

奥田晴宏：化学合成医薬品のCMCに関する規制調和の現状と課題。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2019;9:119-121

筆者のCMCに関連する研究・業務や品質保証に関する規制国際調和活動に従事した経験を踏まえて、現在の化学合成医薬品のCMC規制の現状と課題に関して記載した。現在ICH等の国際的な品質調和活動は、「規制の収斂」を目的とし長期的な活動となっている。日本としてもいっそう戦略的・組織的な取り組みが求められており、人的資源を産業界および規制当局ともに増強する必要がある。

Keywords：品質保証，国際調和，化学合成医薬品

Izutsu K, Abe Y, Yoshida H: Approaches to supply bioequivalent oral solid pharmaceutical formulations through lifecycles of products: four media dissolution monitoring program in Japan.

*J Drug Deliv Sci Tech* 2020;56:100378, doi: 10.1016/j.jddst.2019.101378

The continuous supply of pharmaceutical formulations therapeutically equivalent to the clinical batches used during development is important to ensure their safety and efficacy. The development of new generic drugs and the postapproval changes of the formulations (e.g., dosage form, dose strength, and composition) and manufacturing (e.g., facility and ingredient) require bioequivalence tests following the appropriate guidelines. Maintaining the formulation performance in the commercial production phase is often more challenging due to multiple manufacturing and stability factors affecting dissolution. A case of a product out of the bioequivalence range between batches in a post-marketed human study emphasized the risk. This minireview introduces multiple approaches to prevent significant bioinequivalence between batches and products through their lifecycles, focusing on a periodical dissolution-monitoring program using four media (acidic, intermediate, neutral, and water) in Japan. Setting the same procedure to monitor one of the complex critical quality attributes should efficiently reduce patient risk complementarily with appropriate specifications and GMP manufacturing.

Keywords: dissolution, product lifecycle, bioequivalence

宮崎玉樹：貼付剤の粘着力試験法における留意点。

ファームステージ 2019;19:42-47

日本薬局方に収載されている粘着力試験法を行う上で留意すべき実験操作等について、概要を解説した。

Keywords: norovirus, adhesion test, topical and transdermal patches

坂本知昭，知久馬敏幸：日本薬局方収載医薬品の品質評価に向けた近赤外分光イメージング法の活用並びにケミカルイメージング技術の標準化に関する研究。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50:719-27

We examined near-infrared (NIR) imaging as a technique to evaluate the distribution of components in pharmaceutical products for manufacturing process quality control. NIR images of each component on the surface of model products and commercial products were obtained and used to construct distribution images of the components on the tablet surface. Careful control of the measurement conditions, as well as the spectral pre-analytical treatment procedure, was important for valid image construction. Moreover, the constructed images showed large variations of component distribution on the surfaces of tablets. Our results suggest that chemical imaging using NIR may have limited applicability for quantitative estimation of components in whole tablets.

Keywords: near-infrared spectroscopy, near-infrared imaging, distribution analysis

藤田和上<sup>\*</sup>，中西篤司<sup>\*</sup>，堀田和希<sup>\*</sup>，秋山高一郎<sup>\*</sup>，坂本知昭：医薬品開発，品質・製造工程管理における分光測定 第32回，テラヘルツ量子カスケードレーザー光源とその応用 - 医薬品検査応用を目指して -。

*PharmTech Japan* 2019;35:1741-6

半導体量子井戸構造内のサブバンド間遷移を用いた中赤外 (MIR) ~ テラヘルツ (THz) 領域の半導体レーザーである量子カスケードレーザー (QCL) は 1 ~ 5 THz の周波数領域における最も有望な技術である。本稿では、2 波長発振する中赤外 QCL 内部での差周波発生と呼ばれる非線形光学効果を用いた新しい THz 発生の手段として提案する THz-QCL 光源の動作概要とこれまでの研究開発の動向を解説するとともに、非線形 THz-QCL 光源を用いたイメージング応用及び医薬品検査応用に向けた取り組みについて紹介した。

Keywords: THz-QCL, imaging, pharmaceutical inspection

\* 浜松ホトニクス株式会社中央研究所

秋山高一郎\*, 里園浩\*, 坂本知昭: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第31回, 医薬品分析に向けたTHz-ATR分光法の応用.

*Pharm Tech Japan* 2019;35:1539-44

近年, テラヘルツ (THz) 波の発生・検出技術の進歩やTHz波帯の光学部品の革新的な進展により, 様々なTHz波分光装置が上市されている. 本稿では, その測定法の中でも特にTHz-減衰全反射 (Attenuated Total Reflection: ATR) 分光法, および, THz-ATRを用いた応用事例に絞って紹介した.

Keywords: terahertz spectroscopy, ATR, pharmaceutical analysis

\* 浜松ホトニクス株式会社中央研究所

樋口祐士<sup>\*1</sup>, 坂本知昭, 福田晋一郎<sup>\*2</sup>, 赤尾賢一<sup>\*1</sup>, 合田幸広: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第30回, フーリエ変換型赤外分光光度計による遠赤外領域の測定事例.

*Pharm Tech Japan* 2019;35:1111-6

遠赤外領域で観測される赤外吸収スペクトルには, 非常に微弱なエネルギー変化が現れる. そのため, 分子固有の格子振動による構造変化やコンフォメーションの差, あるいは振動が低波数にしか現れないような重い原子間振動を含む物質の評価に有効である. 本稿では, 主に波数:  $600\text{ cm}^{-1}$ ~ $50\text{ cm}^{-1}$ 程度を遠赤外領域として, その領域の測定に対応したFTIRの構成を解説し, そのFTIRを用いた測定例を紹介した.

Keywords: far-infrared spectroscopy, Fourier-transformed infrared spectrometer, low-frequency band

<sup>\*1</sup> JASCO Engineering

<sup>\*2</sup> JASCO

小出達夫: ラマンスペクトル試験法とそのスペクトル解析.

*Pharmstage* 2020;19(10):3-8

第十七改正日本薬局方第二追補に新規収載された「2.26 ラマンスペクトル測定法」について, 基礎理論, 試料調整および測定上の注意点, 測定装置, 分析法の応用について解説した.

Keywords: Raman spectroscopy, pharmacopeia, analytical method

加藤くみ子<sup>\*1</sup>, 原矢佑樹, 千田司<sup>\*2</sup>, 岡崎麻奈美<sup>\*3</sup>, 小崎雅人<sup>\*2</sup>: 原子間力顕微鏡を利用したナノ粒子のサイズ及び形態解析.

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2019;50:634-640

ナノテクノロジー応用DDS製剤の重要品質特性であるサイズ・形態を評価できる原子間力顕微鏡法 (AFM) の標準化にむけて, 大気中または液中環境にあるポリスチレン標準ナノ粒子のサイズ・形態計測に取り組み, 得られた計測上の留意点や知見をふまえた「AFM計測を適切に実施するための標準的な試験法案」を新たに提示し, その解説を行った.

Keywords: nanotechnology-based medicine, atomic force microscopy, size measurement

<sup>\*1</sup> 北里大学

<sup>\*2</sup> 興和株式会社

<sup>\*3</sup> 日本化薬株式会社

木吉真人, 石井明子, 津本浩平\*: 次世代医薬品の開発-Fc $\gamma$ R相互作用解析からのアプローチ.

*臨床化学* 2019;48(2):98-107.

抗体医薬品開発においては, いかに低いコスト, 短い開発期間で, 目的にかなう有効性・安全性を発揮する分子をデザインできるかが重要であるが, 10年前に比べ, IgGサブクラスの選択, 抗体薬物複合体 (ADC), Bispecific抗体, Fc部分のアミノ酸改変, 糖鎖改変など, 分子のデザインは多様をきわめている. 特に, 従来はIgG1が主に用いられてきたが, 改良型IgG4であるエミシズマブや, ペムプロリズマブなどが登場していることから, 次世代の抗体医薬品開発においては, 抗体医薬品の体内動態, ターゲット分子の性質, ターゲット結合に付随して起こる免疫応答などを考慮し, IgG1~4のサブクラスを使い分けることも必要となってきた. 各Fc $\gamma$ 受容体 (Fc $\gamma$ R) サブタイプの, 各免疫細胞上の発現量 (通常時, 免疫活性時), 各IgGサブクラスへの親和性, 各免疫細胞の活性化能, 付随して起こる免疫応答の強さ, といった投与後の分子挙動の詳細な理解が求められてくる. 免疫系のメカニズムは非常に複雑であり, 現在, これらの一連のメカニズムは徐々に明らかにされつつあるものの, より深い理解が必要である. 逆に言えば, これらの分子メカニズムを理解することで, 抗体医薬品の薬効を飛躍的に高めるような抗体分子の創成につながる可能性が高い. 本稿では, 著者らがこれまで研究してきたFc $\gamma$ RIとFc $\gamma$ RIIIaの, IgGへの親和性創出機構について述べる.

Keywords: 抗体医薬品, Fc $\gamma$  Receptor, IgGサブクラス

\* 東京大学

日向昌司, 多田稔, 青山道彦, 石井明子: タンパク質定量法に関する研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50 (12):810-14.

タンパク質定量法は, タンパク質医薬品の定量や比活性の評価に必須の試験法である. 日米欧3薬局方でタンパク質定量法に関する調和文書が作成され, 日局・参考情報として2002年9月に収載されている. その後15年が経過しており, 現状に即した見直しが必要になってきた. 近年開発されたタンパク質医薬品の品質評価に用いられるタンパク質定量法において, 局方に未収載の測定手法が採用される事例も増加している. 例えば, タンパク質濃度が高い抗体医薬品等では, 操作が簡便で, 標準物質が不要であることから, 紫外吸光度測定の結果をもとに, 分子吸光係数を用いてタンパク質の濃度を求める方法が汎用されているが, 局方には収載されていない. また, タンパク質定量法のひとつとして収載されている窒素定量法は, メラミンなど非タンパク質性物質を区別して定量できないことが指摘されており, 注意喚起を追記する必要がある. 本稿では, 日本薬局方のタンパク質定量法の改正に向け, 局方に収載すべき各種の測定手法について改めて精査するとともに, 改正案の作成に資する考え方を整理した.

Keywords: タンパク質定量法, 日本薬局方, タンパク質医薬品

Booth B<sup>\*1</sup>, Stevenson L<sup>\*2</sup>, Pillutla R<sup>\*3</sup>, Buonarati M<sup>\*4</sup>, Beaver C<sup>\*5</sup>, Fraier D<sup>\*6</sup>, Garofolo F<sup>\*7</sup>, Haidar S<sup>\*1</sup>, Islam R<sup>\*8</sup>, James C<sup>\*9</sup>, Kadavil J<sup>\*1</sup>, Kavetska O<sup>\*10</sup>, Li F<sup>\*11</sup>, Satterwhite C<sup>\*12</sup>, Savoie N<sup>\*13</sup>, Subramaniam S<sup>\*1</sup>, Tampal N<sup>\*1</sup>, Thway T<sup>\*1</sup>, Woolf E<sup>\*14</sup>, Blaye OL<sup>\*15</sup>, Andisik M<sup>\*16</sup>, Briscoe C<sup>\*17</sup>, Cape S<sup>\*18</sup>, Dasgupta A<sup>\*1</sup>, Fischer S<sup>\*19</sup>, Haidar S<sup>\*1</sup>, Hayes R<sup>\*20</sup>, Kamerud J<sup>\*21</sup>, Lima Santos GM<sup>\*22</sup>, Nehls C<sup>\*23</sup>, Soo C<sup>\*24</sup>, Vinter S<sup>\*25</sup>, Whale E<sup>\*25</sup>, Xu K<sup>\*19</sup>, Cho SJ<sup>\*1</sup>, Edmison A<sup>\*24</sup>, Kassim S<sup>\*1</sup>, Rocha TC<sup>\*22</sup>, Welink J<sup>\*26</sup>, Amur S<sup>\*1</sup>, Bandukwala A<sup>\*1</sup>, Cherry E<sup>\*24</sup>, Hopper S<sup>\*27</sup>, Ishii-Watabe A, Kirshner S<sup>\*1</sup>, Maher K<sup>\*1</sup>, Pedras-Vasconcelos J<sup>\*1</sup>, Saito Y, Saunders TS<sup>\*28</sup>, Skibeli V<sup>\*28</sup>, Verthelyi D<sup>\*1</sup>, Wang YM<sup>\*1</sup>, Yan H<sup>\*1</sup>: 2019 White Paper On Recent Issues in Bioanalysis: FDA BMV Guidance, ICH M10 BMV Guideline and Regulatory Inputs (Part 2 - Recommendations on 2018 FDA BMV Guidance, 2019 ICH M10 BMV

Draft Guideline and Regulatory Agencies' Input on Bioanalysis, Biomarkers and Immunogenicity).

*Bioanalysis*. 2019;11 (23):2099-2132.

The 2019 13th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (WRIB) took place in New Orleans, LA on 1-5 April 2019 with an attendance of over 1000 representatives from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day, week-long event - a full immersion week of bioanalysis, biomarkers, immunogenicity and gene therapy. As usual, it was specifically designed to facilitate sharing, reviewing, discussing and agreeing on approaches to address the most current issues of interest including both small- and large-molecule bioanalysis involving LCMS, hybrid LBA/LCMS, LBA cell-based/flow cytometry assays and qPCR approaches. This 2019 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop, and is aimed to provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. Due to its length, the 2019 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 2) covers the recommendations on the 2018 FDA BMV guidance, 2019 ICH M10 BMV draft guideline and regulatory agencies' input on bioanalysis, biomarkers, immunogenicity and gene therapy. Part 1 (Innovation in small molecules and oligonucleotides and mass spectrometry method development strategies for large molecules bioanalysis) and Part 3 (New insights in biomarker assay validation, current and effective strategies for critical reagent management, flow cytometry validation in drug discovery and development and CLSI H62, interpretation of the 2019 FDA immunogenicity guidance and gene therapy bioanalytical challenges) are published in volume 10 of *Bioanalysis*, issues 22 and 24 (2019), respectively. Keywords: bioanalysis, ICH M10 guideline, immunogenicity

<sup>\*1</sup> US FDA

<sup>\*2</sup> Biogen, Cambridge

<sup>\*3</sup> Bristol-Myers Squibb

- \*<sup>4</sup> Intertek  
 \*<sup>5</sup> Syneos Health  
 \*<sup>6</sup> F. Hoffmann-La Roche Ltd  
 \*<sup>7</sup> Angelini Pharma  
 \*<sup>8</sup> Celerion  
 \*<sup>9</sup> Amgen Research  
 \*<sup>10</sup> Pfizer  
 \*<sup>11</sup> PPD  
 \*<sup>12</sup> Charles River  
 \*<sup>13</sup> CFABS  
 \*<sup>14</sup> Merck Research Labs  
 \*<sup>15</sup> France ANSM  
 \*<sup>16</sup> Regeneron Pharmaceuticals  
 \*<sup>17</sup> PRA Health Sciences  
 \*<sup>18</sup> Covance  
 \*<sup>19</sup> Genentech  
 \*<sup>20</sup> ICON  
 \*<sup>21</sup> Pfizer  
 \*<sup>22</sup> Brazil ANVISA  
 \*<sup>23</sup> PPD  
 \*<sup>24</sup> Health Canada  
 \*<sup>25</sup> UK MHRA  
 \*<sup>26</sup> EMA  
 \*<sup>27</sup> UK MHRA-NIBSC  
 \*<sup>28</sup> Norwegian Medicines Agency.

石井明子, 多田稔, 立松謙一郎<sup>\*1</sup>, 富田正浩<sup>\*2</sup>, 市原隆光<sup>\*3</sup>, 山口秀人<sup>\*3</sup>, 田中貴<sup>\*4</sup>, 田中剛<sup>\*4</sup>, 原園景, 木吉真人, 柴田寛子, 遊佐敬介, 佐藤陽治, 武田茂樹<sup>\*5</sup>, 伊藤孝司<sup>\*6</sup>, 川崎ナナ<sup>\*7</sup>, 瀬筒秀樹<sup>\*1</sup>: トランスジェニックカイコを用いて製造されるバイオ医薬品の品質管理戦略構築に関する考え方.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50(10):615-627.

トランスジェニック (Tg) カイコを生産用基材とする方法は, 日本で新たに開発されている組換えタンパク質発現技術の一つであるが, その品質管理については十分に確立されていない. 本稿では, Tgカイコを用いて製造されるバイオ医薬品の品質確保に関して, Tgカイコを用いた組換えタンパク質発現技術に関する現状と Tgカイコ由来組換えタンパク質の特性に関するこれまでの知見について概説すると共に, 著者らが進めてきた検討結果をもとに, ICHガイドラインに述べられている品質リスクマネジメントの考え方を活用して, Tgカイコ由来バイオ医薬品の品質確保に必要な要件を考察した.

Keywords: トランスジェニックカイコ, バイオ医薬品,

品質確保

- \*<sup>1</sup> 農業・食品産業技術総合研究機構  
 \*<sup>2</sup> 免疫生物研  
 \*<sup>3</sup> アステラス製薬  
 \*<sup>4</sup> 東レ  
 \*<sup>5</sup> 群馬大 大学院理工学府  
 \*<sup>6</sup> 徳島大 大学院医歯薬学研究所  
 \*<sup>7</sup> 横浜市大

石井明子: バイオ医薬品の連続生産に係る品質管理. *PHARM STAGE*. 2019;19(7):23-25.

バイオ医薬品の連続生産では, 培養工程における灌流培養の利用, あるいは, 精製工程での各単位操作の連続化が試みられている. 本総説では, バイオ医薬品の連続生産における品質管理戦略に関して, 主として工程解析技術を中心に, 現状と課題を考察した.

Keywords: バイオ医薬品, 連続生産, 品質管理

柴田寛子, 原園景, 石井明子: 日本薬局方の動向と分析担当者の実務対応 タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法.

*PHARM STAGE*. 2020;19(10):9-12.

日本薬局方第17局第二追補に新しい一般試験法として収載された<6.17>タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験について, 収載された背景及び経緯, 実施上の注意点, 今後の展望について解説した.

Keywords: 日本薬局方, タンパク質医薬品注射剤, 不溶性微粒子試験法

小村純子\*, 小林哲: 乾癬治療に用いられる抗体医薬品の安全性の比較.

ファルマシア 2020;56:306-308.

審査報告書によってプロダルマブ投与例とウステキヌマブ投与例等を比較し, データベース解析によってセクキヌマブ投与例とウステキヌマブ投与例等を比較したところ, 感染症のうち, 真菌症や肺炎については抗体医薬品によって発現状況や報告状況が異なることが示唆された.

Keywords: 審査報告書, データベース解析, 感染症

\* 摂南大薬

袴塚高志: 複雑系からなる生薬・漢方製剤の臨床応用. *医学のあゆみ* 2019;270(8):595-9

生薬及び漢方製剤などの天然物医薬品は, 複雑系成分から構成され, 多様で包括的な作用を示す. また, 生薬

及び漢方製剤は日本薬局方に収載され、国の製造販売承認を受けて、有効性、安全性及び品質が確保された上で、我が国の正規医療の一翼として機能している。一方で、医薬品開発の面では、この多様性を持つ多成分系という特徴が、概ね単一成分からなる化学医薬品の扱いを想定して構築された現行の薬事制度にうまく適合することが簡単ではないため、この30年以上、医療用漢方製剤の新しい承認が生まれていない。本稿では、天然物医薬品を取り巻くこれらの現状とその臨床応用における留意点、そして、承認申請ガイドラインの策定を含む新薬開発に向けた動きについて解説する。

Keywords: 漢方製剤, 日本薬局方, 承認申請ガイドライン

小田口浩<sup>\*1</sup>, 日向須美子<sup>\*1</sup>, 関根麻理子<sup>\*1</sup>, 中森俊輔<sup>\*1,2</sup>, 竹元裕明<sup>\*1,2</sup>, 黄雪丹<sup>\*1,2</sup>, 大嶋直浩<sup>\*3</sup>, 嶋田典基<sup>\*4</sup>, 楊金緯<sup>\*4</sup>, 天倉吉章<sup>\*5</sup>, 日向昌司, 内山奈穂子, 小林義典<sup>\*1,2</sup>, 袴塚高志, 合田幸広, 花輪壽彦<sup>\*1</sup>: 麻黄の副作用とエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) の安全性。

薬学雑誌 2019;139:1417-1425

Ephedra Herb is defined in the 17th edition of the Japanese Pharmacopoeia (JP) as the terrestrial stem of *Ephedra sinica* STAPF., *Ephedra intermedia* SCHRENK et C.A. MEYER, or *Ephedra equisetina* BUNGE (Ephedraceae). The stems of Ephedra Herb contain greater than 0.7% ephedrine alkaloids (ephedrine and pseudoephedrine). Despite its high effectiveness, Ephedra Herb exert several adverse effects, including palpitation, excitation, insomnia, and dysuria. Both the primary and adverse effects of Ephedra Herb have been traditionally believed to be mediated by these ephedrine alkaloids. However, our study found that several pharmacological actions of Ephedra Herb were not associated with ephedrine alkaloids. We prepared an ephedrine alkaloid-free Ephedra Herb extract (EFE) by eliminating ephedrine alkaloids from Ephedra Herb extract (EHE) using ion-exchange column chromatography. EFE exerted analgesic, antiinfluenza, and anticancer activities in the same manner as EHE. Moreover, EFE did not induce adverse effects due to ephedrine alkaloids, such as excitation, insomnia, and arrhythmias, and showed no toxicity. Furthermore, we evaluated the safety of EFE in healthy volunteers. The number of adverse event cases was higher in the EHE-treated group than in the EFE-treated group, although the difference was

not significant. Our evidence suggested that EFE was safer than EHE.

Keywords: adverse effect, safety, ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract

<sup>\*1</sup> 北里大学東洋医学総合研究所

<sup>\*2</sup> 北里大学薬学部

<sup>\*3</sup> 東京理科大学薬学部

<sup>\*4</sup> (株) 常磐植物化学研究所

<sup>\*5</sup> 松山大学薬学部

花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグによる健康被害を防ぐ分析化学。

ぶんせき 2018;10:445-9

この数年間で危険ドラッグを取り巻く状況は大きく変化した。規制強化の結果、国内の危険ドラッグ製品流通数は表面上減少した。しかし、インターネット販売やデリバリー販売などが消滅したわけではなく、予断を許さない状況にある。国外においては、いまだ危険ドラッグによる多数の健康被害が報告されている。国内においても、形を変えて再び流行する可能性もあり、今後も厳しい監視体制の継続が求められている。本総説では、危険ドラッグの分析を困難にしている要因をふまえた上で、危険ドラッグ分析における新しい試みについて論じた。分析化学に携わる者は、予想外の薬物が予想外の形で出現しても対応できるように、常に新しい分析手法に目を向けていく必要がある。

Keywords: new psychoactive substance, designated substance, law enforcement

河野健: 次世代シーケンシングによるバイオ医薬品等のウイルス安全性評価 (番外編 2): 2019 PDA Virus Safety Forum参加報告。

*Pharm Tech Japan* 2019;35:2087-92.

2019年5月8日、米国カリフォルニア州ロングビーチ市で開催されたPDA Virus Safety Forumに関して、次世代シーケンサー (NGS) を用いたウイルス安全性試験の多施設共同研究や、NGSを用いた新たなウイルス検出法に関する発表を中心に概要を紹介した。

Keywords: 次世代シーケンサー, ウイルス安全性試験

安田智: 造腫瘍性関連試験法の現状。

*PHARM STAGE* 2019;19:1-3.

造腫瘍性関連試験法の現状として、我が国におけるヒト細胞加工製品の造腫瘍性関連試験法に関するガイドラインと、官民共同で実施している多施設検証について説

明した。

Keywords: ヒト細胞加工製品, ガイドライン, 多施設  
検証

田埜慶子, 佐藤陽治: 新しい医薬としての細胞加工製  
品の品質・安全性の確保.

*MEDCHEM NEWS* 2019;29:133-7.

細胞加工製品の品質・安全性を確保するための評価に  
関する現状と課題について解説した.

Keywords: 細胞加工製品, 品質, 安全性

田埜慶子, 佐藤陽治: ヒトiPS細胞加工製品の造腫瘍  
性評価法の開発.

*実験医学* 2020;38:29-34.

2019年に日本が世界で初めて発出した造腫瘍性評価に  
関するガイドラインをもとに, ヒトiPS細胞加工製品の  
造腫瘍性評価法について紹介した. これまでに開発され  
ている造腫瘍性試験法についてまとめ, それらの性能  
(検出能力等)や課題を中心に解説した.

Keywords: 細胞加工製品, 造腫瘍性, 残存未分化ヒト  
人工多能性幹細胞

田埜慶子, 佐藤陽治: 不均一性の評価-ヒトMSC加  
工製品(ヒト間葉系幹細胞加工製品/ヒト間葉系間質  
細胞加工製品)の品質管理にかかる課題-

*医学のあゆみ* 2020;272:1082-5.

ヒトMSC加工製品の不均一性評価について概説し  
た. 近年ではイメージング技術を利用し, MSCの形態  
的な特徴を指標に不均一性を評価する方法の開発が米国  
FDAによって進められ, 注目されていることから, そ  
の有用性や課題について解説した.

Keywords: 不均一性, 細胞形態, ハイコンテツイメ  
ージング

草川森士, 佐藤陽治: 世界における間葉系幹細胞利用  
製品の開発動向-ClinicalTrials.govに登録された臨床  
兼の分析より.

*医学のあゆみ* 2020;272:1093-101.

世界最大の臨床試験登録データベースである  
ClinicalTrials.govに登録されている間葉系間質細胞/間  
葉系幹細胞(MSC)を利用した臨床試験の分析結果に  
基づいて, 世界におけるMSC利用製品の開発動向につ  
いて概説した.

Keywords: 間葉系間質細胞/間葉系幹細胞, 再生・細  
胞治療製品, 臨床試験

佐藤陽治: リアルワールドデータ.

*再生医療* 2019;18:431-2.

リアルワールドデータ(RWD)の定義やソース, 活  
用法に関する今後の展望について解説した.

Keywords: リアルワールドデータ, リアルワールドエ  
ビデンス

坂東博人<sup>\*1</sup>, 佐藤陽治, 吉田俊彦<sup>\*2</sup>, 柴田孝<sup>\*3</sup>, 下山  
敦子<sup>\*3</sup>, 藤井麻衣子<sup>\*4</sup>, 久保田幸治<sup>\*5</sup>, 佐藤卓朋<sup>\*6</sup>,  
秋吉竜太郎<sup>\*6</sup>, 辻本伸治<sup>\*7</sup>, 安武幹智<sup>\*8</sup>, 下野知性<sup>\*9</sup>,  
國里篤志<sup>\*10</sup>, 渡辺夏巳<sup>\*11</sup>: ヒト人工多能性幹細胞加  
工製品の造腫瘍性に関して品質評価・非臨床評価の観  
点から考慮すべきポイント.

*再生医療* 2019;18:328-37.

ヒト人工多能性幹細胞加工製品の造腫瘍性評価におけ  
る現在の課題と今後の方向性について, 関連する各種ガ  
イドラインの状況調査と専門家への意見聴取を通じて検  
討した内容を報告した.

Keywords: ヒト人工多能性幹細胞, 造腫瘍性, 非臨床  
試験

<sup>\*1</sup> 富士フィルム株式会社

<sup>\*2</sup> 第一三共株式会社

<sup>\*3</sup> アステラス製薬株式会社

<sup>\*4</sup> 株式会社ヘリオス

<sup>\*5</sup> 千代田化工建設株式会社

<sup>\*6</sup> オリンパス株式会社

<sup>\*7</sup> 大日本住友製薬株式会社

<sup>\*8</sup> 旭化成株式会社

<sup>\*9</sup> 株式会社ニッピ

<sup>\*10</sup> キリンホールディングス株式会社

<sup>\*11</sup> 武田薬品工業株式会社

岡田潔<sup>\*1</sup>, 佐藤陽治, 田畑泰彦<sup>\*2</sup>, 畠賢一郎<sup>\*3</sup>, 森尾  
友宏<sup>\*4</sup>, 八代嘉美<sup>\*5</sup>: 座談会 ナショナルコンソーシ  
アムとは何か?

*再生医療* 2019;18:125-33.

再生医療におけるナショナルコンソーシアムの実現に  
向けた事業が行われている. 本事業が推進する「臨床研  
究支援」「人材育成」「データベース構築」「産学連携」「社  
学連携」をテーマにした座談会の内容が掲載された. 5  
つのテーマのうち, 特に「データベース構築」について  
の解説を行った.

Keywords: ナショナルコンソーシアム, 再生医療

<sup>\*1</sup> 大阪大学大学院医学系研究科

<sup>\*2</sup> 京都大学ウイルス・再生医科学研究所

<sup>\*3</sup> 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

\*<sup>4</sup> 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

\*<sup>5</sup> 神奈川県立保健福祉大学イノベーション政策研究センター

佐藤陽治, 嶽北和宏\* : 対談 再生医療のいまと未来  
第5回 細胞加工製品における品質の考え方

*Pharm Tech Japan* 2019;36:117-20, 277-80, 655-57.

細胞加工製品の品質確保における, 原料の品質の重要性, 細胞の特性解析の重要性, 非臨床安全性・造腫瘍性評価のあり方, 製造の技術上の課題についての議論.

Keywords : 細胞加工製品, 品質, 規格

\* 大阪大学大学院医学系研究科

内田恵理子, 川崎ナナ\*<sup>1</sup>, 田辺光男\*<sup>2</sup>, 宮田直樹\*<sup>3</sup> :  
薬の名前 続 : ステムを知れば薬がわかる 第12回.

*Pharm Tech Japan* 2019;35:955-964.

遺伝子治療薬および関連するウイルス療法薬の国際一般名 (INN) の命名ルールを紹介するとともに, これらに用いられるステムとその定義, およびこれらのステムを用いてこれまでにINNが命名された遺伝子治療薬とウイルス療法薬について, 各品目の概要を開発状況も含めて紹介した.

Keywords : INN, stem, 遺伝子治療薬

\*<sup>1</sup> 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

\*<sup>2</sup> 北里大学薬学部

\*<sup>3</sup> 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

宮田直樹\*<sup>1</sup>, 田辺光男\*<sup>2</sup>, 内田恵理子, 川崎ナナ\*<sup>3</sup> :  
薬の名前 続 : ステムを知れば薬がわかる 第13回.

*Pharm Tech Japan* 2019;35:1147-1156.

内分泌・代謝系疾患治療薬について, 医薬品の国際一般名 (INN) 命名のため最近定義されたステム「-gliflozin」, 「-tapide」, 「-inurad」, 「-xostat」, 「-calcet (-)」, 「-glustat」, 「-leptin」および最近承認された新薬に使われているステム「-gliptin」, 「-fibrate」, 「-afil」とこれらのステムを用いてINNが命名された医薬品についてその概要を紹介した.

Keywords : INN, stem, 内分泌・代謝系関連疾患薬

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

\*<sup>2</sup> 北里大学薬学部

\*<sup>3</sup> 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

川崎ナナ\*<sup>1</sup>, 内田恵理子, 佐藤陽治, 田辺光男\*<sup>2</sup>, 宮田直樹\*<sup>3</sup> : 薬の名前 続 : ステムを知れば薬がわかる

第14回.

*Pharm Tech Japan* 2019;35:1559-1567.

細胞治療薬の国際一般名 (INN) の命名ルールを概説するとともに, ステムとして「-co (n) cel」軟骨細胞, 「-corcel」臍帯細胞, 「-defitemcel」分化した幹細胞, 「-dencel」樹状細胞, 「-mestro-」間葉系間質細胞, 「-ker (a) cel」ケラチノサイト, 「-leucel」リンパ球/単球/抗原提示細胞 (白血球), 「-pla (c) cel」胎盤細胞, 「-retcel」網膜上皮細胞, 「-temcel」幹細胞, を用いてINNが命名された細胞治療薬の概要を紹介した.

Keywords : INN, stem, 細胞治療薬

\*<sup>1</sup> 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

\*<sup>2</sup> 北里大学薬学部

\*<sup>3</sup> 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

宮田直樹\*<sup>1</sup>, 田辺光男\*<sup>2</sup>, 内田恵理子, 川崎ナナ\*<sup>3</sup> :  
薬の名前 続 : ステムを知れば薬がわかる 第15回.

*Pharm Tech Japan* 2019;35:1771-1778.

抗悪性腫瘍薬に対して医薬品の国際一般名 (INN) 命名のために新たに定義されたステムである「-sidenib」, 「-toclax」, 「-domide」, 「-estrant」, および最近承認された新薬に使われているステム「-arotene」, 「-trexate」, 「-urdine」, 「-(ar) abine」と, これらのステムを用いてINNが命名された医薬品を紹介した.

Keywords : INN, stem, 抗悪性腫瘍薬

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

\*<sup>2</sup> 北里大学薬学部

\*<sup>3</sup> 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

宮田直樹\*<sup>1</sup>, 田辺光男\*<sup>2</sup>, 内田恵理子, 川崎ナナ\*<sup>3</sup> :  
薬の名前 続 : ステムを知れば薬がわかる 第16回.

*Pharm Tech Japan* 2019;35: 2105-2115.

医薬品の国際一般名 (INN) 命名のためのステムで, 今までの連載で紹介していないものとして選択的メラトニン受容体作動薬を定義する「-melteon」, ホスホジエステラーゼ4阻害薬を定義する「-milast」, 血管拡張作用を有するホスホジエステラーゼ5阻害薬を定義する「-afil」, エンドセリン受容体拮抗薬を定義する「-entan」, グアニル酸シクラーゼ賦活化薬・刺激薬を定義する「-ciguat」, 酸の活性化に依存しないプロトンポンプ阻害薬を定義する「-prazan」, 回腸胆汁酸トランスポーター阻害薬/胆汁酸再吸収阻害薬を定義する「-ixibat」, リファマイシン系抗生物質を定義する「rifa-」, ナリジクス酸系抗菌薬を示す「-oxacin」と, これらのステムを用いてINNが命名された医薬品について概要を紹介し

た。

Keywords : INN, stem, 化学薬品

\*<sup>1</sup> 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

\*<sup>2</sup> 北里大学薬学部

\*<sup>3</sup> 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

内田恵理子：遺伝子治療の規制。

医学と薬学, 2019;76(8):1151-1157.

遺伝子を外から補充・付加することで治療を行う遺伝子治療は、欧米を中心に臨床開発が極めて活発化し実用化も進みはじめている。また、ゲノム編集技術を利用し、遺伝子の破壊や修復などの遺伝子改変により治療を行う次世代遺伝子治療の臨床開発も急速に進展している。本稿では、遺伝子治療を日本で臨床開発する際に対応が必要となる法律や指針等の規制の現状について概説した。

Keywords : 遺伝子治療, ゲノム編集, 規制

川崎ナナ\*<sup>1</sup>, 内田恵理子, 田辺光男\*<sup>2</sup>, 宮田直樹\*<sup>3</sup> :  
薬の名前 続：ステムを知らば薬がわかる 第17回。

Pharm Tech Japan 2019;35:2351-2359.

抗体薬物複合体の国際一般名 (INN) 命名のためのステム「-mab + payload (ペイロード) を定義するステム」と、これらのステムを用いてINNが命名された抗体薬物複合体について、開発状況も含めその概要を紹介した。

Keywords : INN, stem, 抗体薬物複合体

\*<sup>1</sup> 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

\*<sup>2</sup> 北里大学薬学部

\*<sup>3</sup> 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

内田恵理子, 平松直人\*<sup>1</sup>, 犬飼直人\*<sup>1</sup>, 岩井健一\*<sup>1</sup>, 渡辺武志\*<sup>1</sup>, 川崎秀吉\*<sup>2</sup>, 田村幸太郎\*<sup>2</sup>, 土屋貴穂\*<sup>2</sup>, 吉見英治\*<sup>2</sup>, 高橋則彦\*<sup>3</sup>, 井原辰哉\*<sup>4</sup>, 藤本和則\*<sup>5</sup>, 下見人\*<sup>6</sup>, 小野貴士\*<sup>7</sup>, 高木観\*<sup>7</sup>, 小野竜一, 内藤雄樹\*<sup>8</sup>, 井上貴雄：ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療の開発動向。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50(8):443-453.

ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療は従来の遺伝子治療では難しい遺伝子の「破壊」や「置換」が可能であることから大きな注目を集め、その研究開発が急速に進展している。一方で、ゲノム編集はDNA二本鎖切断を誘導するため、目的外の遺伝子を切断するリスクや切断部位に想定外の配列が挿入されるリスクなど、従来の遺伝子治療とは異なる安全性上の課題が存在する。このよう

な急速な技術革新とこれに伴う新しい規制整備が求められる背景のもと、日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業において、ゲノム編集治療の安全性評価の在り方を検討する研究班が立ち上げられ、日本製薬工業協会の「ゲノム編集治療安全性タスクフォース」と連携しながら、調査研究ならびに論点整理が行われてきた。本稿ではこれらの活動のうち、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療について、臨床段階にある候補品を中心に開発動向を概説するとともに、米国で臨床試験が実施されている品目の一部については、米国立衛生研究所 (NIH) の組換えDNA諮問委員会 (RAC) での安全性に関する議論も併せて紹介した。

Keywords : ゲノム編集, 開発動向, 安全性評価

\*<sup>1</sup> 武田薬品工業 (株)

\*<sup>2</sup> アステラス製薬 (株)

\*<sup>3</sup> 大塚製薬 (株)

\*<sup>4</sup> 小野薬品工業 (株)

\*<sup>5</sup> 第一三共 (株)

\*<sup>6</sup> 第日本住友製薬 (株)

\*<sup>7</sup> 田辺三菱製薬 (株)

\*<sup>8</sup> ライフサイエンス統合データベースセンター

内田恵理子, 山下拓真, 小野竜一, 内藤雄樹\*<sup>1</sup>, ゲノム編集治療安全性タスクフォース\*<sup>2</sup>, 井上貴雄：ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療の規制と安全性評価。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50(9):513-522.

ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療は、高効率・特異的なゲノムの切断・修復を利用して、特定の遺伝子の破壊や変異遺伝子の修復といった従来の遺伝子治療技術では実現できない治療が可能な次世代の遺伝子治療として期待されている一方、目的外の部位を切断して編集してしまう可能性や、ゲノム編集による切断部位に目的外の変異が生じる可能性など、従来の遺伝子治療とは異なる安全性上の課題がある。本稿では、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療に関する日米欧の規制の現状と、日本医療研究開発機構 (AMED) レギュラトリーサイエンス研究班で検討を行ってきた、ゲノム編集技術を用いて遺伝子改変を行った *ex vivo* 遺伝子治療製品の安全性評価のうち、特にゲノム編集により生じる可能性がある目的外の遺伝子改変の安全性評価に関する議論について紹介した。

Keywords : ゲノム編集, 規制, 安全性評価

\*<sup>1</sup> ライフサイエンス統合データベースセンター

\*<sup>2</sup> 日本製薬工業協会



内田恵理子：遺伝子治療の開発動向。

*Pharm Stage* 2019;19(5):1-5.

遺伝子治療は欧米で実用化が進み、日本でもようやく実用化が始まった。遺伝子治療の既承認の品目を紹介するとともに、米国の遺伝子治療臨床試験データベースに基づき、遺伝子治療の開発動向をゲノム編集技術を用いた次世代の遺伝子治療の開発動向も含めて概説した。

Keywords：遺伝子治療，ゲノム編集，開発動向

宮田直樹<sup>\*1</sup>，田辺光男<sup>\*2</sup>，内田恵理子，川崎ナナ<sup>\*3</sup>：薬の名前 続：ステムを知られば薬がわかる 第18回 (最終回)。

*Pharm Tech Japan* 2019;35: 2645-2652.

第16回に続き、今までの連載で紹介していない医薬品の国際一般名 (INN) 命名に用いられるステムとして、 $\beta$ 3アドレナリン受容体拮抗薬を定義する「-begron」, 性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗薬を定義する「-golix」, プラジキニン受容体拮抗薬を定義する「-tibant」, プロテアーゼ活性化型受容体-1拮抗薬を定義する「-paxar」, 抗ヒスタミン薬を定義する「-astine」, 三環系ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬を定義する「-tadine」, ボロール化合物を定義する「-borole」と、これらのステムを用いてINNが命名された医薬品を紹介した。

Keywords：INN, stem, 化学薬品

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

<sup>\*2</sup> 北里大学薬学部

<sup>\*3</sup> 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

位高啓史<sup>\*1</sup>，秋永士朗<sup>\*2</sup>，井上貴雄：mRNA医薬品開発の世界的動向。

*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2019;50: 242-249.

近年、mRNA医薬の研究開発が世界的に活発化している。しかし、現時点で製造販売承認された品目はなく、mRNAの品質管理や非臨床安全性評価についてどのような検討が必要かは明らかではない。以上を踏まえ、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会では、mRNA医薬の品質・安全性評価の考え方を議論するシンポジウムを企画・開催した (第10回核酸医薬RSシンポジウム)。本稿では、当シンポジウムにおける議論のうち、mRNA医薬の研究開発の現状について、これまでの歴史的背景ならびに将来展望を含めて概説した。

Keywords：mRNA医薬，開発動向

<sup>\*1</sup> 東京医科歯科大学

<sup>\*2</sup> アキュルナ株式会社

荒戸照世<sup>\*1</sup>，位高啓史<sup>\*2</sup>，秋永士朗<sup>\*3</sup>，佐藤秀昭<sup>\*4</sup>，山口照英<sup>\*5</sup>，真木一茂<sup>\*6</sup>，内田恵理子，吉田徳幸，井上貴雄：mRNA医薬品の品質・安全性評価の考え方。*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2019;50: 300-306.

近年、mRNA医薬の研究開発が世界的に活発化している。しかし、現時点で製造販売承認された品目はなく、mRNAの品質管理や非臨床安全性評価についてどのような検討が必要かは明らかではない。以上を踏まえ、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会では、mRNA医薬の品質・安全性評価の考え方を議論するシンポジウムを企画・開催した (第10回核酸医薬RSシンポジウム)。本稿では、当シンポジウムにおける議論のうち、mRNA医薬品の品質・非臨床評価の考え方を、核酸医薬品 (アンチセンス) ならびに遺伝子治療用製品 (プラスミドベクター) と比較しながら紹介した。

Keywords：mRNA医薬，品質評価，安全性評価

<sup>\*1</sup> 北海道大学病院

<sup>\*2</sup> 東京医科歯科大学

<sup>\*3</sup> アキュルナ株式会社

<sup>\*4</sup> ルクサナバイオテック株式会社

<sup>\*5</sup> 金沢工業大学

<sup>\*6</sup> 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

井上貴雄：核酸医薬品の開発動向と規制整備の現状。*PHARM TECH JAPAN* 2019;35:7-19.

核酸医薬品はタンパク質を標的とする従来の医薬品とは異なり、RNAのレベルで生体を制御できる点が大きな特色であり、この数年で急速に実用化が進んでいる。この背景の下、国内における核酸医薬開発の現状を整理するため、PHARM TECH JAPAN誌において、連載特集「核酸医薬品の創出に向けた産官学の取り組み」を企画した (全12回、企画：井上貴雄)。第1回となる本稿では、核酸医薬品に関する基礎的な情報を紹介するとともに、その世界的な開発動向と規制整備の現状を概説した。

Keywords：核酸医薬品，規制整備

内藤幹彦：SNIPERによるプロテインノックダウン技術と創薬。

*Medical Science Digest* 2019;45:185-6.

化合物を利用して標的タンパク質を特異的に分解するプロテインノックダウン技術が最近開発され、新しい創薬技術として注目を集めている。我々が開発し

たSNIPER (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein ERaser) は、細胞内で標的タンパク質にIAPユビキチンリガーゼをリクルートし、標的タンパク質のユビキチン化とプロテアソームによる分解を誘導する。海外では別のユビキチンリガーゼを利用して標的タンパク質を分解するPROTAC (Proteolysis-Targeting Chimera) 等の化合物が開発されている。これらの技術を基盤とするベンチャー企業が国内外で設立され、創薬研究が大きく進展している。

Keywords: SNIPER, PROTAC, プロテアソーム

内田恵理子: 日本における遺伝子治療の規制。

実験医学 2020;38:311-317.

日本で実施されている遺伝子治療の臨床試験には臨床研究と治験の2種類あり、臨床研究には臨床研究法又は再生医療等安全性確保法が、治験には医薬品医療機器等法が適用される。さらにウイルスベクターを用いる場合はカルタヘナ法が適用されるが、臨床研究と治験では異なる点もある。臨床研究に適用される「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」、治験や承認申請に適用される「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」はどちらも2019年に改正された。これら遺伝子治療の臨床試験に関連する法律や指針について概説した。

Keywords: 遺伝子治療, 指針, 規制

内田恵理子, 内藤幹彦: 遺伝子治療の現状と課題 (世界と日本)。

Clinical Neuroscience 2020;38(3):299-303.

遺伝子治療は、遺伝性疾患やがんに対する高い治療効果が注目され、様々な難治性疾患を対象に大手企業も参入して研究開発・実用化が加速化している。神経疾患に関する遺伝子治療の開発も進んでいる。本稿では既承認の遺伝子治療及び臨床開発中の遺伝子治療について、米国の中心とする世界の現状と日本の現状を対比しながら紹介するとともに、遺伝子治療の課題をまとめた。

Keywords: 遺伝子治療, 開発動向, 日米比較

関口光明<sup>\*1</sup>, 齊藤隼<sup>\*2</sup>, 滝口直美<sup>\*3</sup>, 製薬協核酸医薬品質評価タスクフォース<sup>\*4</sup>, 伊藤浩介<sup>\*5</sup>, 吉田徳幸, 小比賀聡<sup>\*6</sup>, 井上貴雄: 核酸医薬品に含まれる不純物の管理に対する考え方。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51:11-21.

核酸医薬品の品質評価においてはオリゴ核酸に特有の考慮事項が存在するが、現時点では核酸医薬品に特化した国際的なガイドラインは存在しない。国内においては、日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調

和・評価研究事業における「アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究」班において、科学的根拠を取得しながら、品質評価の考え方について議論が行われている。本稿では、核酸医薬品に含まれるオリゴ核酸に特有の不純物の管理について、低分子医薬品のICHガイドラインや海外における核酸医薬品の不純物管理のホワイトペーパーの記載を考慮しながら、当該研究班の現時点での見解を取り纏めた。

Keywords: 核酸医薬品, 品質評価, 不純物

\*1 塩野義製薬株式会社

\*2 協和キリン株式会社

\*3 大日本住友製薬株式会社

\*4 日本製薬工業協会

\*5 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

\*6 大阪大学大学院薬学研究科

吉田徳幸, 井上貴雄: 核酸医薬開発の現状と安全性評価の考え方—オフターゲット効果の評価法に関する考察—

PharmStage 2020;19:1-14.

核酸医薬品はタンパク質を標的とする従来の医薬品とは異なり、RNAのレベルで生体を制御できる点が大なる特色であり、この数年で急速に実用化が進んでいる。一方、規制面については核酸医薬品に特化した国際的なガイドラインはなく、規制当局が化学合成医薬品やバイオ医薬品のガイドライン等を参考にしながら、開発品目毎に対応しているのが現状である。本稿では、核酸医薬品の分類、特徴、開発動向ならびに安全性評価の基本的な考え方を概説するとともに、オフターゲット効果の予測・評価法に関する当部の研究成果を紹介した。

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス, オフターゲット効果

木下潔<sup>\*1,2</sup>, 中澤隆弘<sup>\*3</sup>, 荒戸照世<sup>\*4</sup>, 三井田宏明<sup>\*1,5</sup>, 平林容子, 真木一茂<sup>\*6</sup>, 吉田徳幸, 井上貴雄: 既承認核酸医薬品の審査報告書を読み解く

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51:70-82.

核酸医薬品の非臨床安全性評価については、国際的なガイドラインが整備されておらず、開発者は核酸医薬品の特性を考慮しながら「ケースバイケース」の基本理念に従って安全性評価を進めている。この状況下では、既承認核酸医薬品の承認申請資料や審査報告書に記載された具体例の情報が有用であり、新たな核酸医薬品の安全性評価を行う上で、重要なヒントをもたらす。そこで、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会では、

第11回核酸医薬RSシンポジウムを企画し、この中で既承認の核酸医薬品のうち6品目の審査報告書に記載された毒性評価内容について整理した。その上で、新薬承認申請時の審査において規制当局がどのような判断をしたかを読み解き、現状での規制当局の考え方を整理した。本稿では、当日の講演内容を概要を記載した上で、パネルディスカッションで展開された議論の内容について、説明を加えながら取り纏めた。

Keywords: 核酸医薬品, 審査報告書, 非臨床安全性評価

\*1 日本製薬工業協会

\*2 MSD株式会社

\*3 オープンサークルパートナーズ合同会社

\*4 北海道大学病院

\*5 第一三共株式会社

\*6 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

滝口直美<sup>\*1</sup>, 伊藤浩介<sup>\*2</sup>, 小林夏季<sup>\*3</sup>, 溝口潤一<sup>\*4</sup>, 製薬協核酸医薬品質評価タスクフォース<sup>\*5</sup>, 南海浩一<sup>\*6</sup>, 廣瀬賢治<sup>\*7</sup>, 笛木修<sup>\*2</sup>, 佐藤秀昭<sup>\*8</sup>, 吉田徳幸, 小比賀聡<sup>\*9</sup>, 井上貴雄: 核酸医薬品の品質評価に関する考え方 - 仮想核酸医薬品をモデルとして - *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2020;51:145-153.

核酸医薬品の品質評価に特化した国際的なガイドラインは現状では存在せず、厚生労働省から発出された考慮事項通知や海外において発表されているホワイトペーパー、あるいは、低分子医薬品のICHガイドライン等を参考に、ケースバイケースの対応が行われている。これまでに承認された核酸医薬品は少なく、特に品質評価についてはその詳細がほとんど開示されないため、参照可能な情報は極めて限定的である。そこで、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会では、第12回核酸医薬RSシンポジウムにおいて、具体的な4つのケースを設定し、模擬薬事戦略相談を開催した。本稿では、論点として設定された、1) ホスホロチオアート修飾結合におけるリン原子上の立体異性体の管理方法、2) 一本鎖オリゴヌクレオチドの不純物量と品質担保並びに含量算出方法、3) 二重鎖オリゴヌクレオチドの不純物管理および含量算出方法、4) 製法変更時の同等性/同質性の考え方について、当日の議論の内容を取り纏めた。

Keywords: 核酸医薬品, 品質評価

\*1 大日本住友製薬株式会社

\*2 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

\*3 アストラゼネカ株式会社

\*4 エーザイ株式会社

\*5 日本製薬工業協会味の素

\*6 バイオファーマサービス 株式会社ジーンデザイン

\*7 日本ウォーターズ株式会社

\*8 ルクサナバイオテック株式会社

\*9 大阪大学大学院薬学研究科

Naito M, Ohoka N, Shibata N, Tsukumo Y. Targeted Protein Degradation by Chimeric Small Molecules, PROTACs and SNIPERs.

*Frontiers in Chemistry* 2019;7:849.

Technologies that induce targeted protein degradation by small molecules have been developed recently. Chimeric small molecules such as Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) and Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein Erasers (SNIPERs), and E3 modulators such as thalidomides, hijack the cellular machinery for ubiquitylation, and the ubiquitylated proteins are subjected to proteasomal degradation. This has motivated drug development in industry and academia because “undruggable targets” can now be degraded by targeted protein degradation.

Keywords: E3 modulator, PROTAC, SNIPER

大岡伸通, 内藤幹彦: 新しい低分子薬の創薬モダリティPROTAC - 開発経緯と最新の動向 -.

*ファルマシア* 2020;56:41-45.

細胞内の狙った蛋白質を特異的に分解する低分子薬を開発する創薬技術が近年開発され注目されている。これらの薬剤は標的タンパク質に結合する低分子(標的リガンド)とE3リガーゼリガンドをリンカーで繋いだキメラ化合物であり、標的タンパク質とE3リガーゼを細胞内で近接させ、標的タンパク質の強制的なユビキチン化とプロテアソームによる分解を誘導する。本稿ではこれら低分子薬の開発経緯と最新の動向について概説した。

Keywords: ユビキチン, PROTAC, SNIPER

鈴木孝昌: 進む個別化医療への道 - がん治療は変わるのか -

*現代化学* 2020;1:42-47.

同じがんでも、がん細胞に存在する遺伝子変異は個人レベルで異なる。そのため、がん遺伝子の特徴的な変異を標的とした薬の効果は個人レベルによってまちまちである。そこで、がん組織中の多数の遺伝子を同時に調べ、シーケンス解析結果をもとに個人に最適な治療薬を探すためのがん遺伝子パネル検査が2019年6月に一部の患者を対象に保険適用となった。ここでは、その具体

的内容やメリット, これから改善されるべき点について解説するとともに, 将来の個別化医療の実現に向けた課題をまとめた。

Keywords : がん遺伝子パネル検査, 個別化医療

Muragaki Y<sup>\*1</sup>, Masamune K<sup>\*1</sup>, Uematsu M, Umezu M<sup>\*2</sup>, Iseki H<sup>\*2</sup>, Chernov M<sup>\*1</sup>: Letter to the Editor. Evaluation of Novel Neurosurgical Devices During Clinical Testing.

*J Neurosurg.* 2019; 131:1-3.

TO THE EDITOR: With interest we read the article by Vakharia et al.<sup>3</sup> reporting on the implementation of cumulative summation (CUSUM) analysis as an early-warning detection and quality assurance method during preclinical testing of robotic stereotactic electrode implantation (Vakharia VN, Rodionov R, McEvoy AW, et al: Improving patient safety during introduction of novel medical devices through cumulative summation analysis. *J Neurosurg* 130:213-219, January 2019). As noted by the authors, the introduction of novel medical devices, in particular during invasive neurosurgical procedures, is accompanied by potentially increased patient risk. Moreover, the approval of new technology for clinical practice usually requires the demonstration of noninferior effectiveness, whereas safety parameters are given less attention. This issue was previously evaluated by our group through an analysis of the risk-benefit balance in the decision-making of the US Food and Drug Administration (FDA) during premarket approval of 46 high-risk medical devices, which were tested in controlled clinical trials in 2000-2008. Information on primary and secondary endpoints was extracted from the FDA database available on the web. An original evaluation method was used. An effectiveness score of +1 was assigned if the endpoint of the test arm was significantly better than that of the control arm; a score of 0, if no difference was found; and a score of -1, if the endpoint was worse in the test arm. Correspondingly, if a trial had several endpoints, the scores were summed (e.g., for two endpoints, both of which demonstrated advantages in the test arm, the score was [+1] + [+1] = 2). A safety score was assessed in the same manner. Finally, a "regulatory science score" was defined as the sum of the effectiveness score and the safety score. The use of such methodology revealed that, in comparison to controls, 17% of approved devices had superior

effectiveness and safety, 22% had superior effectiveness and equivalent safety, 20% had superior effectiveness and inferior safety, 30% had equivalent effectiveness and safety, 9% had equivalent effectiveness and superior safety, and 2% had equivalent effectiveness and inferior safety. In general, updated devices had higher effectiveness and safety scores than those of the newly developed devices. In our study, not one approved device had inferior effectiveness as compared to the control, but presumably at the initial stages of testing, lower effectiveness of the novel technology can be occasionally observed owing to the learning curve.

There is a high possibility that the suggested CUSUM analysis, a technique that seems rather straightforward, can be really helpful during the clinical assessment of new medical devices, especially at the initial stage, allowing for evaluation of the learning curve and contributing to increased patient safety. Nevertheless, it should be noted that in the authors' study, a rather simple stereotactic procedure was tested and only three numerical variables (entry point, target point, and angle error) related to electrode implantation were examined. It would be interesting to know whether CUSUM analysis could be effectively applied for the clinical evaluation of novel technology used for more complex surgery, e.g., the removal of brain tumor, in which various combinations of multiple parametric and nonparametric outcome measures determined in a longitudinal manner should be considered to characterize the optimal balance among surgical, oncological, and functional results.

Keywords: regulatory science, risk-benefit balance, medical devices

<sup>\*1</sup> Tokyo Women's Medical University

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

Sakai S: Development of simple and rapid food allergen detection method and its use for on-site analysis.

*Impact* 2019;4:60-3.

There are currently a range of methods for detection of allergens in food in place in countries around the world, but they are not without their problems. In response to this, a researcher based at the National Institute of Health Sciences in Japan is investigating ways of improving food allergen

detection methods. Dr Shinobu Sakai, Section Chief of Division of Environmental Chemistry at the Institute, is hoping to address some specific knowledge gaps in the field. 'A labelling system for food allergenic ingredients was established in Japan in April 2002. To monitor the labelling, the Japanese government announced official methods for detecting allergens in processed foods in November 2002,' explains Sakai. 'The official methods consist of quantitative screening tests using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) and qualitative confirmation tests using Western blotting or polymerase chain reactions (PCR). These official methods are carried out in laboratory sites by scientists.' Throughout the course of his studies, Sakai has already achieved notable progress, including the development of an onsite detection system by magnetic beads-binding enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). 'While immunoprecipitation reaction using gel carriers such as sepharose and agarose is already widely used for protein isolation and purification, the reaction is caused by nonspecific adsorption due to the surface area size,' he outlines. 'In addition, there are many problems such as high detection background due to contaminants during incubation. Then there is the fact that each step involves complicated operations such as high-speed centrifugal separation and washing, and therefore sample loss and residual insoluble matter are problems.' However, because the micro magnetic beads he has developed accumulate support using magnetic force, there is no need for centrifugal operation, and the risk of sample loss, etc. can be reduced. 'The primary antibody is bound to the hydrophilic magnetic microbead and added to the antigen solution (food extract) to capture the antigen. Next, a secondary antibody labeled with colloidal gold particles is allowed to react to perform a coloring reaction,' explains Sakai. 'Taking the convenience of detection into consideration, by mixing the food allergen extract and the lyophilised gold colloid labeled IgG probe in the same tube and accumulating the antigen-labeled antibody complex at the magnet part, it is possible to perform the detection step with one pot.' 'Moreover, by using monodisperse polystyrene microspheres incorporating various dyes inside the particles instead of colloidal gold particles, it is possible to apply the technology to the sandwich type of magnetic beads, food allergen protein and

dye beads,' Sakai continues. This enables multiple detection by color tones such as red for egg (anti-ovalbumin antibody-labeled beads), blue for milk (anti-lactoglobulin antibody-labeled beads), and green for wheat (anti-gliadin antibody-labeled beads). In this particular detection method, he has developed, all steps - excluding food allergen extraction - are completed within the target time of two minutes.

Keywords: Allergen Detection methods, ELISA, Food allergens

小林憲弘：水道水中の農薬分析法に関する研究動向。  
水環境学会誌, 2019;42(A):386-9.

農薬は水質管理目標設定項目に位置付けられており、水道事業者等の水質検査機関は、浄水から検出されるおそれのある農薬を自ら選定し、原則として標準検査方法を用いて各農薬の目標値の1/100まで測定することが求められている。ただし、水質検査機関が検出のおそれのある農薬を自ら選定することは非常に困難であることから、検出のおそれによって分類した農薬リストを厚生労働省が公表している。ただし、リストアップされている農薬は200種以上と非常に多く、またそれらの農薬を検査するための標準検査方法は多岐にわたっているため、農薬の水質検査には多大な労力が掛かる。リストアップされている農薬の大部分を簡便かつ一斉に分析可能な方法を標準検査方法として活用できれば、検査労力の削減だけでなく、検査農薬数の増加にも繋がることから、水道水の安全性確保に大きく貢献できる。このような観点から著者らは、GC/MSおよびLC/MS/MSを用いた水道水中農薬の一斉分析法を検討するとともに、その分析精度についても評価してきた。本稿では、水道水中の農薬分析法に関する近年の取り組み状況について紹介する。水道水中農薬のLC/MS/MS一斉分析法について解説した。また、その分析精度について評価し、水質検査に十分な精度が得られる方法であるかどうかを検討した。

Keywords: agricultural chemical, drinking water, analytical method

志田（齊藤）静夏：液体クロマトグラフ高分解能質量分析計を用いた食品中残留農薬及び動物用医薬品の分析。

FFIジャーナル 2019;224:137-143

Tandem mass spectrometry coupled with liquid or gas chromatography, i.e., LC-MS/MS and GC-MS/MS, operating in the selected reaction monitoring mode is currently the most commonly used technique for multiresidue analysis of pesticides and veterinary

drugs in foods owing to its high sensitivity and selectivity. However, this technique is limited in the number of compounds that can be monitored simultaneously, and can monitor only the target compounds. As an alternative to tandem mass spectrometers, recent advances in high-resolution mass spectrometers, such as time-of-flight (TOF) and Orbitrap mass spectrometers, have enabled their use in the analysis of pesticide and veterinary drug residues. The main advantages of high-resolution mass spectrometry compared with tandem mass spectrometry are as follows: (1) theoretically unlimited number of compounds that can be simultaneously analyzed when operated in the full-scan mode, (2) optimization of MS parameters for individual compounds is not required, and (3) the acquired data can be reprocessed retrospectively for compounds that were not anticipated during the initial sample analysis. Although high-resolution mass spectrometers have been mainly used for screening and structural elucidation, recent improvements in terms of mass resolution as well as sensitivity and dynamic range have led to their use in quantitative analysis of trace levels of contaminants in food samples. In this article, the applicability of liquid chromatography high-resolution mass spectrometry for quantification, confirmation, and screening of pesticide and veterinary drug residues in foods are discussed.

Keywords : high-resolution mass spectrometry, pesticide, veterinary drug

根本了：食品中の有害化学物質および残留農薬の分析法開発とその応用に関する研究。

食品衛生学雑誌 2020;61(1):J-5-J-7.

ヒトの生活に恩恵を与える化学物質でも、環境中に過量に存在する場合には、ヒトの健康を脅かす可能性がある。そのため、人の健康の維持には、その環境中の存在量を知る必要がある。特に、人の化学物質に対する暴露は経口摂取が重要な経路であり、そのため食品中の化学物質を分析することが必要である。本稿では、食の安全を確保することを目的として、食品中の微量の有害化学物質および残留農薬の分離・分析法を開発し、さらにその分析法を汚染実態の把握などへ活用した事例として、食品中の2,4,6-トリ-tert-ブチルフェノールおよび関連化合物の分析、GC-MSによる食品中アクリルアミドの分析、加圧液体抽出およびキャピラリー電気泳動を用いた大豆中除草剤の多成分分析、残留農薬分析に対する超臨

界流体抽出の適用について概説した。

Keywords: 2,4,6-tri-*tert*-butylphenol, acrylamide, pesticide

堤智昭：高分解能GC/MSによる食品中のダイオキシン類分析と摂取量推定。

FFIジャーナル 2019;224:144-152

Food is generally recognized as the main source of human intake of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls, which are known collectively as dioxins. A total diet study is a useful method of estimating the average dietary intake of contaminants. We have conducted a nationwide total diet study of dioxins for the general Japanese population ( $\geq 1$  year old) annually since 1998. Here, we report the total diet study results for 2017 and also discuss the time trend of dietary intake of dioxins from total diet study results obtained over the last 20 years. High-resolution gas chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry has been used to provide sensitive and reliable determination of dioxin concentrations in a total diet sample. In 2017, the average daily intake of dioxins for a person weighing 50 kg, calculated at non-detected congener concentrations assumed to be equal to zero, was estimated to be 0.65 pg TEQ (toxic equivalents)/kg body weight (bw)/day. The value was well below the tolerable daily intake of 4 pg TEQ/kg bw/day for dioxins in Japan. The average intake was highest from fish and shellfish, followed by meat and eggs. The TEQ contribution of the fish and shellfish group to the total dietary TEQs was significant (88%). The latest average intake was about one-third of the average intake in 1998. Overall, the average dioxin intake appeared to be decreasing gradually during the period of study. This decreasing trend in the dietary intake of dioxins was mainly influenced by the decreased dioxin intakes from two food groups, fish and shellfish, and meat and eggs.

Keywords: Dioxin, Total diet study, High-resolution gas chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry

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

明日の食品産業 2020;504:29-35

遺伝子組換え（GM）作物の食品への利用（GM食品）

の実態と、我が国のGM食品の規制には欠くことのできない、GM食品検査法の解決すべき問題ならびにその解決策について概説した。

Keywords: 遺伝子組換え, 食品, 検査法

穂山浩: 食品衛生法等の一部改正について。

ファルマシア 2020;56:336

「食品衛生法」は、飲食による健康被害の発生を防止するための法律である。前回の法改正から15年が経過しており、我が国の食を取り巻く環境変化や国際化等に対応し、食品の安全を確保するため、広域的な食中毒事案への対策強化、事業者による衛生管理の向上、食品による健康被害情報等の把握や対応を的確に行うとともに、国際整合的な食品用器具等の衛生規制の整備、いわゆる「健康食品」による健康被害防止の措置、実態等に応じた営業許可・届出制度や食品リコール情報の報告制度の創設等の措置を講ずるために本法の改正が行われた。

Keywords: HACCP, 指定成分, 食品用器具・容器包装

林明音, 多田敦子: 食品中の食品添加物分析法の改正について - 改正の概要とその運用 -。

食品衛生研究 2019;69:21-6.

食品中の食品添加物の分析は、添加物の使用基準が順守されているかを判断するうえで重要であり、科学技術の向上に基づいた見直しや、添加物の新規指定や使用基準の改正に伴う分析法の追加または改正が行われている。今回、「食品中の食品添加物分析法の改正について」(令和元年6月28日付薬生食基初0628第1号・薬生食監初第1号厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長・食品監視安全課長通知。)により、通則の一部改正、分析法の統廃合、新規分析法の設定及び分析法の改正が行われた。そこで、今回の改正経緯や概要等について解説した。

Keywords: 食品添加物, 分析法

西崎雄三, 増本直子, 杉本直樹: 食品分析の信頼性確保における定量NMRに基づく相対モル感度の役割 - 分析種の定量用標品不要なクロマトグラフィーの開発 -。

FFIジャーナル 2019;224:123-130.

We focused on how to develop chromatography without a need for reference materials (RMs) for analytes. We decided to use a suitable RM of another compound which is available from reagent market. This has led to designing an off-line combination of

chromatography and  $^1\text{H}$ -qNMR for determination of relative molar sensitivity (RMS) of each analyte to a suitable RM. The RMS is calculated as follows: (1) artificial mixture of the analyte and the RM are subjected to  $^1\text{H}$ -qNMR and chromatography; (2) the response ratio of the analyte and the RM, obtained by chromatography, is corrected using the molar ratio, as obtained by  $^1\text{H}$ -qNMR. Then, using chromatography, analyte content can be determined from the RMS value, the peak area of the analyte and the RM, and the amount of the RM precisely added to the sample solution. In this review, the chromatography using RMS is introduced as a versatile tool for ensuring the reliability of food analysis.

Keywords: quantitative NMR, response factor, reference material

朝倉宏, 工藤由起子, 佐々木貴正, 渡辺麻衣子, 中川博之<sup>\*1</sup>, 上垣隆一<sup>\*1</sup>, 鈴木敏之<sup>\*2</sup>, 道野英司<sup>\*3</sup>, 近藤卓也<sup>\*3</sup>, 塚本純己<sup>\*3</sup>: UJNR有毒微生物専門部会第53回日米合同部会。

食品衛生研究 2019;69:27-51.

UJNR有毒微生物専門部会第53回日米合同部会及び科学者会等の概要を紹介した。

Keywords: 有毒微生物, 日米会議

<sup>\*1</sup> (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構

<sup>\*2</sup> (国研) 水産研究・教育機構

<sup>\*3</sup> 厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課

朝倉宏: カンピロバクター感染症の疫学, 病原性, 及び診断治療。

感染制御と予防衛生 2019;3:87-93.

カンピロバクター感染症の分子疫学, 原因菌の病原性及び診断治療に関する最新の知見を概説した。

Keywords: カンピロバクター感染症, 病原性, 診断治療

朝倉宏, 山本詩織, 中山達哉, 佐々木貴正: 冷却工程での各種殺菌剤利用を通じた食鳥と体におけるカンピロバクター汚染低減効果に関する検討。

食品衛生研究 2020;70:17-25.

厚生労働省実証事業及び厚生労働科学研究において各自治体と共同で実施した食鳥処理場における微生物汚染低減効果の検証例について紹介した。

Keywords: 食鳥処理, カンピロバクター, 殺菌剤

近藤一成：ゲノム編集技術を利用した食品等とその取扱い.

*食品機械装置* 2019;12:8-12

ゲノム編集技術を利用した食品について、技術の説明、食品衛生上の取扱いについて解説した。ゲノム編集技術の推移と各技術の説明し、令和元年10月から開始されたゲノム編集技術応用食品の届出・事前相談へ至る経緯、および制度の概略について紹介した。

Keywords：遺伝子組換え、ゲノム編集、食品

畝山智香子：健康食品は安全なの？.

*FFI JOURNAL* 2019;224:381-387

健康食品の安全性と健康被害の状況について解説。

Keywords：健康食品、医薬品、有害事象報告

畝山智香子、登田美桜：健康食品について作業療法士に知っておいて欲しいこと。

*作業療法ジャーナル* 2019;53:1352-1356

健康食品の安全性と健康被害の状況について解説。

Keywords：健康食品、医薬品、作業療法

松尾真紀子<sup>\*</sup>、渡邊敬浩：コーデックスにおける日本の貢献と今後の課題。

*食品衛生研究* 2019;69(9):17-24

厚生労働行政推進調査事業費「国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究」が主催し、厚生労働省並びに東京大学政策ビジョン研究センターとの共催で2019年3月6日に開催された「シンポジウム：コーデックスにおける日本の貢献と今後の課題」について報告した。

Keywords：Codex、多国間協調、科学的不確実性

<sup>\*</sup> 東京大学

渡邊敬浩、松田りえ子：検査について考えることができること－1つのサンプルの結果から検査が成立する場合に関する統計学的考察－。

*食品衛生研究* 2019;69(10):17-24

検査は、サンプリング、分析そして、分析結果に基づく判定の3つの要素により構成される。しかし特に市場流通後は、規定されたサンプリングプランの実行が困難となりサンプルを1つしか採取できない場合も少なくない。そのような場合の検査の成立について統計学的に考察し合理的に解説した。

Keywords：残留農薬、リスク管理、最大残留基準値

大原万里英、高畑正浩、渡邊敬浩：FAO/WHO合同

食品規格計画第51回残留農薬部会（CCPR）。

*食品衛生研究* 2020;70(2):33-46

2019年4月8日～13日に中華人民共和国澳門特別行政区において開催されたCodex残留農薬部会第51回会合において行われた議論の内容を報告した。

Keywords：Codex残留農薬部会、MRL、Codex文書

南谷臣昭<sup>\*</sup>、登田美桜、大城直雅：質量分析による自然毒食中毒の理解 課題と展望。

*質量分析* 2019;67(2):71-77

食中毒の原因となる自然毒（植物性、動物性）のLC/MS/MSをはじめとする質量分析による分析の課題と展望について、実例を含めて概説した。

Keywords：自然毒、食中毒、質量分析

<sup>\*</sup> 岐阜県保健環境研究所

Okiyama Y, Fukuzawa K<sup>\*1</sup>, Komeiji Y<sup>\*2</sup>, Tanaka S<sup>\*3</sup>: Taking Water into Account with the Fragment Molecular Orbital Method.

*Methods Mol Biol.* 2020;2114:105-122. doi: 10.1007/978-1-0716-0282-9\_7.

In this review, we describe the current status of development of the fragment molecular orbital (FMO) method for analyzing the electronic state and intermolecular interactions of biomolecular systems in solvent. The orbital energies and the inter-fragment interaction energies (IFIEs) for a specific molecular structure can be obtained directly by performing FMO calculations by exposing water molecules and counterions around biomolecular systems. Then, it is necessary to pay attention to the thickness of the water shell surrounding the biomolecules. The single-point calculation for snapshots from MD trajectory does not incorporate the effects of temperature and configurational fluctuation, but the SCIFIE (statistically corrected IFIE) method is proposed as a many-body correlated method that partially compensates for this deficiency. Furthermore, implicit continuous dielectric models have been developed as effective approaches to incorporating the screening effect of the solvent in thermal equilibrium, and we illustrate their usefulness for theoretical evaluation of IFIEs and ligand-binding free energy on the basis of the FMO-PBSA (Poisson-Boltzmann surface area) method and other computational methods.

Keywords: fragment molecular orbital, solvent effect



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

\*<sup>2</sup> National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

\*<sup>3</sup> Kobe University

齋藤嘉朗, 青木良子, 荒川憲昭: ゲノム情報に基づいた副作用予測.

日本臨牀 2019;77 (増刊号3):18-24.

医薬品の有害事象 (副作用) の発現には個人差が認められ, 時として生命に関わる問題となる. 個人差の原因としては, 併用薬 (薬物相互作用), 飲食物, 喫煙, 基礎疾患等の他に, 各個人が有する遺伝的要因がある. ゲノム上には, 遺伝子多型 (塩基の置換・挿入・欠失) があり, コピー数多型も知られる. このような塩基配列の変化の中には, 遺伝子発現やタンパク質機能に影響を及ぼすものがあり, 副作用発現に個人差が現れる原因となりうる. ゲノム薬理学 (ファーマコゲノミクス; PGx) は, これらの因果関係を明らかにする研究領域であり, 副作用発現と関連する遺伝子多型が多数報告されている. 重症薬疹, 薬物性肝障害, 筋障害, チオプリン製剤における副作用, イリノテカンを含むレジメンにおける *UGT1A1* 多型測定の有用性に関し, 日本人で報告された関連を中心に紹介した.

齋藤嘉朗, 中村亮介: 重症薬疹の発症機序と新規治療戦略.

薬学雑誌 2019;139:1557-1562.

Severe cutaneous adverse reaction (SCAR) is important in post-marketing drug safety because relieved SCAR patients make up the mostly highest number adverse reaction patients in the adverse drug reaction relief system of Japan. The SCARs of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) include high fever, severe mucosal impairment, and epidermal necrosis-induced erosions and blisters. Approximately 600 cases of SJS and 300 cases of TEN are reported annually in Japan. Many suspected drugs such as acetaminophen, lamotrigine, allopurinol, and carbamazepine have been reported. Over the last 15 years, an association between human leukocyte antigen (HLA) and SJS/TEN onset has been reported with several drugs. Pathophysiological examinations in these studies revealed marked CD8-positive T cell infiltration into epidermal lesions, and the presence of cytotoxic granuleysin, soluble Fas ligand, and TNF- $\alpha$  in blister fluid. Therefore, SJS

and TEN are immunological disorders that lead to epidermal necrosis, and are consequently treated by the systemic administration of corticosteroids, and high-dose intravenous immunoglobulin therapy and plasma exchange in severe cases. Additionally, because the epidermal necrosis has characteristics similar to those of organ rejection after transplantation, administration of cyclosporine, an immunosuppressant that suppresses helper T cell activation, has been attempted. Further, administration of the TNF- $\alpha$  inhibitor etanercept has also been reported. This symposium review summarizes current knowledge on the mechanisms of SJS/TEN and their treatments.

横田理: 『胎生期環境が多世代・継世代に及ぼす健康影響-精子エピゲノムに着目して-』

日本アンドロロジー学会ニュースレター No.19 (2019.10.1)

胎生期環境の後天的影響として, Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説が提唱されている. 胎児期は, 始原生殖細胞 (PGC) の出現や PGCの生殖原基への移動, 性分化などが行われる重要な時期であり, この時期に様々な環境中化学物質に曝されると, 男児の生殖能は低下することが報告されている. 本解説では, これまでに得た化学物質曝露の次世代影響に関する知見と生殖毒性に関し注意するポイントをまとめて報告した.

Keywords: Reproductive toxicology, Transgeneration, DOHaD

矢野恒夫\*<sup>1</sup>, 長谷川功紀\*<sup>2</sup>, 角永悠一郎\*<sup>2</sup>, 横山一哉\*<sup>1</sup>, 小田敬\*<sup>3</sup>, 上野悟史\*<sup>3</sup>, 蜂須賀暁子, 平林容子, 深瀬浩一\*<sup>1</sup>: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その3) マイクロドジメトリーについて.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50 (12):749-763.

国立研究開発法人科学技術推進機構 (JST) の産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム (OPERA) に採択された, 大阪大学が中心となって進めているアルファ線核医学治療 (内容療法, TAT) のための薬剤開発に係る研究の一環として, 放射性薬剤の取扱い安全基準の構築を企図した課題が進行している. ここでは, 主に当該薬剤合成のための合成・精製法やこのための自動合成装置の品質規格, 並びにGMPにかかる事案について解説した.

Keywords: アルファ線核医学治療 (TAT), 放射性薬剤合成装置, QiSS

\*<sup>1</sup> 大阪大学

\*<sup>2</sup> 京都大学

\*<sup>3</sup> 住友重機械工業株式会社

北嶋聡：エディトリアル：ドーピングの中毒学・毒性学；序文

*中毒研究 (Jpn. J. Clin. Toxicol.)* 2019;32:373-74.

本特集企画に掲載されている総説は、2018年7月20日に大阪で開催された第40回日本中毒学会総会・学術集会での、日本毒性学会との合同シンポジウム「ドーピングの中毒学・毒性学」における発表内容を中心にまとめたものである。このテーマを取り上げたもとの動機は比較的単純なものであった。すなわち2020年に東京オリンピック・パラリンピックが開催されるにあたり、しばしば取り沙汰されるドーピングについて考えるに、毒性学や中毒学の教科書には、ドーピングに利用される化学物質およびそれらにより誘発される有害事象が、包括的に取り上げられていない理由はなぜなのか、ということであった。ところが複雑なことに、競技中に使用が“許される”薬物リストを眺めていると、なぜこれらの薬物の使用が禁止されないのかという、禁止薬物リストだけ眺めていたのでは想定できなかったドーピング禁止薬物の定義の難しさに直面した。こうしたドーピングの理解を深めるには、この分野の最先端の研究者や専門家から、ドーピングについて一から教わるのが考えられ、またそこから得た成果を取り入れることを通して、今後の両学会・両学問の発展に寄与できることを願い、本合同シンポジウムを企画するに至った、という事が経緯となる。本特集が、ドーピング禁止薬物による健康被害ならびに未然防止についての警鐘になれば幸甚である。

Keywords：ドーピング，禁止薬物，中毒学・毒性学

高橋祐次：食にかかわる毒物および劇物の評価法の現状と課題

食の安全，安心，そして食育への関心が高まる昨今，様々な情報があふれている。科学的に正しく説明されているものもあるが，誤解を招く情報，ほとんど宗教に近いものまで玉石混交である。食に対する見地は異なるが，食を通して健康な生活を願っていることは共通している。そして「体に悪いもの」とされる「食品添加物」と「体に良いもの」とされる「機能性食品」や「いわゆる健康食品」は，食に関する話題の中心である。食品添加物は，食品の製造，加工，保存には必要であり，使用が認められている食品添加物を適切に使用する限り，人の健康を損なうおそれはない。保存料は細菌やカビの発生を抑えるなど，食中毒のリスク低下に貢献している。

また人の味覚は非常に複雑であり，食品の香りや色の影響を強く受けるため，適切な着香や着色は美味しさにも寄与している。一方，体に良いとされる，いわゆる健康食品や機能性食品であっても，過剰量の摂取は健康被害をひきおこす。本稿では，毒物および劇物の評価方法である急性毒性試験と，毒性学の基本的概念である用量反応について解説した。

Keywords：毒物および劇物，急性毒性試験，用量反応関係

Ishida S：Requirements for designing organ-on-a-chip platforms to model the pathogenesis of liver disease.

“Organ-on-a-chip” (Ed. Hoeng J, Bovard D, Peitsch MC) *Academic Press*, 2020;181-213

The liver is a multi-function organ with a unique physiological structure. Hepatocytes, the main parenchymal cells in the liver, and hepatic stellate cells, which are involved in hepatic fibrosis, are widely used as test systems in the pharmaceutical industry and in basic research, but maintaining their physiological function in vitro presents challenges. This chapter discusses fundamental considerations in the construction of liver-on-a-chip devices, preceded by an introductory description of basic liver physiology.

Keywords: organ-on-a-chip, liver, liver disease

石田誠一：Organs-on-a-chipの医薬品安全性評価への応用。

*ファルマシア* 2019;55:432-34

Organs-on-a-chipは微細加工された流路と細胞培養チャンバーを配置しその間に培地を灌流させることで，微小な空間に複数の細胞を培養できる培養器である。2000年初頭からShulerらによる“micro cell culture analog”として開発がされてきており，すでに15年以上の開発の歴史がある技術である。しかしながら近年急速に注目されるようになってきたのは，iPS細胞等から各種ヒト臓器細胞を分化誘導することが可能になったことや，細胞培養技術の発達によるところが大きい。欧米ではすでに複数の大型プロジェクトが進行しているが，そのターゲットの一つが医薬品開発におけるin vitro細胞アッセイへの応用である。しかしながら，医薬品開発におけるアンメットニーズに答えていくためにはまだ解決しなければならない技術的な課題も多くあり，また，培養手法も複雑なものが多いため，医薬品の安全性評価に求められる，定量性，再現性，さらに，実施者によらない頑健性など標準的な試験法として確立していくための

検討を重ねていかなければならない。

Keywords: organs-on-a-chip, 医薬品開発, 頑健性

石田誠一, 金森敏幸\*: Microphysiological System (MPS) の期待と現状。

日薬理誌 2019;154:345-51

生体模倣システム (microphysiological system: MPS) とは, MEMS (micro electro mechanical systems) 技術を用いて作製された微小な空間に, 生体 (in vivo) に近い培養環境を再構築した in vitro 培養系のことである。薬物動態の観点からは, 薬物の ADME (吸収-分布-代謝-排泄) を担う臓器を模倣した培養ユニットを流注する培地で連結した wet PBPK/PD シミュレータと考えることができる。本総説では, 薬物動態を模倣する MPS を構成する培養ユニットを barrier tissue 型と parenchymal tissue 型に分け, その特徴を解説する。また, それら培養ユニットが満たすべき技術的要件について培養環境と細胞の両面から議論したのち, 関連する製品の開発状況について世界的動向を紹介する。

Keywords: microphysiological systems (MPS), ADME, in vitro 培養系

\* 産総研

石田誠一: 探索段階における細胞を利用した安全評価におけるポイント。

「医薬品の創薬におけるスクリーニング手法と関連技術」情報機構, 2019

ヒト化細胞アッセイについて, 探索段階における細胞を利用した安全評価におけるポイントを概説した。今までは多くの場合 in house の試験法として動物試験を補完するものとしての位置づけであったことが多かったため, 試験法や試験結果の施設間差まで踏み込んだ開発には至らなかったのが実情と思われる。しかし, 細胞資源としての幹細胞から分化誘導した臓器様細胞の利用や臓器の生理的な環境を模倣する MPS のようなより生体に近い試験法が導入される時が間近に迫っている今は, 社会的な基盤技術としてヒト化細胞アッセイを捉えるべき時代になってきたと考えられる。さらに, このようなアッセイ法は当然薬効の評価にも転用が可能になると予想され, ヒト予測という点で今後は動物実験を様々な場面で代替するようになっていけることを期待したい。ヒト化細胞アッセイがそのようなになった暁には, 今までの in vitro アッセイが医薬品開発の go/no go を決定する補助手段という位置づけから, 創薬初期における探索合成における構造変換へ指針を与える強力なツールとなっていくと予想している。

Keywords: ヒト化細胞アッセイ, microphysiological systems (MPS), 医薬品開発

佐藤薫: iPS細胞から分化誘導したヒト神経細胞を用いた安全性評価法開発の取り組み。

毒性質問箱 2019;21号

神経系副作用は臨床試験で明らかになることが多い一方, 神経系の新薬が臨床的に有効性を得るのは非常に難しい。言い換えれば, 臨床試験の前段階である非臨床試験で中枢神経系における新薬の作用を予測することがいかに難しいか, ということを示している。中枢神経系は, ヒトをヒトたらしめる「認知, 記憶, 学習」といった高次機能を司る, ヒト独自の構造を備えた臓器である。大脳皮質は6層の神経層から成り立ち, それぞれの神経層が局所的な神経回路を形成している。神経細胞はその機能や伝達物質によって非常に多くの種類に細分化される。しかし, 最も根幹となる回路機能においては, 興奮性神経細胞によって伝達される電気信号が, 抑制性神経細胞による出力強度調節をうけている。個々の神経細胞同士は物理的につながっておらず, シナプスという微細構造によって, 神経細胞同士の信号がやりとりされる。前シナプス部では電気信号が化学物質の信号に変換され, 次の神経細胞に存在する後シナプス部の受容体に作用して電気信号が伝わる。このように, 構造と機能が階層的にリンクして高次機能を発揮する中枢神経系を, in vitro 実験でどこまで再現できるか, という命題は, 創薬の現場において大きな課題として長らく残されたままであった。各臓器における副作用の非臨床試験と臨床試験での検出件数を比較してみると, 中枢神経系の副作用の非臨床試験からの予測率は突出して悪い1)。臨床試験協力者の安全性上のリスクを低減し, 開発コストの莫大な損失を避けるため, 神経系非臨床試験におけるヒト予測性向上を目指した絶え間ない努力が産官学で続けられている。本稿ではその中でも, 近年, 特に期待の大きいヒト iPS細胞由来神経細胞 (hiPSC-neuron) を用いた in vitro 安全性薬理評価系開発の現状について紹介する。

Keywords: ヒト iPS細胞, 神経細胞, 安全性評価

佐藤薫: 血液脳関門チップの創薬におけるニーズと開発動向。

細胞 2020;52:4

血液脳関門 (Blood Brain Barrier: BBB) は血液と脳脊髄液間の物質交換を制限し, 神経細胞を末梢由来有害物質から守る中枢神経系特有の機構である。しかし, BBB機能を的確に評価できるとしてコンセンサスが得られた in vitro モデルはまだない。新薬開発過程の探索,

薬物動態、毒性・安全性といったあらゆるステージにおいてBBB機能は評価対象となっており、予測性の高い*in vitro* BBBモデルの登場が切望されている。現在、工学と生物学の技術基盤が融合した*in vitro* BBBモデル、すなわちBBBチップの開発が進んでいる。さらに、搭載する細胞をヒト型化することでヒト予測性の向上が試みられている。本総説では、これらの技術背景をまとめ、BBBチップの創薬におけるニーズと開発トレンドについて紹介する。

Keywords: 血液脳関門, BBBチップ, ヒト型化

青井貴之<sup>\*1</sup>, 浅香勲<sup>\*2</sup>, 阿久津英憲<sup>\*3</sup>, 伊藤弓弦<sup>\*4</sup>, 片岡健<sup>\*5</sup>, 諫田泰成, 小島肇, 関野祐子<sup>\*6</sup>, 末森博文<sup>\*2</sup>, 中川誠人<sup>\*2</sup>, 中村和昭<sup>\*3</sup>, 中村幸夫<sup>\*7</sup>, 藤井万紀子<sup>\*8</sup>, 古江一楠田美保<sup>\*9</sup>, 山崎大樹:「多能性幹細胞培養の留意点」の提案。

*Tiss. Cult. Res. Commun.* 2019;38:135-43

近年、ヒト胚性幹 (ES) 細胞やヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞等のヒト多能性幹細胞は、基盤研究のみならず、創薬研究、再生医療への応用など、広い分野でその利用が期待されている。一方で研究者・作業員間において、技術とその背景となる基本概念の共有と、研究結果の再現性の担保が課題である。ヒト多能性幹細胞は従来利用されてきた体性細胞とは異なる点が多く、培養経験者であっても留意すべき点が多い。そこで、ヒト多能性幹細胞が有効に活用されることを期待し、「多能性幹細胞培養の留意点」案を作成した。本留意点案は、ヒト多能性幹細胞の使用開始にあたり確認すべき内容を、7項目 (法令・指針と同意・MTA, 多能性幹細胞の多様性, 培養資材, 解凍作業, 培地交換と継代作業, 凍結操作, 培養管理) にまとめた。この留意点の概念が多能性幹細胞の細胞培養を行う研究者・作業員により共有され、日本の細胞培養技術が上進し、多能性幹細胞を用いた研究の利用と信頼性が向上することを期待する。

Keywords: 細胞培養, good cell culture practice, 多能性幹細胞

\*1 神戸大学

\*2 京都大学

\*3 国立成育医療研究センター

\*4 産業技術総合研究所

\*5 岡山理科大学

\*6 東京大学

\*7 理化学研究所

\*8 広島大学

\*9 医薬基盤・健康・栄養研究所

Dertinger SD<sup>\*1</sup>, Totsuka Y<sup>\*2</sup>, Bielas JH<sup>\*3</sup>, Doherty AT<sup>\*4</sup>, Kleinjans J<sup>\*5</sup>, Honma M, Marchetti F<sup>\*6</sup>, Schuler MJ<sup>\*7</sup>, Thybaud V<sup>\*8</sup>, White P<sup>\*6</sup>, Yauk CL<sup>\*6</sup>: High information content assays for genetic toxicology testing: A report of the International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT).

*Mutat Res.* 2019;847:403022. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.02.003

We live in an era of 'big data', where the volume, velocity, and variety of the data being generated is increasingly influencing the way toxicological sciences are practiced. With this in mind, a workgroup was formed for the 2017 International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) to consider the use of high information content data in genetic toxicology assessments. Presentations were given on adductomics, global transcriptional profiling, error-reduced single-molecule sequencing, and cellular phenotype-based assays, which were identified as methodologies that are relevant to present-day genetic toxicology assessments. Presenters and workgroup members discussed the state of the science for these methodologies, their potential use in genetic toxicology, current limitations, and the future work necessary to advance their utility and application. The session culminated with audience-assisted SWOT (strength, weakness, opportunities, and threats) analyses. The summary report described herein is structured similarly. A major conclusion of the workgroup is that while conventional regulatory genetic toxicology testing has served the public well over the last several decades, it does not provide the throughput that has become necessary in modern times, and it does not generate the mechanistic information that risk assessments ideally take into consideration. The high information content assay platforms that were discussed in this session, as well as others under development, have the potential to address aspect(s) of these issues and to meet new expectations in the field of genetic toxicology.

Keywords: adductomics, error-reduced sequencing, genetic toxicology

\*1 Litron Laboratories

\*2 National Cancer Center Research Institute

\*3 Fred Hutchinson Cancer Research Center

\*4 Mechanistic Safety and ADME Sciences, DSM, IMED Biotech Unit, AstraZeneca

\*<sup>5</sup> GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University

\*<sup>6</sup> Health Canada

\*<sup>7</sup> Pfizer Global Research and Development

\*<sup>8</sup> Sanofi

Lynch AM<sup>\*1</sup>, Eastmond D<sup>\*2</sup>, Elhajouji A<sup>\*3</sup>, Froetschl R<sup>\*4</sup>, Kirsch-Volders M<sup>\*5</sup>, Marchetti F<sup>\*6</sup>, Masumura K, Pacchierotti F<sup>\*7</sup>, Schuler M<sup>\*8</sup>, Tweats D<sup>\*9</sup>: Targets and mechanisms of chemically induced aneuploidy. Part 1 of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases.

*Mutat Res.* 2019;847:403025. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.02.006

An aneuploidy workgroup was established as part of the 7th International Workshops on Genotoxicity Testing. The workgroup conducted a review of the scientific literature on the biological mechanisms of aneuploidy in mammalian cells and methods used to detect chemical aneugens. In addition, the current regulatory framework was discussed, with the objective to arrive at consensus statements on the ramifications of exposure to chemical aneugens for human health risk assessment. As part of these efforts, the workgroup explored the use of adverse outcome pathways (AOPs) to document mechanisms of chemically induced aneuploidy in mammalian somatic cells. The group worked on two molecular initiating events (MIEs), tubulin binding and binding to the catalytic domain of aurora kinase B, which result in several adverse outcomes, including aneuploidy. The workgroup agreed that the AOP framework provides a useful approach to link evidence for MIEs with aneuploidy on a cellular level. The evidence linking chemically induced aneuploidy with carcinogenicity and hereditary disease was also reviewed and is presented in two companion papers. In addition, the group came to the consensus that the current regulatory test batteries, while not ideal, are sufficient for the identification of aneugens and human risk assessment. While it is obvious that there are many different MIEs that could lead to the induction of aneuploidy, the most commonly observed mechanisms involving chemical aneugens are related to tubulin binding and, to a lesser extent, inhibition of mitotic kinases. The comprehensive review presented

here should help with the identification and risk management of aneugenic agents.

Keywords: genotoxicity, aneugen, AOP

\*<sup>1</sup> GSK

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

\*<sup>3</sup> Novartis Institutes for Biomedical Research

\*<sup>4</sup> BfArM

\*<sup>5</sup> Vrije Universiteit Brussels

\*<sup>6</sup> Health Canada

\*<sup>7</sup> ENEA, CR Casaccia

\*<sup>8</sup> Pfizer

\*<sup>9</sup> University of Swansea

Tweats D<sup>\*1</sup>, Eastmond DA<sup>\*2</sup>, Lynch AM<sup>\*3</sup>, Elhajouji A<sup>\*4</sup>, Froetschl R<sup>\*5</sup>, Kirsch-Volders M<sup>\*6</sup>, Marchetti F<sup>\*7</sup>, Masumura K, Pacchierotti F<sup>\*8</sup>, Schuler M<sup>\*9</sup>: Role of aneuploidy in the carcinogenic process: Part 3 of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases.

*Mutat Res.* 2019;847:403032. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.03.005

Aneuploidy is regarded as a hallmark of cancer, however, its role is complex with both pro- and anti-carcinogenic effects evident. In this IWGT review, we consider the role of aneuploidy in cancer biology; cancer risk associated with constitutive aneuploidy; rodent carcinogenesis with known chemical aneugens; and chemotherapy-related malignant neoplasms. Aneuploidy is seen at various stages in carcinogenesis. However, the relationship between induced aneuploidy occurring after exposure and clonal aneuploidy present in tumours is not clear. Recent evidence indicates that the induction of chromosomal instability (CIN), may be more important than aneuploidy per se, in the carcinogenic process. Down Syndrome, trisomy 21, is associated with altered hematopoiesis in utero which, in combination with subsequent mutations, results in an increased risk for acute megakaryoblastic and lymphoblastic leukemias. In contrast, there is reduced cancer risk for most solid tumours in Down Syndrome. Mouse models with high levels of aneuploidy are also associated with increased cancer risk for particular tumours with long latencies, but paradoxically other types of tumour often show decreased incidence. The aneugens reviewed that induce cancer in humans and

animals all possess other carcinogenic properties, such as mutagenicity, clastogenicity, cytotoxicity, organ toxicities, hormonal and epigenetic changes which likely account for, or interact with aneuploidy, to cause carcinogenesis. Although the role that aneuploidy plays in carcinogenesis has not been fully established, in many cases, it may not play a primary causative role. Tubulin-disrupting aneugens that do not possess other properties linked to carcinogenesis, were not carcinogenic in rodents. Similarly, in humans, for the tubulin-disrupting aneugens colchicine and albendazole, there is no reported association with increased cancer risk. There is a need for further mechanistic studies on agents that induce aneuploidy, particularly by mechanisms other than tubulin disruption and to determine the role of aneuploidy in pre-neoplastic events and in early and late stage neoplasia.

Keywords: genotoxicity, aneugen, carcinogenesis

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

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

\*<sup>3</sup> GSK

\*<sup>4</sup> Novartis

\*<sup>5</sup> BfArM

\*<sup>6</sup> Vrije Universiteit Brussels

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

\*<sup>8</sup> ENEA, CR Casaccia

\*<sup>9</sup> Pfizer

Kirkland D<sup>\*1</sup>, Uno Y<sup>\*2</sup>, Luijten M<sup>\*3</sup>, Beevers C<sup>\*4</sup>, van Benthem J<sup>\*3</sup>, Burlinson B<sup>\*5</sup>, Dertinger S<sup>\*6</sup>, Douglas GR<sup>\*7</sup>, Hamada S<sup>\*8</sup>, Horibata K, Lovell DP<sup>\*9</sup>, Manjanatha M<sup>\*10</sup>, Martus HJ<sup>\*11</sup>, Mei N<sup>\*10</sup>, Morita T, Ohyama W<sup>\*12</sup>, Williams A<sup>\*7</sup>: *In vivo* genotoxicity testing strategies: Report from the 7th International workshop on genotoxicity testing (IWGT).

*Mutat Res.* 2019;847:403035. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.03.008

The working group reached complete or majority agreement on many issues. Results from TGR and *in vivo* comet assays for 91 chemicals showed they have similar ability to detect *in vivo* genotoxicity *per se* with bacterial mutagens and Ames-positive carcinogens. TGR and comet assay results were not significantly different when compared with IARC Group 1, 2A, and unclassified carcinogens. There were significantly more comet assay positive responses

for Group 2B chemicals, and for IARC classified and unclassified carcinogens combined, which may be expected since mutation is a sub-set of genotoxicity. A liver comet assay combined with the bone marrow/blood micronucleus (MNviv) test would detect *in vivo* genotoxins that do not exhibit tissue-specific or site-of-contact effects, and is appropriate for routine *in vivo* genotoxicity testing. Generally for orally administered substances, a comet assay at only one site-of-contact GI tract tissue (stomach or duodenum/jejunum) is required. In MNviv tests, evidence of target tissue exposure can be obtained in a number of different ways, as recommended by ICH S2(R1) and EFSA (Hardy et al., 2017). Except for special cases the i.p. route is inappropriate for *in vivo* testing; for risk evaluations more weight should be given to data from a physiologically relevant administration route. The liver MN test is sufficiently validated for the development of an OECD guideline. However, the impact of dosing animals >6 weeks of age needs to be evaluated. The GI tract MN test shows promise but needs more validation for an OECD guideline. The *Pig-a* assay detects systemically available mutagens and is a valuable follow-up to *in vitro* positive results. A new freeze-thaw protocol provides more flexibility. Mutant reticulocyte and erythrocyte frequencies should both be determined. Preliminary data are available for the *Pig-a* assay in male rat germ cells which require validation including germ cell DNA mutation origin.

Keywords: genotoxicity *in vivo*, *in vivo* comet assay, *in vivo* micronucleus test

\*<sup>1</sup> Kirkland Consulting

\*<sup>2</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

\*<sup>3</sup> National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

\*<sup>4</sup> Exponent International Ltd.

\*<sup>5</sup> Envigo

\*<sup>6</sup> Litron Laboratories

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

\*<sup>8</sup> LSI Medience Corporation

\*<sup>9</sup> St George's Medical School, University of London

\*<sup>10</sup> US FDA, National Center for Toxicological Research

\*<sup>11</sup> Novartis Institutes for Biomedical Research

\*<sup>12</sup> Yakult Honsha Co., Ltd.

Pacchierotti F<sup>\*1</sup>, Masumura K, Eastmond DA<sup>\*2</sup>, Elhajouji A<sup>\*3</sup>, Froetschl R<sup>\*4</sup>, Kirsch-Volders M<sup>\*5</sup>, Lynch A<sup>\*6</sup>, Schuler M<sup>\*7</sup>, Tweats D<sup>\*8</sup>, Marchetti F<sup>\*9</sup>: Chemically induced aneuploidy in germ cells. Part II of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases.

*Mutat Res.* 2019;848:403023. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.02.004

As part of the 7th International Workshops on Genotoxicity Testing held in Tokyo, Japan in November 2017, a workgroup of experts reviewed and assessed the risk of aneugens for human health. The present manuscript is one of three manuscripts from the workgroup and reports on the unanimous consensus reached on the evidence for aneugens affecting germ cells, their mechanisms of action and role in hereditary diseases. There are 24 chemicals with strong or sufficient evidence for germ cell aneugenicity providing robust support for the ability of chemicals to induce germ cell aneuploidy. Interference with microtubule dynamics or inhibition of topoisomerase II function are clear characteristics of germ cell aneugens. Although there are mechanisms of chromosome segregation that are unique to germ cells, there is currently no evidence for germ cell-specific aneugens. However, the available data are heavily skewed toward chemicals that are aneugenic in somatic cells. Development of high-throughput screening assays in suitable animal models for exploring additional targets for aneuploidy induction, such as meiosis-specific proteins, and to prioritize chemicals for the potential to be germ cell aneugens is encouraged. Evidence in animal models support that: oocytes are more sensitive than spermatocytes and somatic cells to aneugens; exposure to aneugens leads to aneuploid conceptuses; and, the frequencies of aneuploidy are similar in germ cells and zygotes. Although aneuploidy in germ cells is a significant cause of infertility and pregnancy loss in humans, there is currently limited evidence that aneugens induce hereditary diseases in human populations because the great majority of aneuploid conceptuses die in utero. Overall, the present work underscores the importance of protecting the human population from exposure to chemicals that can induce aneuploidy in germ cells that, in contrast to carcinogenicity, is directly linked to

an adverse outcome.

Keywords: genotoxicity, aneugen, germ cells

---

<sup>\*1</sup> ENEA, CR Casaccia

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

<sup>\*3</sup> Novartis

<sup>\*4</sup> BfArM

<sup>\*5</sup> Vrije Universiteit Brussel

<sup>\*6</sup> GSK

<sup>\*7</sup> Pfizer

<sup>\*8</sup> University of Swansea

<sup>\*9</sup> Health Canada

Gollapudi BB<sup>\*1</sup>, White PA<sup>\*2</sup>, Honma M: The IWGT *in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation (MCGM) assays working group-Introductory remarks & consensus statements.

*Mutat Res.* 2019;848:403061. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.05.017

Assays for gene mutations in cultured mammalian cells, *i.e.*, Mammalian Cell Gene Mutation (MCGM) assays, are widely used in genetic toxicology laboratories worldwide; over the past four decades they have been commonly employed in safety assessment studies, and studies designed to address hypothesis-driven research questions. Despite many advances in the fields of cellular and molecular biology over the past four decades, the MCGM assays commonly used for regulatory evaluations continue to be those developed in the 1970s, including assays that enumerate induced mutations at the *hprt* or *tk* loci of several commonly used cell lines. Consequently, the Steering Committee of the 7th International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) convened a working group (WG) to critically assess the state-of-the-science in regards to the current and emerging tools for the detection of mutagens using cultured mammalian cells. The WG was divided into four sub-groups that evaluated the state-of-the-science with respect to the: (1) *in vitro* *Pig-a* gene mutation assay, (2) *in vitro* assays based on cells from transgenic rodents, (3) technologies and innovations to improve MCGM assays using TK6 cells, and (4) novel and emerging technologies and approaches for detection and enumeration of gene mutations in mammalian cells. Each of these sub-groups critically reviewed the scientific literature, along with other unpublished data,

to develop consensus statements on the status of the test systems in their respective focus areas. These reviews, with their associated consensus statements, are presented in the accompanying works by Bemis and Heflich, White et al., Honma et al., and Evans et al. The MCGM assay WG, in consultation with the entire IWGT, formulated consensus statements regarding the overall utility of MCGM assays for identification and assessment of mutagenic hazard.

Keywords: international workshop, *in vitro* assay, mammalian cells

---

\*<sup>1</sup> Exponent, Inc., Health Sciences Center

\*<sup>2</sup> Health Canada

Levy DD<sup>\*1</sup>, Zeiger E<sup>\*2</sup>, Escobar PA<sup>\*3</sup>, Hakura A<sup>\*4</sup>, van der Leede BM<sup>\*5</sup>, Kato M<sup>\*6</sup>, Moore MM<sup>\*7</sup>, Sugiyama K: Recommended criteria for the evaluation of bacterial mutagenicity data (Ames test).

*Mutat Res.* 2019;848:403074. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.07.004

A committee was constituted within the International Workshop on Genetic Toxicology Testing (IWGT) to evaluate the current criteria for a valid Ames test and to provide recommendations for interpretation of test results. Currently, determination of a positive vs. a negative result is made by applying various data evaluation procedures for comparing dosed plates with the concurrent solvent control plates. These evaluation procedures include a requirement for a specific fold increase (2- or 3-fold, specific to the bacterial strain), formal statistical procedures, or subjective (expert judgment) evaluation. After extensive discussion, the workgroup was not able to reach consensus recommendations in favor of any of these procedures. There was a consensus that combining additional evaluation criteria to the comparison between dosed plates and the concurrent solvent control plates improves test interpretation. The workgroup recommended using these additional criteria because the induction of mutations is a continuum of responses and there is no biological relevance to a strict dividing line between a positive (mutagenic) and not-positive (nonmutagenic) response. The most useful additional criteria identified were a concentration-response relationship and consideration

of a possible increase above the concurrent control in the context of the laboratory's historical solvent control values for the particular tester strain. The workgroup also emphasized the need for additional testing to resolve weak or inconclusive responses, usually with altered experimental conditions chosen based on the initial results. Use of these multiple criteria allowed the workgroup to reach consensus on definitions of "clear positive" and "clear negative" responses which would not require a repeat test for clarification. The workgroup also reached consensus on recommendations to compare the responses of concurrent positive and negative controls to historical control distributions for assay acceptability, and the use of control charts to determine the validity of the individual test.

Keywords: Ames test, criteria, IWGT

---

\*<sup>1</sup> US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition

\*<sup>2</sup> Errol Zeiger Consulting

\*<sup>3</sup> Merck & Co. Inc.

\*<sup>4</sup> Tsukuba Drug Safety, Eisai Co., Ltd.

\*<sup>5</sup> Non-Clinical Safety, Janssen Research & Development, a Division of Janssen Pharmaceutica N.V.

\*<sup>6</sup> CMIC Pharma Science Co., Ltd.

\*<sup>7</sup> Ramboll US Corporation

Levy DD<sup>\*1</sup>, Hakura A<sup>\*2</sup>, Elespuru RK<sup>\*3</sup>, Escobar PA<sup>\*4</sup>, Kato M<sup>\*5</sup>, Lott J<sup>\*6</sup>, Moore MM<sup>\*7</sup>, Sugiyama K: Demonstrating laboratory proficiency in bacterial mutagenicity assays for regulatory submission. *Mutat Res.* 2019;848:403075. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.07.005

The bacterial reverse mutation test is a mainstay for evaluation of mutagenicity predicting the carcinogenic potential of a test substance and is recommended by regulatory agencies across the globe. The popularity of the test is due, in part, to the relatively low cost, rapid results and small amount of test material required compared to most other toxicological tests as well as the near universal acceptance of the toxicological significance of a clear positive or negative result. Most laboratories follow the Organization for Economic Cooperation and Development Test Guideline 471 (TG471) or national guidelines based on TG471. Regulatory agencies in most countries are



obligated to consider results from tests which meet the recommendations laid out in TG471. Nonetheless, laboratories unfamiliar with the test sometimes have trouble generating reliable, reproducible results. TG471 is a test guideline, not a detailed test protocol. A group of experts from regulatory agencies and laboratories which use the assay has assembled here a set of recommendations which if followed, will allow an inexperienced laboratory to acquire proficiency in assay conduct. These include recommendations for how to create a cell bank for the 5 *Salmonella typhimurium*/*Escherichia coli* strains and develop a laboratory protocol to reliably culture each strain to ensure each culture has the characteristics which allow adequate sensitivity for detection of mutagens using the test as described in TG471. By testing compounds on the provided lists of positive and negative test substances, the laboratory will have surmounted many of the problems commonly encountered during routine testing of unknown chemicals and will have gained the experience necessary to prepare the detailed protocol needed for performing the test under Good Laboratory Procedures and the laboratory will have generated the historical positive and negative control databases which are needed for test reports which adhere to TG471.

Keywords: Ames test, laboratory proficiency, OECD TG471

---

\*1 US Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition

\*2 Tsukuba Drug Safety, Eisai Co., Ltd.

\*3 US Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health

\*4 Merck Research Laboratories, Merck & Co.

\*5 CMIC Pharma Science Co., Ltd.

\*6 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.

\*7 Ramboll US Corporation

Schoeny R<sup>\*1</sup>, Cross KP<sup>\*2</sup>, DeMarini DM<sup>\*3</sup>, Elespuru R<sup>\*4</sup>, Hakura A<sup>\*5</sup>, Levy DD<sup>\*6</sup>, Williams RV<sup>\*7</sup>, Zeiger E<sup>\*8</sup>, Escobar PA<sup>\*9</sup>, Howe JR<sup>\*10</sup>, Kato M<sup>\*11</sup>, Lott J<sup>\*12</sup>, Moore MM<sup>\*13</sup>, Simon S<sup>\*14</sup>, Stankowski LF Jr<sup>\*15</sup>, Sugiyama K, van der Leede BM<sup>\*16</sup>: Revisiting the bacterial mutagenicity assays: Report by a workgroup of the International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT).

*Mutat Res.* 2020;849:503137. doi:10.1016/j.mrgentox.2020.503137

The International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) meets every four years to obtain consensus on unresolved issues associated with genotoxicity testing. At the 2017 IWGT meeting in Tokyo, four sub-groups addressed issues associated with the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) Test Guideline TG471, which describes the use of bacterial reverse-mutation tests. The strains sub-group analyzed test data from >10,000 chemicals, tested additional chemicals, and concluded that some strains listed in TG471 are unnecessary because they detected fewer mutagens than other strains that the guideline describes as equivalent. Thus, they concluded that a smaller panel of strains would suffice to detect most mutagens. The laboratory proficiency sub-group recommended (a) establishing strain cell banks, (b) developing bacterial growth protocols that optimize assay sensitivity, and (c) testing "proficiency compounds" to gain assay experience and establish historical positive and control databases. The sub-group on criteria for assay evaluation recommended that laboratories (a) track positive and negative control data; (b) develop acceptability criteria for positive and negative controls; (c) optimize dose-spacing and the number of analyzable doses when there is evidence of toxicity; (d) use a combination of three criteria to evaluate results: a dose-related increase in revertants, a clear increase in revertants in at least one dose relative to the concurrent negative control, and at least one dose that produced an increase in revertants above control limits established by the laboratory from historical negative controls; and (e) establish experimental designs to resolve unclear results. The *in silico* sub-group summarized *in silico* utility as a tool in genotoxicity assessment but made no specific recommendations for TG471. Thus, the workgroup identified issues that could be addressed if TG471 is revised. The companion papers (a) provide evidence-based approaches, (b) recommend priorities, and (c) give examples of clearly defined terms to support revision of TG471.

Keywords: Ames test, IWGT, OECD TG471

---

\*1 Rita Schoeny, LLC

\*2 Leadscope, Inc.

- \*<sup>3</sup> U.S. Environmental Protection Agency  
 \*<sup>4</sup> U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health  
 \*<sup>5</sup> Tsukuba Drug Safety, Eisai Co., Ltd  
 \*<sup>6</sup> U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition  
 \*<sup>7</sup> Lhasa Limited  
 \*<sup>8</sup> Errol Zeiger Consulting  
 \*<sup>9</sup> Merck & Co.  
 \*<sup>10</sup> GSK R&D  
 \*<sup>11</sup> CMIC Pharma Science Co., Ltd.  
 \*<sup>12</sup> Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.  
 \*<sup>13</sup> Ramboll US Corporation Little Rock  
 \*<sup>14</sup> Merck KGaA  
 \*<sup>15</sup> Charles River Laboratories - Skokie, LLC  
 \*<sup>16</sup> Non-Clinical Safety Janssen R&D, a Division of Janssen Pharmaceutica N.V.

Martus HJ<sup>\*1</sup>, Froetschl R<sup>\*2</sup>, Gollapudi B<sup>\*3</sup>, Honma M, Marchetti F<sup>\*4</sup>, Pfuhler S<sup>\*5</sup>, Schoeny R<sup>\*6</sup>, Uno Y<sup>\*7</sup>, Yauk C<sup>\*4</sup>, Kirkland DJ<sup>\*8</sup>: Summary of major conclusions from the 7th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT), Tokyo, Japan. *Mutat Res.* 2020;852:503134. doi:10.1016/j.mrgentox.2020.503134

The International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) are convened approximately every four years and bring together experts in the field of genetic toxicology. Working Groups (WGs) are charged with providing consensus recommendations on contemporary issues in genetic toxicology, thus reflecting the current state-of-the-art and scientific understanding of each topic. At the 7th IWGT, held in Tokyo, Japan, in November 2017, some of the WGs discussed individual test systems; this included some that were comprehensive reviews and suggestions of modifications of established methodologies, whereas others were devoted to novel approaches. Other WGs had topics of more strategic nature.

Keywords: genotoxicity tests, international workshop, OECD guidelines

- \*<sup>1</sup> Novartis  
 \*<sup>2</sup> BfArM  
 \*<sup>3</sup> Exponent, Inc.  
 \*<sup>4</sup> Health Canada  
 \*<sup>5</sup> Procter & Gamble

- \*<sup>6</sup> Rita Schoeny LLC  
 \*<sup>7</sup> LSI Medience Co.  
 \*<sup>8</sup> Kirkland Consulting

Horibata K, Sekimoto M<sup>\*</sup>, Sugiyama K: Comprehensive framework between environment and genomic stability: the open symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) in 2019. *Genes Environ.* 2019;41:17. doi:10.1186/s41021-019-0132-9

The open symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS), under the title of "Comprehensive framework between environment and genomic stability," was held in the Main Conference Room of the Foundation for Promotion of Cancer Research, Tokyo, on June 8, 2019. To understand the relationship between genes and environmental mutagens, the symposium highlights the research activities in the fields of cancer, carcinogenesis and related diseases caused by genomic instabilities, including epigenetic and metabolomic alterations. The symposium was planned to help familiarize attendees with the current trends in research on genome safety. The organizers herein present a summary of the symposium.

Keywords: carcinogenesis, environmental mutagen, epigenetic gene regulation

\* Azabu University

Hasselgren C<sup>\*1</sup>, Ahlberg E<sup>\*2</sup>, Akahori Y<sup>\*3</sup>, Amberg A<sup>\*4</sup>, Anger LT<sup>\*4</sup>, Atienzar F<sup>\*5</sup>, Auerbach S<sup>\*6</sup>, Beilke L<sup>\*7</sup>, Bellion P<sup>\*8</sup>, Benigni R<sup>\*9</sup>, Bercu J<sup>\*10</sup>, Booth ED<sup>\*11</sup>, Bower D<sup>\*12</sup>, Brigo A<sup>\*13</sup>, Cammerer Z<sup>\*14</sup>, Cronin MTD<sup>\*15</sup>, Crooks I<sup>\*16</sup>, Cross KP<sup>\*12</sup>, Custer L<sup>\*17</sup>, Dobo K<sup>\*18</sup>, Doktorova T<sup>\*19</sup>, Faulkner D<sup>\*20</sup>, Ford KA<sup>\*21</sup>, Fortin MC<sup>\*22</sup>, Frericks M<sup>\*23</sup>, Gad-McDonald SE<sup>\*24</sup>, Gellatly N<sup>\*25</sup>, Gerets H<sup>\*26</sup>, Gervais V<sup>\*27</sup>, Glowienke S<sup>\*28</sup>, Van Gompel J<sup>\*29</sup>, Harvey JS<sup>\*30</sup>, Hillegass J<sup>\*17</sup>, Honma M, Hsieh JH<sup>\*31</sup>, Hsu CW<sup>\*32</sup>, Barton-Maclaren TS<sup>\*33</sup>, Johnson C<sup>\*12</sup>, Jolly R<sup>\*34</sup>, Jones D<sup>\*35</sup>, Kemper R<sup>\*36</sup>, Kenyon MO<sup>\*18</sup>, Kruhlak NL<sup>\*32</sup>, Kulkarni SA<sup>\*33</sup>, Kümmerer K<sup>\*37</sup>, Leavitt P<sup>\*17</sup>, Masten S<sup>\*6</sup>, Miller S<sup>\*12</sup>, Moudgal C<sup>\*1</sup>, Muster W<sup>\*13</sup>, Paulino A<sup>\*38</sup>, Lo Piparo E<sup>\*39</sup>, Powley M<sup>\*40</sup>, Quigley DP<sup>\*12</sup>, Reddy MV<sup>\*40</sup>, Richarz AN<sup>\*41</sup>, Schilter B<sup>\*39</sup>, Snyder RD<sup>\*42</sup>, Stavitskaya L<sup>\*32</sup>, Stidl R<sup>\*43</sup>, Szabo DT<sup>\*44</sup>, Teasdale

A<sup>\*45</sup>, Tice RR<sup>\*46</sup>, Trejo-Martin A<sup>\*10</sup>, Vuorinen A<sup>\*8</sup>, Wall BA<sup>\*47</sup>, Watts P<sup>\*48</sup>, White AT<sup>\*30</sup>, Wichard J<sup>\*49</sup>, Witt KL<sup>\*6</sup>, Woolley A<sup>\*50</sup>, Woolley D<sup>\*50</sup>, Zwickl C<sup>\*51</sup>, Myatt GJ<sup>\*12</sup>: Genetic toxicology *in silico* protocol.

*Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2019;107:104403. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104403

*In silico* toxicology (IST) approaches to rapidly assess chemical hazard, and usage of such methods is increasing in all applications but especially for regulatory submissions, such as for assessing chemicals under REACH as well as the ICH M7 guideline for drug impurities. There are a number of obstacles to performing an IST assessment, including uncertainty in how such an assessment and associated expert review should be performed or what is fit for purpose, as well as a lack of confidence that the results will be accepted by colleagues, collaborators and regulatory authorities. To address this, a project to develop a series of IST protocols for different hazard endpoints has been initiated and this paper describes the genetic toxicity *in silico* (GIST) protocol. The protocol outlines a hazard assessment framework including key effects/mechanisms and their relationships to endpoints such as gene mutation and clastogenicity. IST models and data are reviewed that support the assessment of these effects/mechanisms along with defined approaches for combining the information and evaluating the confidence in the assessment. This protocol has been developed through a consortium of toxicologists, computational scientists, and regulatory scientists across several industries to support the implementation and acceptance of *in silico* approaches. Keywords: (Q)SAR, computational toxicology protocols, expert alerts

\*1 Genentech, Inc.

\*2 AstraZeneca IMED Biotech Unit

\*3 Chemicals Evaluation and Research Institute

\*4 Sanofi

\*5 UCB BioPharma SPRL

\*6 The National Institute of Environmental Health Sciences

\*7 Toxicology Solutions Inc.

\*8 DSM Nutritional Products

\*9 Alpha-PreTox

\*10 Gilead Sciences

\*11 Syngenta, Product Safety Department, Jealott's Hill

International Research Centre

\*12 Leadscope, Inc.

\*13 Roche Pharmaceutical Research & Early Development, Pharmaceutical Sciences, Roche Innovation Center Basel

\*14 Janssen Research & Development

\*15 School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, Liverpool John Moores University

\*16 British American Tobacco, Research and Development

\*17 Bristol-Myers Squibb, Drug Safety Evaluation

\*18 Pfizer Global Research & Development

\*19 Douglas Connect GmbH

\*20 Lawrence Berkeley National Laboratory

\*21 Global Blood Therapeutics

\*22 Jazz Pharmaceuticals, Inc.; Ernest Mario School of Pharmacy, Rutgers University

\*23 BASF SE

\*24 Gad Consulting Services

\*25 National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs)

\*26 UCB BioPharma SPRL

\*27 Servier Group

\*28 Novartis Pharma AG, Pre-Clinical Safety

\*29 Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson

\*30 GlaxoSmithKline Pre-Clinical Development

\*31 Kelly Government Solutions

\*32 FDA Center for Drug Evaluation and Research

\*33 Health Canada

\*34 Toxicology Division, Eli Lilly and Company

\*35 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

\*36 Vertex Pharmaceuticals Inc., Predictive and Investigative Safety Assessment

\*37 Institute for Sustainable and Environmental Chemistry

\*38 Oro Agri Setúbal

\*39 Nestlé Research Vers-chez-les-Blanc

\*40 Merck Research Laboratories

\*41 European Commission, Joint Research Centre (JRC)

\*42 RDS Consulting Services

\*43 Safetree Consulting e.U

\*44 PPG Industries

\*45 AstraZeneca

\*46 RTice Consulting

\*47 Colgate-Palmolive Company

\*<sup>48</sup> Bibra, Cantium House

\*<sup>49</sup> Bayer AG, Pharmaceuticals Division, Investigational Toxicology

\*<sup>50</sup> ForthTox Limited

\*<sup>51</sup> Transendix LLC

本間正充：食品中に混在する微量な化学物質の安全性評価：定量的構造活性相関 (QSAR) による変異原性化学物質の同定 (特集 食品用容器包装の安全性規制 (2) 食品衛生法改正)。

日本包装学会誌. 2020;29:27-42

食に対する国民の関心が高まる今日、食品中に混在する微量な化学物質の安全性にも注意を向ける必要がある。これまでこのような化学物質は食品添加物、残留農薬等を中心に評価・管理されてきたが、食生活の近代化に伴い、食品用器具及び容器包装に用いられるプラスチックから溶出し、食品と共に摂取される可能性のあるプラスチックのポリマー原料、添加剤についても同様に安全性評価・管理が求められている。一昨年の食品衛生法の改定で、我が国で器具・容器包装に用いられる原材料については安全性が評価され規格基準が決められた物質以外は、原則として使用してはならないとするポジティブリスト制度 (PL法) が導入され、2020年6月の施行に向けて厚生労働省、食品安全委員会が現在、準備を進めている。PL法導入の際には既存物質に関しては、新たに毒性試験を要求せず、利用可能な情報や既存の試験成績に基づき評価することを基本としている。また、遺伝毒性の評価に関しては定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship; QSAR) による予測結果を利用することも可能としている。本稿では、微量な化学物質の安全性評価を行う際の遺伝毒性評価の重要性と、近年その発展が著しいQSARによる遺伝毒性化学物質の評価手法について述べる。

Keywords：食品接触材料、Ames試験、定量的構造活性相関 (QSAR)

本間正充：医薬品中の変異原性不純物の安全性評価と管理 - ICH-M7 を踏まえた遺伝毒性物質の許容値の設定に関する科学 -。

PHARM TECH JAPAN. 2019;35:1461-1469

医薬品規制調和国際会議 (ICH) は2014年6月に新たに「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン: ICH-M7」を定めた。本ガイドラインは、医薬品中不純物の潜在的発がんリスクを低減下するために不純物の構造決定、変異原性の同定とその発がんリスク評価、及び管理に関する実用的な手法の枠組みを示してい

る。本稿ではまず、ICH-M7ガイドラインの背景と概要を述べる。ICH-M7ガイドラインはその後、医薬品製造でよく不純物として検出される変異原性物質、もしくは発がん物質とみなされている14種類の化学物質の許容摂取量と、その算出方法を示した補遺が補完され、2017年3月に改訂された (ICH-M7 (R1))。本稿の後半では、この化合物特異的な許容摂取量算出について述べる。

Keywords：変異原性不純物、Ames試験、許容値

本間正充：化学物質の遺伝毒性評価と定量的構造相関 ((Q) SAR)。

ポリ衛協会報. 2019;65:5-25

現在、1億5,000万を超える化学物質がCASデータベース登録されており、これらの化学物質のうち、約10万種類程度が工業的に生産され、私たちの生活環境に存在している。化学物質の安全性は、一般的に動物、細胞、微生物等を用いた生物学的試験によって評価されるが、このような膨大な数の化学物質を試験することは、労力、時間、費用および動物福祉の問題を考慮すると非現実的である。定量的構造活性相関 (Quantitative Structure Activity Relationship; QSAR) は、有害作用を引き起こす可能性が高い化学物質を、その化学構造からインシリコで予測する手法である。人の健康影響評価のインシリコ研究の現状はどうなっているのか？ここでは主に筆者が取り組んでいるAmes変異原性予測QSARについて紹介する。

Keywords：定量的構造活性相関 (QSAR)、Ames試験、安衛法

田邊思帆里, 広瀬明彦, Maurice Whelan\*, 山田隆志: 遺伝子ネットワーク解析による分子パスウェイ解明及びAOP開発状況について。

YAKUGAKU ZASSHI. 2020;140:485-489

The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) has initiated the adverse outcome pathway (AOP) Development Program in which the concept of AOP is applied to evaluate the safety of molecules such as chemicals. This program aims to assist regulatory needs and construct a knowledge base by accumulating AOP case studies. AOP consists of a molecular initiating event (MIE) as the initiating event of the pathway; key events (KEs) as the events themselves, such as cellular-molecular interactions; and adverse outcome (AO), such as signaling transduction-induced toxicity, as adverse events. KEs are extracted as important events at various levels, such as the molecular, cellular, tissue,

organ, individual, and species levels; measurement of KEs and key event relationships (KERs), including mechanisms, plausibility, species differences, and empirical support information, are gathered. The development status of the AOP relating to histone deacetylase inhibition-induced testicular toxicity, currently being reviewed by the OECD, has been introduced. The AOP describing malignancies by Wnt ligand stimulation and Wnt signaling activation using gene expression network analysis-based mechanisms in molecular pathway elucidation has been suggested. Keywords: adverse outcome pathway (AOP), gene molecular network pathway, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)

\* European Commission, Joint Research Centre (JRC), Italy

Tanabe S: Quest of EMT and CSC.

*Journal of Clinical and Medical Research.* 2019;1:1-2

Epithelial-mesenchymal transition (EMT), an important phenotypic change from epithelial to mesenchymal like cells, has the increasing impact for cancer progression in terms of the involvement in cancer stem cell (CSC). The EMT-featured cells and CSCs are important factors for the acquisition of cancer drug resistance. The understanding of EMT program activation is important for targeting CSCs in cancer therapy. The relationship between EMT and CSC in cancer therapeutics is focused in the editorial. Keywords: cancer, cancer therapeutics, EMT phenotype

Tanabe S: The potential stem cell source for the future.

*Journal of Dentistry and Oral Biology.* 2019;4:1156

As the techniques progress in regenerative medicine, the importance of comprehensive and collaborative research in different fields increases. The development of therapies in which stem cells are applied is of importance in the dentistry and oral biology. The stem cells have capacity for self-renewal and differentiation, which are main features to be utilized for the stem-cell therapy.

Keywords: dental pulp, regenerative medicine, stem cell

Tanabe S: Crossroad of Molecular Networks and Disease Treatment.

*Journal of Clinical and Medical Research.* 2020;2:1-3

Various molecular networks including both canonical and non-canonical pathways are activated in cancer. It has some rationales to target the molecular network pathways to treat cancer, considering that the pathway regulation including immune pathways is important for cancer progression. The molecular pathways targeted by several anti-cancer drugs are focused in this article to investigate the networks consisting of molecular pathways related to cancer formation.

Keywords: anti-cancer drug, epithelial-mesenchymal transition, molecular network

田邊思帆里, 山田隆志: 分子パスウェイ経路による有害性発現予測に関するOECD等の取り組みについて.

*YAKUGAKU ZASSHI.* 2020;140:479-480

2010年にそのコンセプトが提唱された有害性発現経路 (adverse outcome pathway; AOP) は、毒性発現の原因となる分子レベルの反応から、細胞レベル、臓器レベル、生体レベルへの影響に至るまでの各階層の毒性メカニズムの関係を、現在の知見に基づき経路として表現したものである。AOPは、最初のターゲット分子との相互作用である分子開始イベント (molecular initiating event; MIE) と、そこから派生する各レベルでのイベントである主要イベント (key event; KE)、最終的な有害影響である有害性発現 (adverse outcome; AO) から構成される。AOPフレームワークは、MIEやKEを測定又は予測する効果的な新規 *in vitro* 試験系や *in silico* モデルの開発、それらのデータを活用した統合的な安全性評価において既に有用性を示している。経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development; OECD) では、AOPの開発を促進するために、2012年よりAOP開発プログラムを開始した。

Keywords: AOP, OECD, 分子パスウェイ

小島肇夫: 化粧品の安全性評価における国内外の動向. *フレグランスジャーナル* 2019;9:17-22

欧州における動物実験規制及び米国における毒性試験のパラダイムシフト提案などの影響により、世界中で動物実験を用いない新しい試験法を用いた化粧品の安全性評価が進んでいる。日本では、規制の変更はないものの、多くの企業が自主的に動物実験の廃止を宣言しており、動物実験を用いないで化粧品や医薬部外品 (薬用化粧品) の安全性担保を考えねばならない状況になっている。国内外でこの対応が確実に進んでおり、目が離せない

い状況である。

Keywords : 医薬部外品, 安全性, 動物実験代替法

萩原琢男\*, 細野麻友\*, 小島肇: ヒト肝細胞の3次元培養スフェロイドモデルの新展開

日薬理誌 2019;153:235-241

Three-dimensional (3D) cultured hepatocyte capable of maintaining liver-specific function in an *in vivo* state over a relatively long period of time have drawn attention as a new method for evaluating the metabolic process, hepatotoxicity and enzyme induction potential of drugs. When human hepatocytes were seeded on a plate for spheroid formation, and cell morphology and albumin secretion were examined, hepatocyte spheroid was stably maintained for at least 21 days after seeding. As a result of drug exposure to this spheroid, sequential metabolic reactions by Phase I and Phase II enzymes and metabolic reactions peculiar to only humans were observed. Moreover, when several drugs were exposed to spheroids and hepatotoxicity was evaluated, stable values were obtained for the 50% inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) of albumin secretion at 14 and 21 days. The IC<sub>50</sub> values of most of the tested drugs were lower than in conventional assays, suggesting that the reported evaluation methods might underestimate hepatotoxicity. Furthermore, examination of mRNA expression level and activity of various cytochrome P450 (CYP) after exposure of typical inducers of CYPs to hepatocyte spheroid resulted in a significant increase in the expression level and activity of each. From these results, it was shown that this 3D hepatocyte spheroid system is suitable for follow-up of metabolic processes, long-term tests of hepatotoxicity and enzyme activity induction potential of drugs.

Keywords : 初代培養ヒト肝細胞, スフェロイド, 薬物誘発性肝障害

\* 高崎健康福祉大学薬学部

Marx U<sup>\*1,2</sup>, Akabane T<sup>\*3</sup>, Andersson TB<sup>\*4</sup>, Baker E<sup>\*5</sup>, Beilmann M<sup>\*6</sup>, Beken S<sup>\*7</sup>, Brendler-Schwaab S<sup>\*8</sup>, Cirit M<sup>\*9</sup>, David R<sup>\*10</sup>, Dehne EM<sup>\*1</sup>, Durieux I<sup>\*1</sup>, Ewart L<sup>\*10</sup>, Fitzpatrick SC<sup>\*11</sup>, Frey O<sup>\*12</sup>, Fuchs F<sup>\*13</sup>, Griffith LG<sup>\*14</sup>, Hamilton GA<sup>\*15</sup>, Hartung T<sup>\*16,17,18</sup>, Hoeng J<sup>\*19</sup>, Hogberg H<sup>\*16</sup>, Hughes DJ<sup>\*20</sup>, Ingber DE<sup>\*21</sup>, Iskandar A<sup>\*19</sup>, Kanamori T<sup>\*22</sup>, Kojima

H, Kuehnl J<sup>\*23</sup>, Leist M<sup>\*17</sup>, Li B<sup>\*24</sup>, Loskill P<sup>\*25,26</sup>, Mendrick DL<sup>\*27</sup>, Neumann T<sup>\*28</sup>, Pallocca G<sup>\*17</sup>, Rusyn I<sup>\*29</sup>, Smirnova L<sup>\*16</sup>, Steger-Hartmann T<sup>\*30</sup>, Tagle DA<sup>\*31</sup>, Tonevitsky A<sup>\*32,33</sup>, Tsyb S<sup>\*34</sup>, Trapecar M<sup>\*14</sup>, Van de Water B<sup>\*35</sup>, Van den Eijnden-van Raaij J<sup>\*36</sup>, Vulto P<sup>\*37</sup>, Watanabe K<sup>\*38</sup>, Wolf A<sup>\*12</sup>, Zhou X<sup>\*24</sup>, Roth A<sup>\*39</sup>: Biology-inspired microphysiological systems to advance patient benefit and animal welfare in drug development.

ALTEX. 2020. doi:10.14573/altex.2001241.

The first microfluidic microphysiological systems (MPS) entered the academic scene more than 15 years ago and were considered an enabling technology to human (patho)biology *in vitro* and, therefore, provide alternative approaches to laboratory animals in pharmaceutical drug development and academic research. Nowadays, the field generates more than a thousand scientific publications per year. Despite the MPS hype in academia and by platform providers, which says this technology is about to reshape the entire *in vitro* culture landscape in basic and applied research, MPS approaches have neither been widely adopted by the pharmaceutical industry yet nor reached regulated drug authorization processes at all. Here, 46 leading experts from all stakeholders - academia, MPS supplier industry, pharmaceutical and consumer products industries, and leading regulatory agencies - worldwide have analyzed existing challenges and hurdles along the MPS-based assay life cycle in a second workshop of this kind in June 2019. They identified that the level of qualification of MPS-based assays for a given context of use and a communication gap between stakeholders are the major challenges for industrial adoption by end-users. Finally, a regulatory acceptance dilemma exists against that background. This t4 report elaborates on these findings in detail and summarizes solutions how to overcome the roadblocks. It provides recommendations and a roadmap towards regulatory accepted MPS-based models and assays for patients' benefit and further laboratory animal reduction in drug development. Finally, experts highlighted the potential of MPS-based human disease models to feedback into laboratory animal replacement in basic life science research.

Keywords: microphysiological systems, organ-on-chip, organoids

- \*<sup>1</sup> TissUse GmbH
- \*<sup>2</sup> Technische Universitaet
- \*<sup>3</sup> Stem Cell Evaluation Technology Research Association
- \*<sup>4</sup> DMPK, Research and Early Development Cardiovascular, Renal and Metabolism, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca
- \*<sup>5</sup> Physicians Committee for Responsible Medicine
- \*<sup>6</sup> Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Non-clinical Drug Safety
- \*<sup>7</sup> Federal Agency for Medicines and Health Products
- \*<sup>8</sup> BfArM, Bonn
- \*<sup>9</sup> Javelin Biotech, Inc
- \*<sup>10</sup> Clinical Pharmacology and Safety Sciences, R&D, AstraZeneca
- \*<sup>11</sup> US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition
- \*<sup>12</sup> InSphero
- \*<sup>13</sup> Novartis Institutes for BioMedical Research Chemical Biology & Therapeutics
- \*<sup>14</sup> Massachusetts Institute of Technology
- \*<sup>15</sup> Emulate Inc.
- \*<sup>16</sup> Center for Alternatives to Animal Testing, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University
- \*<sup>17</sup> Center for Alternatives to Animal Testing-Europe, University of Konstanz
- \*<sup>18</sup> AxoSim, Inc.
- \*<sup>19</sup> Philip Morris International R&D
- \*<sup>20</sup> CN Bio Innovations Ltd.
- \*<sup>21</sup> Wyss Institute for Biology Inspired Engineering, Harvard University
- \*<sup>22</sup> National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
- \*<sup>23</sup> Beiersdorf
- \*<sup>24</sup> National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control
- \*<sup>25</sup> Fraunhofer Institute for Interfacial Engineering and Biotechnology IGB
- \*<sup>26</sup> Faculty of Medicine, Eberhard Karls University Tübingen
- \*<sup>27</sup> National Center for Toxicological Research, FDA
- \*<sup>28</sup> Nortis Inc.
- \*<sup>29</sup> Texas A&M University
- \*<sup>30</sup> Bayer, Investigational Toxicology
- \*<sup>31</sup> National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health
- \*<sup>32</sup> M.M. Shemyakin & Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences
- \*<sup>33</sup> National Research University Higher School of Economics
- \*<sup>34</sup> Ministry of Production and Trade
- \*<sup>35</sup> Universiteit Leiden, Leiden
- \*<sup>36</sup> Institute for Human Organ and Disease Model Technologies
- \*<sup>37</sup> MIMETAS BV
- \*<sup>38</sup> Daiichi Sankyo Co., Ltd.
- \*<sup>39</sup> F. Hoffmann-La Roche Ltd, Roche Innovation Center Basel

Kojima H: Use of non-animal test methods in the safety assessment of chemicals.

*Translat Regulat Sci.* 2019;1:66-72

EU and U.S. proposals for a paradigm shift in toxicity testing have brought about a worldwide evolution in the safety assessment of chemicals by means of novel approach methods (NAM) that do not use animals. In Japan, as well, despite the fact that there have been no changes in regulation of cosmetics, pharmaceuticals, and other chemical substances, a number of manufacturers have voluntarily discontinued the use of animal testing, and we must now give serious consideration to means for ensuring the safety of chemicals without the use of animal testing in accordance with the international harmonisation. The expanding use of non-animal test methods in the safety assessment of chemicals continues to merit close scrutiny.

Keywords: non-animal, predictive, regulatory

小島肇夫, 足利太可雄, 平林容子: 日本動物実験代替法評価センター平成30年度報告.

*AA TEX-JaCVAM.* 2019;8:35-41

2018年, 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM: Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) はその評価会議が認めた以下の3つの試験法を行政機関に提案した.

1) *In Vitro*皮膚感作性試験: U937 Cell Line Activation Test (U-SENS<sup>TM</sup>), 2) AR STTA法: AR-EcoScreen<sup>TM</sup>細胞を用いたアンドロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験法, 3) 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (RhCE: Reconstructed human Cornea-like Epithelium法) LabCyte CORNEA-MODEL24眼

刺激性試験 (LabCyte CORNEA-MODEL24 EIT: Eye Irritation Testing)

一方, JaCVAMは経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) の試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) として, Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage: TG492の中に日本で開発されたLabCyte Cornea-model EITを掲載させることに寄与した。

Keywords: JaCVAM, OECD, TG

小島幸一<sup>\*1</sup>, 足利太可雄, 安達玲子, 佐藤一博<sup>\*2</sup>, 武吉正博<sup>\*3</sup>, 福山朋季<sup>\*4</sup>: *In Vitro*皮膚感作性試験:U937 Cell Line Activation Test (U-SENS<sup>TM</sup>).

*AATEX-JaCVAM*. 2019;8:1-16

U937 Cell Line Activation Test (U-SENS<sup>TM</sup>) は, 多くの皮膚感作性物質が樹状細胞を活性化することを利用して, ヒト組織球性リンパ腫細胞株であるU937細胞を用い, 活性化に伴い細胞表面での発現量が変化するCD86を測定することによって皮膚感作性の有無を判定する試験法である。本報告書は, このU-SENS<sup>TM</sup>について, TG 442E (2017), EURL ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC) によって実施されたバリデーション報告書, 評価 (ピアレビュー) 報告書及び試験法開発者の投稿論文などを基に試験手順をまとめ, 有用性と限界を評価したものである。本委員会は, 上記の本試験法の様々な限界を勘案すると, 本試験法単独では皮膚感作性の判定は不十分で有り, 証拠の重み付けや他の試験法との組合せで用いることを推奨する。

Keywords: 皮膚感作性, U-SENS<sup>TM</sup>, 動物実験代替法

\*1 (一財) 食品薬品安全センター

\*2 福井大学

\*3 (一財) 化学物質評価研究機構

\*4 (一財) 残留農薬研究所

山本直樹<sup>\*1</sup>, 佐々木正浩<sup>\*2</sup>, 竹内小苗<sup>\*3</sup>, 波多野浩太<sup>\*4</sup>, 森村智美<sup>\*5</sup>, 小島肇夫: 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (RhCE法) LabCyte CORNEA-MODEL24眼刺激性試験 (LabCyte-CORNEA-MODEL24 EIT) 評価報告書。

*AATEX-JaCVAM*. 2019;8:27-34

再構築ヒト角膜様上皮モデル (Reconstructed human Cornea-like Epithelium: RhCE) 法は, 化学物質のRhCE組織に対する細胞毒性を指標に用い, その物質の眼刺

激性を評価する試験法であり, OECD TG 492としてボトムアップ方式でUN GHS区分外物質を検出する方法として採択されている。LabCyte CORNEA-MODEL24眼刺激性試験 (LabCyte CORNEA-MODEL24 EIT) はRhCE法の一つで, 2018年に改訂TG 492に追加された試験法である。本報告では, LabCyte CORNEA-MODEL24 EITのバリデーション研究報告書, 第三者評価報告書, 関連論文などをもとに試験法の概要を説明しJaCVAM眼刺激性代替法資料編纂委員会の意見をまとめた。LabCyte CORNEA-MODEL24 EITの信頼性・正確性を確認するため, OECDの性能標準 (Performance Standard) で指定されている30の参照物質 (Reference Chemicals) を用いて3施設で追走的バリデーション研究が行われた。各施設で1物質あたり3回試験を行った。この追走的バリデーション研究においてLabCyte CORNEA-MODEL24 EITの施設内再現性はそれぞれの施設で93%, 97%, 100%, また, 施設間再現性は87%であった。正確性は, 感度97.8%, 特異度68.9%, 正確度83.5%であった。これら再現性, 正確性の値は, 性能標準が定めた基準を満たしていた。以上より, 本委員会は, LabCyte CORNEA-MODEL24 EITはボトムアップ方式でUN GHS区分外物質を検出する方法として用いることができる結論した。

Keywords: JaCVAM, 眼刺激性試験, 再構築ヒト角膜様上皮モデル

\*1 藤田医科大学

\*2 アッヴィ合同会社

\*3 P&Gイノベーション合同会社

\*4 ホーユー株式会社

\*5 (一財) 食品薬品安全センター

山田隆志, 足利太可雄, 小島肇, 広瀬明彦: AOP (Adverse Outcome Pathway; 有害性発現経路) に基づいた化学物質の安全性評価へ向けたチャレンジ。

*YAKUGAKU ZASSHI*. 2020;140:481-484

The latest chemical management policies require toxicological evaluation of marketed but untested chemicals. Furthermore, in Europe, for animal welfare reasons sales of cosmetics and raw materials for which animal experiments were conducted were totally banned, in 2013. Responding to these regulatory trends, a strong demand exists to develop new *in vitro* test methods and to improve *in silico* prediction models for safety assessments. In recent years, the development of adverse outcome pathways (AOPs) has been actively promoted in the Organisation for



Economic Co-operation and Development (OECD). Since it is difficult to replace a particular *in vivo* animal test with a single *in vitro* test method or *in silico* prediction model, integrated approaches to testing and assessment (IATA) have been studied based on AOP information. With regard to skin sensitization, several *in vitro* test methods that measure key events of AOP have been established, and integrated strategies using *in vitro* tests have been examined using AOP. Currently, numerous AOPs are under development for a wide range of complex toxicity endpoints in the OECD AOP program. The AOPs are expected to contribute to the development of many accurate *in vitro* test methods and to establish IATA as well as to evaluate safety in humans of many substances, including household chemicals, food-related chemicals, cosmetics, and pharmaceuticals.

Keywords: adverse outcome pathway, integrated approaches to testing and assessment, OECD

Tachibana K<sup>\*1,2</sup>, Kass GEN<sup>\*3</sup>, Ono A<sup>\*4</sup>, Yamada T, Tong W<sup>\*5</sup>, Doerge DR<sup>\*5</sup>, Yamazoe Y<sup>\*2</sup>: A Summary Report of FSCJ Workshop "Future Challenges and Opportunities in Developing Methodologies for Improved Human Risk Assessments".

*Food Safety*. 2019;7:83-89

This is a summary report of FSCJ (Food Safety Commission of Japan) workshop entitled "Future Challenges and Opportunities in Developing Methodologies for Improved Human Risk Assessments, which held in November 2018. Scientific advancements have facilitated the development of new methods for chemical risk assessments with the expansion of toxicological databases. They are promising tools to overcome challenges, such as situations of data insufficiency, estimation of internal exposure and prediction of hazard, and enable us to improve our human health risk assessment in food safety. In this review, current understandings on developments in chemical risk assessments, especially focusing on Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach, non-testing and *in-silico* approaches (e.g. read-across), and physiologically based pharmacokinetics (PBPK) modeling are discussed as possible promising tools. It also discusses future challenges and opportunities regarding social environment buildings in which all stakeholders including scientific experts, risk managers

and consumers are able to accept these new risk assessment technologies. International collaboration would increase and enhance the efficiency in forming innovative ideas and in translating them into regulatory practices. It would strengthen technical capacity of experts who contribute to regulatory decisions and also promote acceptance of new methodologies among stakeholders. Cross-sectional collaboration such as making good use of human data of pharmaceutical drugs will facilitate a development of fresh tools for food safety domains. Once a new methodology is recognized in risk assessment agencies as implementable, it needs to be acknowledged and accepted by wider range of different stakeholders. Such stakeholders include scientific experts who conduct risk assessment for the risk assessment agencies, food industries and consumers. Transparency in the risk assessment work performed by regulatory agencies should strengthen their credibility and promote the acceptance of risk assessment including the new methodologies used in it. At the same time, efforts should be continued by regulatory agencies to further communicate with consumers about the concept of risk-based assessment as well as the concept of uncertainty.

Keywords: TTC, read-across, PBPK modeling

<sup>\*1</sup> Department of Environmental Medicine, Kochi Medical School

<sup>\*2</sup> Food Safety Commission of Japan

<sup>\*3</sup> European Food Safety Authority

<sup>\*4</sup> Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

<sup>\*5</sup> National Center for Toxicological Research, Food and Drug Administration

広瀬明彦：許容一日曝露量の基本的な考え方。  
*製剤機械技術学会誌*. 2019;28:365-370

許容一日曝露量 (Permitted Daily Exposure : PDE) は、その1日曝露量を生涯にわたって曝露しても有害影響が現れない曝露量のことであり、食品や飲料水中の食品添加物や残留農薬、汚染化学物質などの基準値の基となる許容一日摂取量 (Acceptable Daily Intake : ADI) または耐容一日摂取量 (Tolerable Daily Intake : TDI) と同様の手法で設定することができる。PDEは、ICHにおいて、医薬品製剤中の不純物としての残留溶媒や金属類などの元素不純物に対して設定されており、不純物に

対する品質管理基準を設定する根拠として使用されている。このような医薬品中の不純物は、食品関連製品の不純物としてもよく知られた物質であり、TDIと同じ値を用いることができるはずであるが、後述する算出過程に使用する修正係数などの考え方の違いにより、PDEとTDIは異なった値が導き定される。ICHガイドラインでは、WHOなどの定めたものと異なった値を与えることによる混乱を避けるために、PDEという別の用語として定義した。一方、医薬品の製造機器における交叉汚染を管理する為の洗浄バリデーションにおいても健康ベース曝露限界値としてPDEまたはADE (Acceptable Daily Exposure) 適用するようになってきている。この健康ベース曝露限界値 (Health Based Exposure Limit: HBEL) は上述した不純物だけではなく医薬品の原体に対しても設定する必要があるため、ヒトの臨床データが適用可能である点で、ヒトのデータが殆ど得られない化学物質の許容曝露量の設定に関して違いはあるものの、PDE/ADEの導出に対する基本的な考え方は同じであると考えられる。本稿では、PDE導出のための基本的な概念について、著者の専門である化学物質のリスクアセスメントの観点から解説を試みる。

Keywords: health based exposure limit (HBEL), permitted daily exposure (PDE), acceptable daily exposure (ADE)

広瀬明彦：PDE設定における毒性学的な基本概念について。

*PHARM TECH JAPAN*. 2019;35:2309-2312

医薬品に対する許容一日曝露量としてのPDE (Permitted Daily Exposure) やADE (Acceptable Daily Exposure) の設定方法は、基本的にはWHOや食品安全委員会等の国内外の評価機関で行われる環境汚染物質や工業化学物質、農薬等のADI (Acceptable Daily

Intake：許容一日摂取量) やTDI (Tolerable Daily Intake：耐容一日摂取量) を導く概念と同様の手法を用いて求めることができる。このADIやTDIの設定概念は医薬品中の不純物に対する規格基準を設定するために整備されたICHのQ3CまたはQ3Dガイドラインに引き継がれている。どちらの手法においても、非遺伝毒性化学物質を対象とする評価においてはNOAEL (またはLOAEL) をPOD (point of departure) として設定し、5種類の補正係数 (安全係数あるいは不確実係数と同義) を適用して導出することを基本的な手法としている。この補正係数の種類としては、PODの根拠となった試験から一般的なヒトへ影響として外挿するための種差や個人差に関する不確実性を補正する係数以外に、短期間の (曝露) 試験で得られたPODを生涯曝露に対する許容値として補正するための係数、NOAELが求められなかった場合の補正係数等が含まれる。さらに毒性の種類に応じて重篤性を加味した追加の補正係数も含まれる。ICHのガイドラインではこれらの補正係数について一定の基準が示されてはいるもののこれらの補正係数は安全性試験結果から機械的に適用できるわけではなく、毒性のプロファイルや作用メカニズム等に対応した補正係数の調整が必要となる。この調整については、毒性学者の専門的知識が要求される部分であり、例えばPODを設定するための根拠とした試験が同じであったとしても毒性学的判断の違いに応じてNOAELや補正係数の設定根拠が異なる可能性があり、結果としてPDEの値は設定する専門家より異なる。本稿では、補正係数を用いるためのリスク評価上の背景を解説することを中心にPDEを設定するための基本的な考え方を整理する。

Keywords: health based exposure limit (HBEL), permitted daily exposure (PDE), acceptable daily exposure (ADE)