には, 分析対象物質の特性を十分把握し, これに基づき適切な分析技術 (装置や器具を含む) を選択すると共に, 分析目的に沿った分析能パラメータ (Performance characteristics, 次章で紹介する真度, 精度, 範囲等) を選択し, これを評価するための分析条件の検討, を行うこととなる. 本稿では, 分析法バリデーションに関し, 医薬品における評価方法を例に概説した.

Keywords: 分析法の開発, 分析法バリデーション, 信頼性確保

Hirai T, Yasuda S, Umezawa A*, Sato Y: Country-specific regulation and international standardization of cell-based therapeutic products derived from pluripotent stem cells.

Stem Cell Reports. 2023;18:1573-1591. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.05.003.

Currently, many types of cell-based therapeutic

products (CTPs) derived from pluripotent stem cells (PSCs) are being developed in a lot of countries, some of which are in clinical trial stages. CTPs are classified differently in different countries and regions. The evaluation of their efficacy, safety, and quality also differs from that for conventional small-molecule drugs and biopharmaceuticals, which reflects the complex properties of living cells and unmet medical needs. Since there are no international guidelines to evaluate CTPs, including PSC-derived products, it is necessary to be aware of differences in relevant laws and regulations in different countries and regions. International consortia are organized and actively working to standardize/harmonize the evaluation methods and regulations to facilitate the development and global distribution of PSC-derived CTPs. In this paper, we outline the regulations related to PSC-derived CTPs in the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use founding regions (US, EU/UK, Japan) and introduce representative consortia working on their standardization.

Keywords: pluripotent stem cells, regulation, standardization

* National Center for Child Health and Development

平井孝昌, 佐藤陽治: iPS細胞を原料とする細胞加工製品に関わる日本の規制.

BIO Clinica. 2023;38:20-24.

日本におけるiPS細胞を原料とする細胞加工製品に関わる規制の原則を概説し, 発出されている指針等をまとめた.

Keywords: iPS細胞, 細胞加工製品, 規制

内田恵理子, 山本武範, 井上貴雄: 遺伝子治療の臨床開発にかかる規制.

医学のあゆみ. 2023;285:488-494.

遺伝子治療の実用化が進み, 日本でも臨床開発が活発化している. 従来のベクターを用いた遺伝子導入だけでなく, ゲノム編集技術や新型コロナワクチンで実用化されたmRNAを用いる新たな遺伝子治療の開発も海外では進展している. このような遺伝子治療の臨床開発を日本で行う場合, 臨床研究と治験の2つの枠組みがあるが, それぞれに基づく法律や指針が異なり, 臨床研究の場合は*in vivo*遺伝子治療と*ex vivo*遺伝子治療でも別の規制がかかる. 臨床研究にかかる複雑な規制は現在見直し

が進められている。また、遺伝子治療にウイルスベクターを用いる場合はカルタヘナ法の規制もかかるが、運用改善により審査期間は短縮されている。一方、国際共同治験の増加に伴い規制の国際調和も重要である。ICH 医薬品規制調和国際会議では、遺伝子治療製品を対象とするガイドラインの作成が進んでいる。本稿では、遺伝子治療の臨床開発を行う上で対応が必要な法律や指針等の規制の動向について概説した。

Keywords: 遺伝子治療, 臨床開発, 規制動向

Takakusa H^{*1}, Iwazaki N^{*2}, Nishikawa M^{*3}, Yoshida T, Obika S^{*4}, Inoue T: Drug metabolism and pharmacokinetics of antisense oligonucleotide therapeutics: Typical profiles, evaluation approaches, and points to consider compared with small molecule drugs.

Nucleic Acid Therapeutics. 2023;33:83-94. doi: 10.1089/nat.2022.0054

Oligonucleotide therapeutics are attracting attention as a new treatment modality for a range of diseases that have been difficult to target using conventional approaches. Technical advances in chemical modification and drug delivery systems have led to the generation of compounds with excellent profiles as pharmaceuticals, and 16 oligonucleotide therapeutics have been marketed to date. There is a growing need to develop optimal and efficient approaches to evaluate drug metabolism and pharmacokinetics (DMPK) and drug-drug interactions (DDIs) of oligonucleotide therapeutics. The DMPK/DDI profiles of small molecule drugs are highly diverse depending on their structural and physicochemical characteristics, whereas oligonucleotide therapeutics share similar DMPK profiles within each chemistry type. Most importantly, the mechanisms and molecules involved in the distribution and metabolism of oligonucleotides differ from those of small molecules. In addition, there are considerations regarding experimental approaches in the evaluation of oligonucleotides, such as bioanalytical challenges, the use of radiolabeled tracers, materials for *in vitro* metabolism/DDI studies, and methods to study biodistribution. In this review, we attempt to summarize the DMPK characteristics of antisense oligonucleotide (ASO) therapeutics and discuss some of the issues regarding how to optimize the evaluation and prediction of the DMPK and DDI of ASOs.

Keywords: antisense oligonucleotide, bioanalysis, biodistribution

^{*1} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

^{*2} Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.

^{*3} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

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

井上貴雄: 核酸医薬 – オリゴ核酸で構成される新しいくすり –.

Clinical Neuroscience. 2023;41:598-603.

アンチセンスやsiRNA (small interfering RNA) に代表される核酸医薬は、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されている。核酸医薬とは一般に、「核酸が十～数十塩基連結したオリゴ核酸で構成され、タンパク質発現を介さず直接生体に作用するもので、化学合成により製造される医薬品」を指す。これまで核酸医薬は生体内において分解されやすい点などが問題であったが、修飾核酸技術や薬物送達技術が進展したことから、安定で有効性の高い候補品が次々と開発され、承認・上市に至っている。本稿では、核酸医薬の分類や特徴、作用機序、開発例について概説した。

Keywords: 核酸医薬, アンチセンス, siRNA

吉田徳幸, 井上貴雄: 核酸医薬のオフターゲット効果に起因する毒性の予測・評価法.

Clinical Neuroscience. 2023;41:652-657.

近年、難治性疾患や遺伝性疾患に対する新しいモダリティとして核酸医薬が注目を集めている。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。核酸医薬の安全性評価については、従来の低分子医薬や抗体医薬にはない特有の考慮事項のひとつとして、標的RNAと似た配列を有するRNAに相補結合して作用する「ハイブリダイゼーション依存のオフターゲット作用（以下、オフターゲット効果）」に留意する必要がある。本稿では、オフターゲット効果に起因する毒性の予測・評価法について、当部のこれまでの研究成果を交えながら概説した。

Keywords: 核酸医薬, アンチセンス, オフターゲット効果

井上貴雄: mRNA医薬 – 技術開発と求められる評価科学 –.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54: 278.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のワクチン開発においては, mRNAワクチンが圧倒的な存在感を示し, その驚異的な開発スピードと予防効果で大きな注目を集めた. これにより, mRNAの医療応用が広く知られることとなり, 感染症の予防のみならず, 疾患の治療を目的とするmRNAを含めた「mRNA医薬」が新規モダリティとして認知されるに至っている. 本稿では, mRNA医薬の構造や特徴, これまでの規制整備に関する取り組みについて概説した.

Keywords: mRNA医薬, 規制整備, 評価科学

山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: mRNA医薬の品質評価項目と分析手法.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54: 300-311.

mRNA医薬は, 目的遺伝子をコードした長鎖の一本鎖RNAである「mRNA」を有効成分とし, mRNAから発現するタンパク質の作用により疾患の予防や治療を行う医薬品である. 低分子医薬品やバイオ医薬品, 核酸医薬品とは分子構造や製造法が異なることから, 品質評価の観点で特有の考慮事項が存在する. このため, mRNA医薬の分析については新規性の高い手法・技術が求められる場面が多く, 評価科学の観点から, その分析能力, 限界, 再現性, 堅牢性などの検証が求められる. 本稿では, mRNA医薬の構造と製造工程並びに考えられる品質評価項目を概説したうえで, 上記の規制文書に記載されている品質評価項目及び分析手法を整理・解説した. また, 国立医薬品食品衛生研究所において筆者らが実施しているウェット研究から明らかになってきた品質評価に関する留意点と課題についても併せて紹介した.

Keywords: mRNA医薬, 品質評価, 分析手法

吉田徳幸, 山下拓真, 山本武範, 大岡伸通, 位高啓史^{*1,2}, 秋田英万^{*3}, 武下文彦^{*4}, 峰野純一^{*5}, 辻畑茂朝^{*6}, 山口照英^{*7}, 内田恵理子, 井上貴雄: mRNA医薬の評価の考え方ーパネルディスカッションの論点ー.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54: 322-329.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発を契機として, mRNAを用いた医療モダリティ (以下, mRNA医薬) が注目を集めており, 2023年5月現在, mRNA医薬は既承認品目を含めて100以上の品目が臨床試験段階にある. mRNA医薬の規制面については, 国内ではmRNA医薬の規制の在り方を議論す

るレギュラトリーサイエンス研究班が設置されるなど, 規制整備に向けた取り組みが行われている. 以上を受け筆者らは, 2023年1月に「mRNA医薬の現状と今後の展望」と題するシンポジウムを開催した. 本シンポジウムでは, mRNA医薬の開発及び規制に精通した産官学の専門家により, 最新の知見に基づいた講演が行われた. その後のパネルディスカッションでは, フロアを巻き込んだ活発な意見交換が行われた. 本稿では, パネルディスカッションにおいて議論された内容について, 論点を整理して紹介した.

Keywords: mRNA医薬, mRNAワクチン, 規制整備

^{*1} 東京医科歯科大学生体材料工学研究所

^{*2} 大阪大学感染症総合教育研究拠点

^{*3} 東北大学大学院薬学研究科

^{*4} 第一三共 (株)

^{*5} タカラバイオ (株)

^{*6} 富士フイルム (株)

^{*7} 日本薬科大学

井上貴雄, 吉田徳幸: 核酸医薬の規制整備に向けた取り組み.

Medical Science Digest. 2023;49:648-652.

アンチセンスやsiRNA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特色であり, この数年で急速に実用化が進んでいる. 規制面においては, 国内では2012年以降, 厚生労働省あるいは日本医療研究開発機構 (AMED) が立ち上げた複数の研究班において核酸医薬の品質評価ならびに安全性評価に関する考慮事項が整理され, 文書として発表されてきた. また, 日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス (RS) 部会が主催する核酸医薬RSシンポジウム等において, 核酸医薬の規制の在り方が産官学で議論され, 一定のコンセンサスが得られてきた. 本稿では, これまでに発表されている核酸医薬の規制に関連する文書を品質評価, 安全性評価, 薬物動態評価に分けて整理し, その概要を紹介した.

Keywords: 核酸医薬, 規制整備, 文書

瀬崎浩史^{*1}, 内藤厚子^{*1}, 林明生^{*1}, 川上純司^{*2}, 井上貴雄, 山口卓男^{*3}, 小比賀聡^{*3}: LC/MSを使用したオリゴ核酸の不純物分析.

Medical Science Digest. 2023;49:780-782.

核酸医薬の目的物質であるオリゴ核酸の製造過程においては, オリゴ核酸類縁物質が不純物として混入し, その種類と含有量が多い傾向にある. オリゴ核酸の分析に

は液体クロマトグラフィー (LC) と質量分析 (MS) を組み合わせたLC/MSが用いられるが、目的物質と不純物の共溶出等の課題が存在する。共溶出は正確な定量を妨げるため、様々な分離モードや移動相を利用して分離の改善が試みられるが、MS検出のために不揮発性の移動相が利用できず、分析条件が限定される。これらの問題を解決するため、2次元LC (2D-LC) の利用が検討されてきた。本稿では、2D-LC/MSを用いた分離の改善により不純物の相対定量分析が可能になった例、及びオンライン脱塩によって不揮発性物質を除去することで不純物の検出が可能になった例を紹介した。

Keywords: 核酸医薬, 不純物分析, LC/MS

*¹ アジレント・テクノロジー (株)

*² 甲南大学

*³ 大阪大学

山本栄一: 医療機器総論.

PHARM TECH JAPAN 2024;40(2):10.

医療機器と医療機器のレギュラトリーサイエンスについて概説した.

宮島敦子: 医療機器開発における非臨床薬効評価及び安全性評価の実践について. 医療機器の生物学的安全性評価と動物実験代替法の導入

オペリスク 2023;28(2):10-15

人体と接触する医療機器の承認申請等においては、生物学的安全性評価が要求される。医療機器の生物学的安全性評価に関する国際標準であるISO 10993シリーズは、医療機器の国内規制とも密接に関連している。医療機器の生物学的安全性評価に関する基本的考え方を取りまとめたISO 10993-1の改訂を受け、我が国の最新の規制として、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」が発出された。本稿では、国際標準と国内ガイダンス、生物学的安全性評価において考慮すべき項目、及びISO 10993シリーズ及び国内ガイダンスにおける動物実験代替法の導入について概説する。

Keywords: 医療機器, 生物学的安全性評価, 動物実験代替法

小林憲弘, 土屋裕子, 五十嵐良明: ヒト用医薬品の全国モニタリングによる水環境中の存在実態の調査.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54(6):508-16.

ヒトや家畜等に使用されている医薬品やパーソナルケア製品 (Pharmaceuticals and Personal Care Products:

PPCPs) による河川水や地下水等の水環境の汚染およびそれに伴う水性生物やヒト健康への影響に関して、欧米では1999年代頃から注目されるようになり、河川水、海水、湖水、地下水等の環境水や下水処理場での存在実態や挙動が明らかにされてきた。その後、日本でも2000年代前半からこの問題が着目されるようになり、欧米と同様に水環境を中心とした存在実態や挙動、除去方法等に関する様々な知見が報告されている。

ヒトが使用したPPCPsの一部は未変化体、あるいは代謝物として体外に排泄され、これらは下水を通じて下水処理場へと移行し、処理過程で除去されなかったものが主として河川水や湖沼水等の表流水や海水中に放出される。

PPCPsの環境リスクを正確に評価するためには、水環境中の濃度を詳細に把握することが重要である。そこで、近年の日本におけるPPCPsの使用実態と水環境中の存在実態を把握するために、ヒト用医薬品を対象とした全国モニタリングを実施し、その結果について報告した。

Keywords: pharmaceuticals, pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), environmental monitoring

河上強志: 色素中の特定芳香族アミン類の分析

COSMETIC STAGE. 2023;17:20-7.

発がん性またはその恐れが指摘されている芳香族第一級アミン類 (Primary aromatic amines: PAAs) は特定PAAsと呼ばれている。化学構造中に特定PAAsを含まない有機合成色素は、還元反応によって特定PAAsを生成する可能性は無い。しかしながら、合成時の不純物等として特定PAAsが含まれる可能性はあるが、その実態は不明である。そこで我々は、有機合成色素中の不純物としての特定PAAsの実態を明らかにするために分析法を開発した。本稿では、開発した分析法と、それを用いた実態調査結果について紹介する。

Keywords: 特定芳香族アミン, 有機合成色素, GC-MS

内山奈穂子: 総論. 5. 環境化学物質 (大気, 水, 土壌, 家庭用品) 「レギュラトリーサイエンス教材ポイントシリーズ」

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(2):13.

我々の生活環境中には様々な化学物質 (環境化学物質) が存在し、その中には人体に健康被害を及ぼす可能性のあるものも含まれる。これら環境化学物質の安全性の確保は、リスクアナリシスによってなされる。従って、環境化学物質のレギュラトリーサイエンスも、リスクアナリシスを支える科学でもあり、環境化学物質のリ

スクを的確に予測・評価・判断し、そのリスクを最小限に調整するための科学といえる。

Keywords: レギュラトリーサイエンス, 環境化学物質

鍋師裕美: 第11回私たちの研究案内～公衆衛生の羅針盤～ 国立医薬品食品衛生研究所～食品部の取り組み～。

公衆衛生情報. 2023;53(6):14-15.

国立医薬品食品衛生研究所食品部における研究業務の紹介として、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、事故直後から現在まで継続して実施している食品中の放射性物質に関する研究の概要について紹介した。

Keywords: 放射性セシウム検査, 年間線量の推定, ストロンチウム90分析

中村公亮, 吉池信男^{*1}, 穂山浩^{*2}: FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) が提唱した残留動物用医薬品等のGlobal Estimate of Acute Dietary Exposure (GEADE) について。

食品衛生研究. 2023;73:27-32.

食品中の動物用医薬品等の規格基準を設定する際には、国際整合性を踏まえた食品の安全性評価が重要であり、短期ばく露を想定したリスク評価には、様々な観点から、更なる精緻な検証が求められる。本稿では、GEADEの概要とその課題について紹介した。

Keywords: JECFA, GEADE, 短期ばく露

^{*1} 青森県立保健大学

^{*2} 星薬科大学

中村公亮: 食事の実態を反映させた残留農薬等の摂取量推計方法の開発。

FFIジャーナル. 2023;228:307-312. doi: 10.34457/ffij.228.4_contens

本稿では、加工食品を含む食品からの残留農薬等の経口摂取量を推計するため、最新の全国食事調査に基づいた食品の摂取量データと、加工食品を原材料に分解する逆算係数 (Reverse-yield factor; RF), および加工過程での残留物濃度変化を考慮した加工係数 (Processing factor; PF) を組み合わせて開発した推計方法を解説した。

Keywords: 残留農薬, 加工食品, 摂取量推計方法

山崎由貴: 分析化学の世界の狭間で。

ファルマシア. 2023;59:677_2. doi: 10.14894/faruawpsj.59.7_677_2

医薬品, 食品, 化粧品の各分野における分析の違いや分析におけるFit for Purposeの重要性について触れながら、レギュラトリーサイエンスに携わる若手研究者としての所感を述べた。

Keywords: 分析化学, パリテーション, レギュラトリーサイエンス

三木真之介^{*1}, 大原万里英^{*1}, 坂井隆敏, 豊福肇^{*2}: FAO/WHO合同食品規格計画 第26回食品残留動物用医薬品部会 (CCRVDf)。

食品衛生研究. 2023;73(9):45-59.

2023年2月13日から17日までの日程で、米国オレゴン州ポートランドで第26回コーデックス食品残留動物用医薬品部会 (CCRVDf) が開催された。今次会合では、次の最大残留基準値 (MRL) 原案をステップ5/8での最終採択を第46回コーデックス総会 (CAC) に諮ることに合意した。イベルメクチン (豚, 羊及び山羊の筋肉, 脂肪, 肝臓及び腎臓) のMRL原案, ナイカルバジン (鶏の筋肉, 脂肪, 肝臓及び腎臓) のMRL原案, その他, 可食臓器におけるMRLの外挿手法, 飼料から畜産食品等へのキャリーオーバーに関するアクションレベル設定のための基準・手順等の議題について議論した。

Keywords: コーデックス, 食品残留動物用医薬品部会

^{*1} 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課

^{*2} 山口大学共同獣医学部

齋藤剛, 杉本直樹: 定量核磁気共鳴 (qNMR) 法を用いた有機化合物の純度測定に関する国際規格策定。

環境と測定技術. 2023;50:13-17

核磁気共鳴 (NMR) を利用した有機化合物の定量的な純度評価に関わる国際規格が、ISO 24583「定量核磁気共鳴分光法 -食品に利用される有機化合物の純度評価-¹H NMR内標準法のための一般的要求事項」として発行された。NMRを用いた定量法の原理、本国際規格の策定の過程及び意義について解説した。

Keywords: 国際規格, 定量NMR, ISO 24583

杉本直樹: 食品添加物指定に関する昨今の動向。

食品機械装置. 2023;12:10-14.

食品添加物の法規制について解説した。また、食品添加物指定等相談センター (FADCC) の役割、食品添加物の指定及び改正の手続きの流れについて紹介した。

Keywords: 食品添加物, 食品添加物指定等相談センター

多田敦子, 建部千絵, 清水佑美: 食品中の食品添加物分析法の令和5年の改正について-改正の概要とその

運用。

食品衛生研究 2024;74:15-22.

『『食品中の食品添加物分析法』の改正について（令和5年5月29日付け薬生食基発0529第1号・薬生食監発第1号厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長・食品監視安全課長通知及び令和5年10月23日付け健生食基発1023第1号・健生食監発第1号厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課長・食品監視安全課長通知）』により，分析法の統廃合，新規分析法の設定，分析法各条の一部改正令和5年の改正の経緯や概要及びその運用等について解説した。

Keywords：食品添加物，食品中の食品添加物分析法

竹田佳弘，清水佑美，林新茂，窪崎敦隆：FAO/WHO合同食品規格計画 第53回食品添加物部会（CCFA）。

食品衛生研究 2023;73:39-65.

2023年3月27日～31日に香港にて開催された第53回コーデックス食品添加物部会において行われた議論の内容を報告した。

Keywords：Codex食品添加物部会，食品添加物条項，食品添加物に関する一般規格

窪崎敦隆：国立医薬品食品衛生研究所の歴史。

日本獣医史学雑誌 2024;61:88-96.

2024年に設立150年を迎える国立医薬品食品衛生研究所における獣医学専攻の研究者の活躍に触れつつ，その歴史について概要を報告した。

Keywords：レギュラトリーサイエンス，150年，食品微生物

朝倉宏：カンピロバクターの汚染動態と遺伝性状に基づく制御に向けた研究（令和4年度日本食品微生物学会学術貢献賞）。

食品衛生学雑誌 2023;64:3.

当部で実施したカンピロバクターに関する疫学研究，フードチェーンでの細菌学的動態を踏まえた制御策の有効性評価，試験法の標準化及び迅速簡便手法の評価，並びに波及効果が期待される基礎研究について紹介した。

Keywords：カンピロバクター，フードチェーン・アブローチ，試験法

上間匡，遠矢真理：UJNR有毒微生物専門部会第55回日米合同部会，3. 食品媒介性ウイルスセッション。

食品衛生研究 2024;74:2.

日本国内における食中毒の原因となるウイルスについて，主にノロウイルスと肝炎ウイルスについての現状

と，米国における食品からRT-qPCRで検出された食品媒介性ウイルスのフルゲノム解析への取組について解説した。

Keywords：ノロウイルス，A型肝炎ウイルス，E型肝炎ウイルス

Ikehara T*, Oshiro N: A protein phosphatase 2A-based assay to detect okadaic acids and microcystins.

J. Mar. Sci. Eng. 2024;12:244. doi: 10.3390/jmse12020244.

Okadaic acids (OAs) are causative agents of diarrhetic shellfish poisoning, produced by the dinoflagellates *Dinophysis* spp. and *Prorocentrum* spp. Microcystins (MCs) are cyclic heptapeptide hepatotoxins produced by some cyanobacteria genera, including *Microcystis* spp. Traditionally, toxicity detection and quantification of these natural toxins were performed using a mouse bioassay (MBA); however, this is no longer widely employed owing to its lack of accuracy, sensitivity, and with regard to animal welfare. Therefore, alternative toxicity analyses have been developed based on MCs' and OAs' specific inhibition of protein phosphatase 2A (PP2A), using *p*-nitrophenylphosphate (*p*-NPP) as a substrate. The assay is simple, inexpensive, ready for use on site, and can be applied to several samples at once. For OA detection, this assay method is appropriate for widespread application as a substitute for MBA, as evidenced by its alignment with the oral toxicity of MBA. In this review, we summarize the structure and function of PP2A, the inhibitory activities of OAs and MCs against PP2A, and the practical applications of the PP2A assay, with the aim of improving understanding of the PP2A assay as an OAs and MCs detection and quantification method, as well as its suitability for screening before confirmatory chemical analysis.

Keywords: protein phosphatase 2A (PP2A), okadaic acids (OAs), microcystins (MCs)

* Graduate School of Fisheries Science, National Fisheries University

Oshiro N, Gago-Martínez A^{*1}, Tubaro A^{*2}: Chemistry, Toxicology and Etiology of Marine Biotoxins.

J. Mar. Sci. Eng. 2024;12:236. doi:10.3390/jmse12020236

Editorial of the Special Issue “Chemistry, Toxicology and Etiology of Marine Biotoxins” published in the *Journal of Marine Science and Engineering*. Marine biotoxins refer to bioactive natural products primarily produced by microalgae and bacteria and may affect aquatic organisms and human health [1]. The blooming of certain species of dinoflagellate or diatom causes plankton-feeding bivalve mollusks to become poisonous, and consuming these bivalves prompts human intoxication, inducing paralytic, diarrhetic, neurologic, and amnesic shellfish poisonings. Having elucidated these microalgae’s appearance patterns and principal toxins’ chemical properties, the risk of shellfish poisoning has been avoided by monitoring plankton and toxins. This Special Issue aims to present new findings on the chemical, toxicological, and etiological aspects of marine biotoxins, as well as observations and evidence in health risk assessment, analysis, and management, which might contribute to the research areas mentioned above. In this Special Issue, eleven manuscripts (two reviews and nine original articles) contributed and covered various marine biotoxins, including tetramine, palytoxins, ciguatoxins, tetrodotoxins, and okadaic acids.

Keywords: marine biotoxin, seafood poisoning, food safety

*¹ Biomedical Research Center (CINBIO), University of Vigo

*² Department of Life Science, University of Trieste

新井沙倉：豚および豚肉を介して感染するヒトの豚レンサ球菌感染症について.

食品衛生学雑誌 2023;64(5):J117-J123.

豚レンサ球菌 (*Streptococcus suis*) は、グラム陽性球菌であり、髄膜炎、敗血症、心内膜炎、関節炎、肺炎等の様々な病気を豚に引き起こし、世界中の養豚業界で経済的負担になっている病原体である。と畜場で臨床上健康な豚が解体される際、心内膜炎を指摘されることも多い。本菌は、豚の常在細菌の1つであり、多様な血清型によって構成されている。本報では、国内のヒトの感染状況および豚レンサ球菌の検査法など最新の知見を紹介する。

Keywords: 豚レンサ球菌, 豚肉, 人獣共通感染症

大西貴弘：アニサキス食中毒と食品安全.

明日の食品産業 2023;10:12-15.

アニサキス食中毒はアニサキス属線虫が原因の食中毒である。アニサキスの終宿主はクジラやイルカなどの海洋性の哺乳類で、その消化管にアニサキスの成虫が寄生している。成虫が産卵した後、海中で幼虫がふ化し、オキアミなどのプランクトンに寄生する。最終的にプランクトンを介して、我々が生食することの多い、サバ、アジ、イワシ、イカなどにアニサキスが寄生することになる。アニサキスはこれらの魚の内臓に寄生しているが、魚の死後に筋肉部位に移行してくる。これらの魚を生食することによってアニサキスが我々の胃や腸に入り、胃壁や腸壁に穿入することによって腹部に激痛が生じる。その激しい症状もさることながら、アニサキス食中毒は、その発生状況によっても、にわかに注目を集めている。

Keywords: アニサキス, 線虫, 食中毒

大西貴弘：水産食品におけるアニサキスの汚染状況.

食品衛生研究 2023;73:7-15.

アニサキス食中毒は、アニサキス属線虫が原因の食中毒で、わが国ではサバ、アジ、イカ、イワシなどが主な原因食品となっている。アニサキスに汚染されている食品を生食することによって、アニサキスが胃や腸に穿入し、腹部に激痛が生じる。近年、アニサキス食中毒事例数は急増しており、カンピロバクターやノロウイルスを原因とする食中毒の事例数を大きく上回っている。現在では、最も事例数の多い食中毒となっている。今回、水産食品におけるアニサキスの汚染実態調査を実施したので、本稿ではその結果について紹介する。

Keywords: アニサキス, 汚染実態調査, 食中毒

大西貴弘：UJNR有毒微生物専門部会第55回日米合同部会.

食品衛生研究 2023;74:7-31.

*Arcobacter*属菌はグラム陰性の螺旋桿菌で、微好気性条件下でも発育できるなど、*Campylobacter*属菌と共通点が多い。特に*A. butzleri*, *A. cryaerophilus*, *A. skirrowii*はしばしば下痢や胃腸炎患者から分離され、これらの疾病との関係が示唆されている。しかし、*Arcobacter*属菌と関連した食中毒事例の報告は少ないため、食中毒原因菌としての*Arcobacter*属菌の役割は明らかになっていない。また、基本的な食中毒検査項目に*Arcobacter*属菌に対する検査が含まれていないため、*Arcobacter*属菌が食中毒原因菌として過小評価されている可能性がある。*Arcobacter*属菌は食品を介してヒトへ感染すると考えられているが、食品、特に食肉における

*Arcobacter*属菌の汚染状況は詳しく調査されていない。本研究では、*Arcobacter*属菌と代表的な食中毒細菌である*Campylobacter*属菌の食肉における汚染状況を調査比較し、*Arcobacter*属菌の食中毒原因菌としての可能性を検討した。

Keywords: *Arcobacter*属菌, 食中毒原因菌, 食肉

大西貴弘: アニサキス・クドア食中毒の発生状況と対策。

フードケミカル 2023;39:52-55.

わが国は生食を好む食文化を持つ数少ない国のひとつである。そのため、加熱や冷凍処理すれば未然に防げるはずの食中毒の発生が続いている。特に魚の生食に関しては、アニサキス食中毒とクドア食中毒が大きな問題となっている。本稿では、これらの食中毒の発生状況と対策について述べたい。

Keywords: アニサキス, クドア, 食中毒

渡辺麻衣子, 豊留孝仁: 真菌がヒトの生活に及ぼす健康影響。

防菌防黴 2023;51:395-404.

屋外および屋内の空気中には様々な真菌孢子・菌体が存在しており、感染症やアレルギーを引き起こし、食品で腐敗やカビ毒汚染の原因となる。ヒトや動物へ真菌感染症を引き起こす真菌は、土壌や大気中、水系などの環境中に普遍的に存在している。主な真菌症の原因菌としては、皮膚糸状菌、カンジダ、アスペルギルスが広く認識されている。また何らかの理由によって屋内での真菌濃度が高くなった場合に、居住者への吸入曝露量が多くなり、抗原感作が繰り返されることによって、アレルギーを発症することがある。食品を汚染し問題となる真菌には、食品の可食性を損なう腐敗真菌と、食品上での生育に伴い食品中にカビ毒を蓄積するカビ毒産生菌が挙げられる。気温や、食品の水分活性、pH、栄養条件等の影響から、真菌の食品における生育可能範囲は細菌よりも幅広い。これらの病原真菌および食品危害真菌について、具体的例を示しつつ、解説する。

Keywords: 真菌, 感染, アレルギー, 食品腐敗, カビ毒

出水庸介, 中分子ペプチド医薬品の開発研究の現状と品質・安全性等のレギュラトリーサイエンスについて。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2024;55(1):41-43.

Abstract: ペプチド医薬品は、アミノ酸がアミド結合により繋がったペプチドを主成分とする医薬品であり、60

年ほど前から開発されてきた。現在の市場に存在する多くのペプチド医薬品は、生体内で分泌される生理活性物質や天然由来のペプチド（天然アミノ酸から構成される古典的ペプチド）を基にしている。2000年代以降は、ペプチド合成技術の向上、タンパク質工学の発展、バイオインフォマティクス等の利活用が進み、がん治療、糖尿病治療、免疫疾患治療等、幅広い疾患の治療に応用されている。ペプチド医薬品は高い特異性と効果を持ち、副作用のリスクが低いため、様々な疾患の治療において重要な選択肢の一つとなっている。本稿では、中分子ペプチド医薬品の開発の現状と開発効率化に向けたレギュラトリーサイエンス研究の取組みについて紹介する。

Keywords: 中分子ペプチド, 規制ガイドライン, ICH

出水庸介, 中分子ペプチド医薬の現状と展望。

化学と工業, 2023;76(11):808-810.

中分子ペプチド医薬品は、従来の医薬品では達成できなかった治療効果が期待でき、製造コストの問題も回避できるため、次世代医薬品の中核となることが期待されている。また、市場規模、開発品目も拡大しており、将来的にさらなる成長が期待されている。しかしながら、国内外において規制ガイドラインが整備されておらず、品質や安全性の評価に関して課題があり、開発のボトルネックとなっている。今後は、規制環境の整備、技術の進歩、国際的な調和が進むことで、より安全で革新的なペプチド医薬品の開発と普及が進むことが期待される。

Keywords: 中分子ペプチド, 規制ガイドライン, ICH

辻巖一郎, 出水庸介, 月刊「PHARMSTAGE」2023年9月号, 「In silicoを活用した医薬品からのN-ニトロソアミン類の生成リスク評価法」, (株)技術情報協会。

近年、国内外において、サルタン系薬物、ラニチジン、メトホルミン等から、発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）等のニトロソアミン類が検出され、製薬企業による自主回収が行なわれ、世界的な製品回収と長期の供給停止は臨床へ大きな影響を与えた。NDMAなどのDNA反応性が高い物質は、一般的な不純物に比べ3桁以上低い濃度（数十～数百ppb程度）での管理が必要となることから、国内で流通する医薬品の適切な品質確保を維持するために、医薬品へのDNA反応性不純物の混入を防ぐための手段やリスク評価法などの開発が強く求められている。本稿では、医薬品へのN-ニトロソアミン類の混入事例や、分解物予測ソフトウェアを活用した分解物生成経路の予測について紹介した。

Keywords: ニトロソアミン, 医薬品, 分解物予測

高田浩行, 出水庸介, CPPフォルダマーの開発と応用。

月刊「細胞」2023年8月号特集「中分子ペプチドが拓く明日の創薬」, 2023;55(9):670-673.

中分子ペプチド医薬品は、低分子医薬品とバイオ医薬品双方の利点を活かすことができる創薬モダリティである。我々は、非天然型アミノ酸を活用することで二次構造を高度に制御したペプチドフォルダマーの開発と創薬研究を行ってきた。本稿では、細胞膜透過性ペプチド(CPP)に焦点を当て、CPPフォルダマーの開発経緯とそれらを利用したアンチセンス核酸の効率的な細胞内デリバリーについて紹介する。非天然型アミノ酸を導入することでヘリックス構造を安定化させたCPPフォルダマーは、ランダムコイル型CPPに比べて高い細胞膜透過性を示した。さらに、CPPフォルダマーを結合させたアンチセンス核酸は、効率的に細胞内に取り込まれ、高いアンチセンス活性を示すことを明らかにした。

Keywords: Peptide foldamer, cell-penetrating peptide, antisense oligonucleotide

永沼美弥子, 大岡伸通, 出水庸介, 標的リガンドにオリゴヌクレオチドを応用したPROTACの創製。

MEDCHEM NEWS, 2023;33(2):70-74.

ユビキチンプロテアソームシステムを利用したタンパク質分解誘導剤 (PROTAC) は、がんをはじめとする既存の医薬品では治療が困難な疾病に対する革新的な創薬戦略の一つとして期待されている。現在までに、低分子化合物を標的リガンドに利用したPROTACを中心に研究開発が進められているが、最適リガンドが存在しない転写因子等のタンパク質への適用は困難である。そこで本研究では、転写因子を標的とすることが可能な汎用性の高い新規PROTACを開発することを目指した。具体的には、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を開発した。本稿では、このようなコンセプトを検証するための研究として、エストロゲン受容体 α を転写因子のモデルとしたデコイ核酸型PROTACの設計・合成および、各種評価した結果の詳細について紹介する。

Keywords: PROTAC, UPS, Transcription factor

Nakayama T*, Soga K: Simple and quick detection of extended-spectrum β -lactamase and carbapenemase-encoding genes using isothermal nucleic acid amplification techniques.

J Microorg Control. 2023; 28: 145-152. doi: 10.4265/jmc.28.4_145

The spread of plasmid-mediated antibiotic-resistant bacteria must be controlled; to this end, developing kits for simple and rapid detection in food and clinical

settings is desirable. This review describes the detection of antibiotic resistance genes in extended-spectrum β -lactamase (ESBL)- and carbapenemase-producing bacteria. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP), a technique developed in Japan, is a useful diffusion amplification method that does not require equipment like thermal cyclers, and amplifies the target gene in 30 min at about 65°C. Although most reports targeting ESBL and carbapenemase genes are intended for clinical use, environmental and food samples have also been targeted. Recombinase polymerase amplification (RPA) has recently been developed; in RPA, the reaction proceeds under the human skin with reaction conditions of 30 min at 37°C. Detection of ESBL and carbapenemase-encoding genes in food and clinical samples using RPA has been reported in limited studies. However, research on RPA has just begun, and further development is expected.

Keywords: carbapenemase, loop-mediated isothermal amplification, recombinase polymerase amplification

* Hiroshima University

田口千恵, 近藤一成: ゲノム編集食品の安全性確認の考え方と今後の課題

化学と生物, 2023;61(12):603-611.

ゲノム編集食品に関する日本の規制の枠組み、日本に流通するゲノム編集食品の安全性の確認の考え方、ゲノム編集食品の安全性を確認するうえでの課題、諸外国との規制制度のハーモナイゼーション (調和) にむけた課題などについて解説した。

Keywords: ゲノム編集食品, 規制, 事前相談, 届出制度

安達玲子: 食物アレルギー表示制度におけるくるみの義務表示化と検査法、及び多機能アレルギーデータベースADFSについて

食の安全と微生物検査, 2023;13(1):51-60.

平成13年4月に開始された食物アレルギーの表示制度及び検査法について、令和5年3月のくるみの義務表示品目への追加という最新の改正も含めて概説した。また、筆者らの研究グループが運営している、食物アレルギーや環境アレルギー、低分子アレルギー等を含む総合的なアレルギーデータベースADFSについて、各種検索機能やアレルギー性予測機能等の有用なツールも合わせて紹介した。

Keywords: 食物アレルギー, 表示制度, 検査法, アレ

ルゲンデータベース, アレルゲン性予測

藤原綾, 朝倉敬子^{*1}, 佐々木敏^{*2}: 日本における糖類基準値の策定上・活用上の課題—諸外国の摂取基準と日本の現状をふまえて—.

栄養学雑誌 2023;81:349-358. doi: 10.5264/eiyogakuzashi.81.349

【目的】日本における糖類の基準値策定を検討するため, 諸外国の糖類摂取基準の概要を把握し, 糖類基準値の策定上・活用上の課題を整理した. 【方法】2022年11月~2023年2月の間と2023年10月に12の国・地域(アメリカ・カナダ, イギリス, フランス, ドイツ, オランダ, 北欧・バルト諸国, オーストラリア・ニュージーランド, 中国, 台湾, 韓国, 欧州連合, 世界保健機関)を対象として, 糖類摂取基準の策定年, 糖類の種類, 指標の種類, 基準値, 年齢区分, 対象疾患, 摂取量の代表値の情報を抽出した. この情報と日本の現状を鑑みて日本における糖類基準値の策定上・活用上の課題を整理した. 【結果と考察】調査対象のうち9つの国・地域が糖類摂取基準を策定しており, そのほとんどが小児と成人に対して, 食品加工・調理中に添加された添加糖類又は遊離糖類の摂取量を総エネルギー摂取量の10%未満又は5%未満にするよう推奨していた. 対象疾患としては齲蝕, 肥満, 糖尿病, 脂質異常症, メタボリックシンドローム, がんのような慢性疾患のほか, 必須栄養素の摂取量との関連が挙げられていた. 日本における糖類基準値の策定と活用に際しては, 糖類の定義, 基準値の設定, 対象疾患の選定, 摂取実態のアセスメント等について, 糖類特有の課題や日本独自の課題が存在することが明らかになった. 【結論】日本においてはこれらの課題をふまえて糖類基準値の策定を検討する必要があると考えられる.

Keywords: dietary recommendations, sugars, total sugars, added and free sugars, food composition database

^{*1} 東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野

^{*2} 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻社会予防疫学分野

苑曉藝*, 田島諒子*, 松本麻衣*, 藤原綾, 岡田恵美子*, 瀧本秀美*: 諸外国の食事ガイドラインにおける野菜類の分類と1日あたりの推奨摂取目標量—健康日本21(第二次)の目標値との比較—.

栄養学雑誌 2024;82:44-57. doi: 10.5264/eiyogakuzashi.82.44

【目的】Food-based dietary guideline (FBDG) を対

象とし, 野菜類の1日あたりの推奨摂取目標量並びに野菜類の分類を健康日本21(第二次)における野菜類の目標項目と比較することとした. 【方法】諸外国(30ヵ国)のFBDGから野菜類の推奨摂取目標量を抽出し, 策定根拠の有無を確認し, 野菜類の分類に一貫性が見られない食品(野菜ジュース, ジャガイモ, ジャガイモ以外のいも, 豆類)及び地域別に摂取習慣が異なる可能性が高い食品(漬け物, きのこと類, 藻類)を対象項目とし, 野菜類の分類を整理した. 【結果】日本と同じく, 野菜類が独立した食品群として推奨された国は19ヵ国であり, 推奨摂取目標量の範囲は160~900 gに設定されていた. 9ヵ国では野菜類と果物類を, 2ヵ国では野菜類と豆類を合わせて推奨摂取目標量が設定されており, その範囲は300~1,100 gと幅が広がった. また, 日本を含めた19ヵ国のFBDGで野菜類の推奨摂取目標量の策定根拠が説明されていた. ジャガイモと豆類が野菜類に含まれるか否かについては, ほぼすべてのFBDGで明記されており, 7割以上のFBDGで野菜類に分類されていなかった. 野菜ジュースは12ヵ国で分類が不明であったが, 日本を含め16ヵ国では野菜類に含まれていた. きのこと類については, 分類が明記されていない11ヵ国を除き, 日本以外のすべての国で野菜類に含まれていた. 【結論】国や地域における食文化は異なるため, 日本の野菜類の推奨摂取目標量との相互比較は困難であった.

Keywords: Vegetables, Dietary guidelines, Healthy Japan 21 (the second term)

* 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部

藤原綾, 渡邊敬浩, 畝山智香子: アスパルテームの疫学研究について.

食品衛生研究 2024;74:33-41

2023年7月14日, アスパルテームについて, 国際がん研究機関(IARC)による発がん性の評価と, FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)による健康影響の評価の結果が同時に発表された. IARCは, アスパルテームについて「ヒトに対して発がん性がある可能性がある(グループ2B)」に分類すると結論した. 一方JECFAは, 第25回会合(1981年)の評価で設定した許容一日摂取量を変更する十分な理由はなく, 現在においてアスパルテームが摂取後にヒトに有害影響を及ぼすという説得力のある根拠はないと結論した. 両者の評価の性質を理解せずに, 一部のメディアやウェブ上で「アスパルテームに発がん性あり」との報道が相次いだことから, アスパルテームについて, IARCの評価の根拠となった疫学研究を中心に紹介した.

Keywords: aspartame, epidemiological study, health effect

登田美桜, 畠山智香子: アスパルテームの国際的な評価について.

食品衛生研究 2024;74:23-31

2023年7月14日, ノンシュガー甘味料であるアスパルテームについて, 国際がん研究機関 (IARC) とFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) による, 独立した, かつ相補的でもある評価の要約が同時に発表された. アスパルテームについてIARCは「ヒトに対して発がん性がある可能性がある (グループ2B)」に分類するという結論をだした. 一方JECFAは, 前回の評価で設定した許容一日摂取量 (ADI) を変更する十分な理由はなく, 現在においてアスパルテームが摂取後にヒトに有害影響を及ぼすという説得力のある根拠はないという結論であった. 両者の評価の性質を理解していれば, これらの結論から, 現在のアスパルテームの摂取による安全性について心配する必要はないと分かるだろう. しかしながら一部のメディアやウェブ上には, 今回の評価結果について「アスパルテームに発がん性あり」といった見出しで誤解を招くような紹介をしている記事がいくつも目にとまった. そのため本稿において, IARCとJECFAによる評価の概要を, 2023年7月14日に公式発表された要約をもとに紹介した.

Keywords: aspartame, carcinogenicity, assessment

畠山智香子: 国立医薬品食品衛生研究所～安全情報部の取り組み～.

公衆衛生情報 2023;7:10-11

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部は平成15年4月に化学物質情報部の改組により設置され, 令和5年度3月末で20年となる. 何度かの組織再編を経て, 現在の安全情報部は食品に特化した情報を扱っている. 本稿では安全情報部における食品安全への取り組みについて紹介した.

Keywords: 食品安全 安全情報部

富田耕太郎*, 渡邊敬浩, 中村公亮: 第53回コーデックス農薬残留部会 (CCPR53).

食品衛生研究 2023;73(4):29-39

2022年7月4日～8日, 及び7月13日にバーチャル会合形式にて開催されたCodex農薬残留部会第53回会合において行われた議論の内容を報告した.

Keywords: Codex残留農薬部会, 最大残留基準値, Codex文書

* 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課

富田耕太郎*, 島田直朗*, 渡邊敬浩: 第54回コーデックス農薬残留部会 (CCPR54).

食品衛生研究 2023; 74(2):33-45

2023年6月26日～7月1日に開催されたCodex残留農薬部会第54回会合において行われた議論の内容を報告した.

Keywords: Codex残留農薬部会, 最大残留基準値, Codex文書

* 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課

松尾真紀子^{*1}, 瀧村佳代^{*2}, 渡邊敬浩: 国際シンポジウム: コーデックス60周年記念イベント・国際食品安全の今後10年崎を見据えて.

食品衛生研究 2024;74(4):15-26

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2023年7月24日にオンライン開催された「国際シンポジウム: コーデックス60周年記念イベント・国際食品安全の今後10年崎を見据えて」について報告した.

窪田邦宏: 食中毒の実患者数推定における疫学的手法.

食品機械装置 2023;60(8):12-17

食中毒統計等のパッシブサーベイランスだけでは検出できない散发事例も含めた食中毒実患者数の推定を実施する際の疫学的手法の解説とともに, 世界保健機関 (WHO) や海外各国における実患者数の推定の試みについて紹介した.

Keywords: Burden of foodborne illness, WHO FERG, Campylobacter, Salmonella

齊藤公亮, 孫雨晨: 新規モダリティに関する生体試料中薬物濃度分析法バリデーションー核酸医薬品及び非天然型ペプチド医薬品ー.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;55:24-34.

近年, 従来の低分子化学合成医薬品やバイオ医薬品と異なる性質を持つ新規モダリティ医薬品の開発が活発になっている. 核酸医薬品や非天然型ペプチド医薬品はその代表例であり, リガンド結合法 (LBA法) やクロマトグラフィー法 (主に液体クロマトグラフィー/質量分析法; LC-MS法) で分析可能であるため, その生体試料中薬物濃度分析においては, 昨年 (2022年) 合意に

至ったICH M10の適用が想定される。一方で、核酸医薬品及び非天然型ペプチド医薬品の物性は、低分子化学合成医薬品や従来のバイオ医薬品と大きく異なっており、承認事例も限られていることから、分析上の特性について十分に明らかになっていない。そこで本稿では、本邦でのICH M10の施行を見据え、核酸医薬品及び非天然型ペプチド医薬品について、実際の承認事例における分析法バリデーションの現状、及び我々の多施設共同研究から得られた、これらの医薬品に対する分析上の課題について述べる。なお分析上の課題については、類縁体や代謝物を識別して分析が可能であり、機器性能の向上に伴って承認事例の主流となっているLC-MS法に焦点を絞って記載した。

Keywords: 新規モダリティ医薬品, 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション, 核酸医薬品, 非天然型ペプチド医薬品, LC-MS

Saito K, Goda R^{*1}, Arai K^{*2}, Asahina K^{*3}, Kawabata M^{*4}, Uchiyama H^{*5}, Andou T^{*6}, Shimizu H^{*7}, Takahara K^{*8}, Kakehi M^{*7}, Yamauchi S^{*3}, Nitta SI^{*2}, Suga T^{*1}, Fujita H^{*7}, Ishikawa R, Saito Y: Interlaboratory evaluation of LC-MS-based biomarker assays.

Bioanalysis. 2024;16:389-402. doi: 10.4155/bio-2023-0173.

Validation of biomarker assays is crucial for effective drug development and clinical applications. Interlaboratory reproducibility is vital for reliable comparison and combination of data from different centers. This review summarizes interlaboratory studies of quantitative LC-MS-based biomarker assays using reference standards for calibration curves. The following points are discussed: trends in reports, reference and internal standards, evaluation of analytical validation parameters, study sample analysis and normalization of biomarker assay data. Full evaluation of these parameters in interlaboratory studies is limited, necessitating further research. Some reports suggest methods to address variations in biomarker assay data among laboratories, facilitating organized studies and data combination. Method validation across laboratories is crucial for reducing interlaboratory differences and reflecting target biomarker responses.

Keywords: LC-MS, biomarker assay, calibration curve

^{*1} Daiichi Sankyo Company, Limited

^{*2} LSI Medience Corporation

^{*3} Japan Tobacco, Inc.

^{*4} Shin Nippon Biomedical Laboratories Ltd

^{*5} Towa Pharmaceutical Co. Limited

^{*6} Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.

^{*7} Takeda Pharmaceutical Company, Limited

^{*8} Thermo Fisher Scientific K.K.

Sun Y, Nakamura T^{*1}, Ohtsu Y^{*2}, Kakehi M^{*3}, Danno N^{*4}, Shimizu H^{*5}, Tanaka Y, Serelli-Lee V^{*6}, Tanaka S^{*7}, Okayama T^{*8}, Suda Y^{*9}, Moriya Y^{*3}, Hanada T^{*10}, Saito Y. Development and validation of qPCR methods for nucleic acid biomarkers as a drug development tool: points to consider.

Bioanalysis. 2023;15:1069-81. doi:10.4155/bio-2023-0071.

Nucleic acid (NA) biomarkers play critical roles in drug development. However, the global regulatory guidelines for assessing quantification methods specific to NA biomarkers are limited. The validation of analytical methods is crucial for the use of biomarkers in clinical and post-marketing evaluations of drug efficacy and adverse reactions. Given that quantitative polymerase chain reaction (qPCR) and reverse transcription qPCR (RT-qPCR) methods are the gold standards for the quantification of NA biomarkers, the Biomarker Analytical Method Validation Study Group in Japan has discussed considerations and made recommendations for the development and validation of qPCR- and RT-qPCR-based analytical methods for endogenous NA biomarkers as drug development tools. This white paper aims to contribute to the global harmonization of NA biomarker assay validation.

Keywords: Method validation, qPCR, Nucleic acid biomarker

^{*1} Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

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

^{*3} Takeda Pharmaceutical Company, Limited

^{*4} CMIC Pharma Science Co., Ltd.

^{*5} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

^{*6} Eli Lilly Japan K.K.

^{*7} ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*8} Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*9} Nippon Shinyaku Co., Ltd.

^{*10} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

孫雨晨, 斎藤嘉朗: LC-MSを用いた核酸医薬品バイ

オアナリシス法の開発戦略と分析法検証手法.

Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan. 2023;71:62-68.

近年、核酸医薬品のバイオアナリシスには、液体クロマトグラフィー-質量分析計 (LC-MS) 法が利用される機会が増加している。一方で、既存のバイオアナリシス法バリデーションガイドラインでは、核酸医薬品のバイオアナリシスに特化した記述はなく、既存の判定基準値を核酸医薬に適応可能か追加の議論が必要である。そこで本稿では、今後核酸医薬品のバイオアナリシス法の主流となるLC-MS法の開発戦略と検証試験の実施項目や手法について、既存文献の調査結果やわれわれの研究開発経験を踏まえて概説したい

Keywords: 核酸医薬品, バイオアナリシス, LC-MS

Takahashi K^{*1}, Hattori N^{*2}, Yokoyama H^{*3}, Jinno F^{*4}, Ohtsuka H^{*5}, Nakai K^{*1}, Takumi A^{*2}, Shibui Y^{*2}, Yamaguchi K^{*3}, Shimazaki T^{*3}, Tanaka Y, Saito K, Kobayashi A^{*6}, Saito Y. Impact of microsampling on toxicological evaluation in rodent safety studies. *J Appl Toxicol.* 2024;44(1), 118-128.

Recently, animal welfare has been attracting worldwide attention, and implementation of 3Rs (replacement, reduction, and refinement) is prioritized in every way possible in the drug development. Microsampling, in which small amounts of blood are collected, is attracting attention in this context. ICH S3A Q&A focused on microsampling was published in November 2017 to help accelerate the application of microsampling for toxicokinetic assessment. The increased sensitivity of drug measurement apparatuses such as mass spectrometers has made it possible to measure drug concentrations with small amounts of blood samples. In this review, we summarized the reports on toxicological influence of microsampling in rodents (rats and mice) with or without drug administration or recovery period after blood collection and influences that may arise from differences in the blood sampling site or blood sampling volume. We also summarized some perspectives on further implementation of microsampling in toxicology studies. The use of microsampling in regulatory toxicology studies has gradually increased, although at a lower rate than in discovery studies. Since more animals are used in GLP toxicology studies than in discovery studies, the effect of reducing the number of animals by microsampling is expected to be greater in the

toxicology studies. This report aims to promote the application of microsampling to nonclinical studies, as it is beneficial for improving animal welfare and can contribute to the 3Rs.

Keywords: microsampling, nonclinical studies, rodents

^{*1} LSIM Safety Institute Corporation

^{*2} Ajinomoto Co., Inc.

^{*3} Japan Tobacco Inc

^{*4} Axcelead Drug Discovery Partners Inc

^{*5} Seikagaku Corporation

^{*6} International University of Health and Welfare

佐井君江: ISO IDMPの実装に向けた国際的な取り組みと国内導入における課題.

医療情報学 2023;43(Suppl.):399-401.

ISO IDMP is a set of five standards that specify data items and structures for the identification of medicinal products, which are important for international exchange of regulatory and safety information of medicinal products. In recent years, the infrastructure for the implementation of ISO IDMP is being developed mainly in Europe and the United States, and a project is ongoing to establish a global pharmaceutical identifier maintenance framework necessary for international harmonization. The International Conference on Harmonization of Medicinal Products Regulations (ICH) has agreed to use ISO IDMP for drug information in individual case safety reports (ICSR) in accordance with ICH E2B (R3). This paper provides an overview of ISO IDMP and international efforts toward its implementation, and discusses the current issues and how it should be implemented in Japan.

Keywords: ISO IDMP, ICH, pharmacovigilance

宮城悦子^{*1}, 荒川憲昭, 明庭昇平^{*2}, 大竹則久^{*2}: 上皮性卵巣がんの新規血清腫瘍マーカーTFPI2開発と社会実装.

臨床化学 2023;52(4):260.

卵巣がんの診断で最も汎用されている腫瘍マーカーCA125は、子宮内膜症でしばしば陽性となり、明細胞がんでは低値に留まることが多く、術前診断を困難としている。迅速病理診断では上皮性卵巣がんの細分類までの診断は困難であり、臨床のアンメットニーズとして術前明細胞がんの診断精度を高めるツールが必要とされていた。そのような中で、著者らが開発した新たな上皮性卵

巣がんの腫瘍マーカーTFPI2 (tissue factor pathway inhibitor-2) が体外診断薬としての製造販売承認を得たのち、2021年度に保険収載された。本血清腫瘍マーカー開発経緯における基礎研究、規制当局対応、臨床性能試験概要、特許戦略について概説した。

Keywords: バイオマーカー, 卵巣癌, TFPI2

*¹ 横浜市立大学

*² 東ソー株式会社

小島肇夫, 平林容子: 創薬開発に期待されるNew Approach Methodの行政的な受け入れについて。

日薬理学雑誌(*Folia Pharmacol. Jpn.*) 2023;158(3): 269-272.

昨今、創薬開発においても作用機構をもとにした安全性評価の重要性が謳われ、国際機関からもヒト由来細胞や組織を用いた動物実験によらない代替試験法（以下、代替法と記す）を利用した安全性評価の要望が増えている。ただし、動物実験で捉えられる多様な現象を、従来開発されてきたような、ひとつの代替法で網羅できないことは明らかであり、そもそも動物実験データとの比較に留まりヒトの毒性を評価することを想定していない場合もある。そこで、創薬開発にNew Approach Method (NAM) の活用への期待が高まっている。本稿では、NAMの事例として、生殖毒性試験の代替法および人体模倣システム (Microphysiological system: MPS) による安全性評価の行政的な受け入れに関する昨今の状況をまとめた。

Keywords: 代替試験法, 人体模倣システム (MPS), 生殖毒性試験

Strickland J^{*1}, Haugabrooks E^{*2}, Allen D G^{*1}, Balottin L B^{*3}, Hirabayashi Y, Kleinstreuer N C^{*4}, Kojima H, Nishizawa C^{*5}, Prieto P^{*6}, Ratzlaff D E^{*7}, Jeong J^{*8}, Lee J^{*8}, Yang Y^{*9}, Lin P^{*10}, Sullivan K^{*2}, Casey W^{*4}: International regulatory uses of acute systemic toxicity data and integration of new approach methodologies.

Crit Rev Toxicol. 2023;53(7):385-411. doi:10.1080/10408444.2023.2240852.

Chemical regulatory authorities around the world require systemic toxicity data from acute exposures via the oral, dermal, and inhalation routes for human health risk assessment. To identify opportunities for regulatory uses of non-animal replacements for these tests, we reviewed acute systemic toxicity testing requirements for jurisdictions that participate in the

International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM): Brazil, Canada, China, the European Union, Japan, South Korea, Taiwan, and the USA. The chemical sectors included in our review of each jurisdiction were cosmetics, consumer products, industrial chemicals, pharmaceuticals, medical devices, and pesticides. We found acute systemic toxicity data were most often required for hazard assessment, classification, and labeling, and to a lesser extent quantitative risk assessment. Where animal methods were required, animal reduction methods were typically recommended. For many jurisdictions and chemical sectors, non-animal alternatives are not accepted, but several jurisdictions provide guidance to support the use of test waivers to reduce animal use for specific applications. An understanding of international regulatory requirements for acute systemic toxicity testing will inform ICATM's strategy for the development, acceptance, and implementation of non-animal alternatives to assess the health hazards and risks associated with acute toxicity.

Keywords: animal alternatives, hazard classification and risk assessment, lethality testing

*¹ Inotiv, Inc., USA

*² Physicians Committee for Responsible Medicine, USA

*³ National Institute of Metrology, Quality and Technology, Brazil

*⁴ National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)

*⁵ Brazilian Health Regulatory Agency

*⁶ European Commission, Joint Research Centre (JRC)

*⁷ Health Canada

*⁸ National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, South Korea

*⁹ Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, China

*¹⁰ National Health Research Institutes, Taiwan

五十嵐智女, 西村拓也, 北嶋聡: 細胞培養食品に係る開発や諸外国の衛生規制に関する最近の動向。
食品衛生研究 2023;73:17-32.

これまでに食経験のない、細胞培養食品（いわゆる培養肉）の安全性確保を目的とした、国内外における開発動向・規制動向・潜在的なハザード因子に関する包括的な調査研究の成果について解説した。

Keywords：細胞培養食品，潜在的なハザード因子

大久保佑亮，福田淳二*：生細胞ルシフェラーゼアッセイを用いたFGFシグナルかく乱作用解析による発生毒性評価

生化学 2023;95(2):1-6.

発生毒性試験の動物実験代替法についてのミニレビューである。一般的な動物試験代替法に加え、我々が開発した生細胞ルシフェラーゼアッセイを用いたFGFシグナルかく乱作用解析による発生毒性評価法についても言及した。

Keywords：発生毒性試験法，動物試験代替法

* 横浜国立大学

西村拓也：ICH-S11ガイドラインのWoEアプローチにおける考慮事項。

Pharm Tech Japan 2024;40(3):103-105.

令和3年3月30日に通知化された「S11 Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Pediatric Medicines」(ICH S11)において小児医薬品開発を推進するための非臨床安全性評価の推奨事項が示された。本解説においては小児開発における幼若動物試験の要否決定のためのWeight of Evidenceアプローチに関する考慮事項について解説した。

Keywords：ICH-S11，Weight of evidence，幼若動物試験

西村拓也，西村次平*，伊藤かな子*，高橋祐次：医薬品開発における非臨床安全性評価の変遷。

日本獣医史学雑誌 2024;61:41-58.

医薬品開発においては、科学的に適切かつ質の高い毒性試験の実施が求められており、様々なガイドラインや基準が制定されてきた。本稿では、本邦での医薬品開発における非臨床安全性評価の変遷とその関連ガイドラインが作成された背景について概説した。

Keywords：医薬品開発，非臨床安全性評価，ガイドライン

* (独) 医薬品医療機器総合機構

横田理：小動物用コンパクトMRIを用いた非侵襲的画像解析の毒性評価への応用—動物からヒトへのトランスレーショナルリサーチを目指して—

中毒研究 2024;37(1):63-39.

医薬品開発における非臨床試験では、組織病理学的解析が精巣毒性を評価する最も強力な評価指標の一つとな

る。しかし、組織学解析は非常に侵襲性が高く、精巣の病理学的変化および解剖学的変化を経時的に評価するためには多くの実験動物が必要となる。本研究では、新規に小動物用磁気共鳴画像法(MRI)を用いた非侵襲的かつ経時的な精巣毒性評価法を開発したので報告する。ブスルファンを投与し雄性不妊モデルマウスを作製、本手法を適用したところ、精巣毒性の検出と病理所見について予見可能なことを示すことに成功した。本装置を用いたMRI撮像については精巣のみならず、他の臓器に対してもすでに確立しており、化学物質の中核・肝臓・腎臓などに対する急性・慢性中毒の検出にも有用と考える。

Keywords：小動物用MRI，中毒，非侵襲的計測

横田理：雄性生殖発生毒性評価の現状と将来

日本毒性学会(毒性学トピックス)(2023.9.13)

医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドラインICH S5 (R3)においては、受胎能及び初期胚発生(FEED)試験においてHE染色を用いた精巣の病理組織学的評価や精子の性状評価、受胎能評価により、次世代影響までを考慮した雄性生殖毒性評価を行うこととされています。一方で、動物実験で精子性状に悪影響を及ぼすため注意喚起されているFDA承認薬235剤を対象に、ヒトでの精子毒性のエビデンスとげっ歯類の精子性状評価と受胎能評価との一致率を調査した研究論文において、その一致率は30%に満たず、現状のげっ歯類の精子性状評価と受胎能評価のみでは、ヒトへの外挿性に課題が残ることも報告されています。げっ歯類の雄受胎能をベースとした雄性生殖発生毒性評価のヒトへの外挿性には少なからず課題があり、精子の供給元である精子幹細胞への感受性、精子形成サイクル、回復性等の動物種差を考慮したより詳細な評価を行う必要があるのではないかと考えられます。今後、動物を用いた非侵襲的試験やin vitro試験による生殖毒性評価及び回復性の評価の基盤が整備され、既存の評価にこれらを組み合わせることにより、これまで以上に迅速かつ高精度に雄性生殖発生毒性評価を行うことが期待されます。

Keywords：生殖発生毒性試験，医薬品，生殖能

齊藤洋克：農薬等の化学物質曝露によって生じる情動認知行動毒性。

Jpn J Clin Toxicol, 2024;37:70-75.

生後発達期の化学物質ばく露による成熟後の脳高次機能への影響を検出するため、実験動物としてマウスを用い、自発運動量、情動行動、学習記憶能、情報処理機能に着目したバッテリー式の行動試験評価系による解析例として、ネオニコチノイド系農薬および有機リン系農薬における神経行動毒性について解説した。

Keywords：農薬，発達神経毒性，行動試験バッテリー

齊藤洋克，北嶋聡：化学物質を発生-発達期に曝露した際の情動認知行動影響検出。

化学物質と環境：化学物質と環境との調和をめざす情報誌, 2024;184:3-6.

発生-発達期は神経シグナルの厳密な制御により神経回路網が形成される重要な時期であるとともに，環境要因の影響を受けやすい時期でもある．発生-発達期のマウスにモデル化学物質を投与し，バッテリー式の行動試験評価系を用いた解析の紹介に加え，特に行動影響検出における諸課題を解決するための実験的取り組みについて解説した．

Keywords：発達神経毒性，情動認知行動影響，行動試験バッテリー

Kawagishi H, Yanagida S, Kanda Y. Drug Development Using Human iPSC-Derived Cardiomyocytes and Future Perspectives. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier, 2024. doi:10.1016/B978-0-323-95488-4.00078-4

The mission of regulatory science is to provide safer and more effective drugs to patients as quickly as possible and to contribute to a healthy and long-lived society. Currently, *in vitro* and *in vivo* evaluation methods for cardiovascular safety are mainly used for pharmaceutical studies. To achieve this mission, new approach and methodologies (NAMs) have been developed to predict adverse events in humans more accurately. In particular, the iPSC-derived differentiated cells are widely used in the drug discovery process from the discovery to the non-clinical settings and are considered to improve the efficacy and toxicity in drug development, ensure the predictivity of clinical outcomes, and accelerate the review process.

Here we discuss the current status of drug development using NAMs, such as human iPSC-derived cardiomyocytes and artificial intelligence (AI)/machine learning (ML). In the future, patient stratification would be expected to improve predictivity using human-relevant models and AI/ML, and to realize clinical trials in a dish.

Keywords: human iPSC-derived cardiomyocytes, regulatory science, safety pharmacology

柳田翔太，川岸裕幸，諫田泰成．抗がん薬の心毒性リ

スク評価と今後の展望．

日本薬理学雑誌. 2024, 159, 83-89. doi:10.1254/fpj.23094.

心毒性は抗がん薬の最も重篤な副作用の一つで，がんサバイバーのQOLを左右する要因となっている．抗がん薬による心毒性は，不整脈，心収縮障害，冠動脈疾患，高血圧症など多岐に渡るが，特に，心収縮障害（左心室駆出率の減少）は心不全につながる重篤な副作用である．従って，抗がん薬による心収縮障害リスクを予測することは非常に重要である．現在，ヒトiPS細胞由来心筋細胞（ヒトiPS心筋）は，ヒト心臓組織におけるイオンチャネルを発現していることから不整脈の発生リスク評価に利用されており，収縮障害や器質的毒性など他の心毒性に対しても実用化が期待される．抗がん薬による心収縮障害は慢性的な投薬によって発生すると考えられることから，我々はヒトiPS心筋の動きをイメージング解析することにより慢性曝露による収縮毒性を評価できる新たな手法を開発した．臨床試験で心不全が発生し開発が中止されたBMS-986094を陽性対照物質として用いて検討した結果，慢性曝露によりヒトiPS心筋の収縮速度や弛緩速度が濃度依存的に減少することを見出した．次に，機能的毒性や器質的毒性を示す抗がん薬であるドキソルビシンを検討したところ，収縮速度や弛緩速度が減少し，細胞障害が認められた．現在，作用点の異なる多数の抗がん薬の心毒性データを解析しており，臨床のリアルワールドデータと比較することにより本評価系の有用性や予測性を検証する予定である．本総説では，イメージングによるヒトiPS心筋の収縮評価法を概説し，抗がん薬の心毒性リスクに関する将来展望について紹介したい．

Keywords：抗がん薬，心毒性，ヒトiPS細胞由来心筋細胞

柳田翔太，諫田泰成．ヒトiPS細胞由来心筋細胞による抗がん薬心毒性リスク予測．

YAKUGAKU ZASSHI 2024, 144, 83-89. doi:10.1248/yakushi.23-00164-3.

Recent advances in cancer therapy have significantly improved the survival rate of patients with cancer. In contrast, anti-cancer drug-induced adverse effects, especially cardiotoxicity, have come to affect patients' prognosis and quality of life. Therefore, there is a growing need to understand the anti-cancer drug-induced cardiotoxicity. Human induced pluripotent stem (iPS) cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) have been used to assess drug-induced cardiotoxicity by improving the predictability of clinical

cardiotoxicity and the principles of the 3Rs (replacement, reduction and refinement). To predict the anti-cancer drug-induced cardiotoxicity, we developed a novel method to assess drug-induced proarrhythmia risk using hiPSC-CMs by participating in the international validation. In addition, we established the chronic contractility toxicity assessment by image-based motion analysis. The compound BMS-986094, which was withdrawn from clinical trials, inhibited contractility velocity and relaxation velocity in hiPSC-CMs. Currently, we are trying to investigate the predictability of the contractility assay by comparing the hiPSC-CM data with adverse events reports from real-world database. In this review, we would like to introduce the novel imaging-based contractility method using hiPSC-CMs and future perspectives in anti-cancer drug-induced cardiotoxicity.

Keywords: anti-cancer drug, cardiotoxicity, human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes

中瀬古 (泉) 寛子*, 千葉浩輝*, 佐塚文乃, 後藤愛*, 布井啓雄*, 神林隆一*, 松本明郎*, 武井義則*, 諫田泰成, 内藤篤彦*, 杉山篤*. 二次元ヒトiPS細胞由来心筋細胞シートの収縮運動における陽性階段現象の表出法の確立.

心電図 2023, 43 (1), 5 -18, doi:10.5105/jse.43.5.

ヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞 (ヒトiPS細胞由来心筋細胞) の単純二次元細胞シートを多電極プローブ上に作成し, 電気ペーシング下で電気生理学的指標を連続記録した状態で薬物を曝露すると, 催不整脈リスクおよび抗不整脈作用を検出できる. また同細胞シートの電気刺激位置を工夫すると, 生理的な陽性階段現象, すなわち「正の収縮速度-頻度関係」を表出でき, 薬物による収縮弛緩運動の変化の評価系としても利用可能である. 同細胞シートの収縮速度を十分に引き出すには, プローブに接着した細胞シート中央部が辺縁部へ引き寄せられるという物理的条件を考慮し, 中央付近の最大弛緩領域に電気刺激位置を設定することで, 興奮伝導, 収縮および弛緩運動の開始地点と伝播方向を一致させることが重要である. この発見は心臓再同期療法への応用も期待できる.

Keywords: ヒトiPS細胞由来心筋細胞, 二次元細胞シート, 薬物評価系

Nishikawa A, Nagano K^{*1}, Kojima H, Fukushima S^{*2,3}, Ogawa K: Pathogenesis of chemically induced nasal cavity tumors in rodents: contribution to adverse outcome pathway.

J Toxicol Pathol. 2024;37:11-27. doi: 10.1293/tox.2023-0098.

The pathogenesis of nasal cavity tumors induced in rodents has been critically reviewed. Chemical substances that induce nasal cavity tumors in rats, mice, and hamsters were searched in the National Toxicology Program (NTP), International Agency for Research on Cancer (IARC), and Japan Bioassay Research Center (JBRC) databases, in addition to PubMed. Detailed data such as animal species, administration routes, and histopathological types were extracted for induced nasal cavity tumors. Data on non-neoplastic lesions were also extracted. The relationship between the tumor type and non-neoplastic lesions at equivalent sites was analyzed to evaluate tumor pathogenesis. Genotoxicity data were also analyzed. Squamous cell carcinoma was the most frequent lesion, regardless of the dosing route, and its precursor lesions were squamous metaplasia and/or respiratory epithelial hyperplasia, similar to squamous cell papilloma. The precursor lesions of adenocarcinoma, the second most frequent tumor type, were mainly olfactory epithelial hyperplasia, whereas those of adenoma were respiratory epithelial lesions. These pathways were consistent among species. Our results suggest that the responsible lesions may be commonly linked with chemically-induced cytotoxicity in each tumor type, irrespective of genotoxicity, and that the pathways may largely overlap between genotoxic and non-genotoxic carcinogens. These findings may support the documentation of adverse outcome pathways (AOPs), such as cytotoxicity, leading to nasal cavity tumors and the integrated approaches to testing and assessment (IATA) for non-genotoxic carcinogens.

Keywords: nasal cavity, pathogenesis, tumorigenicity

^{*1} Nagano Toxicologic-Pathology Consulting

^{*2} Association for Promotion of Research on Risk Assessment

^{*3} Japan Bioassay Research Center

* 東邦大学医学部

Cattley RC*, Kromhout H*, Sun M*, Tokar EJ*,

Abdallah MA*, Bauer AK*, Broadwater KR*, Campo L*, Corsini E*, Houck KA*, Ichihara G*, Matsumoto M*, Morais S*, Mráz J*, Nomiyama T*, Ryan K*, Shen H*, Toyoda T, Vähäkangas K*, Yakubovskaya MG*, Yu IJ*, DeBono NL*, de Conti A*, Ghissassi FE*, Madia F*, Mattock H*, Pasqual E*, Suonio E*, Wedekind R*, Benbrahim-Tallaa L*, Schubauer-Berigan MK*: Carcinogenicity of anthracene, 2-bromopropane, butyl methacrylate, and dimethyl hydrogen phosphite.

Lancet Oncol. 2023;24:431-2. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00141-9.

In February–March, 2023, a Working Group of 20 scientists from 10 countries met at the invitation of the International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, France, to finalize their evaluation of the carcinogenicity of four agents: anthracene, 2-bromopropane, butyl methacrylate (BMA), and dimethyl hydrogen phosphite (DMHP).

Keywords: anthracene, 2-bromopropane, carcinogenicity

* IARC Monographs Vol 133 Group

Riboli E*, Beland FA*, Lachenmeier DW*, Marques MM*, Phillips DH*, Schernhammer E*, Afghan A*, Assunção R*, Caderni G*, Corton JC*, Umbuzeiro GA*, de Jong D*, Deschasaux-Tanguy M*, Hodge A*, Ishihara J*, Levy DD*, Mandrioli D*, McCullough ML*, McNaughton SA*, Morita T*, Nugent AP*, Ogawa K, Pandiri AR*, Sergi CM*, Touvier M*, Zhang L*, Benbrahim-Tallaa L*, Chittiboyina S*, Cuomo D*, DeBono NL*, Debras C*, de Conti A*, Ghissassi FE*, Fontvieille E*, Harewood R*, Kaldor J*, Mattock H*, Pasqual E*, Rigutto G*, Simba H*, Suonio E*, Viegas S*, Wedekind R*, Schubauer-Berigan MK*, Madia F*: Carcinogenicity of aspartame, methyleugenol, and isoeugenol.

Lancet Oncol. 2023;24:848-50. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00341-8.

In June, 2023, a Working Group of 25 scientists from 12 countries met at the International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, France, to finalize their evaluation of the carcinogenicity of aspartame, methyleugenol, and isoeugenol. Aspartame was classified as “possibly carcinogenic to humans”

(Group 2B) based on “limited” evidence for cancer in humans. There was also “limited” evidence for cancer in experimental animals and “limited” mechanistic evidence. Methyleugenol was classified as “probably carcinogenic to humans” (Group 2A) based on “sufficient” evidence for cancer in experimental animals and “strong” mechanistic evidence, including studies in humanized mice and supported by mechanistic studies in exposed humans. Isoeugenol was classified as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B) based on “sufficient” evidence for cancer in experimental animals. For both methyleugenol and isoeugenol, the evidence regarding cancer in humans was “inadequate”, as no epidemiological studies were available. These assessments will be published in Volume 134 of the IARC Monographs. Immediately following IARC’s meeting on cancer hazard identification, the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) conducted a risk assessment exercise, including a review of the acceptable daily intake of aspartame.

Keywords: aspartame, isoeugenol, methyleugenol

* IARC Monographs Vol 134 Group

杉山圭一：ゲノム不安定性から見た食品の安全性。
食品加工技術 2023;43:13-20.

生命の設計図となるゲノムへの損傷は、これまでは遺伝毒性として解析が行われてきた。遺伝毒性とは直接的もしくは間接的にDNAが作用を受け、DNAあるいは染色体の構造や量を変化させる事象を指す。遺伝毒性のなかでも特に変異原性は、塩基配列（DNA一次情報）や染色体構造に変化を生じさせ、ゲノムに不可逆な変化を惹起させる事象と定義される。したがって、遺伝毒性はこの変異原性に加えて、DNA損傷・DNA切断・DNA付加体形成など細胞分裂を介して伝達されることが確定されていない事象も含む。一方で近年、ゲノムの健全性を損なう概念として「ゲノム不安定性」が注目されている。ゲノム健全性の破綻はDNA損傷が発症の原因となるがんを誘発することは自明ではあるが、近年の研究からは老化のプロセスにも関与する可能性が指摘されている。そのメカニズムの1つとして前述の遺伝毒性に加えて、DNAの二次情報ともいえるエピゲノム状態の変化があると考えられている。本稿では、ゲノム不安定性の原因の1つとなるエピジェネティック毒性を、食品汚染成分から酵母をプラットフォームとしたFLO assayを用い検出した事例を紹介した。

Keywords: ゲノム不安定性, エピジェネティック変化, FLO assay

清水直登*, 津田雅貴: トポイソメラーゼ阻害剤が引き起こすDNA損傷の新規修復機構.

月刊細胞 2024;56:36-38.

トポイソメラーゼ1 (TOP1) は, DNAの超らせん構造を解消する酵素であり, DNA複製や転写に必須である. そのTOP1を阻害するカンプトテシン (CPT) は, 抗がん剤であり, TOP1をDNAに捕捉し, 細胞死を誘導するDNA損傷を引き起こす. この作用機序を利用した抗がん剤は, 今日のがん治療に広く用いられている. しかし, その治療効果は, がん細胞によって異なり十分ではない. 筆者らは, CPTが作るDNA損傷の修復に, チロシル-DNAホスホジエステラーゼ2 (TDP2) が大きく貢献していることを明らかにした. これは, TDP2によるDNA修復を阻害する医薬品とCPTを併用することで, 従来の治療法より高い治療効果が得られることを意味する. 本稿では, 筆者らが得た最新の知見をもとに, 新たながん治療法の可能性について説明する.

Keywords: トポイソメラーゼ, カンプトテシン, チロシル-DNAホスホジエステラーゼ

* 広島大学

Tanabe S: Role of eIF2 Signaling in Cancer and its Relationship with Coronavirus.

Adv Clin Med Res. 2024;5(1):73. doi: 10.52793/ACMR.2024.5(1)-73

Several signaling pathways are involved in corona virus infection and cancer. The translation of mRNA is initiated by eukaryotic initiation factor 2 (eIF2). Endoplasmic Reticulum (ER) stress induced by hypoxia in cancer activates signaling pathways involving eIF2. The stress responses of cells play important roles mainly in protecting cells, while the prolonged responses and involvement of microRNAs may cause cell transition. The precise mechanism of eIF2 signaling pathways and involvement of microRNAs to respond to the stresses in cancer is not fully elucidated. In this Editorial, the relationship between eIF2 signaling and corona virus and its role in cancer are focused.

Keywords: coronavirus, eIF2, mRNA

Tanabe S: A Perspective on the Role of Physiological Stresses in Cancer, Diabetes and Cognitive Disease as Environmental Diseases.

Front Mol Biosci. 2023;10:1274221. doi: 10.3389/fmolb.2023.1274221

With rapid industrialization, urbanization, and climate change, the impact of environmental factors on human health is becoming increasingly evident and understanding the complex mechanisms involved is vital from a healthcare perspective. Nevertheless, the relationship between physiological stress resulting from environmental stressors and environmental disease is complex and not well understood. Chronic exposure to environmental stressors, such as air and water contaminants, pesticides, and toxic metals, has been recognized as a potent elicitor of physiological responses ranging from systemic inflammation to immune system dysregulation causing or progressing environmental diseases. Conversely, physiological stress can exacerbate susceptibility to environmental diseases. Stress-induced alterations in immune function and hormonal balance may impair the ability to detoxify harmful substances and combat pathogens. Additionally, prolonged stress can impact lifestyle choices, leading to harmful behaviors. Understanding the link between physiological stress and environmental disease requires a systematic, multidisciplinary approach. Addressing this complex relationship necessitates the establishment of a global research network. This perspective discusses the intricate interplay between physiological stress and environmental disease, focusing on common environmental diseases, cancer, diabetes, and cognitive degeneration. Furthermore, we highlight the intricate and reciprocal nature of the connection between physiological stress and these environmental diseases giving a perspective on the current state of knowledge as well as identifying where further information is necessary. Recognizing the role of physiological stress in environmental health outcomes will aid in the development of comprehensive strategies to safeguard public health and promote ecological balance.

Keywords: environmental disease, environmental stressors, reactive oxygen species

Esterhuizen M^{*1}, Park C-B^{*2}, Kim YJ^{*3}, Kim T-Y^{*4}, Yoon H^{*2}, Andres F^{*5}, Rodriguez-Rodriguez R^{*6,7},

^{*1} University of Helsinki, Lahti, Finland

^{*2} Korea Institute Toxicology (KIT), Jinju, Republic of

Korea

*³ Korean Institute of Science and Technology Europe (KIST Europe), Saarbrücken, Germany

*⁴ Gwangju Institute of Science and Technology (GIST), Gwangju, Republic of Korea

*⁵ National Institute of Informatics

*⁶ Universitat Internacional de Catalunya (UIC Barcelona), Barcelona, Spain

*⁷ Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Beevers C^{*1}, Uno Y^{*2}, Meurer K^{*3}, Hamada S^{*4}, Hashimoto K^{*5}, Kirkland D^{*6}, LeBaron MJ^{*7}, Le Curieux F^{*8}, Le Hegarat L^{*9}, Martus HJ^{*10}, Masumura K, Ohyama W^{*11}, Roberts DJ^{*12}, Vasquez M^{*13}, Whitwell J^{*14}, Witt KL^{*15}. In Vivo Genotoxicity Testing Strategies: Report from the 8th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT).

Environ Mol Mutagen. 2023 (early view) doi: 10.1002/em.22578.

The *in vivo* working group (WG) considered three topics: acceptable maximum doses for negative erythrocyte micronucleus (MN) tests; validation status of MN assays in non-haematopoietic tissues; nuisance factors in the comet assay. The WG reached agreement on many issues, including: Negative erythrocyte MN studies should be acceptable if dosing is conducted to OECD test guideline (TG) 474 recommendations and if sufficient bone marrow exposure is demonstrated; consensus on the evidence required to demonstrate "sufficient" exposure was not reached. The liver MN test using six-week-old rats is sufficiently validated to develop an OECD TG, but the impact of animal age warrants additional study. Ki-67 is a reliable marker for cellular proliferation in hepatocytes. The gastrointestinal tract MN test is useful for detecting poorly absorbed or rapidly degraded aneugens, and for genotoxic metabolites formed in the colon. Although current validation data are insufficient to support development of an OECD TG, the methodologies are sufficient to consider as an appendix to OECD TG474. Comparison of comet assay results to laboratory historical control data (HCD) should not be used in data evaluation, unless the HCD distribution is demonstrated to be stable and the predominant source of HCD variation is due to animal, not study, factors. No universally acceptable negative control limit for any tissue was identified.

Methodological differences in comet studies can result in variable data interpretations; more data are required before best practice recommendations can be made. Hedgehogs alone are unreliable indicators of cytotoxicity and additional investigations into cytotoxicity markers are required.

Keywords: comet assay, GI tract micronucleus, liver micronucleus

*¹ Corteva Agriscience

*² LSI Medience Co.

*³ BASF SE.

*⁴ BoZo Research Center Inc.

*⁵ Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁶ Kirkland Consulting

*⁷ The Dow Chemical Company

*⁸ European Chemicals Agency

*⁹ ANSES, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety

*¹⁰ Novartis Institutes for BioMedical Research

*¹¹ Yakult Honsha Co., Ltd.

*¹² Charles River Labs.

*¹³ Helix3 Inc.

*¹⁴ Labcorp Drug Development

*¹⁵ National Institute of Environmental Health Sciences

Tanabe S, Beaton D^{*1}, Chauhan V^{*2}, Choi I^{*3}, Choi J^{*4}, Clerbaux L-A^{*5}, Coppola L^{*6}, Dumont A^{*7}, Esterhuizen M^{*8}, Filipovska J^{*9}, FitzGerald R^{*10}, Fritsche E^{*11, 12, 13}, Garcia-Reyero N^{*14}, Goralczyk A^{*15}, Huliganga E^{*16}, Kim Y-J^{*3}, Klose J^{*12}, La Rocca C^{*6}, Landesmann B^{*5}, Mally A^{*17}, Murugadoss S^{*18}, Omeragic E^{*19}, Ouédraogo G^{*20}, Pereira J^{*15}, Sadi B^{*2}, Schaffert A^{*21}, Song Y^{*22}, Sovadinova I^{*23}, Stöger T^{*24}, Tollefsen KE^{*22, 25, 26}, Wittwehr C^{*5}, Yauk C^{*16}. Report of the 3rd and 4th Mystery of Reactive Oxygen Species Conference.

ALTEx - Alternatives to animal experimentation. 2023;40(4):689-693. doi: 10.14573/altex.2307041

The interconnected function of reactive oxygen species (ROS) in the adverse outcome pathway (AOP) framework is being discussed in an international consortium, the Mystery of ROS (MoR). At the MoR I and II conferences in 2021, the consortium created harmonized key events (KEs) on ROS. Continuing discussions are focused on refining the description of ROS-related KEs in the AOP

framework, terminologies, the mechanistic understanding of ROS production by endogenous and exogenous stimuli, and the stress responses associated with ROS. MoR (III and IV) were held on May 10, 2022, and May 11, 2023, respectively.

Keywords: Adverse Outcome Pathway (AOP), harmonization, reactive oxygen species

- ^{*1} Canadian Nuclear Laboratories, Chalk River, Ontario, Canada
- ^{*2} Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada
- ^{*3} Korea Institute of Science and Technology (KIST) Europe, Saarbrücken, Germany
- ^{*4} German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany
- ^{*5} European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italy
- ^{*6} Center for Gender-specific Medicine, Italian National Institute of Health, Rome, Italy
- ^{*7} European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy
- ^{*8} University of Helsinki, Ecosystems and Environment Research Programme, Faculty of Biological and Environmental Sciences, Lahti, Finland; Helsinki Institute of Sustainability Science (HELSUS), Helsinki, Finland
- ^{*9} Independent, Ohrid, North Macedonia
- ^{*10} Universities of Basel and Geneva, Switzerland
- ^{*11} IUF - Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Duesseldorf, Germany
- ^{*12} DNTOX GmbH, Duesseldorf, Germany
- ^{*13} Heinrich-Heine- University Duesseldorf, Medical Faculty, Duesseldorf, Germany
- ^{*14} Office of the Secretary of Defense, Washington, DC, USA
- ^{*15} Philip Morris International R&D, Philip Morris Products SA, Neuchatel, Switzerland
- ^{*16} University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada
- ^{*17} Department of Toxicology, University of Würzburg, Würzburg, Germany
- ^{*18} Scientific Direction of Chemical and Physical Health Risks, Sciensano, Brussels, Belgium
- ^{*19} University of Sarajevo-Faculty of Pharmacy, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
- ^{*20} L'Oréal Research & Innovation, France
- ^{*21} Medical University Innsbruck, Austria
- ^{*22} Norwegian Institute for Water Research (NIVA),

Oslo, Norway

- ^{*23} RECETOX, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic
- ^{*24} Institute of Lung Health and Immunity, Helmholtz Center Munich, German Research Center for Environmental Health (GmbH), Comprehensive Pneumology Center Munich, Member of the German Center of Lung Research (DZL), Munich, Germany
- ^{*25} Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Ås, Norway
- ^{*26} Centre for Environmental Radioactivity, Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Ås, Norway

田邊思帆里：がん細胞及びRNAウイルス感染分子ネットワーク制御機構の解明について。

細胞 2023;55(12):32-34

胃がんにはびまん型及び腸型等のサブタイプが知られている。びまん型胃がんは、抗がん剤耐性を有し転移や再発等に至るなど、腸型胃がんと比較して悪性度が高いことが知られている。びまん型胃がんの悪性化にはがん幹細胞や上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT) が関与していることが知られており、抗がん剤耐性や治療薬ターゲット、治療薬安全性に関する知見を得る上では、その分子ネットワークを解析する必要がある。びまん型胃がんと腸型胃がんのネットワークを解析したところ、RNAウイルス感染に関する制御ネットワークが得られたことから、RNAウイルス感染関連分子及びがん関連分子等について、Ingenuity Pathway Analysis等のネットワークパスイ解析ツールを用いて解析し、分子ネットワーク制御機構を解明した。RNAウイルス感染メカニズム並びにがん幹細胞及びEMT関連分子に関する分子ネットワーク図等のデータを基に、人工知能AIツール等を用いて分子ネットワーク活性化状態を予測する。

Keywords: cancer cell, epithelial-mesenchymal transition (EMT), molecular network pathway

Tanabe S: A Role of SPINK1 in Cancer.

Adv Clin Med Res. 2023;4(2):53. doi: 10.52793/ACMR.2023.4(2)-53

Serine peptidase inhibitor Kazal type (SPINK) is a family of serine protease inhibitors. SPINK1 is a trypsin inhibitor, which is secreted from pancreatic acinar cells into pancreatic juice, whereas SPINK2 acts as trypsin and acrosin inhibitor in the genital tract and is localized in the spermatozoa. SPINK1 is associated

with inflammation and pathogenesis and play an important role in SPINK1 cancer pathway. In this Editorial, the roles of SPINK1 in cancer pathway is focused.

Keywords: cancer, pathway, SPINK1

山田隆志, 丸山 (薦田) 多恵子: 化学物質のヒト健康影響評価に資するリードアクロス -行政リスク評価への適用を目指して-

CICSJ Bulletin. 2023;41(1):6-10. doi: 10.11546/cicsj.41.6

毒性データが不足する評価対象物質に対して, 類似の化学物質の既存のデータに基づいてデータギャップの補完を行う方法であるリードアクロスについて, 化学物質のヒト健康リスク評価への導入に対する期待, 化学物質管理法規制での受け入れの実際, 行政受け入れ促進へ向けた近年の研究動向と今後の課題を取りまとめた.

Keywords: リードアクロス, ヒト健康リスク評価, 行政受け入れ

山田隆志, 丸山 (薦田) 多恵子, 広瀬明彦*: 医薬品の生態毒性評価を支援するデータベースと*in silico*予測手法.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌 2023;54(6):525-531. doi: 10.51018/pmdrs.54.6_525

欧米では2000年代に新規の医薬品の環境リスク評価に関するガイドラインやガイダンスが発出され, 新薬申請時に生態毒性評価データを提出することが義務づけられるようになった. また, 我が国では2016年に自主的ガイドラインがまとめられるなど, 医薬品の生態リスク評価の促進が求められている. 本稿では, AMED医薬品等規制調和・評価研究事業において開発した医薬品の生態毒性試験データベースを紹介するとともに, 生態毒性を予測する*in silico*手法 (QSARおよびリードアクロス) の概要と主要なツールを紹介した. さらに, 予測結果の信頼性評価法および予測手法を取り入れた医薬品の生態毒性評価のための統合的ワークフローを示した.

Keywords: 毒性データベース, QSAR, リードアクロス

* (一財) 化学物質評価研究機構

足利太可雄: 化粧品・医薬部外品の安全性評価代替法の現状と将来.

フレグランスジャーナル 2023;7:10-15.

化粧品・医薬部外品の非動物性安全性評価法の現状と今後について, 個人的な見解も含めて解説する. さらに著者が長年取り組んできた代替法による皮膚感作性リスク評価法の開発についても紹介する. また, 筆者が携わっている動物を用いない全身毒性評価手法の開発を目的とした次世代リスク評価 (NGRA) に関する研究とその他の代替手法の開発状況を紹介する. 化粧品や医薬部外品の動物実験に依存しない安全性評価手法の開発は, 化粧品開発に携わる者全員が直面する切実な課題であり, 関係者の協力が不可欠である.

Keywords: 動物実験代替法, 化粧品, 医薬部外品

相場節也*, 足利太可雄: 世界初! 日本におけるOECD免疫毒性テストガイドラインの開発について.

ImmunoTox Letter. 2023;28(2) (通巻56号):14-18.

2023年に, 相場節也東北大学名誉教授らが開発したIL-2 Luc assayがOECDテストガイドライン444Aとして承認された. これは*in vitro*試験であり, かつOECDテストガイドラインとして免疫毒性を評価する初めての試験法である. また, 日本免疫毒性学会が開発し, OECDに承認されていたAOP154が本試験法成立の理論的根拠となっており, 一連の成果は日本における免疫毒性研究のレベルの高さを裏付けていると考える.

Keywords: 免疫毒性, IL-2, OECDテストガイドライン

* 東北大学医学部

大野彰子: ナノマテリアルの概要.

ファルマシア 2023;59(7):629-633. doi: 10.14894/faruawpsj.59.7_629

ナノマテリアルの物理化学的特性を利活用した消費者に身近な食品や化粧品から, 医薬品や工業的な応用など幅広い用途への実例を挙げて紹介し, 安全性への取組み (リスク評価) について概説した.

Keywords: ナノマテリアル, バイオメディカル, リスク評価