

斎藤嘉朗：医薬品における薬剤反応性の民族差評価。
PHARM TECH JAPAN. 2024;40(5):852-853.

医薬品における薬剤反応性の民族差評価に関し、主としてゲノム情報を対象にガイドラインへの落とし込みについて、レギュラトリーサイエンスの視点から解説した。

Keywords：医薬品，薬剤反応性，民族差

斎藤嘉朗：バンコマイシンTDMガイドラインの改訂。
PHARM TECH JAPAN. 2024;40(10):1872-1873.

バンコマイシンのTherapeutic Drug Monitoring (TDM) のガイドラインに関し、最新のエビデンスに基づきAUC値を用いた評価に関する検討と、それに基づく2022年のガイドライン改訂を、レギュラトリーサイエンスの視点から解説した。

Keywords：バンコマイシン，TDM

佐藤陽治：レギュラトリーサイエンスは開発を加速させる。

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(7):1123-1124.

国立医薬品食品衛生研究所（国衛研）薬品部では低分子医薬品を中心に安全性や品質確保に関する研究を行い、高度化した医薬品に対応した品質評価やそのための新技術の開発に取り組んでいる。具体的には、微量不純物の分析法や高機能製剤の評価、連続生産技術の開発などを進めており、また、「ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会」を通じ、国民や薬剤師への情報発信を強化し、信頼性向上を目指している。さらに、ジェネリック医薬品や小児用医薬品の供給問題に対しては、効率的・低コストの生産に役立つ連続生産技術やPATの研究開発も進めている。日本薬局方の国際調和に向けては、科学的エビデンスを基に基準改正を検討し、業界との連携を図りながら準備を進めている。国衛研薬品部では、医薬品の品質確保・保証におけるレギュラトリーサイエンス（RS）の重要性、健康・医療に関する社会課題解決と科学的探究を融合したRS研究の魅力の発信も試みている。

Keywords：レギュラトリーサイエンス，ジェネリック医薬品，日本薬局方

Terai S^{*1}, Ezoe S^{*2}, Mano K^{*3}, Matsuzaki Y^{*4}, Sato Y, Yamahara K^{*5}, Okano H^{*6}: Recommendations for the safe implementation of intravenous administration of mesenchymal stromal cells.

Regenerative Therapy. 2025;29:171-176. doi: 10.1016/j.reth.2025.01.024.

Mesenchymal stromal cells (MSCs) are immunosuppressive, inflammation-reducing, and fibrosis-modifying cells that are currently being used for a variety of diseases. In this context, the transvenous administration of MSCs must be performed correctly under controlled standards. To support clinical practitioners, the Japanese Society for Regenerative Medicine (JSRM) formed Mesenchymal Stromal Cells Infusion Working Group and developed a proposal on the management standards that should be followed by medical practitioners in the implementation of regenerative medicine regarding the transvenous administration of MSCs. This review provides a comprehensive framework for the appropriate explanation of intravenous MSC administration to patients, including detailed discussions on the associated risks, protocols for addressing potential complications during administration, and strategies for ensuring patient safety. Particular emphasis is placed on the precautions and preparations necessary to mitigate the risk of fat embolism during MSC administration. The review outlines methods for patient monitoring to prevent such adverse events, protocols for responding effectively if a fat embolism occurs, and best practices for the handling of mesenchymal stem cells to minimize the likelihood of complications. Additionally, it includes recommendations for post-administration patient observation to enhance safety and efficacy. This review further incorporates a detailed checklist aimed at facilitating safe and effective MSC administration. It emphasizes the need for implementers to exercise the highest standards of care throughout the process. By addressing key practical and safety concerns, this review aims to serve as a valuable resource for ensuring the secure and reliable application of MSC therapies in clinical practice. We hope that this paper will lead to the safe transvenous administration of mesenchymal stromal cells and that these recommendations will serve as a platform for the implementation of regenerative medicine in the future.

Keywords: mesenchymal stromal cells, stem cell therapy, safety

^{*1} Niigata University

^{*2} Osaka University

*³ The Japanese Society for Regenerative Medicine (JSRM)

*⁴ Shimane University

*⁵ Hyogo Medical University

*⁶ Keio University

佐藤陽治：再生医療等製品に係る条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画策定に関連する二つのガイダンス文書について。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;55(5):369-371. doi: 10.51018/pmdrs.55.5.369

再生医療等製品の「条件及び期限付製造販売承認制度」は、予見可能性の低さが課題であった。これを受け、厚生労働省は2024年3月に「MSC評価指標」と「ガイダンス」を発出した。「条件及び期限付製造販売承認制度」は、製品の不均一性を前提に、条件と期限を付して製造販売を承認するものであり、本制度では承認後も、通常の承認審査に向けた有効性・安全性評価計画の提示が求められる。しかし、これまで承認された4品目では判断がケースバイケースで、開発の予見可能性向上が求められていた。「MSC評価指標」は、特に間葉系幹細胞(MSC)を原料とする製品に焦点を当て、製造販売後評価計画における症例数や評価項目などの留意点を示している。「ガイダンス」はこれを補足し、再生医療等製品全般に適用される考え方や、効能・効果の推定に関する具体例を提示するものである。これらの文書により、開発者と規制当局間の認識共有が進み、条件及び期限付承認に関する議論の円滑化と、より合理的な製造販売後評価計画の策定が期待される。

Keywords：再生医療等製品、条件及び期限付き製造販売承認、製造販売後調査

Madrid M^{*1}, Lakshmipathy U^{*2}, Zhang X^{*3}, Bharti K^{*4}, Wall DM^{*5, 6, 7}, Sato Y, Muschler G^{*8}, Ting A^{*9}, Smith N^{*6}, Deguchi S^{*10}, Kawamata S^{*11, 12}, Moore JC^{*13}, Makovoz B^{*1}, Sullivan S^{*14, 15}, Falco V^{*15}, Al-Riyami, AZ^{*16}: Considerations for the development of iPSC-derived cell therapies: A review of key challenges by the JSRM-ISCT iPSC Committee. *Cytotherapy*. 2024;26:1382-1399. doi: 10.1016/j.jcyt.2024.05.022.

Since their first production in 2007, human induced pluripotent stem cells (iPSCs) have provided a novel platform for the development of various cell therapies targeting a spectrum of diseases, ranging from rare genetic eye disorders to cancer treatment. However, several challenges must be tackled for iPSC-based cell

therapy to enter the market and achieve broader global adoption. This white paper, authored by the Japanese Society for Regenerative Medicine (JSRM) - International Society for Cell Therapy (ISCT) iPSC Committee delves into the hurdles encountered in the pursuit of safe and economically viable iPSC-based therapies, particularly from the standpoint of the cell therapy industry. It discusses differences in global guidelines and regulatory frameworks, outlines a series of quality control tests required to ensure the safety of the cell therapy, and provides details and important considerations around cost of goods (COGs), including the impact of automated advanced manufacturing.

Keywords: regenerative medicine, iPSC-derived cell therapies, the cost of goods (COGs)

*¹ Cellino Biotech

*² Thermo Fisher Scientific

*³ Aspen Neuroscience Inc.

*⁴ National Eye Institute of the National Institutes of Health

*⁵ Peter MacCallum Cancer Centre

*⁶ Cell Therapies Pty Ltd

*⁷ University of Melbourne

*⁸ Cleveland Clinic

*⁹ BRL C> consulting, LLC.

*¹⁰ CIRA Foundation

*¹¹ Cyto-Facto Inc.

*¹² Kobe University

*¹³ Sampled

*¹⁴ iPSirius

*¹⁵ Lindville Bio

*¹⁶ Sultan Qaboos University Hospital

Clarke B^{*1}, Kim M^{*1}, Sato Y, Alai-Safar M^{*2}, Sasai M^{*3}, Yoo J^{*4}, Kamiyama Y^{*5}, Chase CG^{*1}, Atouf F^{*1}: Global perspectives for cellular and gene therapy development and regulatory expectations: a conference report from the 2023 NIFDS-PMDA-USP Workshop for Advanced Therapies. *Cell & Gene Therapy Insights*. 2024;10(6):916-922. doi: 10.18609/cgti.2024.102

The 2023 NIFDS-PMDA-USP Workshop for Advanced Therapies, held in Seoul, South Korea, brought together global regulators, industry representatives, and United States Pharmacopeia to discuss the development and regulatory expectations

of cellular and gene therapies. These therapies are transforming regenerative medicine and the treatment of cancer and hereditary disorders, necessitating adaptable and flexible regulatory frameworks. The workshop emphasized the importance of inter-agency consensus to accelerate market access for advanced therapies, highlighting challenges and solutions in product quality management, regulatory science, and drug approval processes. To foster scientific advancements and guide the creation of unified regulatory standards, organizers selected topics such as CAR-T therapy, advanced 3D bioprinting, and iPSC-derived cardiomyocyte patches. These sessions focused on quality control strategies, manufacturing comparability, and pre-clinical safety studies. The event underscored the need for ongoing dialogue and collaboration to ensure the safe and effective delivery of these innovative treatments globally.

Keywords: advanced therapies, regulatory frameworks, cellular and gene therapies

*¹ United States Pharmacopeia

*² Kite, a Gilead Company

*³ Osaka University

*⁴ Organoid Sciences, Ltd.

*⁵ Astellas Pharma Inc.

吉田寛幸：医薬品の品質を規定する物理的・化学的特性の管理と設定－球形吸着炭製剤を例に－。

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(5):849-851.

球形吸着炭製剤を例に、医薬品の製剤特性に係る物理化学的試験法の設定と管理の重要性について論じた。球形吸着炭は慢性腎不全患者における尿毒症毒素の吸着を目的とし、消化管内で作用するが、一般的な溶出試験や血中濃度測定が適用できず、品質評価が難しい剤形とされる。後発品において吸着能に差異が報告され、先発品との同等性が懸念されたことを受け、厚生労働省のジェネリック医薬品品質情報検討会により被吸着物質、混合条件、規格値などを含む統一的な吸着試験法が検討・設定された。また、試験法の変更や製法改良により、吸着能の改善が確認され、品質担保への寄与が示された。本事例は、特殊な製剤における試験法整備の必要性和、物理化学的特性に基づく科学的品質管理の意義を明確に示すものであり、日本薬局方の規格設定にも通じる考え方として位置づけられる。

Keywords：球形吸着炭，物理化学的特性，品質管理

伊豆津健一^{*}，間宮弘晃^{*}，吉田寛幸：QbDによる医薬品製造管理の変化と品質関連の供給障害の長期化。
レギュラトリーサイエンス学会誌. 2024;14(3):341-350.
doi:10.14982/rsmp.14.341.

医療用医薬品の供給障害が長期化するなかで、後発医薬品の大規模な製造管理と品質問題による供給停止や販売中止は、その主要な原因となっている。本稿ではGMP違反の典型とされる承認書の記載と異なる方法による製造や、供給再開を困難とした品質課題について、その原因を2000年以降に世界規模で進んだQuality by Design (QbD) コンセプトに基づく開発と製造管理の根本的な変化との関係から解説した。後発医薬品の使用促進策のもとで製品の開発競争が激化する中で、実生産を軽視した開発手法や既承認製剤での組織的な改善対応の遅れが、拡充されたGMPに対する違反と、規定遵守だけでは供給再開が困難な品質課題を招いた。医薬品の安定供給確保のため、製品ライフサイクルを十分考慮した工程設計と、合理的な変更を可能とするシステム構築が重要となる。

Keywords: generic drugs, quality by design (QbD), drug shortage

* International University of Health and Welfare.

吉田寛幸：医薬品の品質確保に向けた取り組み。

ファルマシア. 2024;60(10):921-925. Doi:10.14894/faruawpsj.60.10_921.

2020年12月に発生した抗真菌薬製剤への睡眠導入剤の混入を契機に、多くの医薬品製造業者等で承認書と異なる方法による製造や試験実施が判明し、業務停止や業務改善命令が出されるに至っている。薬機法では、「医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保」を国の責務として明記しており、現在、製造販売業者や国、都道府県による対応が進められている。本稿では、医薬品の品質について概説し、品質確保に向け国が行っている取り組みを紹介した。

Keywords：品質確保，市場流通品，日本薬局方

石本隼人^{*1}，加納学^{*2}，小出達夫，下野龍太郎^{*3}，杉山弘和^{*4}，高垣恵介^{*5}，高山一成^{*6}，谷村信爾^{*7}，中山幸治^{*8}，水丸智絵^{*6}，村上慶行^{*7}，吉武孝^{*8}，竹内洋文^{*9}，鈴木康弘^{*10}，松田嘉弘^{*6}：「医薬品固形製剤の連続生産における多変量統計のプロセス管理の活用事例CTDモックアップ」文書。

日本PDA学術誌 GMPとバリデーション. 2024;26:30-52. doi: 10.11347/pda.26.30

The Japan Agency for Medical Research and

Development (AMED)'s initiative for regulatory harmonization and evaluation has conducted collaborative research projects spanning industry, government, and academia. This initiative focuses on "Research for the quality and process control for pharmaceutical continuous manufacturing." A notable project under this initiative has investigated "A feasibility research for Multivariate Statistical Process Control (MSPC) in continuous manufacturing of solid dosage formulation" since 2021. To ensure "State of Control" in continuous manufacturing, one approach is to continuously monitor and control Critical Quality Attributes (CQA) and/or Critical Material Attributes (CMA) using Process Analytical Technology (PAT) such as near-infrared spectroscopy. However, challenges, including low API content and technical hurdles in high-frequency real-time monitoring, sometimes make PAT-based control impractical. This study has examined the feasibility of MSPC, which enables simultaneous monitoring of multiple factors of the manufacturing process, as an alternative tool for anomaly detection within the control strategy for continuous manufacturing. The investigation has identified both technical and regulatory challenges. To clarify the way for strategic integration of MSPC into control strategy and description in CTD, the research team developed "CTD mock-up document of the case study for the implementation of the Multivariate Statistical Process Control (MSPC) in the continuous manufacturing process for oral solid dosage form." The control strategy presented in this mock-up document is just one example, and it should be noted that other approaches are also feasible.

Keywords: continuous manufacturing, CTD mock-up, MSPC

*¹ エーザイ株式会社

*² 京都大学

*³ ヤンセンファーマ株式会社

*⁴ 東京大学

*⁵ 塩野義製薬株式会社

*⁶ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

*⁷ 協和キリン株式会社

*⁸ 東和薬品株式会社

*⁹ 岐阜薬科大学

*¹⁰ 第一三共株式会社

宮崎玉樹：医薬品の物性評価におけるX線CTの活用.
薬剤学. 2024;84:79-84. doi: 10.14843/jpstj.84.79.

創業，特に経口固形製剤を指向しての製剤化には，有効成分の物性評価が不可欠である．X線コンピュータ断層撮影（CT）は，非破壊で製剤内部の構造を可視化できる技術であり，固形医薬品の定量的な特性評価に有用である．本稿では，X線CT装置の種類について概説し，得られる画像例を紹介する．また，製薬分野の物性評価において，タイプの異なるX線CT装置がそれぞれどのように活用できるかについても紹介した．

Keywords: X-ray CT, solid formulation, quantitative analysis

佐々木哲朗*，大塚誠*，坂本知昭：テラヘルツ分光による医薬品評価 テラヘルツレーザ分光スペクトル測定による微量不純物検出.

検査技術. 2024;29(6):1-7.

テラヘルツ分光法の代名詞とも言える測定手法として，テラヘルツ時間領域分光法（Terahertz Time Domain Spectroscopy：THz-TDS）がある．フェムト秒レーザを利用した高速光スイッチングによって生じるテラヘルツ周波数帯の電磁波パルス合成波を光源として利用するこのシステムは，そのレーザの特殊性から学術研究用途でのニーズには耐えるものの，産業機械としての普及・汎用化は難しいと思われる．本稿では，我々が独自に開発した，高周波数精度・分解能を広帯域で実現するテラヘルツレーザ分光測定装置，およびその医薬品評価への適用例として，医薬品中の微量不純物検出について紹介する．

Keywords：テラヘルツ分光法，差周波，微量不純物検出

* 静岡大学

坂本知昭，中尾隆美*，寺下衛作*，鈴木桂次郎*，古川博朗*：EDXRFによるICH-Q3D元素不純物分析（第2報）－米国薬局方USP<735>及び欧州薬局方EP2.2.37の比較と考察－.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;55: 239-50.

The United States Pharmacopeia (USP) and European Pharmacopoeia (EP) general test methods include <735> X-RAY FLUORESCENCE SPECTROMETRY 1) and 2.2.37 X-RAY FLUORESCENCE SPECTROMETRY 2) as X-ray fluorescence analysis methods. However, the Japanese Pharmacopoeia does not list X-ray fluorescence

analysis. Therefore, we performed elemental impurity analysis of ICH-Q3D 3) using an energy-dispersive X-ray fluorescence spectrometer and a limit test method while comparing USP and EP. The samples used were commercially available oral drugs, Irsogladine Maleate Tablets and Famotidine Tablets. Class 1 : Arsenic (As), Mercury (Hg), Lead (Pb), Cadmium (Cd), Class 2A : Vanadium (V), Cobalt (Co), Nickel (Ni), and Class 2B : Palladium (Pd) elements were evaluated. All samples met the compliance criteria, indicating that X-ray fluorescence analysis can be applied to the analysis of elemental impurities in ICH-Q3D. In this context, further improvements in the sensitivity of X-ray fluorescence spectrometers are expected in the future.

Keywords: X-Ray fluorescence spectrometry, EDXR, elemental impurities analysis

* 株式会社島津製作所

阿部康弘：脂質ナノ粒子製剤の特性評価。

Pharm Tech Japan. 2024;40(5):69-72.

新型コロナウイルス感染症に対するmRNAワクチンの実用化を契機として、脂質ナノ粒子 (LNP) は革新的な薬物送達キャリアとして注目を集めている。一方でLNPは、複雑な構造を有する分子集合体であり、温度変化や振動といった外部ストレスの影響を受けやすいことから、従来の低分子医薬品と比較して、より高度な製造技術と厳密な品質管理が求められる。本稿では、mRNAを内包したLNP (mRNA-LNP) 製剤を一例として取り上げ、LNP製剤特有の品質評価法の特性ならびに現時点における技術的課題について整理した。

Keywords：脂質ナノ粒子 (LNP), 品質評価

Takakura Y^{*1}, Hanayama R^{*2}, Akiyoshi K^{*3}, Futaki S^{*4}, Hida K^{*5}, Ichiki T^{*6}, Ishii-Watabe A, Kuroda M^{*7}, Maki K^{*8}, Miura Y^{*9}, Okada Y^{*10}, Seo N^{*11}, Takeuchi T^{*12}, Yamaguchi T^{*13}, Yoshioka Y^{*14}: Quality and Safety Considerations for Therapeutic Products Based on Extracellular Vesicles.

Pharmaceutical Research. 2024;41:1573-1594. DOI: 10.1007/s11095-024-03757-4

Extracellular vesicles (EVs) serve as an intrinsic system for delivering functional molecules within our body, playing significant roles in diverse physiological phenomena and diseases. Both native and engineered EVs are currently the subject of extensive research as

promising therapeutics and drug delivery systems, primarily due to their remarkable attributes, such as targeting capabilities, biocompatibility, and low immunogenicity and mutagenicity. Nevertheless, their clinical application is still a long way off owing to multiple limitations. In this context, the Science Board of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) of Japan has conducted a comprehensive assessment to identify the current issues related to the quality and safety of EV-based therapeutic products. Furthermore, we have presented several examples of the state-of-the-art methodologies employed in EV manufacturing, along with guidelines for critical processes, such as production, purification, characterization, quality evaluation and control, safety assessment, and clinical development and evaluation of EV-based therapeutics. These endeavors aim to facilitate the clinical application of EVs and pave the way for their transformative impact in healthcare.

Keywords: extracellular vesicles, quality, safety

^{*1} Department of Biopharmaceutics and Drug Metabolism, Kyoto University

^{*2} WPI Nano Life Science Institute, Kanazawa University

^{*3} Department of Polymer Chemistry, Kyoto University

^{*4} Institute for Chemical Research, Kyoto University

^{*5} Vascular Biology and Molecular Biology, Hokkaido University

^{*6} Department of Materials Engineering, The University of Tokyo

^{*7} Department of Molecular Pathology, Tokyo Medical University

^{*8} Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

^{*9} Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Fujita Health University

^{*10} Department of Transfusion Medicine and Cell Transplantation, Saitama Medical University Hospi

^{*11} Department of Bioengineering, School of Engineering, The University of Tokyo

^{*12} Life Science Research Institute, Kindai University

^{*13} Kanazawa Institute of Technology

^{*14} Department of Molecular and Cellular Medicine, Tokyo Medical University

Baratta M^{*1}, Jian W^{*2}, Hengel S^{*3}, Kaur S^{*4}, Cunliffe J^{*5}, Boer J^{*6}, Hughes N^{*7}, Kar S^{*8}, Kellie J^{*9}, Kim Y^{*10}, Lassman M^{*11}, Mehl J^{*9}, Morgan L^{*12}, Palandra J^{*1}, Sarvaiya H^{*13}, Zeng J^{*14}, Zheng N^{*14}, Wang J^{*15}, Yuan L^{*16}, Ji A^{*17}, Kochansky C^{*18}, Tao L^{*19}, Huang Y^{*20}, Maes E^{*21}, Barbero L^{*22}, Contrepois K^{*20}, Ferrari L^{*23}, Fu Y^{*24}, Johnson J^{*25}, Jones B^{*15}, Kansal M^{*4}, Lu Y^{*26}, Post N^{*27}, Shen H^{*11}, Xue Y^{*14}, Zhang Y^{*26}, Biswas G^{*26}, Cho S^{*26}, Edmison A^{*28}, Benson K^{*26}, Abberley L^{*9}, Azadeh M^{*29}, Francis J^{*30}, Garofolo F^{*31}, Gupta S^{*32}, Ivanova I^{*28}, Ishii-Watabe A, Karnik S^{*33}, Kassim S^{*26}, Kavetska O^{*34}, Keller S^{*35}, Kossary E^{*36}, Li W^{*24}, McCush F^{*34}, Mendes D^{*37}, Abhari M^{*26}, Scheibner K^{*26}, Sikorski T^{*9}, Staack R^{*38}, Tabler E^{*39}, Tang H^{*9}, Wan K^{*40}, Wang Y^{*26}, Whale E^{*41}, Yang L^{*26}, Zimmer J^{*42}, Bandukwala A^{*26}, Du X^{*26}, Kholmanskikh O^{*43}, Kwadijk-de Gijssel S^{*44}, Wadhwa M^{*41}, Xu J^{*45}, Buoninfante A^{*46}, Cludts I^{*41}, Diebold S^{*41}, Maxfield K^{*26}, Mayer C^{*47}, Vasconcelos J^{*26}, Abhari M^{*26}, Shubow S^{*26}, Tanaka Y, Tounekti O^{*28}, Verthelyi D^{*26}, Wagner L^{*26}: 2023 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: Deuterated Drugs; LNP; Tumor/FFPE Biopsy; Targeted Proteomics; Small Molecule Covalent Inhibitors; Chiral Bioanalysis; Remote Regulatory Assessments; Sample Reconciliation/Chain of Custody (PART 1A - Recommendations on Mass Spectrometry, Chromatography, Sample Preparation Latest Developments, Challenges, and Solutions and BMV/Regulated Bioanalysis PART 1B - Regulatory Agencies' Inputs on Regulated Bioanalysis/BMV, Biomarkers/IVD/CDx/BAV, Immunogenicity, Gene & Cell Therapy and Vaccine).

Bioanalysis. 2024; 16(9): 307-364. DOI: 10.1080/17576180.2024.2347153

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 covers the recommendations on

Mass Spectrometry Assays, Regulated Bioanalysis/BMV (Part 1A) and Regulatory Inputs (Part 1B). Part 2 (Biomarkers, IVD/CDx, LBA and Cell-Based Assays) and Part 3 (Gene Therapy, Cell therapy, Vaccines and Biotherapeutics Immunogenicity) are published in volume 16 of *Bioanalysis*, issues 7 and 8 (2024), respectively.

Keywords: LBA, cell-based assays, immunogenicity

-
- *1 Takeda
 - *2 Johnson & Johnson Innovative Medicine
 - *3 Seattle Genetics
 - *4 Genentech
 - *5 Novartis
 - *6 Incyte
 - *7 Biopharma
 - *8 WRIB
 - *9 GlaxoSmithKline
 - *10 AstraZeneca
 - *11 Merck
 - *12 Moderna
 - *13 Abbvie
 - *14 Bristol-Myers Squibb
 - *15 Crinetics
 - *16 Biogen
 - *17 Chiesi
 - *18 Exelixis
 - *19 Sanofi
 - *20 AstraZeneca
 - *21 Abbvie
 - *22 EMD Serono
 - *23 F. Hoffmann-La Roche
 - *24 Novartis
 - *25 Pfizer
 - *26 US FDA
 - *27 Ionis
 - *28 Health Canada
 - *29 Ultragenyx
 - *30 Regeneron
 - *31 BRI Frontage
 - *32 Amgen
 - *33 Aliri
 - *34 Pfizer
 - *35 AbbVie
 - *36 WHO
 - *37 Brazil ANVISA
 - *38 Roche Pharma Research & Early Development

*³⁹ PPD Thermo Fisher Scientific

*⁴⁰ Pfizer

*⁴¹ UK MHRA

*⁴² Alturas Analytics

*⁴³ Belgium FAMHP

*⁴⁴ Dutch IGJ

*⁴⁵ US FDA

*⁴⁶ EU EMA

*⁴⁷ Austria AGES

柴田寛子, 石井明子: レギュラトリーサイエンス教材
ポイントシリーズ. 医薬品 バイオ医薬品の品質・安全
性確保.

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(3):106-109.

製品品質に対してリスクマネジメントを活用すること
で, サイエンスとリスクに基づく一貫した意志決定が可
能となるため, 製品ライフサイクルを通じた品質リスク
マネジメントの適用が推奨されている. バイオ医薬品の
品質安全性確保においても品質リスクマネジメントの考
え方が活用されるが, バイオ医薬品に特有の品質特性を
考慮する必要がある. 医薬品の品質・安全性確保の考
え方のうち, バイオ医薬品に特有の要素を挙げ, それぞれ
について概説する.

Keywords: バイオ医薬品, 品質リスクマネジメント,
管理戦略

橋井則貴, 石井明子: レギュラトリーサイエンス教材
ポイントシリーズ. 医薬品 ヘパリン異物混入問題と
日本薬局方改正.

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(7):82-85.

医薬品の品質は, 有効性・安全性確保のために適切に
管理されるべき重要な要素であり, 主として製造工程の
管理と製品の試験により保証される. 日本薬局方 (JP)
は, 医薬品の性状及び品質の適正を図るため, 厚生労働
大臣が定める医薬品の規格基準書であり, 医薬品各条に
は, 我が国で繁用されている医薬品の原薬あるいは製剤
の規格及び試験方法が収載されている. 本稿では, 血液
凝固の防止に繁用されている医薬品であるヘパリンにつ
いて, 異物混入により海外で健康被害が生じた事例とそ
れに対する対応として日米欧で協調して行われた局方改
正について概説し, 医薬品の品質保証における規格及び
試験方法と日本薬局方の重要性について述べる.

Keywords: 意図的混入有害物質, 日本薬局方, 製造工
程管理戦略

多田稔, 青山道彦, 日向昌司, 石井明子: 令和4年度
「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告 フ

ローサイトメトリーを用いた生物薬品の試験法に関す
る研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;55
(4):311-317. DOI: 10.51018/pmdrs.55.4_311

フローサイトメトリーは, 液中に分散させた細胞や粒
子を流路系によって整列させ, 個々の光学的特性を分析
する測定手法であり, 蛍光標識した抗体等を用いて細胞
を染色することにより, 細胞表面や細胞内のタンパク質
発現量に関する情報を単一細胞レベルで取得することが
可能である. 生物薬品の特性解析や規格及び試験方法に
おいては, 目的物質の標的細胞への結合活性の評価や,
細胞応答の評価, 生物活性試験に用いる培養細胞の適格
性評価等に用いられる. 米国薬局方, 並びに, 欧州薬局
方にはそれぞれフローサイトメトリーに関するチャプ
ターが収載されている一方で, 日本薬局方には未収載で
あり, 現在, 第十八改正日本薬局方 (JP18) 第二追補
への新規参考情報の収載に向けた検討が進められてい
る. フローサイトメトリーには様々なアプリケーション
があり, 例えば, 生物活性試験として実施される, 標的
細胞表面の受容体への目的物質の結合を評価する試験
と, 目的物質を添加した標的細胞の細胞応答を評価する
試験とでは, 試験実施時の機器設定の手順や設定すべき
試験成立条件などが異なる. 現在検討中の日本薬局方参
考情報は, フローサイトメトリーの原理や試験実施時の
基本的な留意事項を示すことを目的としており, 個別の
試験方法の記載やシステム適合性・試験成立条件の設定
に関する情報は含まれていない. 本研究では, フローサ
イトメトリーの参考情報を補足する技術的な情報を取り
まとめることを目的とし, フローサイトメトリーを用い
たバイオ医薬品の生物活性試験の具体的な試験方法や試
験成立条件の記載例を提示した.

Keywords: フローサイトメトリー, 日本薬局方, 生物
活性試験

柴田寛子, 木吉真人, 石井明子: バイオ医薬品の安定
性評価に関するレギュレーションー現状と今後の展
望.

ファームテクジャパン. 2025;41:4:23-29.

バイオ医薬品の有効性・安全性を確保する上で, 製品
の有効期間を通じて意図した製品品質が維持されてい
ることは極めて重要である. 製品の安定性は, 開発の際に
設定される目標製品品質プロファイル (QTPP) の要素
に含まれ, 管理戦略構築の目標にもなる. バイオ医薬品
の開発過程では, 意図した安定性が得られるように, 製
造方法や処方用最適化が行われるが, 有効期間を通じた
安定性については, 安定性試験を行って確認する必要が
ある. 本稿では, バイオ医薬品の安定性について, ICH

Q5Cガイドラインの記載に基づく安定性試験の現状、安定性評価の新手法、及びQ5Cガイドライン改訂の動向について紹介し、安定性評価をめぐる現状と今後の課題を考察する。

Keywords: バイオ医薬品, 安定性, ICH Q5C

西村仁孝, 石井明子: エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に必要な特性解析法。

PHRAM STAGE. 2024;24(8):1-5.

エクソソームは細胞間コミュニケーションの担い手として種々の生体イベントに関与しており、その機能を新規医薬品モダリティとして応用する研究が進められている。エクソソームは核酸、タンパク質、脂質から構成される極めて複雑な構造をしており、個々の粒子が異なる粒子径、電荷、組成をもつ不均一な粒子集団である上に、生産時の培養上清からの高度な精製法が確立されていないため、生理活性を有する可溶性タンパク質やエクソソーム以外の細胞外微粒子が精製後も残存する可能性がある。そのため、従来のバイオ医薬品の評価項目に加え、これらの粒子不均一性や共存成分、不純物を適切に評価・管理するための特性解析を実施する必要がある。

本稿ではエクソソーム製剤の品質管理戦略の構築に重要な考え方を既存のガイドラインを踏まえたうえで概説し、品質評価に有用な特性解析法について、各手法の特徴と留意点を紹介する。

Keywords: エクソソーム, 品質管理戦略, 特性解析

Dessy F^{*1}, Sonderegger I^{*2}, Wagner L^{*3}, Buoninfante A^{*4}, Wadhwa M^{*5}, Agnes J^{*6}, Aksyuk A^{*7}, Baclin A^{*1}, Bonhomme M^{*8}, Cloney-Clark S^{*9}, Corsaro B^{*10}, Neto JT^{*11}, Fries L^{*9}, Gagnon L^{*12}, Garofolo F^{*13}, Giardina P^{*14}, Green T^{*8}, Guimera N^{*15}, Harris S^{*16}, Helmy R^{*17}, Huleatt J^{*18}, Ishii-Watabe A, Jaeger R^{*19}, Jani D^{*20}, Janssen S^{*15}, Kierstead L^{*8}, Makar K^{*21}, Marshall JC^{*22}, Mayer C^{*23}, Mendes DN^{*11}, Murphy R^{*24}, Nadarajah S^{*25}, Nolan K^{*17}, Plested J^{*9}, Scully I^{*14}, Solstad T^{*26}, Stoop J^{*15}, Tan C^{*27}, Verch T^{*17}, Wilkins D^{*7}, Xu A^{*28}, Zheng L^{*22}, Zhu M^{*9}: Harmonization of Vaccine Ligand Binding Assays Validation.

Bioanalysis. 2024;16(19-20):1067-1091. DOI: 10.1080/17576180.2024.2411925

The urgency and importance of organizing a global effort to harmonize clinical assay validation specific to the vaccine industry was identified during the drafting of the 2020 White Paper in Bioanalysis due to the lack of clarity and regulatory guidance/guidelines in

vaccine immunoassay validation. Using industry and WRIB vaccine network, a vaccine immunogenicity assay validation working group was assembled consisting of 16 companies. The work on the first white paper started officially in April 2021 focusing on Vaccine LBA Validation (Part 1), and the drafting of Vaccine LBA Development (Part 2) and Vaccine LBA Monitoring & Transfer (Part 3) are presently ongoing and expected to be published shortly after this paper. Moreover, recommendations on Vaccine Cell-Based Assays Validation (ELISpot and Flow cytometry) and Vaccine Molecular Assays Validation (PCR, NGS, NanoString) are also on the WRIB publications agenda and the drafting is planned to start in mid-2024. For too long, vaccine scientists have not had a clear validation guidance for clinical vaccine immunogenicity assays. We hope that this common effort will help close this regulatory gap.

Keywords: vaccine, ligand binding assay, potency

^{*1} GlaxoSmithKline

^{*2} Takeda

^{*3} US FDA

^{*4} EU EMA

^{*5} UK MHRA

^{*6} Inovio Pharmaceuticals

^{*7} AstraZeneca

^{*8} PPD

^{*9} Novavax

^{*10} Ocugen

^{*11} Brazil ANVISA

^{*12} IQVIA Laboratories Vaccines

^{*13} BRI Frontage

^{*14} Pfizer

^{*15} Janssen

^{*16} HilleVax

^{*17} Merck

^{*18} Bill & Melinda Gates Medical Research Institute

^{*19} IQVIA Laboratories Vaccines

^{*20} Takeda

^{*21} Bill & Melinda Gates Foundation

^{*22} Moderna

^{*23} Austria AGES / EU EMA

^{*24} Sanofi

^{*25} WRIB

^{*26} Norway NoMA / EU EMA

^{*27} Pfizer

*28 Inovio Pharmaceuticals

上田廣^{*1}, 松本航輝^{*1}, 三野翔太郎^{*1}, 大田剛^{*1}, 末友裕行^{*2}, 益山純英^{*2}, 宮本浩平^{*3}, 早川禎宏^{*4}, 櫻井真帆^{*5}, 荒木勇樹^{*6}, 桂真治^{*7}, 月原宏志^{*7}, 井川翔太^{*7}, 三原和敏^{*8}, 寺田大樹^{*9}, 湯村恭平^{*9}, 宇崎真里奈^{*10}, 小池樹^{*10}, 岩崎秋子^{*10}, 大澤賢太郎^{*11}, 木下崇司^{*12}, 野田勝紀^{*13}, 栗之丸隆章^{*13}, 柴田耕生^{*13}, 鳥巢哲生^{*14}, 柴田寛子, 内山進^{*14}, 石井明子: バイオ医薬品のCMC研究開発におけるデジタルトランスフォーメーション (DX) の推進および阻害要因に関する考察:【前編】国内の製薬等企業を対象としたアンケート調査の概要.

ファームテクジャパン. 41(1), 73-79(2025)

バイオ医薬品では、微生物や動物細胞などを利用して目的物質の製造を行うため工程内管理が複雑かつ高難度である他、目的物質の構造が複雑なため、品質評価・管理においても複数の高度な技術を組み合わせる必要があり、CMC研究開発が重要となる。このようなバイオ医薬品のCMC開発研究におけるデジタル化の推進は開発の効率化や促進に有効と考えられるが、2022年に行った、DigitizationやDigitalizationに関するアンケート調査では、研究作業の自動化やデータの電子化を進めている企業は主流ではないなど課題が明らかとなった。前回の調査では対象としていなかったDXについても取り組み状況を調査し、質問に回答者の属性や組織風土に関する項目も設けることで、DXの取り組み状況を可視化するとともに、DXの推進及び阻害要因について考察した。さらに前回と同じ調査項目をアンケートに加えることで、2022年からの進展を評価した。前編は作成したアンケート調査の概要について報告する。

Keywords: バイオ医薬品, CMC, DX

*1 塩野義製薬株式会社

*2 協和キリン株式会社

*3 アステラス製薬株式会社

*4 株式会社島津製作所

*5 住友ファーマ株式会社

*6 第一三共株式会社

*7 大鵬薬品工業株式会社

*8 JCRファーマ株式会社

*9 中外製薬株式会社

*10 デンカ株式会社

*11 株式会社日立ハイテク

*12 株式会社堀場製作所

*13 株式会社ユー・メディコ

*14 大阪大学

上田廣^{*1}, 松本航輝^{*1}, 三野翔太郎^{*1}, 大田剛^{*1}, 末友裕行^{*2}, 益山純英^{*2}, 宮本浩平^{*3}, 早川禎宏^{*4}, 櫻井真帆^{*5}, 荒木勇樹^{*6}, 桂真治^{*7}, 月原宏志^{*7}, 井川翔太^{*7}, 三原和敏^{*8}, 寺田大樹^{*9}, 湯村恭平^{*9}, 宇崎真里奈^{*10}, 小池樹^{*10}, 岩崎秋子^{*10}, 大澤賢太郎^{*11}, 木下崇司^{*12}, 野田勝紀^{*13}, 栗之丸隆章^{*13}, 柴田耕生^{*13}, 鳥巢哲生^{*14}, 柴田寛子, 内山進^{*14}, 石井明子: バイオ医薬品のCMC研究開発におけるデジタルトランスフォーメーション (DX) の推進および阻害要因に関する考察:【後編】国内の製薬等企業を対象としたアンケート調査の結果と考察.

ファームテクジャパン. 41(2), 79-89(2025)

バイオ医薬品における複雑な製造工程や品質の管理においてデジタル技術を活用していくことが重要と考えられるが、わが国におけるバイオ医薬品のCMC研究開発のデジタル化の現状及び課題について論じた報告はほとんどない。後編では、2022年に実施したアンケート調査の結果を踏まえ、新たに実施したDXの取り組み状況に関するアンケート調査の結果を考察を報告する。

Keywords: バイオ医薬品, CMC, DX

*1 塩野義製薬株式会社

*2 協和キリン株式会社

*3 アステラス製薬株式会社

*4 株式会社島津製作所

*5 住友ファーマ株式会社

*6 第一三共株式会社

*7 大鵬薬品工業株式会社

*8 JCRファーマ株式会社

*9 中外製薬株式会社

*10 デンカ株式会社

*11 株式会社日立ハイテク

*12 株式会社堀場製作所

*13 株式会社ユー・メディコ

*14 大阪大学

石井明子: これだけは知っておきたいバイオ医薬品
第2回 バイオ医薬品の開発動向.

都薬雑誌. 47(2), 10-14, 2025

バイオ医薬品の開発経緯, バイオ医薬品の特徴, 新しい開発技術, バイオ医薬品の作用機序, バイオ医薬品及びバイオシミラーの一般的名称に関して, 薬剤師業務に必要な内容を中心に, 基礎的事項を概説した.

Keywords: バイオ医薬品, 開発動向, 薬剤師

石井明子, 岸岡康博, 柴田寛子: デジタル技術の進展を踏まえた最近の規制動向とバイオ医薬品の製造・品

質管理における課題。

化学工学. 89(1), 31-35, 2025

近年, AI (人工知能) / ML (機械学習) 等を用いて, 医薬品製造プロセス中の膨大な入力変数と出力変数に関する情報を活用し, 製法の最適化や製造・品質管理を効率化, 高度化する試みに関心が寄せられ, 欧米規制当局からも関連する文書が公表されている。本稿では, 工程パラメータと製品品質の関連が複雑で, デジタル技術の活用による効率化が特に期待されるバイオ医薬品を主な対象として, デジタル技術の進展を踏まえた最近の規制動向と医薬品の製造・品質管理における課題を考察した。

Keywords: デジタル技術, バイオ医薬品, 品質管理

Wojcik J^{*1}, Sikorski T^{*2}, Wang J^{*3}, Huang Y^{*4}, Sugimoto H^{*5}, Baratta M^{*5}, Ciccimaro E^{*6}, Green R^{*7}, Jian W^{*8}, Kar S^{*9}, Kim YJ^{*10}, Lassman M^{*1}, Mohapatra S^{*11}, Qian M^{*5}, Rosenbaum AI^{*12}, Sarvaiya H^{*13}, Tian Y^{*14}, Vainshtein I^{*15}, Yuan L^{*16}, Tao L^{*17}, Ji A^{*18}, Kochansky C^{*19}, Qiu H^{*20}, Maes E^{*21}, Chen LZ^{*22}, Cooley M^{*23}, Dufield D^{*24}, Hyer E^{*25}, Johnson J^{*26}, Li W^{*27}, Liu A^{*28}, Lu Y^{*29}, Meissen J^{*12}, Palandra J^{*5}, Tang X^{*30}, Vigil A^{*20}, Wei W^{*22}, Vinter S^{*31}, Xue Y^{*6}, Yang L^{*29}, Zheng N^{*6}, Benson K^{*29}, McCush F^{*32}, Liang Z^{*33}, Abberley L^{*2}, Andisik M^{*20}, Araya M^{*32}, Cho SJ^{*29}, Colligan L^{*20}, Dasgupta A^{*29}, Dudek M^{*34}, Edmison A^{*35}, Fischer S^{*36}, Folian B^{*29}, Garofolo F^{*37}, Ishii-Watabe A, Ivanova D^{*35}, Gijssels SK^{*38}, Luo L^{*6}, McGuinness M^{*31}, 'Day CO^{*39}, Salehzadeh-Asl R^{*35}, Neto JT^{*40}, Verhaeghe T^{*41}, Wan K^{*42}, Whale E^{*31}, Yan W^{*36}, Yang E^{*2}, Zhang J^{*29}: 2024 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: Three Way-Cross Validation; Urine Clinical Analysis; Automated Methods; Regulatory Queries on Plasma Protein Binding; Automated Biospecimen Management; ELN Migration; Ultra-Sensitivity Mass Spectrometry (Part 1A - Recommendations on Advanced Strategies for Mass Spectrometry Assays, Chromatography, Sample Preparation and BMV/Regulated Bioanalysis Part 1B - Regulatory Agencies' Inputs on Regulated Bioanalysis/BMV). *Bioanalysis*. 2025;17(5):299-337. DOI: 10.1080/17576180.2025.2450194

The 18th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (18th WRIB) took place in San Antonio, TX, USA on May 6-10, 2024.

This 2024 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 1) covers in Part 1A the Recommendations on Mass Spectrometry Assays and Regulated Bioanalysis/BMV and in Part 1B the Regulatory Inputs on these topics. Part 3 (Gene Therapy, Cell therapy, Vaccines and Biotherapeutics Immunogenicity) and Part 2 (Biomarkers/BAV, IVD/CDx, LBA and Cell-Based Assays) are published in volume 17 of *Bioanalysis*, issues 3 and 4 (2025), respectively.

Keywords: vaccine, immunogenicity, bioanalysis

- *1 Merck
- *2 GlaxoSmithKline
- *3 Crinetics
- *4 Revolution Medicines
- *5 Takeda
- *6 Bristol Myers Squibb
- *7 Complement Stevenage
- *8 Johnson & Johnson
- *9 WRIB
- *10 AstraZeneca
- *11 Stoke
- *12 AstraZeneca
- *13 AbbVie
- *14 AbbVie
- *15 Exelixis
- *16 Biogen
- *17 Sanofi
- *18 Chiesi
- *19 Exelixis
- *20 Regeneron
- *21 Abbvie
- *22 Boehringer Ingelheim
- *23 ICON
- *24 KCASBio
- *25 Labcorp
- *26 Pfizer
- *27 Novartis
- *28 Resolian

- *²⁹ US FDA
- *³⁰ Frontage
- *³¹ UK MHRA
- *³² Pfizer
- *³³ Vertex
- *³⁴ Sanofi
- *³⁵ Health Canada
- *³⁶ Genentech
- *³⁷ BRI Frontage
- *³⁸ Dutch IGJ
- *³⁹ Pfizer
- *⁴⁰ Brazil ANVISA
- *⁴¹ Johnson & Johnson
- *⁴² Pfizer

Tounekti O^{*1}, Prior S^{*2}, Wassmer S^{*1}, Xu J^{*3}, Wong A^{*1}, Fang X^{*4}, Sonderegger I^{*5}, Smeraglia J^{*6}, Huleatt J^{*7}, Loo L^{*8}, Beaver C^{*9}, DelCarpini J^{*10}, Dessy F^{*11}, Diebold S^{*2}, Fiscella M^{*12}, Garofolo F^{*13}, Grimaldi C^{*14}, Gupta S^{*15}, Hou V^{*10}, Irwin C^{*1}, Jani D^{*16}, Joseph J^{*1}, Kalina W^{*17}, Kar S^{*18}, Kavita U^{*19}, Lu Y^{*20}, Marshall JC^{*10}, Mayer C^{*21}, Mora J^{*22}, Nolan K^{*23}, Peng K^{*24}, Riccitelli N^{*25}, Scully I^{*17}, Seitzer J^{*26}, Stern M^{*22}, Wadhwa M^{*2}, Xu Y^{*26}, Verthelyi D^{*27}, Sumner G^{*14}, Clements-Egan A^{*28}, Chen C^{*29}, Gorovits B^{*14}, Torri A^{*14}, Baltrukonis D^{*30}, Gunn G^{*31}, Ishii-Watabe A, Kramer D^{*32}, Kubiak RJ^{*33}, Mullins G^{*34}, Pan L^{*9}, Partridge MA^{*14}, Poetzl J^{*35}, Rasamoeliso M^{*36}, Sirtori FR^{*37}, Richards S^{*38}, Saad OM^{*24}, Shao W^{*33}, Song Y^{*24}, Song S^{*9}, Staack RF^{*39}, Wu B^{*40}, Manangeeswaran M^{*27}, Thacker S^{*27}: 2024 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: Evolution of Immunogenicity Assessment beyond ADA/NAb; Regulated Genomic/NGS Assays; Hypersensitivity Reactions; Minimum Noise Reduction; False Positive Range; Modernized Vaccine Approaches; NAb/TAb Correlation (PART 3A - Recommendations on Advanced Strategies for Molecular Assays and Immunogenicity of Gene Therapy, Cell Therapy, Vaccine; Biotherapeutics Immunogenicity Assessment & Clinical Relevance PART 3B - Regulatory Agencies' Input on Immunogenicity/Technologies of Biotherapeutics, Gene, Cell & Vaccine Therapies).

Bioanalysis. 2025;17(3):105-149. DOI: 10.1080/17576180.2024.2439229

The 18th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (18th WRIB) took place in San Antonio, TX, USA on May 6-10, 2024.

This 2024 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 in the Part 3A the recommendations on Gene Therapy, Cell therapy, Vaccines and Biotherapeutics Immunogenicity and in Part 3B the Regulatory Inputs on these topics. Part 1 (Mass Spectrometry Assays and Regulated Bioanalysis/BMV) and Part 2 (Biomarkers/BAV, IVD/CDx, LBA and Cell-Based Assays) are published in volume 17 of Bioanalysis, issues 4 and 5 (2025), respectively.

Keywords: immunogenicity, bioanalysis, regulation

-
- *¹ Health Canada
 - *² UK MHRA
 - *³ US FDA
 - *⁴ AskBio
 - *⁵ Takeda
 - *⁶ AstraZeneca
 - *⁷ Gates Medical Research Institute
 - *⁸ Vertex
 - *⁹ Takeda
 - *¹⁰ Moderna
 - *¹¹ GlaxoSmithKline
 - *¹² REGENXBIO
 - *¹³ BRI Frontage
 - *¹⁴ Regeneron
 - *¹⁵ AbbVie
 - *¹⁶ Takeda
 - *¹⁷ Pfizer
 - *¹⁸ WRIB
 - *¹⁹ Spark
 - *²⁰ Sangamo
 - *²¹ Austria AGES
 - *²² Bristol Myers Squibb
 - *²³ Merck
 - *²⁴ Genentech
 - *²⁵ Navigate

- *²⁶ Intellia
*²⁷ US FDA
*²⁸ Larimar
*²⁹ AstraZeneca
*³⁰ Pfizer
*³¹ GlaxoSmithKline
*³² Sanofi
*³³ AstraZeneca
*³⁴ Eli Lilly
*³⁵ Sandoz
*³⁶ Teva
*³⁷ EMD Serono
*³⁸ Sanofi
*³⁹ Roche
*⁴⁰ Johnson & Johnson

Ito H*, Ito M: Recent trends in ginseng research.
J Nat Med. 2024;78:455-466. doi: 10.1007/s11418-024-01792-4

Ginseng, the dried root of *Panax ginseng*, contains ginsenosides and has long been used in Korea, China, and Japan to treat various symptoms. Many studies on the utility of ginseng have been conducted and in this paper we investigate recent trends in ginseng research. *P. ginseng* studies were collected from scientific databases (PubMed, Web of Science, and SciFindern) using the keywords “*Panax ginseng* C.A. Meyer”, “ginsenosides”, “genetic diversity”, “biosynthesis”, “cultivation”, and “pharmacology”. We identified 1208 studies up to and including September 2023: 549 studies on pharmacology, 262 studies on chemical components, 131 studies on molecular biology, 58 studies on cultivation, 71 studies on tissue culture, 28 studies on clinical trials, 123 reviews, and 49 studies in other fields. Many researchers focused on the characteristic ginseng component ginsenoside to elucidate the mechanism of ginseng’s pharmacological action, the relationship between component patterns and cultivation areas and conditions, and gene expression.

Keywords: *Panax ginseng* C.A. Meyer, Mini-Review

- * Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

西崎雄三*, 田中誠司: 新規参考情報「¹Hスピン情報に基づいた参照NMRスペクトルと日本薬局方試薬へ

の応用〈G5-9-190〉」について.

日本薬局方フォーラム. 2024;33(2):189-192.

現在, 日局19収載に向け, ¹Hスピン情報の概念についての情報が記載された, 生薬関連の参考情報として「¹Hスピン情報に基づく参照NMRスペクトルと日本薬局方試薬への応用〈G5-9-190〉」の収載案を検討している. また同時に, 生薬関連の試薬である「ヘスペリジン, 定量用」の改正検討を行っている. 本改正案では, ¹Hスピン情報から試験者が自ら参照NMRスペクトルを用意し, これを用いて試験を実施する, 確認試験の設定を試みた. 本稿ではまず, 参考情報案の内容及び確認試験案に記載される各種情報に関連し, ¹Hスピン情報の導入背景を解説する. 次に, 今後他の試薬等にも本概念を用いた確認試験を導入する際に, その原案作成において留意すべき点を, また試験者が確認試験を実施する具体的手順について述べる.

- * 東洋大学

田中誠司: 第十九改正日本薬局方 (JP19) 一般試験法試薬・試液原案「ヘスペリジン, 定量用」及び関連参考情報についての情報提供.

生薬学雑誌「インフォメーション」. 2024;78(2):172.

生薬チンピ及びその関連処方エキスなどで用いられる定量用ヘスペリジンの現行のJP18の規格では, ヘスペリジンには立体異性体として2*R*体のエピヘスペリジンが存在することから, 旋光度の試験が設定されている. しかしJP生薬等委員会の調査により, 市場のヘスペリジン試薬には2*R*体が一部含まれている場合があり, 更に2*R*体が一部含まれている試薬であっても, その比率次第で現在の旋光度規定に適合することが判明した. NMRでは2*S*体と2*R*体の区別が十分に可能であるのだが, 試薬に含まれる2*R*体のシグナルが原因でqNMRでの定量に悪影響を及ぼすことが考えられた. これらの状況を踏まえ, ヘスペリジン (2*S*体) のみで構成された試薬を規格適合とすべく, NMRを用いた確認試験の設定を検討したのでその情報提供を行う.

澤田留美: 細胞加工製品の評価指標 (開発から承認審査まで).

PHARM TECH JAPAN. 2024;40:91-93.

再生医療等製品 (ヒト細胞加工製品) の評価指標として, これまでに厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長通知として発出された19の次世代医療機器・再生医療等製品評価指標について解説した.

Keywords: ヒト細胞加工製品, 承認審査, 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

安田智：細胞加工製品の造腫瘍性評価の考え方と試験法.

PHARM TECH JAPAN. 2024;40:88-90.

厚生労働省から発出されている細胞加工製品の造腫瘍性試験ガイドラインと各種試験法の性能について解説した.

Keywords：未分化多能性幹細胞，形質転換細胞，造腫瘍性細胞検出試験法

河野健：次世代シーケンサーを用いた医薬品等のウイルス安全性評価.

ファルマシア. 2024;60:522-526. doi: https://doi.org/10.14894/faruawpsj.60.6_522

次世代シーケンシング技術を用いた医薬品等のウイルス安全性試験法について，実際に筆者らが実施した事例を紹介しながら解説した.

Keywords：次世代シーケンシング技術，ウイルス安全性，内在性レトロウイルス

内田恵理子，山下拓真，山本武範，井上貴雄：ゲノム編集治療に関する国内の規制整備の現状.

実験医学. 2024;42:902-909.

ゲノム編集治療は遺伝子治療の一種であり，遺伝子治療と同じ規制を受ける．ヒト胚のゲノム編集の臨床応用は指針で禁止されているが，法規制はない．体細胞ゲノム編集の臨床開発は，臨床研究または治験として実施できる．現在，臨床研究の法規制は*in vivo*ゲノム編集と*ex vivo*ゲノム編集で異なるが，今後統一が見込まれる．ゲノム編集にウイルスベクターを用いる場合はカルタヘナ法への対応も必要である．本稿では，ゲノム編集治療の臨床開発を行う上で知っておくべき法律や指針等の紹介とともに，臨床試験開始に必要な手続きや品質・安全性確保に関する要件を概説した.

Keywords：ゲノム編集，臨床試験，規制

築茂由則，井上貴雄：日本におけるコンパニオン診断薬の現状と規制上の課題.

癌と化学療法. 2024;51:368-377.

コンパニオン診断薬 (companion diagnostics) は特定の治療薬の有効性や副作用を投与前に予測するために使用される体外診断用医薬品であり，治療薬との同時開発・同時承認が原則となっている．国内では2024年1月までに40品目のコンパニオン診断薬が承認されており，そのうち39品目はがん治療薬の適応を判定するための製品である．多くのコンパニオン診断薬は，PCR法，免疫組織染色 (immunohistochemistry：IHC) 法，*in situ*ハイブリダイゼーション (*in situ* hybridization：ISH) 法

などの技術を検出原理として，がん関連遺伝子に生じた変異 (点変異，挿入欠失，融合など) やがん関連分子の発現量を解析することで特定の治療薬の適応の可否を判定する．また，最近では次世代シーケンス (next-generation sequencing：NGS) 法を検出原理とするコンパニオン診断薬が複数承認されており，がんゲノム医療に活用されている．NGS診断の台頭により，1回の検査で多数のがん関連遺伝子の変異を同時に解析し，多種の治療薬についてその適応の可否を同時に判定することが可能になりつつある．一方で，コンパニオン診断薬の開発品目の増加に伴い，治療薬とコンパニオン診断薬の同時開発に関連する課題や検出対象が共通するコンパニオン診断薬の互換使用に関する課題などが生じており，これに応じた規制の見直しが国内外で進められている．本稿では，コンパニオン診断薬の最近の開発動向について概説するとともに，規制上の課題について紹介した.

Keywords：コンパニオン診断薬，遺伝子パネル検査，次世代シーケンス

井上貴雄：核酸医薬・mRNA医薬の品質評価と規制整備.

The Lipid. 2024;35:71-80.

核酸医薬は，「核酸が十～数十塩基連結したオリゴヌクレオチドで構成され，タンパク質に翻訳されることなく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」であり，一般に人工修飾核酸が多く用いられている．これに対し，mRNA医薬は数千塩基長程度のRNA鎖で構成されており，タンパク質に翻訳されることで生体に作用し，酵素反応により製造される．mRNA医薬は投与後にヒト体内で翻訳される必要があることから，使用できる修飾核酸の種類は限定的である．以上のような構造上の違いから，核酸医薬とmRNA医薬の品質評価の考え方は大きく異なっており，それぞれについて規制整備が進められている．本稿では，品質評価を念頭に核酸医薬とmRNA医薬の違いについて概説するとともに，国内における両モダリティの規制整備に向けた取り組みを紹介した.

Keywords：核酸医薬，mRNA医薬，品質評価

井上貴雄，吉田徳幸，内田安則：核酸医薬の規制整備と品質・安全性評価の考え方.

バイオサイエンスとインダストリー. 2024;82:328-335.

アンチセンス医薬やsiRNA (small interfering RNA) 医薬に代表される核酸医薬は，RNAレベルで生体を制御できる点が特色であり，近年急速に実用化が進んでいる．核酸医薬は，核酸モノマーが連結したオリゴ核酸という共通構造を持ち，化学合成で製造されるため，標的

遺伝子の配列を基に短期間で有効な化合物を選定できる。プラットフォームが確立されれば塩基配列を変えるだけで迅速に新薬開発が可能である。このような利点を医療現場に還元するには種々の課題を克服することが不可欠であり、特に原料・製造・精製・品質管理などCMC関連課題は、産官学の緊密な連携により解決を図ることが重要である。本稿では、核酸医薬の規制整備の経緯と品質・安全性評価の考え方を概説した。

Keywords：核酸医薬，規制整備，品質・安全性評価

井上貴雄，吉田徳幸，内田安則：核酸医薬の規制整備に向けた取り組み。

日本核酸医薬学会誌. 2024;28:26-33.

本邦では2012年以降、厚生労働省ならびに日本医療研究開発機構の研究事業における複数の研究班で、核酸医薬の品質評価，非臨床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。これらの文書は改訂及びパブリックコメントを経て，厚生労働省からガイドラインとして発出されている。また，不純物やオフターゲット毒性の評価等について，現状での考え方を取りまとめた総説も多数発表されている。核酸医薬の薬物動態評価に関しても，アンチセンスやsiRNA医薬を対象とした体系的調査が進められている。これらの知見は産官学連携のもと，シンポジウムなどで共有され，継続的に整備が図られている。本稿では，核酸医薬の規制整備に向けた国内の主な取り組みと関連文書を紹介した。

Keywords：核酸医薬，規制整備，ガイドライン

井上貴雄：核酸医薬およびmRNA医薬の特徴と品質評価。

PHARM TECH JAPAN. 2024;40:117-121.

核酸医薬およびmRNA医薬は，RNAレベルで生体を制御する新しい治療モダリティとして注目されている。特にmRNA医薬は，新型コロナウイルス感染症に対するワクチンとして実用化されたことで，次世代医薬品として広く認知された。核酸医薬は化学合成により製造され，多様な化学修飾が可能であるのに対し，mRNA医薬は酵素反応により生成され，修飾に制限があるなど，両者には構造，製造法，安定性の面で明確な違いがある。品質評価においては，核酸医薬は目的物質と物性がよく似たオリゴヌクレオチド類縁物質に特に留意が必要であり，LC-MS等を用いた多角的な検討が望まれる。一方でmRNA医薬は鎖長，二本鎖RNA，キャップ構造，ポリA配列，さらには自然免疫系の活性化など，特有の評価項目を持つ。本稿では，核酸医薬およびmRNA医薬の特徴と品質評価の考え方を紹介した。

Keywords：核酸医薬，mRNA医薬，品質評価

山下拓真，山本武範，内田恵理子，井上貴雄：ゲノム編集治療に係る目的外変異の予測・評価の手法と考え方。

医学のあゆみ. 2025;292:452-457.

ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療は，疾患の原因となる変異遺伝子の破壊や修復，特定のゲノム領域への遺伝子組込みなど，従来の遺伝子治療では困難であった遺伝子改変が可能な次世代の遺伝子治療として期待されている。欧米においては，2023年にサラセミア及び鎌状赤血球症を対象とするBCL11A欠損造血幹細胞製品Exagamglogene autotemcel（商品名Casgevy）が世界初のゲノム編集製品として承認されるなど，臨床開発が活発化している。ゲノム編集製品の安全性評価については，ゲノム編集の作用機構に由来する特有の考慮事項が存在し，各国の規制文書にその考え方が提示されている。本稿では，ゲノム編集製品の安全性上の懸念点として特に注意を要する「目的外変異の導入」に焦点をあて，上述のCasgevyの実例を交えつつ，その評価の現状を概説した。

Keywords：ゲノム編集，安全性評価，オフターゲット変異

山本栄一：レギュラトリーサイエンス教材ポイントシリーズ，次世代医療機器・再生医療等製品評価指標。PHARM TECH JAPAN. 2024;40(5):77-78.

我が国における次世代医療機器・再生医療等製品評価指標について概説した。

Keywords：次世代医療機器，承認申請，評価指標

山本栄一：レギュラトリーサイエンス教材ポイントシリーズ，プログラム医療機器の実用化を促進する施策や体制。

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(5):79-80.

我が国におけるプログラム医療機器の実用化を促進する施策等について概説した。

Keywords: SaMD, IDATEN, DASH for SaMD

山本栄一：レギュラトリーサイエンス教材ポイントシリーズ，医療機器のクラス分類と一般的名称。

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(5):81.

我が国における医療機器のクラス分類と一般的名称について概説した。

Keywords：規制，国際分類，リスク

山本栄一，野村祐介，宮島敦子：R-SUDを広げるために一利用のメリットと改善すべき課題や問題一。

感染と消毒. 2024;31(2):38-40.

日本の高質な医療を維持しつつ、直面している課題や問題を改善し得る再製造単回使用医療機器 (Reprocessed/ Remanufacturing Single-Use Medical Devices : R-SUD) について概説した。

Keywords : 単回使用医療機器, 医療費, 環境保護

加藤玲子, 宮島敦子 : 医療機器の生物学的安全性評価における3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた皮膚刺激性及び皮膚感作性評価。

バイオインダストリー. 2024;41(5):20-27.

医療機器の生物学的安全性評価は、医療機器の使用によって生じる潜在的な生物学的リスクからヒトを保護するために実施される。医療機器の生物学的安全性評価における3次元培養ヒト皮膚モデルを用いた試験法の適用について、皮膚刺激性及び皮膚感作性評価における現状と今後の展望について概説した。

Keywords : 3次元培養ヒト皮膚モデル, 皮膚刺激性, 皮膚感作性

中岡竜介, 伊藤雅昭^{*1}, 佐久間一郎^{*2} : 「AIを活用したプログラム医療機器に関する報告書」の概要と今後の医療AIの展望。

インナービジョン. 2024;39(7):10-12.

現在、画像などの特徴量を認識可能な機械学習 (ML) を基礎としたAIがさまざまな領域で応用されるようになってきた。医療分野におけるAIの社会実装に向けた研究開発も盛んとなり、特に、画像診断支援を目的としたAIを活用したプログラム医療機器に関する報告が多く見受けられるようになってきている。そのため、規制当局はその承認審査を適切かつ迅速に進めるために、常に関連技術の研究および開発の最新動向を把握し続ける必要がある。そこで、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) は審査業務の科学的側面に関する事項を審議する機関として、2012年に科学委員会を設立しており、2022年7月にはAIを活用したプログラム医療機器に関する専門部会を立ち上げ、新たな検討が必要と判断される項目を含め複数の事項が議論された。その成果を取りまとめた報告書が2023年8月にWebサイトで公開されたことから、本稿では、報告書作成に至るまでの討議の流れ、報告書の概要と重要と判断された項目のいくつかを概説した。

Keywords : AIを活用したプログラム医療機器, PMDA 科学委員会, 機械学習

^{*1} 国立がん研究センター東病院

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科附属医療福祉工学開発センター

内山奈穂子 : 薬用化粧品による健康被害 (白斑) の再発防止について。「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(7):94-5.

医薬部外品や化粧品は人体に直接使用するものであるため、薬機法の下、品質、安全性、有効性が確保されていないといけない。しかし、時に品質や安全性の問題などにより、健康被害が発生することがある。

ロドデノール (rhododendrol : 4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール) を配合した薬用化粧品 (医薬部外品) は、「メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ」等の効能効果で平成20年 (2008年) 1月に承認され、いわゆる美白化粧品として販売されていた。本薬用化粧品を使用後に白斑 (肌がまだらに白くなった状態) になったとの報告が寄せられ、平成25年 (2013年) 7月から自主回収が実施された。その後1万9千人以上の被害が確認されている。本稿では、ロドデノールにより白斑を引き起こした製品事故を受けて設置された厚生労働省研究班における調査研究を基として、再発防止を目的とした新たな医薬部外品の承認審査・製造販売後安全対策の行政施策について紹介する。

Keywords : 薬用化粧品, 白斑, 健康被害

内山奈穂子 : ³¹P-qNMRを用いた有機リン化合物 (医薬品) の純度測定。誌上シンポジウム総説。日本薬学会第143年会シンポジウムS34「医薬品、食品分野等における定量NMRの実装とこれから」

薬学雑誌. 2024;144(4):345-6. doi: 10.1248/yakushi.23-00151-3

Quantitative NMR (qNMR), particularly ¹H-qNMR, is useful for determining the absolute purity of organic molecules. However, identifying the target signal(s) for quantification is difficult, because of the overlap and complexity of organic molecules. Therefore, we focused on the ³¹P nucleus, owing to the simplicity of its signals, and investigated the ³¹P-qNMR absolute determination method by using organophosphorus drugs, water-soluble cyclophosphamide hydrate (CP), and water-insoluble sofosbuvir (SOF). The optimized and reproducible ³¹P-qNMR conditions, such as qNMR sample preparation (i.e., selecting suitable deuterated solvents and a reference standard (RS) for ³¹P-qNMR), hygroscopicity and solution stability of the analyte and RS, and qNMR measurements—such as acquisition time, relaxation delay time, and spectral width—were examined. The CP purities determined using ³¹P-qNMR agreed well with those for the established ¹H-qNMR

method in D₂O. In contrast, the SOF purity determined using ³¹P-qNMR was 1.6% higher than that for ¹H-qNMR in the protic solvent CD₃OD. Therefore, using a protic solvent, such as CD₃OD, was not suitable for ³¹P-qNMR; the deuterium exchange with the RS for ³¹P-qNMR (i.e., phosphonoacetic acid) resulted in a small integrated intensity. Consequently, the aprotic solvent DMSO-*d*₆ was employed to determine the SOF purity. The data revealed that the SOF purities determined using ³¹P-qNMR agreed well with the established ¹H-qNMR values, indicating that the absolute quantification of SOF using both ³¹P-qNMR and ¹H-qNMR is possible in DMSO-*d*₆. Thus, we established an optimized and reproducible ³¹P-qNMR method in validation study across multiple laboratories. Keywords: quantitative ³¹P-NMR, absolute purity, cyclophosphamide hydrate

内山奈穂子, 杉本直樹: 医薬品, 食品分野等における定量NMRの実装とこれから. 序文. 誌上シンポジウム総説. 日本薬学会第143年会シンポジウムS34「医薬品, 食品分野等における定量NMRの実装とこれから」

薬学雑誌. 2024;144(4):359-65. doi: 10.1248/yakushi.23-00151-F

定量NMR (quantitative NMR; qNMR) は, 日本薬局方における定量用試薬や食品添加物公定書の各条などに適用されつつあり, 医薬品や食品, 食品添加物など様々な分野において, 新しい絶対定量法として活用が広がっている. 本シンポジウムでは, 産官の研究者より, それぞれの立場からqNMRについてご講演頂いた. まず, qNMRがこれまでどのような経緯を経て公定規格に採用されたか概説頂くとともに, qNMRの国際標準 (ISO) 化, ³¹P-qNMR等について紹介頂いた. さらに, 化学医薬品, 天然物医薬品等について, 製薬企業の現場において, 品質管理上, qNMRがどのように利用されているのか具体例を紹介頂いた. その上で, qNMRの実装についての現状を確認し, 今後のqNMRの利活用とその発展の可能性について議論した.

Keywords: 定量NMR, 医薬品, 国際標準

酒井信夫: レギュラトリーサイエンス教材ポイントシリーズ 化学物質 室内濃度指針値.

PHARM TECH JAPAN. 2024;40:86-8.

近年の住宅の高気密化, 越境汚染を含むPM2.5等の微小粒子状物質の流入, ライフスタイルの多様化は化学物質による空気汚染を引き起こし, シックハウス症候群

(Sick Building Syndrome) やいわゆる化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity/Idiopathic Environmental Intolerance) 等の新たな健康被害を顕在化している. 特に, 室内空気汚染は, 室内滞在時間の長い乳児・小児, 妊婦, 高齢者等への潜在的影響が強く懸念されることから, シックハウス対策研究の重点化が第5期科学技術基本計画の重要政策課題に掲げられた.

化学物質による室内環境汚染はシックハウス症候群の主因と考えられることから, ホルムアルデヒド等の13化学物質の室内濃度指針値と総揮発性有機化合物の暫定目標値が厚生労働省によって設定され, 改正建築基準法により当該化学物質が使用される建材, 換気設備の規制がされた. これらの行政施策によって当該化学物質の対策は進んだが, 最近では代替化学物質による室内空気汚染が報告されるようになっている. 本稿では, 室内濃度指針値とそれらの改定に関する進捗状況について概説した.

Keywords: 化学物質, 室内濃度指針値, レギュラトリーサイエンス

中村亮介*, 酒井信夫: 【特集】成人食物アレルギーを極める!, Part.2 美容による経皮感作, 総説3 加水分解コムギによるアレルギー.

Visual Dermatology. 2025;24:227-9.

2009年ごろから, 加水分解コムギ (hydrolyzed wheat protein: HWP) を含む洗顔石鹸「旧茶のしずく石鹸」の使用によりコムギアレルギーを発症する事例が相次ぎ, 確定例は2,111例に達した. 本件は大きな社会問題になるとともに, 皮膚アレルギー学上重要な疑問を投げかけた. すなわち, ①患者が新たにコムギに感作されたのはなぜか, ②HWPを含まないコムギ食品の摂取によりアレルギーを発症したのはなぜか, そして, ③同石鹸使用者の一部が発症したのはなぜか, の3点である. 本稿では, 旧茶のしずく石鹸によるアレルギーの発症メカニズムについて概説した.

Keywords: 加水分解コムギ, 脱アミド化, ネオエピトープ

* 帝京大学薬学部

小林憲弘: 水道水質基準の逐次改正.

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(9):125-6.

水道水の安全性を確保するため, 水道法第4条に基づく省令により「水道水質基準」が設定されている. 水道水は水質基準に適合しなければならず, 水道事業者等に検査義務が課されている. 水質基準以外にも, 水質管理上留意すべき項目を「水質管理目標設定項目」, 毒性評

価が定まらない物質や水道水中での検出実態が明らかでない項目を「要検討項目」と位置付け、必要な情報や知見の収集に努めている。これらの項目は全国の水質検査結果や最新の科学的知見によって常に見直しが行われ、このような改正方法は「逐次改正方式」と呼ばれる。

Keywords: rolling revision, drinking water, water quality standard

小林憲弘：有機フッ素化合物（PFAS）の水質分析における課題と展望。

Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan. 2025;73(1):27-99. doi: 10.5702/massspec.24-026

現在、環境省では水道中のPFOSおよびPFOAを水質管理目標設定項目から水質基準項目への格上げや、PFOS・PFOA以外のPFASの位置付けや扱いについても検討されている。そこで、国立医薬品食品衛生研究所では、水質管理目標設定項目の検査方法（通知法）を設定した際に検討した分析法を基に、現段階で標準品が入手可能なPFAS80種の一斉分析法を検討し、全国の河川水、水道原水、水道水等に含まれるこれらPFASの検出実態調査を行っている。また、水試料中のPFAS分析法の課題とその解決策についても検討を行っていることから、本稿ではその内容について概要を記載する。

Keywords: drinking water, water quality analysis, per and polyfluoroalkyl substances (PFAS)

河上強志：家庭用品中の化学物質による健康被害防止に向けた対策。

PHARM TECH JAPAN. 2024;40:1413-7.

我々は日々の生活の中で、多種多様な家庭用品を使用している。そして、そのような家庭用品には様々な化学物質が含まれている。これらの化学物質は家庭用品の機能性を高めるのに役立っている一方、それらの化学物質による健康被害も発生している。我が国では、家庭用品中の化学物質による健康被害を防止するために、そのリスク管理の方法として法規制などの様々な対策がなされている。本稿では、有害物質含有家庭用品規制法を中心に家庭用品の安全性確保のための行政的取り組みについて概説するとともに、その現状と課題について述べた。

Keywords: 有害物質含有家庭用品規制法, リスク管理, レギュラトリーサイエンス

田原麻衣子：用語解説 除湿管

室内環境. 2024;27:233.

室内空気等の試料ガス捕集時の除湿管の使用について解説した。

Keywords: 室内空気, 除湿管, 除湿剤

田口貴章，堤智昭：食品中に残留する農薬等有害物質の規制と試験法の現状と課題。

YAKUGAKU ZASSHI. 2025;145(2):93-94. doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.24-00164-F>

食品の安全を確保するため、農薬、動物用医薬品、マイコトキシン等の有害物質には、許容される残留基準値等が設けられている。基準値を超過する有害物質を含む食品は、食品衛生法に従い流通が禁止されることから、基準値への適合性を適切に判定する試験法が必要不可欠である。食品に含まれる有害物質等の試験法は、対象の化合物、対象の食品によって様々で、厚生労働省の管理下、国立医薬品食品衛生研究所を中心として、地方衛生研究所、登録検査機関及び大学等と協力して開発されてきた。現在も継続して、食の安全・安心を確保するため、最新の分析化学に基づき様々な試験法の開発が進められているが、その現状は薬学分野において十分に認知されているとは言い難い。そこで本誌上シンポジウムでは、食品中に残留する農薬、動物用医薬品、マイコトキシン等を例に、基準値がどのように設定され、試験法がどのように開発されているのか、規制と試験法開発の現状と課題について紹介し、議論した。

Keywords: 有害物質等, 試験法, 農薬

田口貴章：残留農薬等試験法の概要。

YAKUGAKU ZASSHI. 2025;145(2):101-104. doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.24-00164-2>

Pesticides, veterinary drugs, and feed additives (hereinafter referred to as “pesticides”) can remain in foods when used in agricultural and livestock products. Since consuming a variety of foods every day can result in ingesting trace amounts of these pesticides, which may be harmful to health, risk management for residual pesticides in foods is necessary to prevent adverse effects. Based on the Food Sanitation Act, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) has established maximum residue limits (MRLs) for each pesticide and each food type. Currently, approximately 770 pesticides have MRLs set. Since May 2006, Japan has implemented a positive list system, prohibiting the distribution of food containing residual pesticides exceeding the MRLs or uniform limit of 0.01 ppm for pesticides without established MRLs. Appropriate analytical methods are required to determine whether pesticides exceed the MRLs or uniform limit. Currently, MHLW has notified ten simultaneous analytical methods and approximately 350 individual analytical methods. However, many pesticides still lack

developed analytical methods. These methods should be simple, quick, and accurate, but developing them is challenging. The National Institute of Health Sciences, in cooperation with local health institutes, registered conformity assessment bodies, and universities, is working on developing these analytical methods. This lecture introduces an overview and the challenges of analytical methods for detecting residual pesticides.

Keywords: pesticide, maximum residue limit, analytical method

鍋師裕美, 堤智昭: 食品中の放射性物質の規制と現状.
PHARM TECH JAPAN. 2024;40(7):104-106.

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

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

鈴木美成: 化学物質の食事性ばく露評価における確率論的アプローチ.
食品衛生研究. 2025;75(3):39-59.

中村公亮: 欧州食品安全機関EFSAにおける残留農薬等の食事性ばく露量の推計精密化に向けた取り組み: 加工食品中の残留農薬等の評価のための逆算係数RFおよび加工係数PFについて.

食品衛生研究. 2024;74:7-13.

残留農薬等の食事性ばく露量の推計精密化を世界に先駆けて推進している欧州食品安全機関（European Food Safety Authority, EFSA）の取り組みの一例について紹介した。

Keywords: 欧州食品安全機関, 食事性ばく露量, 加工食品

山崎由貴: オランダにおける薬剤師“Apotheker”の役割.

日本病院薬剤師会雑誌. 2024;60(7):742-745.

オランダにおける人口1万人あたりの薬剤師数は3.4人と、日本の約1割程度である。一方で、薬局や病院では、少数精鋭の薬剤師をアシスタントやITシステムの

活用で支え、薬剤師がその職務に専念できるように巧みな制度作りがなされている。本稿では、オランダの医療制度や医療との向き合い方に触れながら、オランダにおける薬剤師の役割について概説した。

Keywords: オランダ, Apotheker, 病院薬剤師

杉本直樹: 定量NMRの標準化と実用化.

薬学雑誌. 2024;144:353-357. doi:10.1248/yakushi.23-00151-2

定量NMR (qNMR) の実用化及び標準化について解説した。また、qNMRを利用することによって求められる相対モル感度 (RMS) を用いることによって、定量用標品を必要としないクロマトグラフィーによる定量分析法が構築可能であり、公定法への導入や国際標準化が進められていることを紹介した。

Keywords: qNMR, 相対モル感度, RMS

杉本直樹: 我が国の食品添加物の指定及び改正.

Pharm Tech Japan. 2024;40(8):95-96.

我が国の食品添加物の指定及び改正について、背景、課題及び対応について解説した。

Keywords: 食品添加物, FADCC

建部千絵, 多田敦子: 食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドライン及び質疑応答集について.

食品衛生研究. 2024;75:9-24.

令和6年3月に通知された「食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドライン」及び食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドラインに関する質疑応答集 (Q & A) について、ガイドライン及びQ & Aの作成の経緯及び詳細な内容について解説した。

Keywords: 食品添加物, 食品中の食品添加物分析法, 妥当性確認ガイドライン

阿部裕, 多田敦子: 第10版食品添加物公定書における改正のポイント.

月間フードケミカル. 2024;40(5):20-24.

令和6年2月9日に公表された第10版食品添加物公定書における改正のポイントについて、公定書全体、既存添加物、指定添加及び一般試験法に分けて解説した。

Keywords: 食品添加物, 食品添加物公定書

窪崎敦隆: 日本で新しい食品添加物を使うために必要なもの.

月刊フードケミカル. 2024;40(5):25-29.

日本の食品添加物の規制について簡単に紹介したうえで、我が国で新たな食品添加物を使用できるようにした

い場合などに必要な手続き，準備すべき資料や書類の記載方法について紹介した。

Keywords：食品添加物指定等相談センター，要請書，ステージゲート

窪崎敦隆，黒原崇，林新茂：日本の食品添加物を含む加工食品の輸出拡大に向けた取組み—米国を例にして—。

食品衛生研究. 2024;74(10):7-15.

我が国の農林水産物・食品の輸出促進政策が進められている。現在，食品添加物を含む加工食品が海外で評価され輸出拡大の余地が大きい品目として挙げられていることから，日本の食品添加物を含む加工食品の輸出拡大に向けた取組みについて米国を例に解説した。

Keywords：食品添加物，加工食品，輸出拡大実行戦略

佐野喜彦，竹田佳弘，林新茂，窪崎敦隆：FAO/WHO合同食品規格計画 第54回食品添加物部会 (CCFA)。

食品衛生研究. 2024;74(11):37-62.

2024年4月22日～26日に成都（中国）にて開催された第54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

岡田由美子：高圧処理殺菌のジュース製品への応用。
ソフトドリンク技術資料. 2024;203:183-196.

静水圧を用いた高圧処理による果汁等の清涼飲料水における食中毒菌，衛生指標菌及び腐敗菌の低減効果と，高圧処理による殺菌を用いた清涼飲料水の製造時の検証事項等について解説した。

Keywords：高圧処理，清涼飲料水，殺菌効果検証

岡田由美子：食品とその製造環境を汚染するリステリア・モノサイトゲネス。

食品機械装置. 2024;61:17-21.

食品製造環境に長期間生残し，製品を継続的に汚染する食中毒菌リステリア・モノサイトゲネスの性質と食品媒介リステリア症について解説した。

Keywords：リステリア・モノサイトゲネス，食品媒介リステリア症，製造施設の衛生管理

大城直雅：シガトキシン類微量分析法の確立とシガテラ魚類中毒のリスク管理に関する研究。

食品衛生学雑誌. 2024;65:J48-51.

令和5年度日本食品衛生学会学術貢献賞の受賞講演概

要として，シガテラ中毒 (CP: ciguatera poisoning) の疫学，LC-MS/MSによる原因物質シガトキシン類 (CTXs: ciguatoxins) の分析法開発と魚類試料への適用及び毒性評価，及びリスク管理についてまとめた

Keywords: ciguatera poisoning, ciguatoxin, LC-MS/MS

大城直雅：International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins (国際マリントキシンシンポジウム) の開催報告。

FFIジャーナル. 2025;230:59-65.

2023年11月13-14日の日程で開催したInternational Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins の開催概要について，まとめ報告した。

Keywords: ciguatera poisoning, ciguatoxin, marine biotoxin

新井沙倉：豚レンサ球菌—豚や豚肉での分布の一端—。
アグリバイオ. 2024;8(7):50-52.

豚レンサ球菌は豚のみならずヒトへも感染する人獣共通感染症の原因菌である。ヒトへの感染経路は傷口からの創傷感染および加熱不足の豚肉の摂取による経口感染が報告されているため，豚および豚肉における本菌の分布を調査した。以前より豚レンサ球菌は，豚の扁桃に保菌されていることが報告されていたが，本研究ではより簡易に採取可能な口腔内拭い液（スワブ）を用いて豚の保菌を調査した内容と，国内の市販豚肉の汚染実態調査の概要をご紹介します。

Keywords：豚レンサ球菌，人獣共通感染症，豚肉

木村真^{*1}，吉成知也，作田庄平^{*2}，須賀晴久^{*3}，福山朋季^{*4}，小西良子^{*5}：紅麹サプリメントから検出されたプベルル酸に関する学術情報。

マイコトキシン. 2024;74:59-64. doi: 10.2520/myco.74-2-3

プベルル酸というマイコトキシンが紅麹サプリメントから検出され，腎毒性を引き起こす原因物質として取り沙汰された。日本マイコトキシン学会の天然物化学，ゲノム科学，毒性学などそれぞれの分野の専門家により，現在入手できる文献からプベルル酸に関する客観的な学術情報及び本学会とかび毒との関わりに関する歴史を簡潔にまとめた。

Keywords：プベルル酸，紅麹，サプリメント

^{*1} 名古屋大学

^{*2} 帝京大学

^{*3} 岐阜大学

^{*4} 麻布大学獣

*⁵ 東京農業大学

滝沢和央*, 八巻裕一*, 星智樹*, 佐藤千尋*, 高野美紀子*, 橋本正行*, 大西貴弘: *Kudoa hexapunctata* が原因と疑われる食中毒事例の発生—福島市.

IASR. 2024;45(4):68-69.

2024年に福島市内で*Kudoa hexapunctata*が原因物質と考えられる患者数100名を超える大規模食中毒が発生した. その詳細について報告する.

* 福島市保健所

西角光平, 小林朋子*: 種の壁を乗り越える牛伝染性リンパ腫ウイルス: 系統進化と異種間伝播からの展望. *アグリバイオ*. 2024;8(7):62-64.

近年, 新興感染症の相次ぐ発生と感染症の急速な国際化は大きな問題となっており, 病原体の出現と拡散のプロセスを理解することは重要である. 牛伝染性リンパ腫ウイルス (BLV) は約150年前に突如として家畜牛集団に出現し, 短期間のうちに世界中に拡散した. 本稿では, ゲノムに蓄積した変異と感染宿主を手がかりに, BLVの進化の道筋を辿った研究を紹介する.

Keywords: 牛伝染性リンパ腫ウイルス, 系統進化, 起源, 拡散経路, 異種間伝播

* 東京農業大学

吉成知也: 日本におけるマイコトキシンの規制と試験法について.

Yakugaku Zasshi. 2025;145:117-120. doi: 10.1248/yakushi.24-00164-5

日本に流通する食品にどの程度マイコトキシンが含まれているかについて, 我々は調べてきた. その結果, ナッツや種実類から非常に強い発がん性を示すマイコトキシンであるアフラトキシン類が, 麦類からは下痢や嘔吐などの消化器症状を引き起こすトリコテセン系化合物が検出された. また, 麦類や豆類, コーヒーなどから腎臓に対する毒性があるとされているオクラトキシンAが, トウモロコシ加工品からは発がん性を有するとされているフモニシン類が検出された. このように, 日本に流通する食品においては, 様々な種類のマイコトキシンが検出される. 本稿では, マイコトキシンの中でも最も人に対して健康の影響があるとされているアフラトキシンについて解説する.

Keywords: マイコトキシン, 食品汚染, アフラトキシン

Dongrui Z, Miyamoto M, Yokoo H, Demizu Y: Innovative Peptide Architectures: Advancements in Foldamers and Stapled Peptides for Drug Discovery *Expert Opin. Drug Discov.* 2024;19:699-723. doi: 10.1080/17460441.2024.2350568

Introduction: Peptide foldamers play a critical role in pharmaceutical research and biomedical applications. This review highlights recent (post-2020) advancements in novel foldamers, synthetic techniques, and their applications in pharmaceutical research. Areas covered: The authors summarize the structures and applications of peptide foldamers such as α , β , γ -peptides, hydrocarbon-stapled peptides, urea-type foldamers, sulfonic- γ -amino acid foldamers, aromatic foldamers, and peptoids, which tackle the challenges of traditional peptide drugs. Regarding antimicrobial use, foldamers have shown progress in their potential against drug-resistant bacteria. In drug development, peptide foldamers have been used as drug delivery systems (DDS) and protein-protein interaction (PPI) inhibitors. Expert opinion: These structures exhibit resistance to enzymatic degradation, are promising for therapeutic delivery, and disrupt crucial PPIs associated with diseases such as cancer with specificity, versatility, and stability, which are useful therapeutic properties. However, the complexity and cost of their synthesis, along with the necessity for thorough safety and efficacy assessments, necessitate extensive research and cross-sector collaboration. Advances in synthesis methods, computational modeling, and targeted delivery systems are essential for fully realizing the therapeutic potential of foldamers and integrating them into mainstream medical treatments.

Keywords: foldamer, stapled peptide, drug delivery system

柴田識人: ゲノム編集技術応用食品の事前相談・届出制度.

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(8):91-94.

ゲノム編集技術の概要, ゲノム編集食品に関する日本の規制の枠組みと安全性確認の考え方, 今後の課題などについて解説した.

Keywords: ゲノム編集技術応用食品, 事前相談・届出制度

曾我慶介: 食品 遺伝子組換え食品の表示制度の改正.

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(8):97-99

日本の遺伝子組換え食品の表示制度の改正に関して、改正に行った経緯や改正における変更点を踏まえた現行制度の概要について解説した。

Keywords: 遺伝子組換え食品, 表示制度, 改正

爲廣紀正: 食物アレルギーに関する表示制度.

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(8):100-102.

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、これまでの経緯や改正等を含む最近の動向について概説した。

Keywords: 食物アレルギー, 表示, 検査法

原矢佑樹: 原子間力顕微鏡法を用いたナノ脂質膜小胞の力学的特性計測法の開発とその応用.

Yakugaku Zasshi. 2024;144(5):511-519. doi: 10.1248/yakushi.23-00178-2

Nanoparticles, including liposomes and lipid nanoparticles, have garnered global attention due to their potential applications in pharmaceuticals, vaccines, and gene therapies. These particles enable targeted delivery of new drug modalities such as highly active small molecules and nucleic acids. However, for widespread use of nanoparticle-based formulations, it is crucial to comprehensively analyze their characteristics to ensure both efficacy and safety, as well as enable consistent production. In this context, this review focuses on our research using atomic force microscopy (AFM) to study liposomes and lipid nanoparticles. Our work significantly contributes to the capability of AFM to measure various types of liposomes in an aqueous medium, providing valuable insights into the mechanical properties of these nanoparticles. We discuss the applications of this AFM technique in assessing the quality of nanoparticle-based pharmaceuticals and developing membrane-active peptides.

Keywords: liposome, lipid nanoparticle, atomic force microscopy, membrane-active peptide

渡邊敬浩, 岩崎司*: Codex委員会による粉乳水分分析法の追加承認に関する議論と課題.

乳業技術. 2024;73(2023):8-23.

Codex委員会分析・サンプリング法部会において4年間にわたり議論された粉乳における水分の分析法について、論点と課題、そしてわが国における規制への影響や考え方について整理し解説した。

Keywords: Codex分析・サンプリング法部会, 粉乳, 水分分析

* 公益財団法人日本乳業技術協会

井澤唯史*, 渡邊敬浩: FAO/WHO合同食品規格計画第42回分析・サンプリング法部会 (CCMAS42).

食品衛生研究. 2024;74(6):19-33.

2023年6月13日～6月16日, 及び6月20日に開催されたCodex分析・サンプリング法部会第42回会合において行われた議論の内容を報告した。

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

* 厚生労働省医薬・健康・生活衛生局食品監視安全課

横山涼子*, 渡邊敬浩: FAO/WHO合同食品規格計画第43回分析・サンプリング法部会 (CCMAS43).

食品衛生研究. 2024;74(6):19-33.

2024年5月14日～5月18日に開催されたCodex分析・サンプリング法部会第43回会合において行われた議論の内容を報告した。

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

* 厚生労働省医薬・健康・生活衛生局食品監視安全課

窪田邦宏, 溝口嘉範*, 田村克, 天沼宏: オランダ・オーストラリアにおける小規模食品事業者等に対する食品衛生監視指導.

食の安全と微生物検査. 2024;14(2):61-81.

以前に現地での実地調査を行った小規模食品事業者に対するオランダおよびオーストラリアの規制機関による食品衛生監視指導について解説した。

Keywords: HACCP, 小規模食品事業者, 監視指導

* 広島女学院大学

登田美桜: 諸外国の新規食品制度について.

ファルマシア. 2024;60(10):926-930. doi.org/10.14894/faruawpsj.60.10_926

近年、気候変動や食料安全保障の問題、消費者のニーズの多様化への対応などを背景に、細胞培養や発酵といった新しい技術を用いた製品や昆虫等の新たな原材料を用いた食品の開発が進んでいる。また、健康に対する関心の高まりを背景として、新しい素材／成分を原材料としたいいわゆる健康食品が相次いで市場に登場してい

る。諸外国の中には、食経験がない新しいものは安全性の確認や保証がなされていないとして、安全性確保の観点から、それらを特別に規制する「新規食品 (novel food)」の制度を導入しているところがある。本稿において、EU、カナダ、オーストラリア、シンガポール等における新規食品の定義と制度について紹介した。

Keywords: novel food, food safety, regulation

佐井君江：医薬品コードの標準化：医療新時代に向けて。

Precision Medicine. 2024;7:8-9.

医薬品コードの標準化の議論と取り組みは、これまで国内、海外、ならびに規制と臨床の各領域や部門別にそれぞれ進展してきたが、今後はこうした領域・部門を超えた知識・技術の共有と相互の連携によって、本邦における医薬品コードの標準化と、より円滑で効果的な診療データ活用のための基盤づくりの実現が可能となるものと考えられる。本特集号では、国内外の薬事規制、臨床現場、ならびに医療情報学分野において、医薬品コードの標準化の課題に取り組んでこられた専門家に、それぞれの専門領域における最新動向を解説頂いた。

Keywords：医薬品コード，標準化，医療DX

佐井君江：医薬品識別情報の国際規格：ISO IDMP。

Precision Medicine. 2024;7:24-27.

国際標準化機構にて、国際的な医薬品規制及び安全性情報の交換に重要となる医薬品識別のための標準規格 (ISO IDMP) が開発された。それ以降、欧米を中心にISO IDMPの実装に向けた基盤整備が進められ、現在は国際的なハーモナイズのための取り組みも進展してきた。本稿では、ISO IDMPの概要とともに、実装に向けた国際的な取り組み、ならびに本邦における実装の現状と課題の考察を含めて概説した。

Keywords：国際標準化機構，医薬品識別情報，ISO IDMP

佐井君江，岡田美保子^{*1}，小出大介^{*2}：医薬品識別情報の国際規格の国内導入及び安全性確保等への活用について。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2025;56:32-34.

国際標準化機構にて開発された医薬品識別のための標準規格 (ISO IDMP) は、国際的な医薬品規制及び安全性情報の交換において重要となる医薬品識別のためのデータ項目及び構造を規定した5種類の規格の総称である。医薬品規制調和国際会議では、個別症例安全性報告の医薬品情報にISO IDMPを利用することに合意してお

り、欧米を中心にISO IDMP実装の基盤整備や国際的なハーモナイズへの取り組みも進展してきた。筆者らは、本邦の規制当局によるISO IDMP国内導入の検討を支援するため、日本医療研究開発機構の研究課題「医薬品識別情報の国際規格の国内導入及び安全性確保等への活用に関する研究」において、リアルワールドデータ活用の時代におけるISO IDMP国内導入の在り方について検討してきた。本稿では、研究の背景とともに、研究班で取り組んできた研究の概要を紹介した。

Keywords：国際標準化機構，ISO IDMP，医薬品安全性監視活動

^{*1} (一社) 医療データ活用基盤整備機構

^{*2} 東京大学大学院医学系研究科

孫雨晨：siRNA治療における標的遺伝子に非依存的なフェロトース感作の増強。

ファルマシア. 2025;61 (2):156.

Small interfering RNA (siRNA) 医薬品は、難治性疾患に対する新規医薬品モダリティとして注目されており、RNA干渉に基づく標的遺伝子の発現抑制により薬効を発揮する。これまでに、siRNA医薬品を含む核酸医薬品の副作用を考えるうえでは、核酸化合物の構造に起因する副作用に加えて、標的配列や標的配列以外へのハイブリダイゼーションに依存する副作用を考慮することが重要であると提唱されている。一方でsiRNAの導入自体が細胞死に与える影響は、これまでほとんど解析されていない。フェロトースは、プログラム細胞死の一種であり、鉄イオンに依存した脂質過酸化物の蓄積により細胞死が誘発される。本稿では、siRNAの導入により標的遺伝子非依存的にフェロトースに対する感受性が増強することを明らかにしたMässenhausenらの研究成果を紹介する。

Keywords：フェロトース，siRNA，MAVS

平林容子，足利太可雄，小島肇夫：非臨床安全性評価に用いられる非ヒト霊長類 (NHP) の供給不足を巡る動き。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;55 (3):195-197. doi.org/10.51018/pmdrs.55.3_195

医薬品開発、特に標的特異性の高いバイオ医薬品や新規モダリティの開発で実施される毒性試験では、薬理作用を示す動物種の利用が求められる。そのため、カニクイザルやアカゲザル等の非ヒト霊長類 (NHP: non-human primates) は必須資源となっており、その需要は年々増加してきた。日本では、その供給は主に輸入に頼ってきっていたが、COVID-19によるパンデミックを契

機にワクチン開発やその治療薬開発の緊急性が増したことで、主要輸出国の1つである中国が自国内での供給を優先させるために輸出を停止したこと、などにより、世界的にNHPの需要が逼迫し、入手困難かつ価格高騰から、開発研究の進捗に支障をきたす事態となった。現状の把握とその対応（国内外の関連施設におけるNHP以外の動物種への代替や、動物実験の代替法（置き換え）の導入など）についてまとめた。

Keywords: 非ヒト霊長類 (NHP), 代替, 非臨床安全性評価

Mathisen G H^{*1}, Bearth A^{*1}, Jones L B^{*1,2}, Hoffmann S^{*3,4}, Vist G E^{*1,5}, Ames H M^{*1,5}, Husøy T^{*1}, Svendsen C^{*1}, Tsaïoun K^{*3}, Ashikaga T, Bloch D^{*6}, Cavoski A^{*7}, Chiu W A^{*8}, Davies H G^{*9}, Giusti A^{*10}, Hartung T^{*4,11}, Hirabayashi Y, Hogberg H T^{*12}, Joglekar R^{*13}, Kojima H, Krishnan K^{*14}, Kwon S^{*15}, Osborne O J^{*16}, Roggen E^{*17}, Rooney A A^{*12}, Rousselle C^{*18}, Sass J B^{*19,20}, Sepai O^{*21}, Simanainen U^{*22}, Thaye K A^{*23}, Tong W^{*24}, Wikoff D^{*25}, Wright F^{*26}, Whaley P^{*1,27}: Time for CHANGE: system-level interventions for bringing forward the date of effective use of NAMs in regulatory toxicology.

Arch Toxicol. 2024;98(8):2299-2308. doi: 10.1007/s00204-024-03802-6.

Regulatory toxicology is a complex adaptive system of data generation (research and testing), interpretation (evidence review and risk assessment), and impact (decision-making, risk management). System factors are the modifiable elements of how the parts of the system respond to external and internal changes and challenges, including how the parts respond to each other. The general interest in relying more heavily on NAMs disrupts the equilibrium of the traditional risk assessment paradigm, or system, and may cause the individual parts of the system to behave in different ways (some optimal, some sub-optimal). CHANGE is a 3-year process based on involvement, networking, and dialogue to build cross-system consensus on fundamental system factors preventing the paradigm shift and opportunities for intervention. CHANGE includes an international group of people with different roles and focuses, having different specializations, working in different sectors with specific types of chemical substances covered by specific legislations. Building on previous and ongoing efforts and initiatives, focusing on system factors, we believe

CHANGE can be a catalyst for bringing forward the date of effective use of NAMs in the regulatory toxicology system.

Keywords: New Approach Methods (NAMs), CHANGE, regulatory toxicology

^{*1} Norwegian Institute of Public Health, Norway

^{*2} HF Partners, Switzerland

^{*3} University of Sheffield, Sheffield, UK

^{*4} Johns Hopkins University, USA

^{*5} Seh Consulting + Services, Paderborn, Germany

^{*6} German Federal Institute for Risk Assessment (BfR)

^{*7} University of Birmingham, UK

^{*8} Texas A&M University, USA

^{*9} Department of Health of Washington State, USA

^{*10} Cosmetics Europe

^{*11} University of Konstanz, Germany

^{*12} NIEHS, USA

^{*13} University of California, USA

^{*14} Office of Environmental Health Hazard Assessment, USA

^{*15} National University of Singapore, Singapore

^{*16} Food Standards Agency, UK

^{*17} 3Rs Management and Consulting ApS, Denmark

^{*18} ANSES, France

^{*19} Natural Resources Defense Council, USA

^{*20} George Washington University, USA

^{*21} UK Health Security Agency, UK

^{*22} European Chemicals Agency, Finland

^{*23} U.S. EPA, USA

^{*24} U.S. FDA, USA

^{*25} ToxStrategies, USA.

^{*26} North Carolina State University, USA

^{*27} Lancaster University, UK

Okubo Y, Hirabayashi Y, Fukuda J*: Advances in Genomic Toxicology: *In vitro* Developmental Toxicity Test based on Signal Network Disruption Dynamics.

Current Opinion in Toxicology. 2024;39(10):100489. doi:10.1016/j.cotox.2024.100489

Developmental toxicity outcomes in humans and animals often exhibit variability; hence, the demand for predictive non-animal alternatives, particularly human cell-based models, are increasing. Despite advancements in genomic toxicology, which have facilitated the identification of toxicity mechanisms and

potential biomarkers, existing transcriptome analysis-based methods have yet to yield highly predictive *in vitro* developmental toxicity assays. One possible reason is that assays at a single time point could not capture the entire dynamic signal network during developmental processes. This article addresses the challenges in comprehensive gene expression analysis and introduces novel *in vitro* developmental toxicity assays focused on the time-dependent dynamics of signaling pathway responses crucial to human development.

Keywords: Developmental toxicity test, Signal disruption dynamics, Live-cell reporter assay

* 横浜国立大学

西村拓也, 直田みさき*, 大久保佑亮, 平林容子:
ICH S6 バイオ医薬品の非臨床安全性評価の見直しについて.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;55
(6):423-425. doi.org/10.51018/pmdrs.55.6_423

バイオテクノロジー応用医薬品 (バイオ医薬品) の非臨床安全性評価については, 1997年に医薬品規制調和国際会議 (ICH) で合意された「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(ICH-S6) ガイドラインが参照されている。ICH-S6 ガイドラインは, 種々の細胞発現系や組換えDNA技術を用いて製造されたホルモン, 酵素, 血液凝固関連因子, 抗体等の多様な製剤に適用されている。そのため, その安全性評価は低分子化合物のような画一的な評価ではなく, ケースバイケースの評価を行うことができるよう推奨事項が示されている。一方で, このICH-S6 (R1) ガイドラインに関して, 昨今の医薬品開発技術の急速な進歩や開発環境の変化を背景に, 更なるアップデートが必要と思われる課題が, 開発者や規制当局者によって指摘されるようになっていく。本稿では, バイオ医薬品開発の現状と非臨床安全性評価における課題について概説した。

Keywords: ICH-S6, 抗体薬, 安全性評価

* 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

宮宗秀伸*, 横田理: Early life stressおよび発達早期における過剰量のストレスホルモンが雄性生殖系系におよぼす影響。

DOHaD研究. 2024;12(1):30-38. doi: 10.51067/dohad.12.1_30

Early life stress (ELS) is the extreme mental or

physical stresses in early life stages. Recently, we have focused on ELS as environmental factor involved in a health hazard for male reproductive system in children. Neonatal maternal separation model and corticosterone administration model are used to evaluate the effects of ELS on male reproductive system. As a result, it is showed that the exposure to ELS and following excessive secretion of corticosterone are related to decreased number of Sertoli cells through upregulation of p27, the cyclin-dependent kinase inhibitor. Moreover, the decrease of Sertoli cell number was not recovered in postpuberty and it may be involved in long-lasting damages on male reproductive system, including the decrease of spermatozoa count.

Keywords: early life stress, corticosterone, male reproductive system

* 東京医科大学

横田理: 雄性生殖を介した継世代影響を予期する新規毒性評価法の開発。

YAKUGAKU ZASSHI (奨励賞受賞総説 (Review for award)). 2024;144(9):857-863. doi:10.1248/yakushi.24-00120

Less than 10% of the candidate drug compounds are associated with male reproductive toxicity. Genetic and/or epigenetic information on sperm may be crucial for fetal development. Therefore, developmental toxicity, such as paternally transmitted birth defects, is possible if genetic abnormalities in the male germ line persist and accumulate in the sperm during spermatogenesis. First, this study provides an overview of chemical and male reproductive toxicity, which may lead to developmental toxicity from the perspective of male reproduction. Second, we demonstrate methods for evaluating male reproductive toxicity to anticipate male-mediated developmental toxicity. We developed a novel staining technique for evaluating sperm quality, as well as a noninvasive imaging analysis of male reproductive toxicity. The former is a mammalian male germ cell-specific staining method using reactive blue 2 dye (RB2), as previously confirmed in human sperm, and a method for detecting the early-stage DNA fragmentation in a single nucleus from mouse spermatozoa using single-cell pulsed-field gel electrophoresis. The latter is a new, ready-to-use,

and compact magnetic resonance imaging (MRI) platform utilizing a high-field permanent magnet to evaluate male reproductive toxicity. The histopathological analysis supported the suitability of the MRI platform. The present study, for the first time, revealed a rapid, noninvasive evaluation of male reproductive toxicity *in vivo* using compact MRI. These novel toxicity assessments can help predict male-mediated developmental toxicity, contributing to accelerated drug discovery and drug repositioning. Keywords: reproductive toxicity, developmental toxicity

小野竜一：非臨床安全性評価におけるNew approach methodsとしての細胞外小胞の活用。
医学のあゆみ. 2024;291(9):835-842.

医薬品開発における安全性評価は、新薬が安全で効果的であることを確認するための一連の試験と研究を含み、主要なステップとして、非臨床試験および臨床試験がある。非臨床試験における毒性試験は健康被害の防止には必須であるが、莫大な費用、時間および労力、および、多くの実験動物が必要となることから、動物実験の3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則に従った迅速化・高度化されたNew Approach Methodologies (NAMs) による毒性評価法の確立は喫緊の課題となっている。

近年、血液中に身体中の様々な細胞より分泌される細胞外小胞 (extracellular vesicles: EV) が、がんや各種疾患の高精度な早期診断のバイオマーカーとして利用できることが謳われている。

そこで、本稿では、マウス血液中のEVに含まれるsmall RNAsを毒性指標とした次世代型毒性評価法、および、血液以外の体液である胎児羊水中のEVを毒性指標とした安全性評価の可能性について紹介する。

Keywords: 細胞外小胞, 毒性, New Approach Methodologies (NAMs)

加藤百合^{*1}, 中村祐也^{*1}, 近藤萌^{*2}, 諫田泰成, 西田基宏^{*3}: ヒトiPS細胞由来心筋細胞のミトコンドリア品質に着目した抗がん薬による心毒性リスク評価。
日本薬理学雑誌. 2025;160:9-12.

現代は2人に1人ががんに罹患すると言われており、がんを治療するために様々な抗がん薬が使用されている。抗がん薬は長期間継続して使用するため副作用のリスクもあり、主な副作用の1つとして心機能障害があげられる。例えば、アントラサイクリン系の抗がん薬であるドキソルビシンは用量依存的な心毒性を発症する。心

毒性とは具体的には駆出率の低下、不整脈、うっ血性心不全など多岐にわたり、これらはすべて高い死亡率と関連している。そのため、予め抗がん薬の心毒性リスクを評価することは重要な意味をもつ。我々は、心筋細胞の拍動に必要な膨大なエネルギーを産生するミトコンドリアの形態機能に対する抗がん薬の影響に着目し、ヒトiPS細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CMs) を用いた心毒性リスクの評価を行った。心不全が報告されている複数の抗がん薬をhiPSC-CMsに曝露すると、ミトコンドリアの過剰分裂が亢進し、ミトコンドリアの機能は有意に低下した。ミトコンドリアの分裂を促進するGTP結合タンパク質であるダイナミン関連タンパク質1 (Drp1) をノックダウンすると、抗がん薬によるミトコンドリアの分裂亢進が抑制された。これらのことは、心筋細胞のミトコンドリア形態・機能の評価することが、抗がん薬による心毒性のリスクを議論する上で有用であることを示している。同時に、ミトコンドリアの品質を正常状態で維持することが抗がん薬による心毒性リスクを軽減する新たな治療戦略になる可能性がある。本稿では、抗がん薬におけるミトコンドリア品質を標的とした心毒性評価について、非小細胞肺癌治療薬であるオシメルチニブを例に紹介する。

Keywords: ヒトiPS細胞由来心筋細胞, 抗がん薬, ミトコンドリア

^{*1} 九州大学 大学院薬学研究院 生理学分野

^{*2} 九州大学 大学院薬学研究院 生理学分野; 九州大学 大学院医学研究院 病態修復内科学

^{*3} 九州大学 大学院薬学研究院 生理学分野; 自然科学研究機構 生理学研究所 (生命創成探究センター) 心循環シグナル研究部門

川岸裕幸, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた医薬品安全性、有効性の評価。

日本薬理学雑誌. 2025;160:4-8.

本邦におけるドラッグ・ラグやドラッグ・ロスが深刻になっており、医薬品の迅速かつ安定な供給のための創薬力強化が求められている。医薬品開発には、安全かつ効率的な臨床試験の実施が不可欠であり、そのためには非臨床試験法の開発や高度化が重要である。近年、動物実験代替法の流れが国際的に加速しており、医薬品開発に関しても、ヒトiPS細胞技術やモデル&シミュレーションなどのNew Approach Methodologies (NAMs) の利用が提唱されている。ヒトiPS細胞由来心筋細胞 (ヒトiPS心筋) は、不整脈や心収縮障害などの心毒性のリスク評価における有用性が示されており、すでに承認申請で利用されている。またヒトiPS細胞の技術向上に

より、最近では成熟型ヒトiPS心筋やEngineered Heart Tissueの医薬品安全性、有効性評価への応用も検討されており、非臨床評価ツールとしての利用が進むと予想される。将来的に、小児や希少疾病患者などの特定集団の特性を反映したヒトiPS細胞技術が可能になれば、個人差を考慮した非臨床試験法の開発や高度化が期待される。本稿では、ヒトiPS細胞技術を利活用した非臨床評価に関する最新の動向と今後の展望について概説する。

Keywords : NAMs, 安全性, ヒトiPS心筋

Sato K, Taquahashi Y, Suzuki I*: Attempts to improve non-clinical evaluation predictability by *in vivo* imaging and microphysiological systems-The cases of the CNS seizure risk assessment and drug delivery to the alveoli.

YAKUGAKU ZASSHI (in press).

To increase success rates of clinical studies, preclinical evaluation systems have been expected to improve human predictability. In addition, future preclinical studies need to become more sophisticated and efficient on the back ground of the adoption of FDA Modernization Act 2.0 and the 3R principle promotion of animal tests. In this review, we will discuss about the efficiency of *in vivo* imaging in preclinical studies taking an attempt to establishment of *in vitro in vivo* extrapolation (IVIVE) model for seizure risk assessment using microphysiological system (MPS) and magnetic resonance imaging (MRI)', and' anattempt to predict drug delivery to the alveoli as examples. In the seizure risk assessment of new drugs so far, primary cultures of rodent neurons and *in vivo* behavioral observation have been mainly used, however, since the human induced pluripotent stem cell (iPSC) technology was reported, the need for IVIVE model is more and more increasing to improve human predictability. As an MPS, we here introduce microelectrode array (MEA) system recording of primary culture of rodent neurons, while as *in vivo* experiments, we here introduce the measurement of cerebrospinal fluid (CSF) concentrations and MRI imaging of forebrains of the rats i.p. injected with seizurogenic compounds. In case of inhalation drugs, it has been difficult to confirm whether or not the drugs surely reach alveoli. We visualized two-dimensional spatial localization of inhaled ciclesonide (CIC) in rat lungs after administration of a single dose of a CIC aerosol using

by desorption electrospray ionization-time of flight mass spectrometry imaging (DESI-MSI).

*東北工業大学

Aoi T^{*1}, Asaka I^{*2}, Akutsu H^{*3}, Ito Y^{*4}, Kataoka K^{*5}, Kanda Y, Kojima H, Sekino Y^{*6}, Suemori H^{*2}, Nakagawa M^{*2}, Nakamura K^{*7}, Nakamura Y^{*8}, Fujii M^{*9}, Furue M^{*10}, Yamazaki D: Secondary Publication: Proposal for Points of Consideration for Pluripotent Stem Cell Culture.

In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2024 May;60(5):563-568. doi: 10.1007/s11626-024-00863-w.

Human pluripotent stem cells, such as human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells, are used in basic research and various applied fields, including drug discovery and regenerative medicine. Stem cell technologies have developed rapidly in recent years, and the supply of culture materials has improved. This has facilitated the culture of human pluripotent stem cells and has enabled an increasing number of researchers and bioengineers to access this technology. At the same time, it is a challenge to share the basic concepts and techniques of this technology among researchers and technicians to ensure the reproducibility of research results. Human pluripotent stem cells differ from conventional somatic cells in many aspects, and many points need to be considered in their handling, even for those experienced in cell culture. Therefore, we have prepared this proposal, "Points of Consideration for Pluripotent Stem Cell Culture," to promote the effective use of human pluripotent stem cells. This proposal includes seven items to be considered and practices to be confirmed before using human pluripotent stem cells. These are laws/guidelines and consent/material transfer agreements, diversity of pluripotent stem cells, culture materials, thawing procedure, media exchange and cell passaging, freezing procedure, and culture management. We aim for the concept of these points of consideration to be shared by researchers and technicians involved in the cell culture of pluripotent stem cells. In this way, we hope the reliability of research using pluripotent stem cells can be improved, and cell culture technology will advance.

Keywords: Cell culture, Good Cell Culture Practice,

Pluripotent stem cell

*¹ Kobe University

*² Kyoto University

*³ National Center for Child Health and Development

*⁴ University of Tsukuba

*⁵ Okayama University of Science

*⁶ The University of Tokyo

*⁷ National Research Institute for Child Health and Development

*⁸ RIKEN BioResource Research Center

*⁹ Hiroshima University

*¹⁰ National Institute of Biomedical Innovation, Cel-MiM, Ltd

Yamazaki D, Ishida S*: Global expansion of microphysiological systems (MPS) and Japan's initiatives: Innovation in pharmaceutical development and path to regulatory acceptance.

Drug Metab Pharmacokinet. 2025 Feb;60:101047. doi: 10.1016/j.dmpk.2024.101047.

Microphysiological systems (MPS) are gaining global attention as potential game-changers in pharmaceutical development. Since 2013, MPS suppliers from university laboratories in the United States and Europe have competed to develop these devices. After the development phase, the focus shifted to the accumulation of applications using MPS for pharmaceutical companies and end users. In Japan, the AMED-MPS project was launched in 2017, and since then, several MPS devices have been marketed by project participated suppliers. Initially, while Japanese pharmaceutical companies adopted foreign products, they also exhibited interest in domestically produced MPS devices. The utilization of new approach methodologies, including MPS, is expanding in the field of chemical substances risk assessment, and the Organization for Economic Co-operation and Development test guidelines are expected to adopt *in vitro* evaluation systems as alternatives to animal testing. This publication reviews global and Japanese trends surrounding MPS and outlines activities aimed at the regulatory acceptance of MPS as evaluation systems for medical drugs and chemicals.

Keywords: Microphysiological systems, New approach methodologies, Regulatory science

* Sojo University

諫田泰成：化学物質のインビトロ発達神経毒性試験。
PHARM TECH JAPAN. 40(9) 1673-1676, 2024.

Keywords：発達神経毒性試験，ヒトiPS細胞，new approach methodologies

諫田泰成，川岸裕幸：医薬品の安全性薬理試験の最近動向。

PHARM TECH JAPAN. 2024;40:1665-68.

Keywords：安全性薬理試験，ヒトiPS細胞，new approach methodologies

川岸裕幸，諫田泰成：ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた医薬品安全性，有効性の評価。

日本薬理学雑誌. 2025;160:4-8. doi: 10.1254/fpj.24043

本邦におけるドラッグ・ラグやドラッグ・ロスが深刻になっており，医薬品の迅速かつ安定な供給のための創薬力強化が求められている。医薬品開発には，安全かつ効率的な臨床試験の実施が不可欠であり，そのためには非臨床試験法の開発や高度化が重要である。近年，動物実験代替法の流れが国際的に加速しており，医薬品開発に関しても，ヒトiPS細胞技術やモデル&シミュレーションなどのNew Approach Methodologies (NAMs)の利用が提唱されている。ヒトiPS細胞由来心筋細胞（ヒトiPS心筋）は，不整脈や心収縮障害などの心毒性のリスク評価における有用性が示されており，すでに承認申請で利用されている。またヒトiPS細胞の技術向上により，最近では成熟型ヒトiPS心筋やEngineered Heart Tissueの医薬品安全性，有効性評価への応用も検討されており，非臨床評価ツールとしての利用が進むと予想される。将来的に，小児や希少疾病患者などの特定集団の特性を反映したヒトiPS細胞技術が可能になれば，個人差を考慮した非臨床試験法の開発や高度化が期待される。本稿では，ヒトiPS細胞技術を活用した非臨床評価に関する最新の動向と今後の展望について概説する。

Keywords：心毒性，ヒトiPS細胞由来心筋細胞，new approach methodologies

川岸裕幸：トピックス サイトカインシグナル制御による健康寿命の延伸。

ファルマシア. 2025;61:259. doi: 10.14894/faruawpsj.61.3_259.

ヒトの寿命を議論するとき，平均寿命だけでなく健康寿命についても考えることが重要である。健康寿命とは「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」とされ，厚生労働省発表の資料では，2019年

の時点で男性が72.68年、女性が75.38年とある。健康寿命の延伸に向けた老化研究は近年活発に行われ、老化した細胞の除去薬（セノリティックドラッグ）やワクチンなどの魅力的な創薬研究が展開されている。ヒトは、一定の年齢を超えると加齢とともに臓器機能が低下する。筋力や代謝機能、認知機能などが低下し、サルコペニアや糖尿病、アルツハイマー病といった加齢性疾患の発症につながる。老化のメカニズムとしては、細胞のテロメア（DNA末端）短縮や臓器中の幹細胞枯渇などに加え、分裂寿命やDNA傷害を受けた細胞が陥る細胞老化や、加齢に伴う慢性炎症が注目されている。このような老化のメカニズム解明や、その制御に向けた研究が進められている。本稿では、生体の慢性炎症に重要なサイトカインの遺伝的、薬理的制御による健康寿命の延伸に関する報告を紹介する。

なお、本稿は下記の文献に基づいて、その研究成果を紹介するものである。

- 1) López-Otín C. et al., *Cell*, 186, 243-278 (2023).
- 2) Widjaja A. A. et al., *Nature*, 632, 157-165 (2024).
- 3) Castillo-Quan J. I. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 116, 20817-20819 (2019).

Keywords：サイトカイン，老化

Bourcier T^{*1}, McGovern T^{*1}, Cavaliero T^{*2}, Ebere G^{*3}, Nishikawa A, Nishimura J^{*4}, Ogawa K, Pasanen M^{*5}, Vespa A^{*3}, Van der Laan JM^{*6}: ICH S1 prospective evaluation study: weight of evidence approach to predict outcome and value of 2-year rat carcinogenicity studies. A report from the regulatory authorities subgroup.

Front Toxicol. 2024;6:1353783. doi:10.3389/ftox.2024.1353783.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) initiated a process in 2012 to revise the S1B Guideline “Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals”. Previous retrospective analysis indicated the importance of histopathological risk factors in chronic toxicity studies, evidence of endocrine perturbation, and positive genetic toxicology results as potentially predictive indicators of carcinogenic risk. In addition, a relationship between pharmacodynamic activity and carcinogenicity outcome in long-term rodent studies has been reported. It was postulated that these factors could be evaluated in a Weight-of-Evidence (WoE) approach to predict the outcome of a 2-year rat study. The ICH S1B(R1)

Expert Working Group (EWG) conducted a Prospective Evaluation Study (PES) to determine the regulatory feasibility of this WoE approach. Drug Regulatory Authorities (DRAs) evaluated 49 Carcinogenicity Assessment Documents (CADs), which describe the WoE for submitted pharmaceutical compounds. Each compound was categorized into a carcinogenic risk category including a statement of the value of the 2-year rat study. The outcome of the completed 2-year rat studies was evaluated in relation to the prospective CAD to determine the accuracy of predictions. Based on the results of the PES, the EWG concluded that the evaluation process for assessing human carcinogenic risk of pharmaceuticals described in ICH S1B could be expanded to include a WoE approach. Approximately 27% of 2-year rat studies could be avoided in cases where DRAs and sponsors unanimously agreed that such a study would not add value. Key factors supporting a WoE assessment were identified: data that inform carcinogenic potential based on drug target biology and the primary pharmacologic mechanism of the parent compound and major human metabolites; results from secondary pharmacology screens for this compound and major human metabolites that inform carcinogenic risk; histopathology data from repeated-dose toxicity studies; evidence for hormonal perturbation; genotoxicity data; and evidence of immune modulation. The outcome of the PES indicates that a WoE approach can be used in place of conducting a 2-year rat study for some pharmaceuticals. These data were used by the ICH S1B(R1) EWG to write the R1 Addendum to the S1B Guideline published in August 2022.

Keywords: carcinogenicity study, ICH, weight of evidence

^{*1} Food and Drug Administration

^{*2} Swissmedic

^{*3} Health Canada

^{*4} Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

^{*5} University of Eastern Finland

^{*6} Medicines Evaluation Board

西村次平*, 小川久美子, 西川秋佳：医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改定の概要：ICH S1B (R1) ガイドライン。

レギュラトリーサイエンス学会誌. 2024;14:237-47.

ICH S1 (R1) 専門家作業部会 (EWG) では、開発医薬品のがん原性評価に際し、複数の証拠の重み付け (weight of evidence) にもとづく統合的アプローチにより、2年間ラットがん原性試験を実施する価値を判断可能か否か検討が続けられてきた。この度、当該可能性を検証すべく実施された前向き評価の結果から、一部の医薬品群において、2年間ラットがん原性試験を実施することなく、ヒトの発がん性リスクの評価に価値を付加するかどうかを判断可能であった。そのため、証拠の重み付け (weight of evidence) による統合的評価にもとづく新たながん原性評価の枠組みを拡張することが妥当と判断され、2022年8月にICH S1B (R1) ガイドラインが最終化され、本邦では2023年3月に実装化された。本稿では、ICH S1B (R1) ガイドラインの改定経緯および改定の根拠となった前向き評価を中心に概説する。

Keywords: carcinogenicity study, ICH, weight of evidence

* (独) 医薬品医療機器総合機構

Parsons BL^{*1}, Beal MA^{*2}, Dearfield KL^{*3,4}, Douglas GR^{*2}, Gi M^{*5}, Gollapudi B^{*6}, Heflich RH^{*1}, Horibata K, Kenyon M^{*7}, Long AS^{*2}, Lovell D^{*8}, Lynch AM^{*9}, Myers MB^{*1}, Pfuhler S^{*10}, Vespa A^{*2}, Zeller A^{*11}, Johnson G^{*12}, White PA^{*2}: Severity of Effect Considerations Regarding the Use of Mutation as a Toxicological Endpoint for Risk Assessment: A Report from the 8th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT).

Environ Mol Mutagen. 2024. doi: 10.1002/em.22599.

Exposure levels without appreciable human health risk may be determined by dividing a point of departure on a dose-response curve (e.g., benchmark dose) by a composite adjustment factor (AF). An “effect severity” AF (ESAF) is employed in some regulatory contexts. An ESAF of 10 may be incorporated in the derivation of a health-based guidance value (HBGV) when a “severe” toxicological endpoint, such as teratogenicity, irreversible reproductive effects, neurotoxicity, or cancer was observed in the reference study. Although mutation data have been used historically for hazard identification, this endpoint is suitable for quantitative dose-response modeling and risk assessment. As part of the 8th International Workshops on Genotoxicity Testing, a sub-group of the Quantitative Analysis

Work Group (WG) explored how the concept of effect severity could be applied to mutation. To approach this question, the WG reviewed the prevailing regulatory guidance on how an ESAF is incorporated into risk assessments, evaluated current knowledge of associations between germline or somatic mutation and severe disease risk, and mined available data on the fraction of human germline mutations expected to cause severe disease. Based on this review and given that mutations are irreversible and some cause severe human disease, in regulatory settings where an ESAF is used, a majority of the WG recommends applying an ESAF value between 2 and 10 when deriving a HBGV from mutation data. This recommendation may need to be revisited in the future if direct measurement of disease-causing mutations by error-corrected next generation sequencing clarifies selection of ESAF values

Keywords: genetic disease, germ - line mutation, risk assessment

^{*1} U.S. Food and Drug Administration

^{*2} Health Canada

^{*3} U.S. Environmental Protection Agency

^{*4} U.S. Department of Agriculture

^{*5} Osaka Metropolitan University

^{*6} Toxicology Consultant

^{*7} Pfizer

^{*8} University of London

^{*9} GSK

^{*10} The Procter & Gamble Company

^{*11} Hoffmann-La Roche Ltd

^{*12} Swansea University

Beal MA^{*1}, Chen G^{*2}, Dearfield KL^{*3,4}, Gi M^{*5}, Gollapudi B^{*6}, Heflich RH^{*7}, Horibata K, Long AS^{*1}, Lovell D^{*8}, Parsons BL^{*7}, Pfuhler SP^{*9}, Wills J^{*10}, Zeller A^{*11}, Johnson G^{*12}, White PA^{*1}: Interpretation of *In Vitro* Concentration-Response Data for Risk Assessment and Regulatory Decision-making: Report from 2022 IWGT Quantitative Analysis Expert Working Group Meeting.

Environ Mol Mutagen. 2024. doi: 10.1002/em.22582.

Quantitative risk assessments of chemicals are routinely performed using *in vivo* data from rodents; however, there is growing recognition that non-animal approaches can be human-relevant alternatives. There

is an urgent need to build confidence in non-animal alternatives given the international support to reduce the use of animals in toxicity testing where possible. In order for scientists and risk assessors to prepare for this paradigm shift in toxicity assessment, standardization and consensus on *in vitro* testing strategies and data interpretation will need to be established. To address this issue, an Expert Working Group (EWG) of the 8th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) evaluated the utility of quantitative *in vitro* genotoxicity concentration-response data for risk assessment. The EWG first evaluated available *in vitro* methodologies and then examined the variability and maximal response of *in vitro* tests to estimate biologically relevant values for the critical effect sizes considered adverse or unacceptable. Next, the EWG reviewed the approaches and computational models employed to provide human-relevant dose context to *in vitro* data. Lastly, the EWG evaluated risk assessment applications for which *in vitro* data are ready for use and applications where further work is required. The EWG concluded that *in vitro* genotoxicity concentration-response data can be interpreted in a risk assessment context. However, prior to routine use in regulatory settings, further research will be required to address the remaining uncertainties and limitations.

Keywords: clastogen, genetic toxicology, new approach methodology

*¹ Health Canada

*² National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

*³ U.S. Environmental Protection Agency

*⁴ U.S. Department of Agriculture

*⁵ Osaka Metropolitan University

*⁶ Toxicology Consultant

*⁷ U.S. Food and Drug Administration

*⁸ University of London

*⁹ Procter & Gamble

*¹⁰ GSK Research & Development

*¹¹ Hoffmann-La Roche Ltd

*¹² Swansea University

Mathisen GH^{*1}, Bearth A^{*1,2}, Jones LB^{*1,3}, Hoffmann S^{*4,5}, Vist GE^{*1}, Ames HM^{*1}, Husøy T^{*1}, Svendsen C^{*1}, Tsaïoun K^{*4}, Ashikaga T, Bloch D^{*6}, Cavoski

A^{*7}, Chiu WA^{*8}, Davies HG^{*9}, Giusti A^{*10}, Hartung T^{*4,11}, Hirabayashi Y, Hogberg HT^{*12}, Joglekar R^{*13}, Kojima H^{*14}, Krishnan K^{*15}, Kwon S^{*16}, Osborne OJ^{*17}, Roggen E^{*18}, Rooney AA^{*12}, Rousselle C^{*19}, Sass JB^{*20,21}, Sepai O^{*22}, Simanainen U^{*23}, Thayer KA^{*24}, Tong W^{*25}, Wikoff D^{*26}, Wright F^{*27}, Whaley P^{*1,28}. Time for CHANGE: system-level interventions for bringing forward the date of effective use of NAMs in regulatory toxicology.

Arch Toxicol. 2024;99:2299-2308. doi: 10.1007/s00204-024-03802-6.

There has been considerable work over the past 20 years designed to bring about a paradigm shift in regulatory toxicology from chemical risk management decisions based on data from animal studies to a “Next Generation Risk Assessments” (NGRAs) system founded on New Approach Methods (NAMs). Whilst all NAM definitions include *in silico*, *in vitro*, *ex vivo* and *in chemico* approaches (Schmeisser et al. 2023), some also cover *in vivo* reduction and refinement approaches (ICCVAM 2018; USEPA 2018). The perceived potential benefits of NAMs that are driving the paradigm shift include better protection of humans and the environment, the reduction of animal testing, and ultimately, a faster and more cost-effective test systems for evaluating chemical safety (Dent et al. 2021; USEPA 2014).

In this article, we introduce the “Collaboration to Harmonise the Assessment of Next Generation Evidence (<https://vkm.no/english/change/collaboration-to-harmonise-the-assessment-of-next-generation-evidence.446e970eb18cbde223fe711f2.html>)” (CHANGE) project, a new initiative that seeks to design system-level interventions for bringing forward the date of effective use of NAMs, explaining its goals, approach, project management, governance, and funding. CHANGE is far from the first effort to shape the use of NAMs in regulatory toxicology, and we seek to build on or complement efforts by ECHA, EFSA, ICCVAM, NTP, PARC, US EPA, and many others (ECHA 2016, 2023; EFSA et al. 2022; ICCVAM 2018; NTP 2024; PARC 2023; PrecisionTox 2024; USEPA 2018), all of which seek to inform, progress, and advance use and adoption of NAMs.

Keywords: next generation risk assessment, New Approach Methods (NAMs), regulatory toxicology

- *¹ Norwegian Institute of Public Health
*² HF Partners
*³ University of Sheffield
*⁴ Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health
*⁵ Seh Consulting + Services
*⁶ German Federal Institute for Risk Assessment (BfR)
*⁷ Birmingham Law School, University of Birmingham
*⁸ College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Texas A&M University
*⁹ Department of Health, Washington State
*¹⁰ Cosmetics Europe
*¹¹ CAAT Europe, University of Konstanz
*¹² National Institute of Environmental Health Sciences
*¹³ University of California
*¹⁴ Sanyo-Onoda City University
*¹⁵ Office of Environmental Health Hazard Assessment
*¹⁶ Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore
*¹⁷ Science, Evidence and Research Division, Food Standards Agency
*¹⁸ 3Rs Management and Consulting ApS
*¹⁹ French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES)
*²⁰ Natural Resources Defense Council
*²¹ George Washington University
*²² UK Health Security Agency
*²³ European Chemicals Agency
*²⁴ Chemical and Pollutant Assessment Division (CPAD), U.S. EPA
*²⁵ National Center for Toxicological Research of US Food and Drug Administration
*²⁶ ToxStrategies
*²⁷ North Carolina State University
*²⁸ Lancaster Environment Centre, Lancaster University

足利太可雄：化粧品開発における動物を用いない皮膚感作性評価法開発の現状.

SSCI-Net News Letter. 2024;6;3-6.

2013年に欧州において化粧品開発に関わる動物実験が禁止となって以来、多くの国や地域でも禁止となっており、国内においても多くの化粧品企業が動物実験廃止を宣言している。一方で化粧品・医薬部外品に由来するアレルギー性接触皮膚炎については、残念ながら現在でも症例が数多く報告されており、美白製品において近年社会的にも大きな問題を起こしたことは記憶に新しいとこ

ろである。こうした状況下、動物実験に依存せず、かつ精度や再現性など信頼性の高い皮膚感作性評価法の開発と行政活用の推進が急務となっており、世界的にも多くの研究が行われている。本稿では、そうした皮膚感作性評価法開発の現状について、自身の研究も含め紹介している。

Keywords：皮膚感作性，化粧品，リスク評価

足利太可雄，大野彰子，小島肇夫*，平林容子：日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）令和4～6年報告書.

AATEX-JaCVAM. 2024;12:35-41.

令和4（2022）年7月から令和6（2024）年6月までに、日本動物実験代替法評価センター（Japanese Center for the Validation of Alternative Methods: JaCVAM）はその評価会議が認めた以下の方法を行政機関に提案した。

- 1) 皮膚感作性試験代替法ADRA：アミノ酸誘導体結合性試験
- 2) 眼刺激性試験代替法SkinEthicTM HCE TTT法

一方、JaCVAMは経済協力開発機構（Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD）の試験法ガイドライン（Test Guideline: TG）として、以下の2試験法の新規成立および2試験法の改定に寄与した。

新規成立：

- 1) OECD TG444A: *In Vitro* Immunotoxicity: IL-2 Luc Assay (2023年7月)
- 2) OECD TG442D: *In Vitro* Skin Sensitisation assays Addressing the Adverse Outcome Pathway Key Event on Keratinocyte activation: the Epidermal Sensitisation Assay (EpiSensA) (2024年6月)

改定：

- 1) OECD TG442E: *In Vitro* Skin Sensitisation assays Addressing the Adverse Outcome Pathway Key Event on Activation of Dendritic Cells: IL-8 Luc Assay (2023年7月)
- 2) OECD TG442C: *In Chemico* Skin Sensitisation assays Addressing the Adverse Outcome Pathway Key Event on Covalent Binding to Protein: DPRA (2023年7月)

さらにJaCVAMは、免疫毒性試験のTG化の土台となるOECDガイダンスNo.360 Detailed Review Paper on *In Vitro* Test Addressing Immunotoxicity with a Focus on Immunosuppression (2022年9月)の成立に寄与した。

また、JaCVAMでは国際協調を通して、複数の試験

法のバリデーションや第三者評価を進めている。それらには、*in vitro*免疫毒性試験 IL-1 β Luc assay, 発熱性物質試験PyroMATおよびMylcMAT, ヒト表皮モデルLabCyte EPI-MODEL24を用いる医療機器用皮膚刺激性試験, および皮膚感作性試験 α -Sensが含まれる。

Keywords : JaCVAM, 動物実験代替法, OECD

* 山口東京理科大学

Corton JC^{*1}, Auerbach SS^{*2}, Koyama N^{*3}, Mezencev R^{*1}, Yauk CL^{*4}, Suzuki T: Review and meta-analysis of gene expression biomarkers predictive of chemical-induced genotoxicity *in vivo*.

Environ Mol Mutagen. 2025 doi: 10.1002/em.22646.

There is growing recognition across broad sectors of the toxicology community that gene expression biomarkers have the potential to identify genotoxic and nongenotoxic carcinogens through a weight-of-evidence approach, providing opportunities to reduce reliance on the 2-year bioassay to identify carcinogens. In August 2022, a workshop within the International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) was held to critically review current methods to identify genotoxicants using various 'omics profiling methods. Here, we describe the findings of a workshop subgroup focused on the state of the science regarding the use of biomarkers to identify chemicals that act as genotoxicants *in vivo*. A total of 1341 papers were screened to identify those that were most relevant. While six published biomarkers with characterized accuracy were initially examined, four of the six were not considered further, because they had not been tested for classification accuracy using additional sets of chemicals or other transcript profiling platforms. Two independently derived biomarkers used in conjunction with standard computational techniques can identify genotoxic chemicals *in vivo* (rat liver or both rat and mouse liver) on different gene expression profiling platforms. The biomarkers have predictive accuracies of $\geq 92\%$. These biomarkers have the potential to be used in conjunction with other biomarkers in integrated test strategies using short-term rodent exposures to identify genotoxic and nongenotoxic chemicals that cause cancer.

Keywords: biomarker, genotoxicity, transcript profiling

^{*2} National Institute of Environmental Health Sciences

^{*3} Chugai Pharmaceutical Co., Ltd

^{*4} University of Ottawa

Froetschl R^{*1}, Corton JC^{*2}, Li H^{*3}, Aubrecht J^{*3}, Auerbach SS^{*4}, Caiment F^{*5}, Doktorova TY^{*6}, Fujita Y^{*7}, Jennen D^{*5}, Koyama N^{*8}, Meier MJ^{*9}, Mezencev R^{*2}, Recio L^{*10}, Suzuki T, Yauk CL^{*11}: Consensus findings of an International Workshops on Genotoxicity Testing workshop on using transcriptomic biomarkers to predict genotoxicity. *Environ Mol Mutagen.* 2025 doi: 10.1002/em.22645.

Gene expression biomarkers have the potential to identify genotoxic and non-genotoxic carcinogens, providing opportunities for integrated testing and reducing animal use. In August 2022, an International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) workshop was held to critically review current methods to identify genotoxicants using transcriptomic profiling. Here, we summarize the findings of the workgroup on the state of the science regarding the use of transcriptomic biomarkers to identify genotoxic chemicals *in vitro* and *in vivo*. A total of 1341 papers were examined to identify the biomarkers that show the most promise for identifying genotoxicants. This analysis revealed two independently derived *in vivo* biomarkers and three *in vitro* biomarkers that, when used in conjunction with standard computational techniques, can identify genotoxic chemicals *in vivo* (rat or mouse liver) or in human cells in culture using different gene expression profiling platforms, with predictive accuracies of $\geq 92\%$. These biomarkers have been validated to differing degrees but typically show high reproducibility across transcriptomic platforms and model systems. They offer several advantages for applications in different contexts of use in genotoxicity testing including: early signal detection, moderate-to-high-throughput screening capacity, adaptability to different cell types and tissues, and insights on mechanistic information on DNA-damage response. Workshop participants agreed on consensus statements to advance the regulatory adoption of transcriptomic biomarkers for genotoxicity. The participants agreed that transcriptomic biomarkers have the potential to be used in conjunction with other biomarkers in integrated test strategies *in vitro* and using short-term rodent exposures to identify

^{*1} U.S. Environmental Protection Agency

genotoxic and non-genotoxic chemicals that may cause cancer and heritable genetic effects. Following are the consensus statements from the workgroup. Transcriptomic biomarkers for genotoxicity can be used in Weight of Evidence (WoE) evaluation to: determine potential genotoxic mechanisms and hazards; identify misleading positives from *in vitro* genotoxicity assays; serve as new approach methodologies (NAMs) integrated into the standard battery of genotoxicity tests. Several transcriptomic biomarkers have been developed from sufficiently robust training data sets, validated with external test sets, and have demonstrated performance in multiple laboratories. These transcriptomic biomarkers can be used following established study designs and models designated through existing validation exercises in WoE evaluation. Bridging studies using a selection of training and test chemicals are needed to deviate from the established protocols to confirm performance when a transcriptomic biomarker is being applied in other: tissues, cell models, or gene expression platforms. Top dose selection and time of gene expression analysis are critical and should be established during transcriptomic biomarker development. These conditions are the only ones suited for transcriptomic biomarker use unless additional bridging or pharmacokinetic studies are conducted. Temporal effects for genotoxins that operate via distinct mechanisms should be considered in data interpretation. Fixed transcriptomic biomarker gene sets and analytical processes do not need to be independently rederived in biomarker validation. Validation should focus on the performance of the gene set in external test sets. Robust external testing should ensure a minimum of additional chemicals spanning genotoxic and non-genotoxic modes of action. Genes in the transcriptomic biomarker do not need to be known to be mechanistically involved in genotoxicity responses. Existing frameworks described for NAMs could be applied for validation of transcriptomic biomarkers. Reproducibility of bioinformatic analysis is critical for the regulatory application of transcriptomic biomarkers. A bioinformatics expert should be involved with creating reproducible methods for the qualification and application of each transcriptomic biomarker.

Keywords: gene expression profiling, transcriptomics, genotoxicity biomarker

*¹ Federal Institute for Drugs and Medical Devices

*² U.S. Environmental Protection Agency

*³ Georgetown University Medical Center

*⁴ National Institute of Environmental Health Sciences

*⁵ Maastricht University,

*⁶ F. Hoffmann-La Roche Ltd.

*⁷ Osaka University

*⁸ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁹ Health Canada

*¹⁰ ScitoVation

*¹¹ University of Ottawa

杉山圭一：遺伝毒性物質のリスク評価と閾値。

PHARM TECH JAPAN. 2024;40:89-90.

化学物質の安全性評価の1つに遺伝毒性評価がある。現時点では、遺伝毒性は陰性か陽性かの定性評価が基本とされ、閾値はないとの前提で管理がなされている。本稿では、閾値なしで管理されることが原則の遺伝毒性物質であるが、発がん性データや遺伝毒性試験データからの容量相関結果からより科学的に妥当な遺伝毒性発がん物質のリスク管理手法が提案される可能性について論じた。

Keywords：遺伝毒性，リスク評価，閾値

Wittwehr C^{*1}, Audouze K^{*2}, Burgdorf T^{*3}, Clerbaux L-A^{*4}, Coerek E^{*5}, Demuynck E^{*6}, Exner T^{*7}, Filipovska J^{*8}, Fritsche E^{*5}, Geris L^{*9}, Hench V^{*10}, Jeliaskova N^{*11}, Karschnik T^{*12}, Kuchovska E^{*13}, Maia Ladeira LC^{*9}, Malinowska JM^{*1}, Marinov E^{*11}, Martens M^{*14}, Mertens B^{*6}, Nymark P^{*15}, Schaffert A^{*16}, Staumont B^{*9}, Tanabe S, Tollefsen KE^{*17}, Villeneuve DL^{*12}, Viviani B^{*18}: SKIG Report 2023-2024 -Society for the Advancement of AOPs Knowledgebase Interest Group.

Publications Office of the European Union. 2025;JRC140403. doi: <https://data.europa.eu/doi/10.2760/7749010>

The Society for the Advancement of AOPs Knowledgebase Interest Group (SKIG) is a vibrant assembly of more than 40 international experts focused on advancing the Adverse Outcome Pathways (AOP) framework. SKIG operates through regular online meetings, where two or three presentations per session—followed by lively Q&A interactions—delve into both technical and scientific topics critical to the AOP domain, with a particular focus on AOP-Wiki

related issues. Presentations cover a broad spectrum of subjects, such as ontology-based harmonization, AI tools for AOP development, the integration of omics data, incorporating temporal aspects into AOPs, automated access to AOP-Wiki contents, the role of physiological maps and other approaches in establishing biological relevance, and many more. This caters to a diverse audience of scientists, regulators, and policymakers, and this dynamic approach allows readers to engage with specific subjects of interest rather than following a chronological sequence when perusing this report. The document also offers a concise summary of practical adaptations implemented in the AOP-Wiki following meeting discussions. Covering the meetings held in 2023 and 2024, the report reflects SKIG's ongoing contributions and indicates that the group will continue to operate in 2025 and beyond. SKIG's work to foster the development and application of AOPs is pivotal in supporting the European Union's policy on the protection of animals used for scientific purposes (Directive 2010/63/EU) and the European Commission's Roadmap towards phasing out animal testing for chemical safety assessments.

Keywords: adverse outcome pathway (AOP), Society for the Advancement of AOPs Knowledgebase Interest Group (SKIG), European Union (EU)

^{*1} European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italy

^{*2} Université de Paris, France

^{*3} Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

^{*4} UCLouvain, Belgium

^{*5} SCAHT, Switzerland

^{*6} Sciensano, Belgian Institute of Health, Belgium

^{*7} Seven Past Nine, Switzerland

^{*8} Independent, North Macedonia

^{*9} University of Liège, Belgium

^{*10} RTI International, USA

^{*11} Ideacconsult Ltd., Sofia, Bulgaria

^{*12} U.S. Environmental Protection Agency (US EPA), USA

^{*13} IUF Düsseldorf, Germany

^{*14} Maastricht University, Netherlands

^{*15} Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

^{*16} Finnish Hub for Development and Validation of Integrated Approaches (FHAIVE), Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University, Finland; Medical University of Innsbruck, Austria

^{*17} Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Norway

^{*18} Università degli Studi di Milano, Italy

田邊思帆里, Kim T-Y^{*1}, Rodríguez-Rodríguez R^{*2,3}, Park C-B^{*4}: 疾患のメカニズムとグローバルなアプローチ.

日本薬理学雑誌. 2024;159(5):327-330. doi: 10.1254/fpj.24033(責任著者)

がん, 感染症, 代謝性疾患, 環境疾患等の様々な疾患が研究されているが, 分子相互作用等の詳細メカニズムは未解明である. 本国際シンポジウムにおいて, 疾患のメカニズムを明らかとするための新しいアプローチについて議論した. 分子ネットワークパスウェイ解析によるがんや感染症等の疾患メカニズム解明に関する発表の後, 韓国のDr. Tae-Young Kimから環境疾患の代謝性重水ラベリングについて, スペインのDr. Rosalia Rodriguez-Rodriguezから代謝性疾患治療における視床下部ナノ医療ターゲティングについて, 韓国のDr. Chang-Beom Parkから環境疾患評価における方法論アプローチについて発表がなされた. 本国際シンポジウムでの議論を契機として, グローバルな疾患研究アプローチについての理解が今後更に深まることが期待される.

Keywords: 疾患メカニズム, 新規手法, 環境疾患

^{*1} School of Environment & Energy Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology (GIST), Republic of Korea

^{*2} Spain Basic Sciences Department, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Internacional de Catalunya, Spain

^{*3} Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Spain

^{*4} Environmental Exposure & Toxicology Research Center, Korea Institute of Toxicology (KIT), Republic of Korea

Tanabe S: Advances in Molecular Mechanisms of Gastrointestinal Tumors.

Cancers. 2024;16(8):1603. doi: 10.3390/cancers16081603
Gastrointestinal cancer is one of the most common

malignancies worldwide. The molecular mechanisms of gastrointestinal cancer, particularly several types that are resistant to treatment, have not been fully elucidated. The Special Issue entitled “Advances in Molecular Mechanisms of Gastrointestinal Tumors” includes a collection of a variety of articles on gastrointestinal stromal tumors, colorectal cancer, esophageal squamous cancer, gastrointestinal tumors, gastric carcinogenesis, and gastric cancer. This editorial aims to summarize recent perspectives on the mechanisms of gastrointestinal tumors, where molecular pathway networks are involved.

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is essential to the development of drug resistance in cancer, metastasis, and recurrence of cancer. The microenvironment and EMT are involved in gastrointestinal tumor progression such as metastatic colorectal cancer. Recent findings highlight the importance of molecular mechanisms in terms of microenvironmental and immune regulations in gastrointestinal tumors. Chronic inflammation and the gut microbiota, in relation to immune response, have been closely investigated in gastrointestinal tumors.

Furthermore, phytochemicals have been found to be effective in gastrointestinal cancer, which underscores the importance of understanding the molecular pathway mechanisms regulated by phytochemicals as anti-gastrointestinal tumor agents. The modes of action of phytochemicals include inhibiting pathways related to either wntless-type MMTV integration site family (Wnt)/ β -catenin, apoptosis, phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB, AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR), mitogen-activated protein kinase (MAPK), or NF- κ B, or otherwise detoxification enzymes or adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase. It is crucial to reveal the molecular mechanisms of gastrointestinal tumors to develop novel therapeutics to overcome drug

resistance.

Keywords: cancer, gastrointestinal tumor, molecular mechanism

井上薫, 杉山圭一, 広瀬明彦*: 微量変異原性不純物のリスク評価に関する検討: 医薬品中ニトロソアミン類混入問題における発がん性の定量的評価について.

レギュラトリーサイエンス学会誌. 2025;15:53-61. doi: 10.14982/rsmp.15.53

本稿では、閾値なし発がん性の定量的評価の課題を紹介し、最近実施した既知ニトロソアミン類の発がん性強度に関する研究の概要を示す。閾値なし発がん性の定量的評価では、ほとんどの場合、動物試験データにもとづく低用量外挿が行われており、医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH) M7 ガイドラインでは50% 発がん用量 (Tumorigenic Dose rate 50: TD₅₀) またはベンチマークドース (BMD) 法により計算して求めた10%ベンチマーク用量信頼下限値 (benchmark dose lower confidence limit 10%: BMDL₁₀) の使用が推奨されている。これらの発がん性の指標については、導出根拠である発がん性試験の精査による妥当性検証や、BMD法を使用する場合の方針決定などが必要である。最近、我々は欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) が提案した Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA) の生物学的妥当性を検討した。その結果、一部の既知ニトロソアミン類について、CPCAによる推定許容摂取量 (AI) と独自に計算して求めたBMDL₁₀から導出した10⁻⁵発がんリスクレベルとの間にギャップがあった。今後の研究によりその原因を探ることで、CPCAの改良あるいは新たな発がん性強度指標の推定方法の確立につながるかもしれない。

Keywords: quantitative assessment of non-threshold carcinogenicity, TD₅₀, BMDL₁₀

* (一財) 化学物質評価研究機構