

国立医薬品食品衛生研究所報告

平成 30 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.136 2018



国立医薬品食品衛生研究所

国立医薬品食品衛生研究所報告

平成 30 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.136 2018

Published by
National Institute of Health Sciences
Kanagawa, Japan

国立医薬品食品衛生研究所

目 次

国立医薬品食品衛生研究所報告第136号第一部

特論

ジェネリック医薬品の品質評価と検討会の活動	伊豆津健一, 阿部康弘, 吉田寛幸	1
腸管出血性大腸菌による広域食中毒発生と食肉調理の要因について	工藤由起子	7
化学物質のGHS健康有害性分類における考慮事項	森田健	11

研究論文

適用局所の炎症反応を指標とした医用材料の微生物学的汚染評価に関する予備的検討	森下裕貴, 野村祐介, 福井千恵, 塗々木和男, 佐々木和夫, 熊田秀文, 小園知, 薮島由二	18
リアルタイムPCRを用いたコーンフレイク中のとうもろこしゲノムDNA検出について	曾我慶介, 中村公亮, 岸根雅宏, 高嶋康晴, 宮原平, 木俣真弥, 真野潤一, 高畠令王奈, 小関良宏, 橘田和美, 近藤一成	31

研究に関する資料

国立医薬品食品衛生研究所 殿町新庁舎における室内空気質について	酒井信夫, 田原麻衣子, 高木規峰野, 吉野由美子, 遠山友紀, 五十嵐良明	40
食用と考えられるゲノム編集動植物に関する調査	中島治, 近藤一成	52
「食品安全情報 (化学物質)」のトピックスについて — 平成29年度 (2017) —	登田美桜, 畝山智香子	70
厚生労働省による指定添加物の変異原性評価データシート	山田雅巳, 本間正充	76
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (IV)	松本真理子, 磯貴子, 五十嵐智女, 田邊思帆里, 井上薫, 広瀬明彦	108

国立医薬品食品衛生研究所報告第136号第二部

業務報告	115
平成29年度所外研究員等の受け入れ名簿	184
誌上発表 (原著論文)	188
誌上発表 (総説・解説)	270
単行本	297
行政報告	299
学会発表	310
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	371
各審議会, 委員会等について	378
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	385
特別講演会	398
平成29年度に行った主な研究課題	399
平成29年度行政試験等の処理状況	416
公的認定試験検査機関の活動報告	417
国立医薬品食品衛生研究所報告第136号人名索引	418
国立医薬品食品衛生研究所報告第136号キーワード索引	426

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.136, Part 1**Special Reports**

Evaluation and improvement of quality of generic pharmaceutical products Ken-ichi Izutsu, Yasuhiro Abe, Hiroyuki Yoshida	1
Multi-area foodborne outbreaks of enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> and the risk factors in cooking meat Yukiko Hara-Kudo	7
Considerations of GHS classification for health hazards of chemicals	11
..... Takeshi Morita	

Originals

Preliminary study for evaluating microbial contamination of biomaterials focused on the inflammatory response at application sites Yuki Morishita, Yusuke Nomura, Chie Fukui, Kazuo Todoki, Kazuo Sasaki, Hidefumi Kumada, Satoru Ozono, Yuji Haishima	18
Studies on detection of maize genomic DNAs in cornflakes using real-time PCR Keisuke Soga, Kosuke Nakamura, Masahiro Kishine, Yasuharu Takashima, Taira Miyahara, Shinya Kimata, Junichi Mano, Reona Takabatake, Yoshihiro Ozeki, Kazumi Kitta, Kazunari Kondo	31

Technical Data

Indoor air quality of new office building of National Institute of Health Sciences in Kawasaki INnovation Gateway at SKYFRONT (KING SKYFRONT) Shinobu Sakai, Maiko Tahara, Mihono Takagi, Yumiko Yoshino, Yuki Toyama, Yoshiaki Ikarashi	40
Study on status of development of animals and plants generated for food purposes using genome editing techniques Osamu Nakajima, Kazunari Kondo	52
Topics from "Food safety information (Chemical)" in 2017	70
Data sheet of genotoxicity tests for designated food additives in Japan, conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare Masami Yamada, Masamitsu Honma	76
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (IV) Mariko Matsumoto, Takako Iso, Toshime Igarashi, Shihori Tanabe, Kaoru Inoue, Akihiko Hirose	108

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.136, Part 2

Annual Reports of Divisions	115
Researchers List in Fiscal Year 2017	184
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	188
Summaries of Papers Published in Other Journals (Reviews and Articles)	270
Title of Scientific Books	297
Scientific Reports to Governmental Agencies	299
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.	310
Meeting Reports Related to Regulatory Science	371
Committee Members List in Fiscal Year 2017	378
Other Relative Activities	385
Special Seminars	398
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2017	399

Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2017	416
Annual Report of Official Medicines Control Laboratory	417
Author Index	418
Subject Index	426

ジェネリック医薬品の品質評価と検討会の活動

*伊豆津健一, 阿部康弘, 吉田寛幸

Evaluation and improvement of quality of generic pharmaceutical products

*Ken-ichi Izutsu, Yasuhiro Abe, Hiroyuki Yoshida

This article provides an overview of regulatory science approaches pursued by Drug Division in National Institute of Health Sciences to improve and assure the quality of generic pharmaceutical products. It supports assessment of the literature information by the Expert Committee on Quality of Generic Drug Products, which was organized in NIHS under the corporation of Ministry of Health Labor and Welfare (MHLW) to deliberate quality issues. Some laboratories including National Institute of Infectious Diseases (NIID), prefectural health institutes, and NIHS form formulation evaluation working group that perform detailed evaluation of the products. These laboratories also perform annual official testing of approximately 900 products. Some challenges, including clarification of performance-related formulation attributes and provision of information, were discussed.

Keywords: quality, dissolution, generic pharmaceuticals

1. はじめに

急速に人口動態の高齢化が進む中で国民の負担増加を抑えつつ医療の質を確保するため、ジェネリック（後発）医薬品の使用促進が進められてきた。この10年間に進められた「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」と「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」での総合的な施策により数量シェア（ジェネリック医薬品が存在する品目での割合）は約34%から約70%と大幅に高まっている。

品質に優れた製品の安定供給は、全ての医薬品を安心して使用していくための基礎となっている。特にジェネリック医薬品の使用促進策の開始にあたって、品質に対する信頼の向上が医療関係者や国民から広く受け入れられるために不可欠であった。国立衛研薬品部では、厚生労働省の担当部署との協力により、原薬と製剤の品質評価方法に関する研究を進めるとともに、製品の試験と詳細な評価、およびジェネリック医薬品品質情報検討会の

活動を事務局としてサポートすることで、ジェネリック医薬品を安心して選択、活用できる環境整備に品質面から取り組んできた^{1,2)}。本稿ではその活動を、ここ5年間の動きを中心に紹介する。

2. ジェネリック医薬品品質情報検討会

ジェネリック医薬品品質情報検討会（検討会）は、製品品質の向上と医療関係者への情報提供を進める目的で、平成20年に厚生労働省の委託を受けて国立衛研に設置された。検討会の委員は医療と薬学分野の有識者（現在は13名）で構成され、年2回の検討会で、ジェネリック医薬品の品質や有効性・安全性に関する学会や論文報告、PMDAの相談窓口寄せられた相談内容、薬事行政上の課題等について学術面からさまざまな検討・審議が行われる³⁾。また、製剤の詳細な評価と科学的な検証が、国立衛研薬品部（事務局）、国立感染症研究所、各都道府県の衛生研究所で構成される製剤試験ワーキンググループ（WG）が担当している。

3. 学術情報の検討

ジェネリック医薬品の品質に関する報告が学会発表や論文として毎年約100件公表されている。そのうち開発時の定式的な生物学的同等性試験を除くものについての精査が、検討会の作業の大きな柱となっている。第

To whom correspondence should be addressed: Ken-ichi Izutsu; Division of Drugs National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel: +81-44270-6505; FAX: +81-44-270-6511; E-mail: izutsu@nihs.go.jp

一段階となる情報の収集は、日本ジェネリック製薬協会（JGA）の協力で行われる。作業では客観性を担保するため、設定したキーワードを含む発表をJAPIC医薬品情報データベース中から検索・抽出した後に、臨床と品質領域に発表内容を分けた上で、概要と関連製品のメーカーおよびJGAの評価と対応を付した資料が作製される。該当する製品や検討方法の詳細が発表資料で明らかでないものは、著者への問合せの後に検討が進められる。文献情報のリストは原報とともに委員に送られ、事務局及び行政からの情報とあわせて、内容の評価と必要な対応についての検討が行われる。重要度が高い課題に関しては、事務局による関連情報の調査結果を付して審議される。

検討会では、PMDAのお薬相談窓口へ寄せられた相談のうち、品質等への懸念に関する具体的なものについても、メーカーによる見解や対応等を付したリストをもとに審議が行われる。集計内容の中心は製剤の使用感などに対する患者さんからの指摘となっているが、トレンドの把握により製剤の機能面や安定性の課題が示唆され、メーカーの改善対応に進んだ例もある。

医薬品の使用で生じる課題は、有効成分の特性によるものの他、製剤の不純物や機能、使用方法、患者さんの個人間差など様々な要因により生じる。ジェネリック医薬品の品質を考える上では、このうち製剤間の差異による患者さんの不利益が生じていないかの観点が重要となる。ジェネリック医薬品に関する臨床からの学会や論文での発表は、ほとんどが症例報告または医療機関における製剤切替え前後の治療成績等を比較した後向き（retrospective）研究であり、個別の文献のみでは対応の判断が難しいことが多い。特に有効成分の製剤間におけるバイオアベラビリティの差異を原因とした副作用の発生や治療効果の不足は、TDM（薬物濃度モニタリング）等による直接的なデータを伴わないと把握が難しいなどの特徴がある。そのため課題が指摘された製剤の臨床情報の継続的な把握とともに、原因となりうる製剤側の特性評価が重要となる。

ジェネリック医薬品の品質に関する発表内容は多岐にわたり、製品の承認規格に設定されていない特性の重要性を示すものが多い。承認後のジェネリック医薬品の品質に関する国の関与は、原則として開発時に試験法とともに承認書に記載される有効成分の含量や溶出性、製剤均一性などの規格への適合の判断に限られてきた。製品の規格項目は製造ロット毎の出荷試験等で確認されるとともに、後述する一斉試験の判定基準となる。

規格項目以外にも臨床上重要な製剤の機能特性（例として小児用製剤での苦味マスキングなど）は多い。これ

らの特性が薬事規制の直接の対象とならないことによる一部製剤での配慮の不足が、ジェネリック医薬品全体への不安感・不信感の原因となってきたことが指摘されている。そのため検討会では、ジェネリック医薬品の品質に関して広い視点で評価し、必要に応じて当該メーカーによる製剤改善が要請される他、後述の製剤試験WGによる試験等の対象となる。この考え方は、医薬品規制調和国際会議（ICH）のQ6A（新医薬品の規格及び試験方法の設定）における、医薬品の品質の定義「原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと」とも一致する。一方で製剤特性の多様性確保や改良の機会を阻害しないため、規格項目以外の特性について、先発製剤との一致をどこまで求めるかの判断が難しい製剤も多い。この臨床からのフィードバックは、海外にはない大きな特徴となっている。

なお検討会では、メーカーに製剤の改善等を求める対象を、個別の製剤を通常の方法で使用した場合に、有効性・安全性に影響を与えうる課題に絞っている。医療機関では、製剤の一包化や経管投与を目的とした簡易懸濁化、輸液としての配合など様々な段階で、製剤の切り替え時に添加剤の違いなどを原因とした課題が発生する場合がある。多様な使用方法における製剤間の差異の抑制は重要な課題ながら、全ての条件で同じ特性を示す製剤の設計・製造は困難であるとともに、製剤の改良を妨げるなどの可能性もある。そのため、薬剤師による専門性の高い操作で生じる製剤間の差異については、学会とメーカー間での検討や情報提供を進める方が現実的との立場をとっている。

4. 製剤試験ワーキンググループ

審議対象となった文献等での指摘のうち、さらに科学的な精査が必要な課題については、10都道府県の衛生研究所と国立衛研、国立感染症研究所で構成する製剤試験WGで、測定・評価が進められる。上記のように製剤間の総合的な比較を行うため、WGでは規格試験以外の項目を含めた詳細なデータを取得することが多い。検討会では先発医薬品と同等以上の品質の確保、および治療学的な同等性の保持の観点から、品質規格にない項目の管理を提言する場合がある。品質課題が複雑な一部の品目については、外部の専門家も含めた個別のWGにより、評価法の妥当性を含めた検討の対象としている。

5. 注射剤等における有効成分の純度

生体内に直接投与される溶液の静脈注射用製剤は、製品間でのバイオアベラビリティの違いによる有効性・安全性の差異を生じにくい製剤の典型とされる。一方で長年にわたり、製剤中の不純物等に対する潜在的な不安

が、ジェネリック医薬品の積極的な採用を躊躇させる一因となってきた。そこで検討会では発足当初から、注射剤の純度等についての詳細な検討を行っている。例として、テイコプラニン（グリコペプチド系抗生物質）について、部分構造が異なる有効成分分子の構成比が製剤により異なり、有効性や安全性の差異を生じているのではとの文献での課題提起があり、注射剤に含まれる有効成分の検討を行った（第14回検討会）。その結果、評価対象とした製剤に含まれるテイコプラニンの成分含量比は、いずれも日本薬局方及び欧州薬局方の原薬規格の範囲内にあることが確認された（図1、表1）。なお医薬品の有効成分の純度や構成成分比は、高精度の分析が可能な原薬で類縁物質として規格設定し、製剤では含量規定で間接的に管理されている場合も多い。そのため製剤試験WGでは必要に応じて原薬の規格値を評価指標としている。

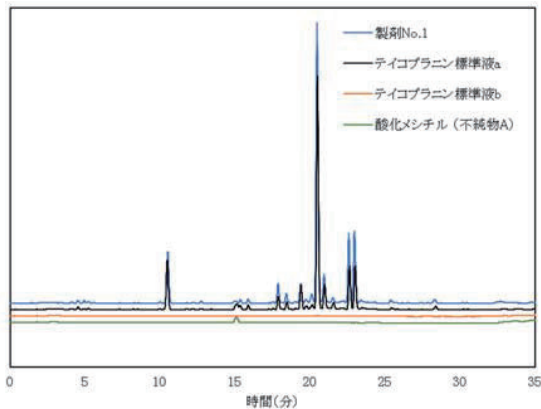


図1 テイコプラニン標準溶液と製剤のクロマトグラム例

表1 テイコプラニン注射剤の各成分及び成分群の含量比

成分含量比規格	A ₃ 群	A _{2,1} 群	A _{2,2}	A _{2,3} 群	A _{2,4} 群	A _{2,5} 群	A ₂ 群	不純物
	15%以下	20%以下	35%-55%	20%以下	20%以下	20%以下	80%以上	5.0%以下
No. 1	9.096	11.292	47.926	6.031	11.690	13.074	90.012	0.892
No. 2	7.071	9.642	49.649	8.055	16.342	8.650	92.337	0.592
No. 3	7.334	10.641	47.312	8.361	15.625	9.932	91.871	0.795
No. 4	5.988	9.278	47.978	8.319	17.101	10.710	93.386	0.626
No. 5	6.850	8.857	47.942	7.556	17.866	9.854	92.075	1.074
No. 6	7.330	8.724	44.742	8.080	16.660	13.593	91.800	0.871
No. 7	7.907	7.266	48.963	6.567	17.870	10.582	91.247	0.846
No. 8	7.140	8.114	47.967	8.242	17.677	10.182	92.182	0.678
No. 9	8.195	8.180	44.855	8.283	19.121	10.687	91.126	0.679
No. 10	7.219	10.003	47.253	8.258	16.439	10.072	92.025	0.756
No. 11	4.888	9.473	47.606	8.452	17.734	11.294	94.559	0.553
No. 12	6.249	14.915	53.580	12.868	9.005	3.383	93.751	0.000
No. 13	7.384	8.564	48.652	7.415	17.477	9.705	91.813	0.801

その他の多くの製剤について、純度の規格を満たすだけでなく、類縁物質の種類や量が先発医薬品と同等以上の水準にあることが確認されている。一方でリトドリン塩酸塩注射剤では、一部で比較的高濃度の不純物が観察され、その後の原薬調達先の変更や工程改善などの対応による純度改善が製剤試験WGにより確認されている。またガベキサートメシル酸塩注射液では、すべての製剤

が薬局方の原薬規格を満たすものの、一部の製剤で分解生成物にあたるパラオキシ安息香酸エチルの濃度が比較的高い傾向が見られた（図2、3）（第18回検討会）。

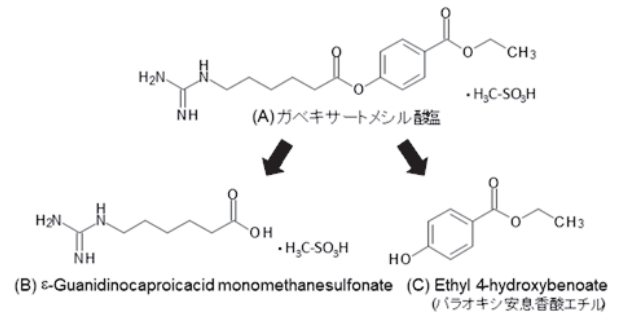


図2 ガベキサートメシル酸塩 分解の機構と構造式

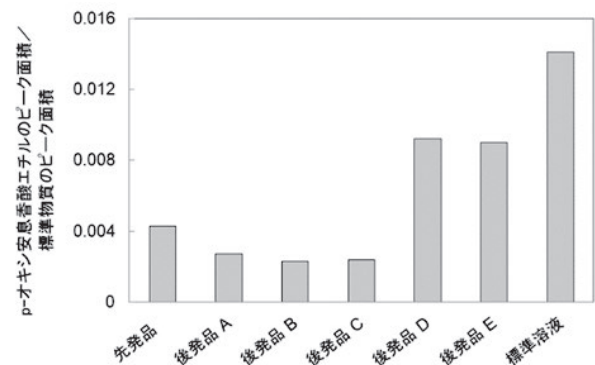


図3 ガベキサートメシル酸塩注射液の分解物量比較

6. 経口固形製剤の溶出性

経口固形製剤の溶出性変動は、開発時に先発医薬品との生物学的同等性を血中濃度推移の評価により確認されたジェネリック医薬品が、その後に同等性を保持できなくなるリスクの主要な要因となる。製剤試験WGでは標準となる製剤との著しい生物学的非同等性を防ぐ目的で詳細な溶出性の評価を行ってきた。具体的には消化管内のpHを反映した複数の試験液（pH1.2、3-5、5.5-7.5、水）を用いて先発医薬品とジェネリック医薬品の経時的な溶出挙動（溶出プロファイル）を測定し、生物学的同等性試験ガイドライン（BEガイドライン）の規定を準用して溶出挙動の類似性が評価される。なお「医療用医薬品の品質再評価」プログラム（～平成23年）では平成7年までに申請された医薬品について、標準製剤の溶出プロファイルが医療用医薬品品質情報集（日本版オレンジブック）に記載され、後発品メーカーは、溶出プロファイルを標準製剤と同等とするために工程等を変更するとともに同等であることの定期的な確認が行われている。そのため再評価プログラムの対象となった品目では、現行の先発品で得られた結果とともに、標準とされたオレンジブックに記載された溶出曲線も比較対象としている。

製剤試験WGでは、文献情報で課題が指摘された製剤に加え、治療濃度域の狭い医薬品や、血圧降下剤、糖尿病薬、抗不安・睡眠剤、精神神経用剤など薬効群別の製剤を選定し、第19回検討会までに81品目1143製剤について溶出性評価を行なった(図4)。評価対象とした製剤のうち、先発・後発各1製剤は承認規格(規定された試験液と時間での溶出率)を外れて、メーカーの確認後に回収対象となった。一方で全体の約4%の製剤は溶出プロファイルがオレンジブック記載または現行の先発医薬品との類似の範囲外となり、メーカーによる原因検討と改善の後、製剤試験WGで溶出挙動の再確認が行われた。各社の検討では、開発時からの原薬結晶のサイズや添加剤の水分量、コーティング工程の変動などにより、溶出挙動が変化した可能性が高いとされた。なお開発時の溶出性評価で先発医薬品と異なる挙動を示しつつ、生物学的同等性が確認されている製剤では、承認時の溶出特性の保持が確認される。

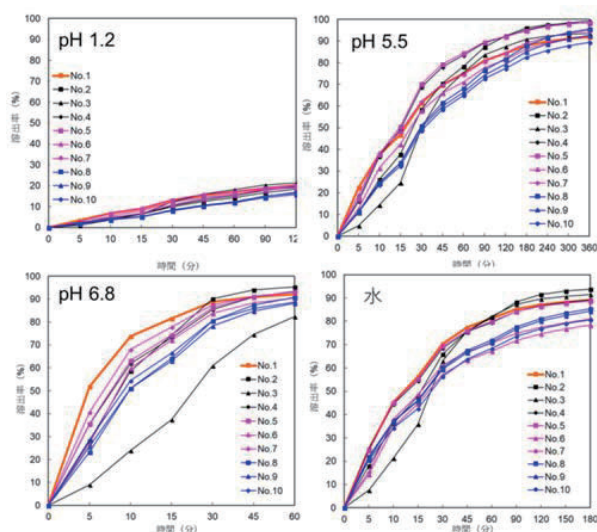


図4 メロキシカム錠 5 mg 4液性での溶出プロファイル

7. 公的機関での品質試験

厚生労働省が行う流通医薬品の品質確保対策として、都道府県等との連携による試験が、検討会の発足前から監視指導の一環として行われてきた。この一斉試験では年間400~900製剤を対象に、含量や力価、溶出性などの規格試験が行われ、少数の不適合品(0.5%以下)は回収などの措置がとられる。薬品部では年間約350製剤(平成28・29年度)の試験を公的認定試験検査機関(OMCL)の規定に従っている。ジェネリック医薬品の品質について、製剤試験WGによる評価が製剤間の差異の抑制に重点を置いているのに対し、一斉試験は生産管理体制の確認と不良医薬品の流通抑制を担っている。公的機関による製品の網羅的な試験実施は、ジェネリック医薬品に対する国民からの信頼を高めるためのわ

かりやすい行政手段として、一定の役割を果たしてきた。一方でジェネリック医薬品のシェアが安定期に入らる中で、実効性のある品質確保や課題解決の観点からは、国研に限られた組織のリソースを、評価方法開発や基準作成を目的とした検討に移行させていくことが重要と考えられる。

8. 情報提供とブルーブック

検討会の審議内容と測定結果は可能な限り国立衛研とPMDAのホームページ等で公開している。この情報公開は課題製品の改善を進め、臨床での製剤選択に役立てるとともに、情報不足による不安感を低減することを目的としている⁴⁾。

さらに平成29年度より医療薬学の専門家と業界の協力を得て、有効成分毎に品質に関する情報を体系的にとりまとめた医療用医薬品最新品質情報集(通称:ブルーブック)を作成し、Web公開を開始している⁵⁾。ジェネリック医薬品の使用が一般化する中で医療機関や薬局での製剤(銘柄)選択は重要度を増しており、病院や地域で優先順位を付ける「フォーミュラー」の作成も注目されている。一般に製剤選択は価格や供給状況、適応範囲、品質などさまざまな情報をもとに行われるが、頻用される医薬品では同含量の製品数が20以上承認されることも多く、情報収集の負担は大きいとされる。そこでブルーブックではこれまで各製品のインタビューフォームやオレンジブック、PMDAと検討会のホームページに個別に掲載・拡充されてきた情報を有効成分毎にまとめ、医療関係者によるジェネリック医薬品の製剤選択に必要な品質関連情報把握の効率化への寄与が期待されている。ブルーブックの有効成分毎のページには、品目名、効能・効果、用法・用量、薬効分類、規格単位、添加物、解離定数、溶解度、安定性、生物学的同等性試験結果、検討会での溶出試験結果、後発医薬品品質確保対策事業検査結果、分析法などの情報が掲載される。

9. 評価法や基準策定を通じた品質確保

検討会が臨床からのフィードバックによる品質向上を目指すのに対し、指針等の設定はより直接的にジェネリック医薬品の品質と治療学的な同等性の水準に影響する。後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインでは、主に経口固形製剤を対象に、被験者となる健康成人の血中濃度推移を指標とした評価(ヒト試験)を規定するとともに、既承認製剤の処方変更などに関するガイドライン群が整備・改訂されてきた。その他の医薬品における同等性の確保は有効成分や剤形の特徴にあわせて、必要な試験を追加または軽減する形で指針の拡充が進められている。

ヒト試験は健康成人の医薬品への暴露など安全面・倫理面の課題を伴うため、実施は他の方法での評価が適さない場合に絞るべきとされる。この絞り込みの目的で既承認の経口固形製剤の処方等の変更時には、その変更の程度に応じた溶出試験の活用がガイドライン群の中で定められている。平成28年よりICH（医薬品規制調和国際会議）のトピック（M9）として、欧米で制度化されているBCSバイオウエバー（有効成分および製剤の物理化学的特性に基づくヒト試験免除）の調和が議論され、国内のジェネリック医薬品開発時への適用についても、今後の論点になると考えられる。また水性点眼剤について、完全に溶解している水性点眼剤の後発医薬品の開発について、処方と物理化学的特性が同一であれば原則として生物学的同等性試験は不要との「考え方」が示された⁶⁾。

一方で剤形や投与経路、作用部位などにより、循環血中の濃度推移のみの情報では、治療学的同等性の確保が難しい製剤では、他の情報を合わせた評価が必要とされる。気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)）を対象とする吸入粉末剤の後発医薬品の開発では、有効成分の患部への到達量が患者さんの病態等と製剤学的特性に依存することから、生物学的同等性の評価において、製剤学的な同等性評価（空気力学的特性など）、薬物動態試験、患者集団での臨床試験等を含めた総合的な評価を行うことが、「吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方」として示された⁷⁾。このうち製剤特性の評価法について、一部は日本薬局方の試験法や参考情報としての整備が行われてきた。最近の例として、吸入剤の送達量均一性試験法および空気力学的粒度測定法の新記載があげられる。

検討会で治療効果に影響を与えうる製剤間の差異が指摘された医薬品には、球形吸着炭のように機能特性の評価法が十分に確立されていない製剤も多い。海外においてもグラチラマー酢酸塩、鉄スクロース製剤などについて同様な課題が指摘されており、さらに今後想定されるペプチド医薬品やドラッグデリバリーシステム（DDS）医薬品などのジェネリック製剤化により、対応の重要性が増すとして、これら複雑な分子構造を持つ有効成分や、複雑な構造と機能を持つ製剤をNBCD（バイオ以外の構造が複雑な医薬品）総称して評価法や規格設定等の検討が進められている⁸⁾。評価項目の設定が難しい医薬品での試験の明示は、ジェネリック医薬品の品質水準を向上させるとともに、品質に優れた製剤の合理的な開発を促進することが期待されている。

10. 環境の変化と品質管理

ジェネリック医薬品の品質に関連する申請資料および製造管理についてのシステム整備も進められており、品質および生物学的同等性に関する情報についてのCTD（コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料））形式の資料作成が開発過程の「製品の理解」を深めるとともに、合理的な審査に寄与することが期待されている。また製造管理に関しては、平成26年に日本がGMP査察業務に関する国際的枠組み（PIC/S）に加盟し、国際的な共通性の高いGMP基準の整備と、PMDAおよび都道府県での査察体制の強化が行われた。ジェネリック医薬品に用いられる原薬は、供給元は限られることが多く、GMP不適合等の発生は同じ有効成分を含む各社製剤の大規模な流通停止につながる。そのため、特に情報把握が難しい海外生産品を中心に共同での査察や定期的な状況確認等が行われている。

長期収載品（先発医薬品のうち後発医薬品が発売された製剤）の品質確保に対して、新たな視点からの対応が必要となっている。長期収載品は従来、製品について豊富な情報を持つ先発メーカーにより、同じ原料や方法で継続的な製造が行われるとの理解のもとに、製剤の品質や機能の変動要因が限られるとして扱われてきた。しかし多くの新薬メーカーでは、ジェネリック医薬品の使用増に伴う長期収載品の販売減少と薬価算定方法の変更などコスト低減圧力に対応するため、医薬品ライフサイクルマネジメントの観点から原薬の供給元変更や委託生産への移行、ジェネリック医薬品メーカーへの承認継承が急速に進められている。結果としてジェネリック医薬品と同様に長期収載品にも多くの品質の変動要因が生じている。そのため溶出挙動等工程の影響を受けやすい製剤特性を中心に、指標を明確化した管理の検討が望ましいと考えられる。

11. まとめ

ジェネリック医薬品の品質向上は、国民からの信頼と普及率の向上に大きな役割を果たしてきた。品質に対する文献等での報告も、漠とした不安にもとづくものから、リスク制御の観点からメカニズムを重視した検討（例：治療濃度域が狭い医薬品での添加剤の影響など）に移行している。

一方で製剤の有効性と使用感や利便性のバランスをどう判断するかなど課題も多く残されている。検討会と薬品部は関連領域の専門家と協力しつつ、信頼に応えられる製品の供給を確保し、安心して使用できる環境を広げていくことが求められている。

参考文献

- 1) 四方田千佳子, ジェネリック医薬品の品質と生物学的同等性試験ガイドラインにおける最近の動き, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 130, 1-12 (2012)
- 2) 阿部康弘, 吉田寛幸, 伊豆津健一, 国立医薬品食品衛生研究所における後発医薬品の品質確保の取組, ファルマシア 53, 782-786 (2017)
- 3) H. Shibata, H. Yoshida, K. Izutsu, C. Yomota, Y. Goda, H. Okuda. Scientific and Regulatory Approaches to Confirm Quality and Improve Patient Perceptions of Generic Drug Products in Japan, AAPS Open 2:6 (2016)
- 4) 国立衛研ジェネリック医薬品品質情報検討会ホームページ
<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>
- 5) 医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック) データシート一覧
<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>
- 6) 水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方
厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課・事務連絡 (平成28年3月11日)
- 7) 吸入粉末剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について
厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課・事務連絡 (平成28年3月11日)
- 8) 柴田寛子, 吉田寛幸, 伊豆津健一: 複雑なジェネリック医薬品 (NBCD, CGD) の同等性評価と国際的な動向について, PHARM TECH JAPAN, 31: 879-885 (2015)

腸管出血性大腸菌による広域食中毒発生と食肉調理の要因について

工藤由起子

Multi-area foodborne outbreaks of enterohemorrhagic *Escherichia coli* and the risk factors in cooking meat

Yukiko Hara-Kudo[#]

Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)-foodborne infections are social issues because there are patients with severe symptom and deaths by the infections. In Japan, serious EHEC O157-foodborne outbreaks with over 100 patients or several victims continuously occurred. In addition, foodborne outbreaks to occur extensively in the same period are recently popular because food distribution has developed, and the same product and related products in the same factory are distributed across multiple prefectures. EHEC is one of the major causes of the multi-area foodborne outbreaks. Ruminium such as a cattle is known as a reservoir of EHEC, and there are many reports on foodborne-infections with the pathogen associated to beef. This article reviews the risk factors in cooking meat contributing foodborne outbreaks.

Keyword: enterohemorrhagic *Escherichia coli*, multi-area foodborne outbreak, cooking, meat

1. はじめに

腸管出血性大腸菌 (Enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC) による食中毒は、重篤な症状を有する患者や死者の発生をとまうことがあり、社会的問題となっている。また、食品の流通体系が発展し、同一製品や同一工場での関連商品が複数県にまたがって流通することから、近年では同時期に広域に食中毒が発生することも珍しくなく、EHECはその主な原因菌である。

EHEC感染症では、感染後数日で下痢を起こし、その後快方へ向かう患者も少なくないが、血便を伴い、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) や脳症といった合併症を併発し、死に至る場合もある。特に、O157などの血清群は病原性が高いとされており、小児や高齢者では重症化する傾向にある。また、本菌は、感染力が強く少ない菌数で感染が成立するため、食中毒だけではなくヒトからヒトへの直接的または間接的接触によっても感染を引き起こす。

EHECの保菌動物としてはウシなどの反芻類が知られ

ており、EHECはその腸管内に存在する。ウシでの保菌状況について、内閣府食品安全委員会の作成したリスクプロファイルでは¹⁾、国内のと畜場 (食肉処理場) に搬入されたウシのEHEC O157保菌率 (2004~2006年) は、黒毛和種、交雑種およびホルスタイン種でそれぞれ10%を越え、農場のEHEC O157の汚染率は約25%であることが示されている。と畜場におけるウシ解体時の体表付着物や腸管内容物による牛肉の汚染の可能性や牛肉臓肉でのEHEC除去の難しさを要因として、牛肉やその加工品のバーベキュー、ステーキ、焼肉などの調理によってEHEC食中毒が発生することも多い。また、EHECを保菌するウシなどの家畜やシカなどの野生動物の糞便によって土壌や水が汚染された場合、そのような環境中で栽培、収穫された野菜や果物、または汚染された種子によって栽培された水耕栽培の芽野菜などが食中毒を引き起こすこともあるが、ここでは牛肉の加工品を原因とした食中毒に着目して述べる。

2. EHEC食中毒の発生状況

EHEC食中毒では、患者数が100名を超える事例²⁾や死者をとまう事例^{3,4)}など、血清群O157を中心に重大な食中毒の発生が続いている⁵⁾。また、最近ではO157以外の血清群による食中毒を含む感染事例が多数報告されて

[#]National Institute of Health Sciences 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, 210-9501, Japan; TEL +81-44-270-6571 FAX +81-44-270-6572 E-mail: ykudo@nihs.go.jp

おり、国内外ともに注目されている。日本でEHEC食中毒として報告される事例はこの10年では年間20件前後、患者数100-700名程度で推移（図1）しているが、食中

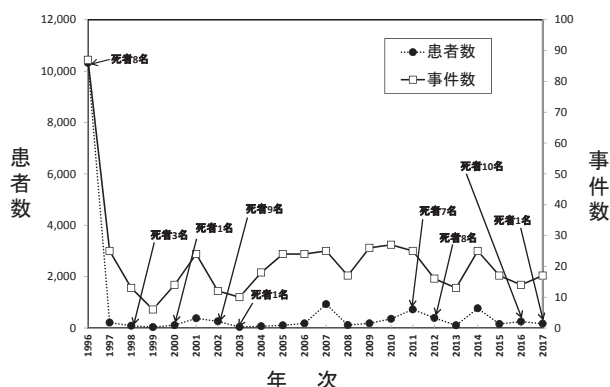


図1. 腸管出血性大腸菌食中毒の発生状況の推移
(参照：厚生労働省食中毒統計)

毒統計に集計されるようになった1996年以降、死者が発生する年も珍しくない。また、感染報告数としては、1997年以降、毎年4,000前後の報告（図2）があげられ

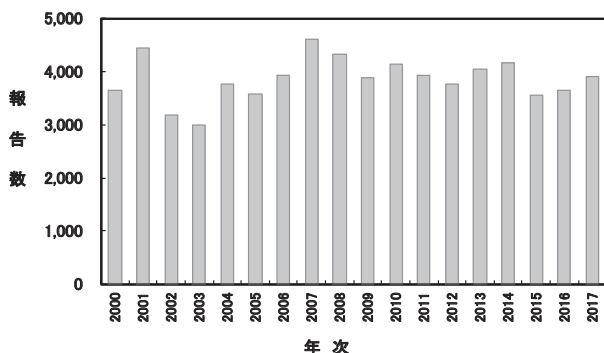


図2. 国内での腸管出血性大腸菌感染報告数の推移
(参照：国立感染症研究所 病原体検出情報 Vol. 39, No. 5, 2018年5月)

ており、両者の数に大きな隔たりがある。感染報告数にはヒトからヒトへの感染も多数含まれていると考えられるが、潜伏期間が2-7日間程度と比較的長いこと、不顕性感染も少なくないこと、患者ひとりの事例などでの食中毒探知が難しいことを考えると、実際には食中毒件数がさらに多いことが推察される。

3. 牛肉の加工品を原因とする広域食中毒事例

これまでに牛肉に関連して多数のEHEC食中毒事例が報告され、注目されてきた。

(1) 角切りステーキを原因とする事例

2009年には、ステーキチェーン店で提供された角切りステーキを原因食品とするEHEC O157による広

域散発食中毒（16自治体、患者数37名）が発生した⁶⁾。この角切りステーキは複数の種類の細切牛肉を結着して形成し、それをサイコロ状にカットし作製されたものであり、結着加工の段階で形成肉の内部にも菌が汚染したと考えられた。1カ所の食肉加工施設で作られ、複数の都府県にある店舗に配送され客に提供されていた。複数製品を梱包したダンボール箱には中心部まで加熱が必要なが表示されていたが、各製品の包装には表示されておらず、店舗では生の角切りステーキを260℃に加熱した鉄板にのせた状態で提供し、客が自ら加熱具合を判断して喫食した。このため、加熱加減が客の判断によるものであり、中心部まで十分に加熱されていないことが考えられる⁷⁾。

原因となった角切りステーキの同一ロット製品でのEHEC O157定性的試験では、29検体中18検体（約62%）からEHEC O157が検出され⁸⁾、EHEC汚染率は高いことが判明した。また、これら18検体についてMost probable number (MPN, 最確数)法でのEHEC O157定量的試験では、4検体は定量限界未満(<18 MPN/100 g)、他4検体は18-100 MPN/100 g、残りの10検体は110-700 MPN/100 gであった（図3）。

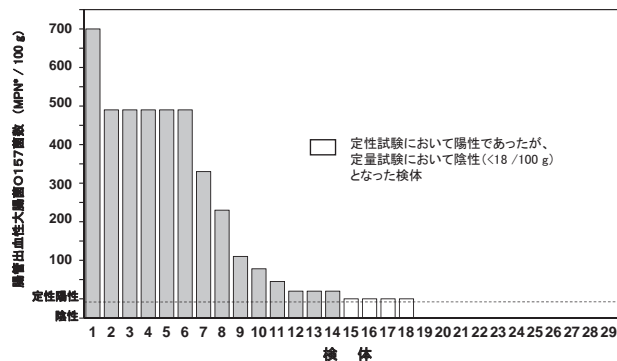


図3. 角切りステーキ中のEHEC O157の定量値
*MPN: most probable number (最確数)

客への角切りステーキ提供は一皿110 gであったこと、EHECが数個であっても感染する可能性を考えると、加熱不十分であればEHECに感染する汚染レベルであったと考えられた。

(2) ユッケを原因とする事例

2011年4月には富山県を中心に、ユッケを原因食品とする焼肉チェーン店でのEHEC O111による社会的にも重大な食中毒が発生した⁴⁾。本事例では、患者数が181名と大規模であり、5名の死者に加えHUSや脳症の発症した重症者が多く認められた。原因となったユッケは、食肉卸売業者で枝肉を500 g~1 kgに包丁でカットし、脱気包装して、焼肉チェーン店の各店舗に配送され、各店舗内でユッケ用にカットされたもの

であった。しかし、食肉卸売業者で生食用食肉の衛生基準に基づく加工が行われておらず、生食用の表示もなかった。店舗においても、生食用食肉の衛生基準に基づく加工が行われず、カットされ客に提供された。食肉卸売業者から店舗に納品した一部の未開封品でEHEC O111が検出され、枝肉からの加工時にすでに汚染されていたことが示された。本事例を受け、厚生労働省から罰則を伴う強制力のある生食用食肉の規格基準が設定された（2011年9月12日に告示第321号公布、同年10月1日より施行）。

(3) 冷凍メンチカツを原因とする事例

2016年10月には冷凍メンチカツを原因とし、多数の自治体において患者60名以上のEHEC O157による食中毒が発生した⁹⁾。原因となった冷凍メンチカツ（ミンチ肉を加工しパン粉を付け冷凍した製品で、家庭等で加熱して喫食する製品）は、ある食品製造業者が一定の期間に製造した複数種類の製品であった。それらを家庭で加熱不十分な調理を行い、喫食したことが食中毒発生の要因として考えられた。当該食中毒の患者喫食調査⁹⁾によると、調理時の調理器具は、揚げ物調理に適すると考えられる20 cmの鍋（48%）が最も多く、次いでフライパン（33%）であった。油の量は、油の下に冷凍メンチカツが沈むくらい（50%）が最も多く、次いでちょうど被るくらい（42%）であった。フライパンを用いて少量の油で調理する「揚げ焼き」が多く、家庭で行われていた。食品微生物学的観点からの加熱検証では、冷凍メンチカツ（約75 g）をフライパンの表面温度約155-180℃で9分間調理した場合、中心温度は約50℃であり、加熱調理の目安である75℃には至らなかった（表1）。しかし、比較的低温であ

表1. 加熱調理による冷凍メンチカツの中心温度の上昇と接種菌数減少

調理器具	油量 (L)	加熱前のメンチカツの処理	加熱温度 (°C)	時間 (分)	調理1分後のメンチカツ	
					平均中心温度 (°C)	腸管出血性大腸菌O157平均菌数* (log cfu/検体)
揚げ物用鍋	適量 (1.2 L)	無処理 (冷凍のまま)	170-180	5	61.1	6.8
			160-170	8	92.6	ND
			160-180	6	53.1	6.8
	適量の半分 (0.6 L)	無処理 (冷凍のまま)	150-180	7	69.1	NT
			160-180	6	96.5	NT
			150-180	7	91.6	ND
フライパン	少量	無処理 (冷凍のまま)	170-195	6	27.5	7.1
			155-180	9	51.5	NT
			145-160	20	88.4	ND

NT：非試験

ND：非検出

*調理前の菌数は8.0 log cfu/検体

る約145-160℃にて20分間調理した場合、中心温度は85℃以上になり、中心部は固化し、接種したEHEC

O157 (10⁸ CFU/検体) は検出されなかった (<10² CFU/検体, 6-Log reduction) (表1)。他条件での加熱検証では、揚げ物調理に適する深鍋にて冷凍メンチカツが沈むくらいの量で加熱（油温160-170℃で8分間加熱など）、半解凍してから揚げ物調理（150-180℃で7分間加熱など）によっても、メンチカツの中心部が85℃以上になり接種したEHEC O157は検出されなかった。

非加熱の冷凍牛挽肉製品を家庭で加熱調理する場合、深さのある鍋で十分な量の油を使って揚げることで、食品の中心部まで加熱することは比較的容易であるが、少量の油で短時間に揚げることは困難であり、衣の色がきつね色になっても中心部の温度は低い場合もあった。比較的低温の油に入れて時間をかけた調理や半解凍して揚げるなど、中心温度が十分に上がるまで衣を焦がさずに揚げるための、消費者の行いやすい調理条件が示されることが必要である。

4. EHECの加熱による失活

組成条件の異なる人工培地や食品中での実験的加熱によるEHECの失活に関する研究から、一般の調理による加熱によってEHECは容易に死滅することが示されている。牛肉製品での加熱実験では、D₆₀値（60℃で菌数が1/10に減少するために必要な時間）が約1.7分～2分（牛挽肉）¹⁰⁾または約45秒（牛挽肉）¹¹⁾、D₇₀値が約2.4秒（ビーフパティ）¹²⁾または約3.3秒（牛挽肉）¹³⁾との報告もある。菌株や供試検体の条件によってD値は異なるため、中心温度が60℃で6分程度または70℃で10秒程度保たれば菌数を1/1,000以下に減少させることになる。脂身の割合や野菜などの肉以外の混合の割合、また含気の状態によって加熱効率が異なること、安定した温度調整の困難さなども考慮すると、中心温度またはその保持時間が菌の死滅のために余裕を持った条件（目安の例として、中心部が75℃、1分間など）で調理されることが必要と考えられる。

5. おわりに

EHECは、1996年以降、日本での重要な食中毒細菌であり、死者が発生するなどEHEC食中毒が社会的イベントとして扱われるたびに食中毒防止対策や基準の設定が繰り返行なわれてきた。その効果も認められているが、EHEC食中毒の発生が大きく減少しているとはいえない状況である。広域食中毒の原因としても重要性が増大しているEHECの食品での制御について、今後さらに研究が必要とされている。

引用文献

- 1) 食品安全委員会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～牛肉を主とする食肉中の腸管出血性大腸菌～(改訂版) 2010年4月; https://www.fsc.go.jp/sonota/risk_profile/risk_ushi_o157.pdf
- 2) 静岡市保健所長. 報告書「安倍川花火大会における集団食中毒に関する調査結果について」平成26年8月19日; <http://www.city.shizuoka.jp/000170134.pdf>
- 3) 国立感染症研究所感染症情報センター. 白菜浅漬による腸管出血性大腸菌O157食中毒事例について—札幌市. *病原微生物検出情報* 2013; 34: 126.
- 4) 磯部順子. 腸管出血性大腸菌 焼肉チェーン店を原因施設とする腸管出血性大腸菌による集団食中毒の概要. *日本食品微生物学会雑誌* 2012; 29: 94-7.
- 5) 小林直樹, 工藤由起子. 腸管出血性大腸菌の分子生物学的研究と食品での検査法の発展. *日本食品微生物学会雑誌* 2013; 30: 147-55.
- 6) 厚生労働省. 飲食店における腸管出血性大腸菌O157 食中毒対策について飲食店における腸管出血性大腸菌O157食中毒対策について. 食安監発0915第1号平成21年9月15日. <http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/kanren/kanshi/dl/090915-1.pdf>
- 7) 田中亜希子, 中村かほり, 大塚仁, 堀切裕子, 富田正章: 腸管出血性大腸菌O157による食中毒事件に学ぶ. *食品衛生研究* 2011; 61(4): 45-8.
- 8) 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食中毒部会議事録. (平成22年3月19日). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/txt/s0319-14.txt>
- 9) 田中恵美, 柏木久輝, 土屋亮介, 牧田幸久, 小山祐人, 矢野滋久, 高井健太, 平井愛, 西尾智裕, 野田佳宏: 冷凍メンチカツに関する消費者の意識調査と課題について. 静岡県健康福祉部東部健康福祉センター; <http://www.pref.shizuoka.jp/kousei/ko530/yakuji/sinsa/documents/318sum.pdf>
- 10) Wiegand KM, Ingham SC, Ingham BH: Evaluating lethality of beef roast cooking treatments against *Escherichia coli* O157:H7. *Journal of Food Protection*. 2012; 75: 48-61.
- 11) Doyle MP, Schoeni JL: Survival and growth characteristics of *Escherichia coli* associated with hemorrhagic colitis. *Applied and Environmental Microbiology*. 1984; 48: 855-6.
- 12) Osaili T, Griffis CL, Martin EM, Beard BL, Keener A, Marcy JA: Thermal inactivation studies of *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella*, and *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat chicken-fried beef patties. *Journal of Food Protection*. 2006; 69: 1080-6.
- 13) Murphy RY, Martin EM, Duncan LK, Beard BL, Marcy JA: Thermal process validation for *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella*, and *Listeria monocytogenes* in ground turkey and beef products. *Journal of Food Protection*. 2004; 67: 1394-402.

化学物質のGHS健康有害性分類における考慮事項

森田 健

Considerations of GHS classification for health hazards of chemicals

Takeshi Morita

Fifteen years have passed since the United Nations (UN) Recommendation GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) was adopted. Various efforts have been made to introduce GHS in Japan and to use it. Classification of more than 3000 chemicals by the GHS classification project is one of the efforts. GHS health hazard classification results of chemicals have the possibility of leading to future regulation of the chemical and are being treated as important knowledge. For that, appropriate classification becomes necessary. The GHS classification is carried out according to the criteria described in the UN GHS document. However, this GHS document relates to the definition and classification criteria of each health hazard, and it does not mention the type of toxicological information of chemicals, how to obtain it, and the evaluation of the quality and contents of the data to be used. In this paper, several considerations on evaluation report, evaluation of data and its quality, practical issues in GHS classification and expert judgment are discussed. Selection of appropriate data results in adequate classification. I hope that various hazard effects caused by chemicals will be reduced by the adequate hazard classification and its transmission based on the GHS.

Keywords: GHS, classification, health hazard, data quality, expert review

1. はじめに

GHS (化学品の分類と表示に関する世界調和システム, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) が2003年7月に国連勧告として採択されて以来, 15年が経過した。GHSとは, 化学物質(物質および混合物)の危険有害性(ハザード)の分類基準および表示方法に関する国際的に推奨されている枠組み制度である。GHSの基本となるのは国連GHS文書であり, 2年に1回改訂され, 現行版は2017年7月に発行された第7版である¹⁾。GHSの目的は, 化学物質の危険有害性に関する情報を, それを取り扱う全ての人々に正確に伝えることによって, 災害防止およびヒトの健康や環境の保護を行うことである。GHSでは, 危険有

害性を判定するための国際的に調和された基準(分類基準), ならびに分類基準に従って分類した結果を調和された方法で情報伝達するための手段(ラベルや安全データシート(SDS))が規定されている。分類基準が示された危険有害性項目は, 物理化学的危険性について爆発物, 可燃性等17項目, 健康有害性について急性毒性, 眼刺激性, 発がん性等10項目, 環境有害性について水生環境有害性等2項目の計29項目である。この15年間, 本邦にGHSを導入し利用を図るために, 様々な取り組みがなされてきた。国連GHS文書の翻訳²⁾, GHS分類ガイダンスの作成³⁾, GHS分類事業等である。GHS分類事業では, これまでにSDS対象物質を中心に3000を超える化学物質の分類がなされ, 公開されてきた^{4,5)}。また, GHSに基づいたラベル及びSDSを実施するために, 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化管法), 労働安全衛生法(安衛法)ならびに毒物及び劇物取締法(毒劇法)の関係法令を改正し⁶⁾, 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)では, スクリーニング評価における有害性クラスの設定に, GHS分類基準を利用している⁷⁾。さらに日本工業規

To whom correspondence should be addressed:

Takeshi Morita; Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel +81-44-270-6687, Fax +81-44-270-6703; E-mail: morita-tk@nihs.go.jp

格 (JIS)⁸⁾では、GHS分類方法に関するJIS Z 7252⁹⁾及び情報伝達に関するJIS Z 7253¹⁰⁾を制定した。なお、これらJISについては、平成30年度中に改訂が予定されている。このようにGHSは化学物質管理行政に深く関わるようになってきている。その中で、化学物質のGHS健康有害性分類結果は、当該物質の今後の規制につながる可能性を有しており、重要な知見として取扱われつつある。そのためには分類が適切に実施される必要がある。GHS分類は国連GHS文書に記載された基準に従い行われる。しかし、このGHS基準は、各健康有害性の定義および分類基準に関するもので、分類実施に際しての毒性情報の種類やその入手先、利用するデータの質の評価については述べられていない。そのため、GHS分類実施者にとっては、どのように情報を収集すればよいのか、収集した情報のどれを利用するのが適切なのか判断に迷うこととなる。GHS分類ガイダンス³⁾では利用可能な情報源のリストを挙げているが、情報源に収載されたデータの選択・評価については述べられていない。健康有害性項目のGHS分類作業においては、利用しようとするデータにどのような問題点があり、どのデータに重みを置くべきなのかの認識が重要となる。すなわち、適切なデータの選択が適切な分類をもたらす。本稿では、GHS健康有害性分類に関し、データ評価などにおける考慮事項を概説する。

2. 評価書利用における考慮事項

健康有害性に関する情報源には、原著論文、レビュー論文、ファクトシート、データベース、試験報告書、各国機関等による化学物質評価文書など、様々なものがある。入手可能な情報をすべて利用すべきだが、実務的には評価文書がある場合はそれを軸に利用し、他の情報を補強的に用いるのが効率的である。評価文書では、当該化学物質について規定の情報収集法に従って一次情報(多くは原著論文)等を集集し、それをもとに鍵となる主要試験データを選択し、証拠の重み付けにより評価がなされる。そのため、一般的に評価文書の信頼性は高くその質も一定レベルにあるものの、細部においては内容を吟味する必要がある。考慮事項として以下があげられる。①当該評価文書の作成目的：毒性項目の記述の濃淡につながる、②収集情報の範囲：原著論文だけでなく、行政提出文書 (GLP試験) を利用しているか、③作成年：情報収集後、評価文書完成までに発表された重要な情報は利用できない。このように評価文書には個々の特徴があるので、当該化学物質について複数の評価文書がある場合、それらを相補的に用いることが必要である¹¹⁾。

3. データの質の評価における考慮事項

GHS分類では、利用する毒性データの質を注意深く評価する必要がある。データの質の評価は、信頼性 (reliability)、妥当性 (relevance) および適切性 (adequacy) に基づく¹²⁾。規制科学においては、OECDテストガイドライン (TG)^{13,14)}に基づいた試験やGLPで実施した試験であることが、データの質の確保の重要な要素となる。ある毒性試験につき複数の試験が実施されている場合は、信頼性および妥当性に基づき重み付けがなされる。

3.1. データの信頼性

データの信頼性とは科学的に明確な証拠を提示しているかどうかである。既存の試験の中には、当該化学物質の特性 (純度、物理化学的性質など) を考慮していない、適切な手法を用いていない、重要項目について測定や記録がなされていない、記述量が少ない、などの試験がある。一般に、TGに従った試験のデータは科学的に明確であり、かつ、GLP適合試験では客観的に試験の完全性が確保されており、信頼性は高い。Klimischらはデータの信頼性を区分1 (制限なしに信頼性あり)、区分2 (制限付きの信頼性あり) または区分3 (信頼性なし) に分類している¹⁵⁾。GHS分類においては、信頼性区分1または2に分類されるデータを利用し、信頼性区分3のデータはサポートデータとみなし、それ単独では分類には利用しない。TGに従ったGLP試験は信頼性区分1であり、当該試験を対象毒性項目に対して利用する場合は、データの妥当性や適切性も確保される。

3.2. データの妥当性

データの妥当性とは、ヒトにおける毒性を評価するのに科学的に適切であるかどうかである。適切な動物種を用いているか、ヒトに関連した曝露経路か、試験用量や濃度は適切か、評価項目に影響する重要測定項目は適切にとられているか、などの考慮事項に基づき、妥当性を評価する。

3.3. データの適切性

データの適切性とは、ハザード評価やリスク評価のための情報の利用可能性、すなわち、当該化学物質の分類においては、分類基準への適合性を明確に判断できるかどうかである。研究目的の試験、あるいは研究的な新規毒性試験は、当該手法について検証がなされていない、得られたデータの分類への利用法が明確でない、などから、適切性が制限される。

4. データ評価における考慮事項

GHS文書では、各毒性分野の分類基準において考慮すべき事項が述べられている。しかし、試験の内容や重み付けに基づくデータ選択に関する記述は少ない。以下に、GHS分類に関する経験や欧州の化学品の登録・評価・認可および制限に関する規則（REACH）におけるガイダンス文書¹²⁾などをふまえ、データ評価において考慮すべき事項を概説する。なお、以下に示す各毒性項目のデータ評価に先立ち、対象物質の状態（固体、液体、気体）、溶解性、蒸気圧、反応性を把握しておくことが重要である。これらは、実施された試験のデザインの適切性を評価する重要な項目となる。

4.1. 急性毒性

急性毒性の分類区分は定量的数値に基づくため比較的問題点は少ない。しかしながら、使用媒体には注意が必要である。吸入毒性試験については曝露状態が蒸気なのかミストなのかを、情報源の記載や濃度単位だけではなく、蒸気圧から推定される飽和蒸気濃度も利用して評価、確認する必要がある。

4.2. 皮膚腐食性/刺激性

GHS基準における動物試験データに基づく皮膚刺激性の分類は、4時間の適用で14日間観察した知見に基づく。一方、旧来のドレイズ法では、24時間適用で3日間観察が多い。そのため、ドレイズ法によるデータでは、回復性が不明なこともあり過剰評価となる可能性がある。一般に、刺激性に関する動物データ評価の考慮事項には以下のものがある。①使用動物種（刺激性試験において、ウサギはラットやマウスより感度が高い）、②使用溶媒およびその吸収に与える影響（希釈溶媒を用いた場合）、③適用時間、④皮膚への適用法（閉塞あるいは半閉塞）、⑤処理後の適用部位の洗浄の有無。OECD TGに従った*in vitro*腐食性/刺激性試験を利用する場合は、その評価基準に従う。

4.3. 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

一般に、眼刺激性に関する動物データ評価の考慮事項には以下のものがある。①適用容量、②適用方法、③処理後の適用部位の洗浄の有無、④適用後の観察期間、⑤眼の損傷評価法（フルオルセイン染色利用の有無）。OECD TGに従った*in vitro*腐食性試験を利用する場合は、その評価基準に従う。

4.4. 呼吸器感受性または皮膚感受性

現在のところ呼吸器感受性を評価する適切な動物試験はない。また確立された臨床試験方法もないが、気管支

誘発試験など診断目的の試験は実施されている。なお、気道刺激性と気道アレルギーの症状の分別は極めて困難なため、データの有用性の判断はケースバイケースで専門家の判断に基づく必要がある。

皮膚感受性についての動物試験データの評価の考慮事項には以下のものがある。①1群当たりの動物数、②皮膚反応を示した動物数および頻度、③使用媒体、④誘発における皮膚刺激性の有無、⑤全身毒性兆候の有無、⑥用量反応性および統計学的有意性（局所リンパ節試験の場合）、⑦陽性対照群の反応。

4.5. 生殖細胞変異原性

生殖細胞変異原性は、生殖細胞、体細胞あるいは*in vitro*および*in vivo*の複数の試験の組み合わせによって総合的に評価される。個々の試験結果は、陰性あるいは陽性にかかわらず、その妥当性を検討する。陰性データを評価する際には、以下の事項を考慮する。①最高試験用量/濃度の適切性、②用いた試験系の感受性、③特に*in vitro*試験においては試験物質の揮発性、④*in vitro*特有の代謝の可能性、⑤*in vivo*試験における標的臓器曝露、⑥試験物質の化学的反応性（加水分解、求電子性、警告構造の有無など）、⑦陽性および陰性対照における反応。一方、陽性データならびに異なった試験系における相反データは、個々の知見の重みに関し、以下の事項を考慮する。①*in vitro*と*in vivo*間の相反結果は、試験物質の取り込み、代謝あるいは遺伝物質の構成の違いに起因する可能性があり、通常、*in vivo*試験の結果に重みを置く、②*in vitro*陽性、*in vivo*陰性の評価においては、標的組織の曝露を考慮する、③DNA結合試験は、DNA損傷あるいは曝露の指標であり、*in vitro*試験の陽性知見のない*in vivo*のDNA付加体試験単独の陽性は、*in vivo*における遺伝毒性の重大な証拠とはみなさない、④当該化学物質クラスについて別の試験における実効性が認められているならば、よりの確な反応を示すとされる試験系の結果に重みを置く、⑤強い毒性や細胞毒性を示す用量や濃度においてのみ認められる陽性知見は、用量反応関係の有無を考慮する、⑥同じ試験であっても、異なる試験機関や別の時期に実施された場合には、矛盾する結果を示すことがあり、データの総合評価のために専門家判断を利用する、⑦得られたデータの質を評価し、試験物質の純度、試験デザイン、再現性、用量反応関係、知見の生物学的妥当性に注意を払う。

4.6. 発がん性

発がん性に関するデータ評価の考慮事項はGHS文書に比較的詳しく記載されている。ここでは、各国機関等による既存の発がん性分類を利用する場合の考慮

事項を挙げる。①発がん性分類は、国際がん研究機関 (IARC)、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)、欧州委員会 (EU CLP)、米国環境保護局 (EPA)、米国毒性試験計画 (NTP)、ドイツの作業環境最大許容濃度委員会 (MAK) などいくつかの機関で行われている、②一般的にIARCの分類を利用するが、必要に応じ、最新の分類知見を利用する、③いずれの機関においても分類されていない場合、実施された試験を評価する。通常約2年間のバイオアッセイ、短期あるいは中期発がん性試験、遺伝子改変げっ歯類試験などがあり、それらはハザードの特定、作用機構や発がん性の強度に関し、それぞれ異なった情報を与えることに留意する。

4.7. 生殖毒性

生殖毒性に関するデータ評価の考慮事項もGHS文書に比較的詳しく記載されている。ここでは、データの採否に関する考慮事項を挙げる。①母体毒性の有無：母体毒性には、摂餌量や摂水量の減少、ストレス、恒常性の障害、新生児の世話の欠如、身体管理の低下、感染症罹患などがある。発生毒性が母体を介した特異的な作用によるものか、非特異的な二次的作用によるものかの判断は重要である。まず胎児における悪影響を検討し、次に母体毒性を評価すると同時に、これらの作用に影響を与えた可能性のある他の要因を検討する。これらは、証拠の重み付けに役立つ、②投与経路：静脈内投与や腹腔内投与による試験は、非現実的なほど高いレベルの試験物質に生殖器官が曝露されるため、あるいは、生殖器官に刺激などの局所障害を起こすために、注意深く解釈すべきであり、それらの試験のみでは分類の基準にはならない、③高用量で認められた所見：原則として、動物試験で、例えば、衰弱、強度の食欲不振、高い死亡率を来すような極めて高用量においてのみ認められた生殖に関する悪影響は、ヒトが動物よりも感受性が高い可能性を示唆する証拠がない限り、分類には結びつかない。また、限度用量 (1000 mg/kg) を超えた用量で認められた影響も、直接的には分類には結びつかない。

4.8. 特定標的臓器毒性

特定標的臓器毒性に関するデータ評価の考慮事項もGHS文書に記載されている。ここでは、分類においてヒトに対する重要性を評価する際の考慮事項を挙げる。①作用の強さ：観察された作用は、障害を示すものかあるいは適応応答を示すものか、可逆的か不可逆的か、より重篤な作用の前兆か、あるいは二次的な毒性か、などである。いくつかの測定項目における変化の相互関係 (例えば、臨床生化学検査値や臓器重量と組織病理学の影響など) は、作用の本質の評価に役立つ、②類似試験の知

見：他の曝露経路、曝露期間や動物種における試験で、当該影響は認められているか、③生物学的有意性や「悪影響」に関する判断は専門家によって異なる可能性がある。局所作用が化学物質に関連した作用あるいは投与手技に起因 (例えば、強制経口投与試験における上部消化管、縦隔および肺の悪影響など) とみなすべきかどうかは、専門家判断に基づく、④GHS分類のためのデータ評価は、無毒性量 (NOAEL) 決定のための評価とは異なる。NOAELでは、動物試験において毒性の現れない最低試験用量を決定する。当該反応が「毒性」かそうでないかが評価における重要事項であり、同様の試験が実施されていた場合、反応の種類に関わらずより低い用量が選択される。一方、GHS分類では、動物試験における当該反応がヒトにおいて意義があるか、重要とみなされるかどうか重要事項となる。同様の試験が実施されていた場合、当該反応が同様に発現しているかどうかを評価する (②項参照)。

4.9. 誤嚥有害性

ヒトにおける明確なデータがある場合を除き、誤嚥有害性の分類基準は動粘性率 (kinematic viscosity) に基づく。情報源には、粘性率 (dynamic viscosity) のデータがviscosityとして示されている場合があるので、注意を要する。なお、動粘性率は粘性率を密度で除して求めることができる。

5. GHS分類実施および専門家判断における考慮事項

本邦へのGHS導入の基盤整備の一環として実施しているGHS分類事業では、当初、GHS分類実施者に関し以下の問題点が認められた¹⁶⁾。①情報収集不足：情報源の限定的利用に留まり、他の主要情報源を利用していない、②GHS分類基準の理解不足：GHS文書を把握していない、③収集情報の読み込み不足：誤った解釈や記載の見落とし。これらの改善には、分類実施者への教育に加え、体系的な情報収集、信頼性のある複数の情報源の相補利用が有用とされている。GHSでは、多くの毒性項目で証拠の重み付けに基づく専門家判断が求められている。専門家判断は、有効な*in vitro*試験データ、適切な動物データならびにヒト知見を含むすべての入手可能な情報を考慮してなされる。結果の強さの評価に加え、データの質と一貫性、試験デザイン、作用機構や作用様式、用量反応関係、生物学的妥当性および試験物質の純度などに注意を払う必要がある。専門家判断は勘と経験によるブラックボックスであってはならず、信頼性を確保するには科学的基盤が必要である。そのために、判断の透明性の確保、客観的で一貫性のある判断、GHS分類基準およびレギュラトリーサイエンスの理解、が専門家

には求められる¹⁶⁾。以下に、GHS分類事業における専門家判断等の事例を紹介する。

● 三酸化二アンチモン (1309-64-4)：眼刺激性

分類案では、ウサギにおける軽度刺激との試験結果に基づき区分2Bとされた。専門家判断では、評価文書にOECD TGに従ったGLP試験の陰性結果から刺激性がないと報告されていると指摘され、区分外 (not classified) に分類された。情報収集不足の例である。

● 4,4'-チオビス (6-tert-ブチル-3-メチルフェノール) (96-69-5)：皮膚感作性

分類案では、パッチテストによる2名の陽性反応に基づき区分1とされた。専門家判断では、本知見の信頼性と妥当性に疑問が呈された。ACGIHによれば、本知見を引用しながらも皮膚感作性として注記すべき十分なデータはないとしており、分類できないとされた。収集情報の読み込み不足ならびにデータの質の評価の例である。

● 亜塩素酸ナトリウム (7758-19-2)：生殖細胞変異原性
当初の分類では、腹腔内投与によるマウス骨髄小核試験における陽性から区分2とされた。専門家判断では、亜塩素酸ナトリウムは酸性水溶液中では速やかに分解されること、経口投与によるマウス小核試験では陰性であることから区分2は支持されないとされた。物質の安定性評価ならびにヒトに妥当な曝露経路評価の例である。生殖細胞変異原性分類における実務の問題については既報に詳述されている¹⁷⁾。

● 1,2-ジクロロプロパン (78-87-5)：発がん性

当初の分類では、ACGIH (2001) のA4, IARC (1999) のGroup 3に基づき、区分外とされた。数年後の見直しでは、厚生労働省委託癌原性試験として実施した吸入曝露がん原性試験の結果から、ラットおよびマウスに対するがん原性が示されたとして区分2とした。新たな情報源を用いた評価の例である。

表1 日本とEUのGHS分類でCMRに相違が認められた物質数 (2014年現在)

EUでの分類	日本での分類	CMRとされた物質数		
		発がん性	変異原性	生殖毒性
区分1 A/1 B	区分外*	21 ^{a)}	2 ^{c)}	15 ^{e)}
区分2	区分外	43	27	21
区分外	区分1 A/1 B	4 ^{b)}	7 ^{d)}	12 ^{f)}
区分外	区分2	3	50	53
計		71	86	101
大きな分類相違 (1 A/1 Bに対し区分外) が認められた物質数 (n=61)		25	9	27

CMR物質：発がん性、変異原性 (生殖細胞変異原性)、あるいは生殖毒性を示す物質

*：区分外は「分類できない」を含む

- a): (6-(4-Hydroxy-3-(2-methoxyphenylazo)-2-sulfonato-7-naphthylamino)-1,3,5-triazin-2,4-diy) bis[(amino-1-ethylethyl) ammonium] formate, 2,3-Dinitrotoluene, 2,4,5-Trimethylaniline hydrochloride, 2,5-Dinitrotoluene, 2-Nitronaphthalene, 3,4-Dinitrotoluene, 3,5-Dinitrotoluene, 4-Amino-3-fluorophenol, 6-Hydroxy-1-(3-isopropoxypropyl)-4-methyl-2-oxo-5-[4-(phenylazo)phenylazo]-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile, Benzo [e]pyrene, Carbadox, Diazomethane, Dimethylsulfamoylchloride, C.I. Direct Red 28, C.I. Direct Black 38, (2S)-(+)-Glycidyl tosylate, Phenylhydrazinium chloride, Phenylhydrazinium sulphate (2:1), R-1-Chloro-2,3-epoxypropane, Trisodium [4'-(8-acetylamino-3,6-disulfonato-2-naphthylazo)-4''-(6-benzoylamino-3-sulfonato-2-naphthylazo)-biphenyl-1,3',3'',1'''-tetraolato-O,O',O'',O''']copper (II), a, a, a, 4-Tetrachlorotoluene
- b): Lead 2,4,6-trinitro-m-phenylene dioxide, Lead diazide, Lead hexafluorosilicate, N,N-Dimethylformamide
- c): 2-Nitrotoluene, 4,4'-Oxydianiline
- d): 3-Propanolide, o-Aminoazotoluene, Captafol, DDT, Dimethylnitrosoamine, Tris(2-chloroethyl) phosphate, Cyclohexylamine
- e): 3-Ethyl-2-methyl-2-(3-methylbutyl)-1,3-oxazolidine, 4,4-Isobutylethylidenediphenol, Ammonium dichromate, Binapacryl, Cobalt sulphate, Formamide, Linuron, Nickel dihydroxide, Sodium chromate, Sodium dichromate anhydrate, Diboron trioxide, Disodium tetraborate, Diisobutyl phthalate, Trixylyl phosphate, Ammoniumpentadecafluorooctanoate
- f): 1,4-Dichlorobenzene, Cadmium cyanide, Chloromethan, Diarsenic trioxide, Dieldrin, Ethylene oxide, Heptachlor, Heptachlor epoxide, Hexachlorobenzene, Pentachlorophenol, Phenol, Trichloroethylene

- ヒドロキノン (123-31-9) : 生殖毒性

当初の分類では、胚吸収率の増加に基づき区分1Bとされた。数年後の見直しにおける専門家判断では、当該知見は1960年前後と古く、また、最近報告されたOECD TGに従ったGLPによる2世代生殖試験及び発生毒性試験では影響は認められず、区分外とされた。新たな情報源を用いた評価の例である。

- tert-ブチルメルカプタン (75-66-1) : 特定標的臓器毒性 (反復)

分類案では、ラットの吸入毒性試験における肺胞マクロファージの増加に基づき、呼吸器が標的臓器に含められていた。専門家判断では、肺胞マクロファージの増加のみでは、呼吸器を標的臓器とするだけの重みがないとして、採用されなかった。ヒトにおける重要性評価の例である。

6. GHS分類の国際的比較

GHS分類はハザードに基づくため、可能な限り世界的に調和していることが望ましいが、現実には大きな違いのあることが示されている¹⁸⁾。EU CLP (Regulation on Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures) 規則¹⁹⁾と日本のGHS分類データベース⁴⁾の両方に記載されている359のCMR (発がん性物質, 生殖細胞変異原性物質, 生殖毒性物質) とされる物質について、GHS分類を比較した (表1, 2014年時点の分類結果に基づく)。その結果、発がん性分類においては21物質がEUで区分1Bとされているが日本では分類されておらず (すなわち、区分外あるいは分類できない)、4物質はその逆であった。生殖細胞変異原性においては2物質がEUで区分1Bとされているが日本では分類されておらず、7物質はその逆であった。生殖毒性においては15物質がEUで区分1A/1Bとされているが日本では分類されておらず、12物質はその逆であった。これら61物質の分類の相違理由は明らかではないが、適正な化学物質管理や公正な貿易に影響を与えかねず、科学的な是正の必要性が示唆されている。

7. まとめ

化学物質のGHS健康有害性分類が化学物質管理行政に利用されつつある。有害性を適切に分類するには、幅広い情報 (データ) 収集とそこから適切な情報選択、GHS分類基準の理解、ならびに客観的な専門家判断が必要である。専門家判断は、情報の重み付けを考慮した科学的根拠に基づく総合的判断といえる。GHSは、化学物質を分類するだけでなく、その情報の伝達が求められている。1,2-ジクロロプロパンの例では、2008年に実施された見直しにおいて、新たに得られた情報に基づき発

がん性区分2に分類されたが、その情報が一般に利用されることはほとんどなかった。2012年に明らかとなった大阪の印刷工場の従業員における胆管がんの多発の問題も、GHSの認識が広く一般に広まっていれば、被害も小さかったかもしれない。化学物質の様々な危険有害性による影響がGHSの利用によって少しでも減少されることを期待する。

8. 引用文献

- 1) United Nations, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), Seventh revised edition, 2017, http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/07files_e0.html
- 2) 化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS) 改訂7版仮訳, <http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei55/index.html>
- 3) GHS分類ガイダンス, http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/ghs_tool_01GHSmanual.html
- 4) 政府によるGHS分類結果, http://www.safe.nite.go.jp/ghs/ghs_download.html
- 5) GHS対応モデルラベル・モデルSDS情報, 職場のあんぜんサイト, http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/GHS_MSD_FND.aspx
- 6) GHS対応の化管法, 安衛法, 毒劇法におけるラベル表示, SDS提供制度, 経済産業省, 厚生労働省 (平成29年11月), http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/files/GHS pamphlet2017.pdf
- 7) 化審法におけるスクリーニング評価, リスク評価, http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/ra_index.html#section1
- 8) 日本工業標準調査会, <http://www.jisc.go.jp/>
- 9) JIS Z 7252:2014, GHSに基づく化学品の分類方法, <http://kikakurui.com/z7/Z7252-2014-01.html>
- 10) JIS Z 7253:2012, GHSに基づく化学品の危険有害性情報の伝達方法: ラベル, 作業場内の表示及び安全データシート (SDS), <http://kikakurui.com/z7/Z7253-2012-01.html>
- 11) 森田 健, 城内 博: GHS健康有害性分類のための毒性情報収集ガイダンス, 化学工業日報社, 東京, 2008.
- 12) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment, <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>

- 13) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals.htm>
- 14) OECD毒性試験ガイドライン翻訳版, <http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/oecdindex.html>
- 15) Klimisch H, Andreae M, Tillmann U: A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997;25:1-5.
- 16) Morita T, Morikawa K: Expert Review for GHS Classification of Chemicals on Health Effects. *Industrial Health.* 2011;49:559-65.
- 17) Morita T, Hayashi M, Nakajima M, Tanaka N, Tweats DJ, Morikawa K, Sofuni T: Practical Issues on the application of the GHS classification criteria for germ cell mutagens. *Regul Toxicol and Pharmacol.* 2009;55:52-68.
- 18) 森田 健 : CMR物質のGHS分類比較, EUと日本, 第42回日本毒性学会学術年会, 2015, https://www.jstage.jst.go.jp/article/toxpt/42.1/0/42.1_P-259/_article/-char/ja/
- 19) Regulation on Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures, Table of harmonised entries in Annex VI to CLP. ECHA. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/annex-vi-to-clp>

適用局所の炎症反応を指標とした医用材料の微生物学的汚染評価に関する予備的検討

森下裕貴[¶], 野村祐介[¶], 福井千恵, 塗々木和男^{*1}, 佐々木和夫^{*2}, 熊田秀文^{*3}, 小園知, 靄島由二

Preliminary study for evaluating microbial contamination of biomaterials focused on the inflammatory response at application sites

Yuki Morishita[¶], Yusuke Nomura[¶], Chie Fukui, Kazuo Todoki^{*1}, Kazuo Sasaki^{*2}, Hidefumi Kumada^{*3}, Satoru Ozono, Yuji Haishima[#]

Background: The use of endotoxin-contaminated medical devices may cause harmful effects to patients. Therefore, the endotoxin contamination of medical devices must be evaluated and managed properly. However, the field of risk management in microbial safety for medical devices is not yet developed. The purpose of this study was to collect scientific information to enable proper risk assessment by conducting implant and wound dressing experiments in rats using collagen sheets containing bacterial components and evaluating their effects on tissues and organs.

Results: When collagen sheets containing dried *Escherichia coli* cells were used in a wound dressing study, there was no noticeable histopathological difference between the control and experimental groups. When the same sheets were used in subcutaneous and intraperitoneal implant studies, a dose-dependent inflammatory response was observed. The inflammatory response was not specific for gram-negative bacteria containing endotoxin, as dried *Staphylococcus aureus* cells also induced the response in the subcutaneous implant. However, endotoxin activity may be considered to serve as a good specification for microbial contamination in biomaterials, because of the highest sensitivity for detection among various microbial components.

Conclusions: Our results suggest that the susceptibility to microbe-contaminated biomaterials differs among the sites to which the biomaterials are applied, and that bacterial components other than endotoxin can contribute to topical inflammatory responses. These points should be considered in evaluating microbial contamination of biomaterials.

Keyword: endotoxin, collagen, dermal wound dressing, subcutaneous implant, intraperitoneal implant

[#] To whom correspondence should be addressed:

Yuji Haishima; Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan; TEL: +81-44-270-6541; FAX: +81-44-270-6611; E-mail: haishima@nihs.go.jp

^{*1} Department of Dental Hygiene, School of Nursing, Kanagawa Dental University

^{*2} R&D Center, NH Foods Ltd.

^{*3} Department of Dental Education, Kanagawa Dental University

[¶] These authors contributed equally to this work.

1. Introduction

Endotoxin, a surface lipopolysaccharide of gram-negative bacteria, represents one of the most commonly encountered exogenous pyrogens¹⁾. In addition to their pyrogenic activity, endotoxins trigger various biological responses such as shock and cytokine production by immunocytes through their activation²⁻⁴⁾. As gram-negative bacteria may exist anywhere in the environment, medical devices can become contaminated by endotoxins during the manufacturing process. In particular, controlling the microbial safety of naturally derived biomaterials such as collagen, chitin, chitosan, and alginate is

especially difficult. Consistent with this, over the past 6 years, 12 medical devices have been voluntarily recalled in Japan because of the possibility of endotoxin contamination, as the use of endotoxin-contaminated medical devices may cause harmful effects to patients. Thus, the endotoxin contamination of medical devices must be evaluated and managed properly. However, the biological effects of endotoxins administered *via* parenteral routes other than intravascular administration have not been studied in detail; furthermore, the effects may differ depending on the entry sites. In addition, although the Japanese Pharmacopoeia (JP) defines the endotoxin limit for injectable drugs according to the sites of application, no official endotoxin limit is currently available for medical devices, which have more complicated compositions than drugs and are used for application in various sites. In many cases, the endotoxin limits for medical devices are independently established in reference to the specifications for injectable drugs and based on the total endotoxin content of the product. Considering the immature state of risk management in microbial safety for medical devices, the collection of scientific information to enable proper risk assessment constitutes an urgent issue.

Several studies on the host response of biomaterials spiked with bacterial components including endotoxins have been reported to date⁵⁻⁸; however, detailed information, such as information regarding the dose response of bacterial components and the difference according to application sites or contaminant (*e.g.*, endotoxin, gram-negative bacteria, or gram-positive bacteria), is still lacking. In this context, we have been evaluating the biological effects of microbial component-containing collagen sheets that are applied to various sites in rats. We previously reported that intraosseous implantation of collagen sheets containing dried *Escherichia coli* (*E. coli*) cells, comprising gram negative bacteria producing endotoxin, induced a delay in ossification⁹. Here, we conducted a preliminary study to collect more detailed information regarding the microbial safety of topically applied biomaterials by performing wound dressings, subcutaneous implants, and intraperitoneal implants of collagen sheets containing various amounts of bacterial components, focusing on their effects on tissues and organs in rats.

2. Materials and methods

2.1 Preparation of endotoxin and bacterial cells

E. coli O111 and *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 209P strains were cultured by shaking in nutrient broth at 37°C for 16 h, followed by pH neutralization of the culture medium and heat inactivation at 121°C for 15 min. Heat-killed bacterial cells were collected by centrifugation, then rinsed 3 times with distilled water. Dried cells were prepared by sequential lipid extraction with ethanol, acetone, and diethyl ether. Using the phenol-water method¹⁰, endotoxin from the *E. coli* O3:K2a, K2b:H3 ATCC strain was extracted from dried bacterial cells prepared by the above-described method and purified by repeated ultracentrifugation after deoxyribonuclease and ribonuclease treatment¹¹. The endotoxin activities of the purified endotoxin from *E. coli* O3:K2a, K2b:H3 ATCC strain and dried *E. coli* O111 cells were 27.5 and 0.159 EU/ng, respectively. The content of endotoxin present as a contaminant in the dried *S. aureus* cells was 0.48 EU/mg.

2.2 Preparation of samples spiked with bacterial components

Atelocollagen (type I and type III) derived from porcine skin (NH Foods Ltd., Osaka, Japan) was used as the medical material. Different amounts of purified endotoxin from the *E. coli* O3:K2a, K2b:H3 ATCC strain, dried *E. coli* O111 cells, or dried *S. aureus* 209P cells were added to the collagen. Collagen samples were lyophilized in a cylinder with a diameter of 1.6 cm under normal conditions and cut into sheets (thickness: 1.5 mm). All sheets were treated with peracetic acid vapor sterilization for 6 h at 40°C followed by drying *in vacuo* for 12 h at 50°C to yield sterilized and weakly crosslinked collagen sheets. Sheets without the addition of endotoxins or bacterial cells were prepared as the control.

In a preliminary study, we also tested collagen sheets crosslinked with heat treatment at 150°C *in vacuo*, as this material is often used as an implant material. However, the crosslinked collagen sheet itself induced an inflammatory response during the early stage after implantation in rats¹². Therefore, because this inflammatory response may interfere with evaluation of the actual effects of bacterial components, we selected bio-inert weakly crosslinked collagen

sheets for use in subsequent studies.

2.3 Measurement of endotoxin content

To assess the level of endotoxin, 1 mL collagenase (Type IA-S, Sigma-Aldrich Japan, Tokyo, Japan) solution (1 mg/mL in 5 mM HEPES buffer) was added to a test tube containing 100 μ L equilibrated EndoTrap[®] Blue Gel (Hyglos GmbH, Germany) and gently stirred at 4°C for 8 h using a rotary shaker. The whole mixture was then transferred to another test tube containing 100 μ L the EndoTrap[®] Blue Gel and incubated at 4°C for an additional 16 h in the same manner. Purified collagenase solution was obtained by collecting the supernatant after centrifugation. The endotoxin activity of the collagenase was reduced from 176.8 to 0.165 EU/mg by purification without the reduction of enzymatic activity.

Precisely weighed collagen sheets (10 mg) were digested with purified collagenase (0.1 mg/mL) in 5 mM HEPES buffer at a pH of 7.3 and kept at 37°C for 16 h. The collagenase-treated solutions were acidified with hydrochloric acid to pH 3 (2 mL final volume) and ultrasonicated for 10 min at 4°C (purified collagenase digestion-hydrochloric acid extraction method) followed by serial dilution of the centrifuged supernatants with pyrogen-free 0.1 M Tris buffer (pH 7.3).

Limulus amoebocyte lysate (LAL) activity was measured by a kinetic colorimetric assay following the endotoxins test protocol in JP, 17th Edition^{13,14}. The endotoxin-specific LAL reagent Endospecy ES-50M (Seikagaku Corporation, Tokyo, Japan) and the JP reference standard endotoxins, lipopolysaccharides (LPS) (from the *E. coli* O55:B5 strain) were used as the assay reagent and standards, respectively. Measurement was performed using a Well Reader SK603 (Seikagaku Corporation, Tokyo, Japan) microplate reader. A test for interfering factors was also conducted in accordance with the JP.

2.4 Release of proinflammatory cytokines from human monocytic cells

Extract induction of proinflammatory cytokines was assayed with an *in vitro* pyrogen test system using human MM6-CA8 monocytic cells, which respond to various pyrogens with high sensitivity^{15,16}. Cells were maintained in RPMI 1640 medium (Thermo Fisher

Scientific, Kanagawa, Japan) containing fetal bovine serum (10%), glutamine (2 mM), non-essential amino acids (0.1 mM), sodium pyruvate (1 mM), and bovine insulin (9 μ g/mL) and primed with 10 ng/mL calcitriol (1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan). After incubation for 72 h with calcitriol, the cells were plated in a 24-well plate at 1×10^6 cells/0.9 or 1 mL/well, and 0.1 mL JP standard endotoxin at various concentrations or 1 mg collagen sheet was added to each well. The cell suspensions were incubated for 17 h at 37°C and then the culture supernatants were assayed for interleukin-6 (IL-6) using commercial ELISA kits (Life Technologies Japan, Tokyo, Japan).

2.5 Wound dressing and implant studies

We purchased 7-week old male Fischer rats from Charles River Laboratories Japan, Inc. (Kanagawa, Japan) that were maintained under controlled light and temperature conditions. The rats were given access to food and water *ad libitum*. After a weeklong habituation period, depending on each implantation test described below, the rats were divided into experimental groups A through X and A' through M' with 1 or 2 animals housed in each cage. After surgery, the animals were anesthetized with intraperitoneal administration of sodium pentobarbital (30 mg/kg) at the termination of the study. All animal experiments were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of Kanagawa Dental University (approval numbers 24, 25, and 54). The procedures were performed in accordance with the animal experiment guidelines of Kanagawa Dental University. The growth rate and feed consumption during the implant period were almost equal in all groups.

During the coverage of cutaneous wounds with collagen sheet dressing, an incision measuring approximately 1 cm square was made in the dorsal skin of the rats to a depth that reached the dermal layer in 4 locations, followed by suturing of the dressing and skin. For each experimental group (control group and groups A–M), corresponding collagen sheets were applied to two rats (one collagen sheet per rat, n = 2). During subcutaneous implantation, a dorsal medial incision of 3 cm was made on rats followed by blunt dissection of the fascia to create apertures. Next, a single collagen

sheet was inserted into each side of the apertures and the skin was sutured. For each experimental group, corresponding collagen sheets were implanted to two rats (control group and groups A'-M': one collagen sheet per rat, n = 2; groups U-X: two collagen sheets per rat, n = 4). During intraperitoneal implantation, a 2.5 cm incision was made in the upper abdomen and a collagen sheet was implanted on the surface of the hepatic capsule by visually identifying the liver, followed by suturing of the rectus abdominis muscle and skin. For each experimental group (control group and groups N-T), corresponding collagen sheets were implanted to four rats (one collagen sheet per rat, n = 4).

The cutaneous wound dressing groups were sacrificed after 1 or 2 weeks. The wounded areas were collected and fixed in 10% neutral buffered formalin. To collect the implanted materials along with the surrounding tissue, animals were sacrificed at 1 or 2 weeks (for subcutaneous implantation), or 1 week (for intraperitoneal implantation) after implantation of the collagen sheets, and samples were fixed in 10% neutral buffered formalin. All samples were histopathologically examined after preparation of paraffin-embedded

sections using standard procedures and hematoxylin and eosin staining.

2.6 Scanning electron microscopy

The surface structures of collagen sheets were analyzed after gold coating using a JFC-1500 Quick Auto Coater (JOEL Ltd., Tokyo, Japan), and by observation with a JOEL JSM-5800LV scanning electron microscope (SEM) at 40×, 120×, 700×, and 2,000× magnification.

3. Results

3.1 Properties of collagen sheets for implantation

The endotoxin content and IL-6 production ability against MM6-CA8 cells of the collagen sheets used in this study have been reported in our previous study⁹⁾ (Table 1, from Haishima *et al.*⁹⁾ with modification). Collagen sheets with various endotoxin (LAL) activities were prepared by spiking various amounts of purified endotoxin from *E. coli* O3:K2a, K2b:H3 ATCC strain, dried *E. coli* O111 cells, or dried *S. aureus* cells. The biological activity of the endotoxins in the sheets was confirmed through the detection of substantial IL-6 production from MM8-CA8 cells (Table 1),

Table 1. Endotoxin content and IL-6 production ability against MM6-CA8 cells of the collagen sheets

Bacterial component	Sheet No.	Amount spiked onto the collagen sheet		Measured value (EU/mg) ¹⁾	Recovery (%)	Amount of IL-6 production (pg/mL) ²⁾	Experimental group		
		ng/mg	EU/mg				Cutaneous wound dressing study	Subcutaneous implant study	Intraperitoneal implant study
Control ³⁾	-	-	-	0.13	-	12.0	-	-	-
Endotoxin ⁴⁾	1	0.039	1.07	1.03	96.5	550	G	G'	-
	2	0.077	2.13	2.13	99.8	3,211	H	H'	-
	3	0.387	10.7	8.8	82.3	13,640	I	I'	-
	4	3.87	107	96.5	90.6	nt ⁷⁾	J	J'	-
	5	38.7	1,065	755	70.9	nt	K	K'	-
	6	387	10,650	9,308	87.4	nt	L	L'	-
	7	3,873	106,500	83,283	78.2	nt	M	M'	-
<i>E. coli</i> ⁵⁾	8	29.9	4.76	4.70	98.8	2,245	A	A'	N
	9	59.8	9.51	9.60	101	17,370	B	B'	O
	10	299	47.6	33.6	70.7	34,660	C	C'	P
	11	2,991	476	434	91.2	nt	D	D'	Q
	12	8,972	1,427	1,163	81.5	nt	-	-	R
	13	29,906	4,755	3,101	65.2	nt	E	E'	S
	14	299,057	47,550	35,723	75.1	nt	F	F'	T
<i>S. aureus</i> ⁶⁾	15	10	4.8×10^{-6}	nt	-	12.2	-	U	-
	16	100	4.8×10^{-5}	nt	-	16.6	-	V	-
	17	1,000	4.8×10^{-4}	nt	-	26.3	-	W	-
	18	10,000	4.8×10^{-3}	nt	-	81.0	-	X	-

¹⁾Measured by the purified collagenase digestion-hydrochloric acid extraction method. ²⁾IL-6 background: 4.8-7.5 pg/mL. ³⁾Control with collagen sheet alone. ⁴⁾Purified endotoxin from *E. coli* O3:K2a,K2b:H3 ATCC strain. ⁵⁾Dried cells of heat-killed *E. coli* O111 strain. ⁶⁾Dried cells of heat-killed *S. aureus* 209P strain. ⁷⁾nt, not tested.

although the IL-6 production of collagen sheets spiked with dried *S. aureus* cells was obviously lower than that obtained with endotoxin or *E. coli* cells. SEM observation confirmed that collagen sheets containing the purified endotoxin or dried cells of *E. coli* or *S. aureus* exhibited an identical surface structure to the control sheet⁹⁾.

3.2 Cutaneous wound dressing study

Collagen sheets containing dried *E. coli* O111 cells (Nos. 8–11, 13, and 14, Table 1) with endotoxin activity of 4.7 (experimental group A), 9.6 (group B), 33.6 (group C), 434 (group D), 3,101 (group E), or 35,723 (group F) EU/mg, respectively, or collagen sheets containing purified endotoxin (Nos. 1–7, Table 1) with endotoxin activity of 1.03 (experimental group G), 2.13 (group H), 8.8 (group I), 96.5 (group J), 755 (group K), 9,308 (group L), or 83,283 (group M) EU/mg, respectively, were used to cover cutaneous wounds.

At 1 week after surgery, the collagen sheet dressings were adherent to the surface of cutaneous wounds through immersion in exudates in all cases

in the control group [collagen sheet alone; Fig. 1(a) and Fig. 2(a) comprise the same image of the control group result], dried *E. coli* cells-containing groups (experimental groups A–F, Fig. 1), and endotoxin-containing groups (experimental group G–M, Fig. 2). In addition, intense neutrophil infiltration from the wounded surface was observed and collagen fibers on the wounded surface appeared to have melted and disappeared. The under dressings were composed of granulation tissue with fibrous hyperplasia accompanied by mild infiltration of inflammatory cells and epithelial regeneration was observed at the margin of the wounded areas. There was no noticeable histopathological difference between the control and experimental groups. At 2 weeks after surgery, in both the control and experimental groups the incision sites were covered by a thin stratified squamous epithelium and collagen fiber hyperplasia was detected beneath the epithelium. Results for the control group and experimental groups A–F and G–M are shown in Figs. 3 and 4; Fig. 3(a) and Fig. 4(a) comprise the same image of the control group result.

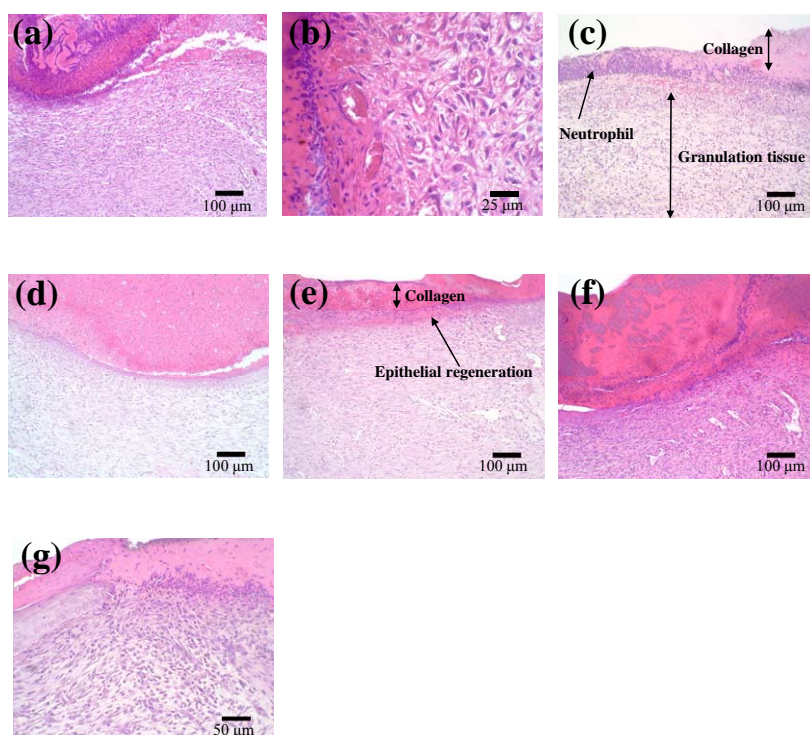


Fig. 1 Histopathology of cutaneous wounds dressed with *E. coli*-containing collagen sheets at 1 week after surgery

At 1 week after surgery, the collagen sheet dressings are adherent to the surface of cutaneous wounds through immersion in exudates in all cases in the control group [collagen sheet alone, (a)] and in the dried *E. coli* cell-containing group [experimental groups A–F, (b–g), respectively]. In addition, intense neutrophil infiltration from the wounded surface can be observed and collagen fibers on the wounded surface appear to have melted and disappeared. The under dressings are composed of granulation tissue with fibrous hyperplasia accompanied by mild infiltration of inflammatory cells and epithelial regeneration is observed at the margin of the wounded areas. No noticeable histopathological difference is apparent between the control and experimental groups.

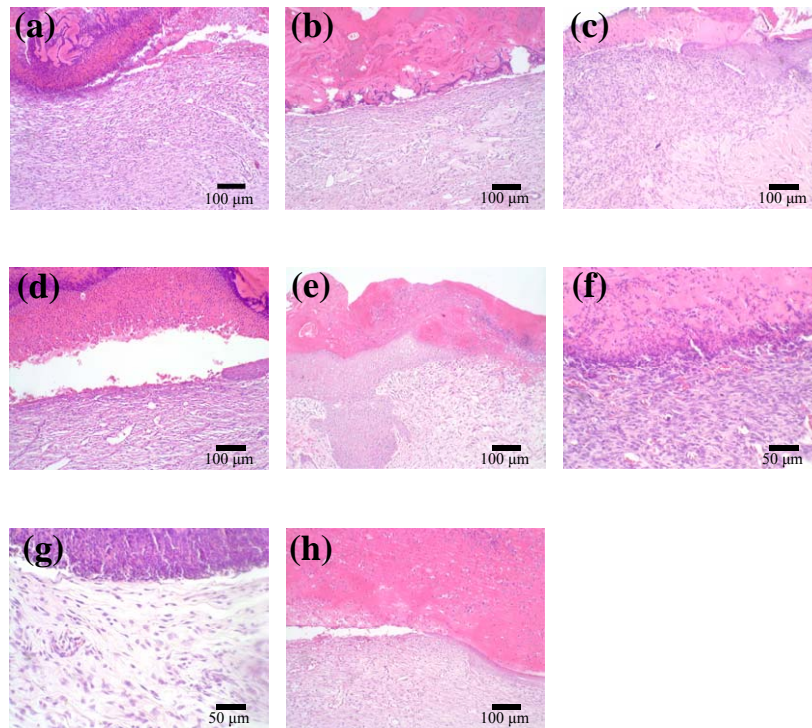


Fig. 2 Histopathology of cutaneous wounds dressed with purified endotoxin-containing collagen sheets at 1 week after surgery

At 1 week after surgery, the collagen sheet dressings are adherent to the surface of cutaneous wounds through immersion in exudates in all cases in the control group [collagen sheet alone. (a)] and in the purified endotoxin-containing group [experimental groups G–M, (b–h), respectively]. In addition, intense neutrophil infiltration from the wounded surface can be observed and collagen fibers on the wounded surface appear to have melted and disappeared. The under dressings are composed of granulation tissue with fibrous hyperplasia accompanied by mild infiltration of inflammatory cells and epithelial regeneration is observed at the margin of the wounded areas. No noticeable histopathological difference is apparent between the control and experimental groups.

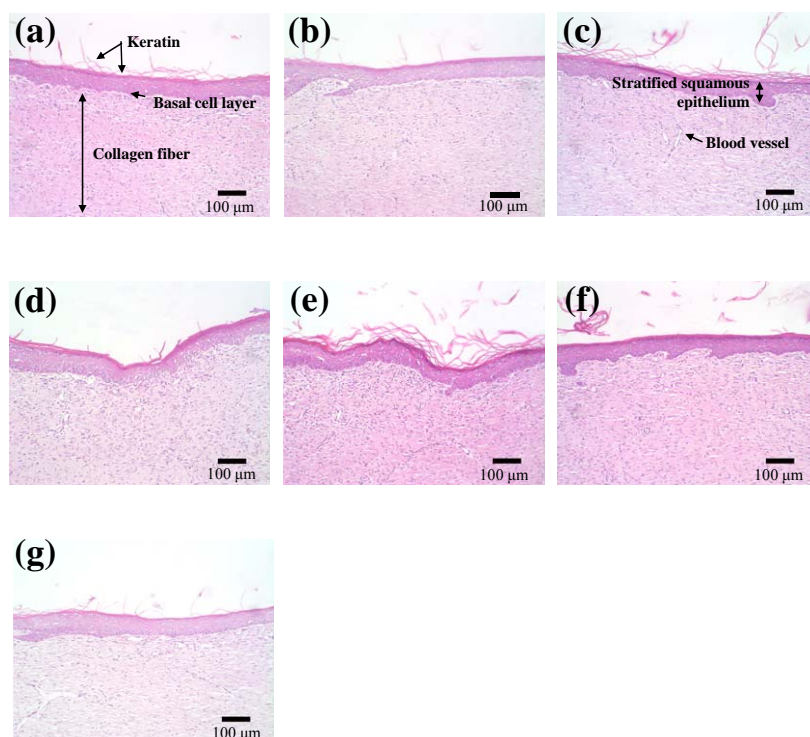


Fig. 3 Histopathology of cutaneous wounds dressed with *E. coli*-containing collagen sheets at 2 weeks after surgery

At 2 weeks after surgery, in both the control and experimental groups, the incision sites are covered by a thin stratified squamous epithelium and collagen fiber hyperplasia can be detected beneath the epithelium; results for the control group (a) and experimental groups A–F (b–g, respectively) are shown.

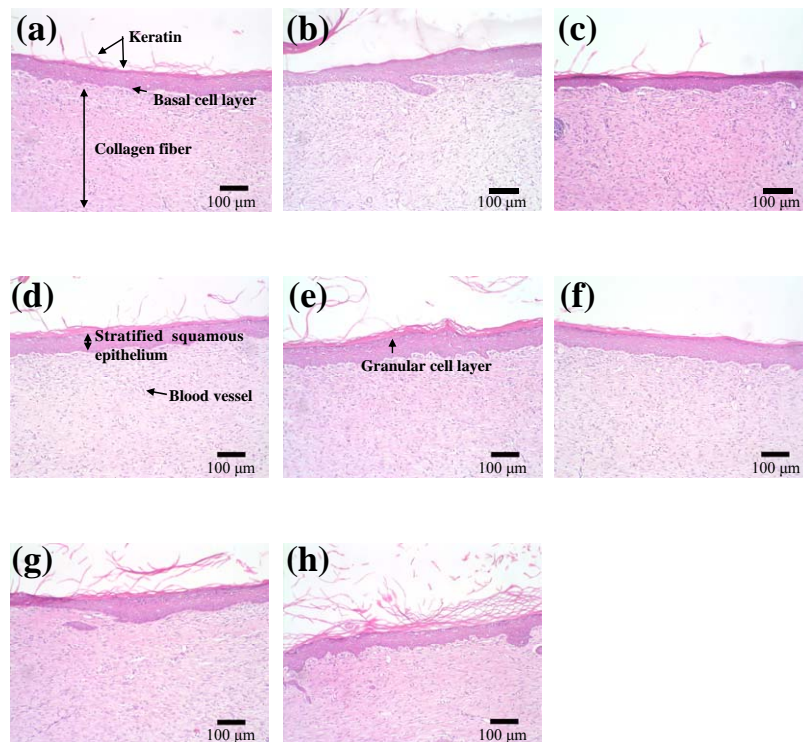


Fig. 4 Histopathology of cutaneous wound dressed with purified endotoxin-containing collagen sheets at 2 weeks after surgery

At 2 weeks after surgery, in both the control and experimental groups, the incision sites are covered by a thin stratified squamous epithelium and collagen fiber hyperplasia can be detected beneath the epithelium; results for the control group (a) and experimental groups G-M (b-h, respectively) are shown.

3.3 Subcutaneous implant study

The same collagen sheets used for the cutaneous wound dressing study (Nos. 1-11, 13, and 14; experimental group A'-M') were used for the subcutaneous implant study.

At 1 week after implantation, the collagen sheets of the control group [Fig. 5(a) and Fig. 6(a) comprise the same image of the control group result] and experimental groups A'-D' [Fig. 5(b-e)] were encapsulated in a thin layer of fibrous connective tissue with occasional invasion by fibroblasts and capillary vessels. No particular inflammatory response was observed except for a minor population of infiltrating lymphocytes. Conversely, in experimental group E', infiltration of numerous neutrophils and some lymphocytes was observed and the sheet was encapsulated in fibrotic inflammatory granulation tissue [Fig. 5(f)]. In group F', a higher level of neutrophil infiltration was observed in the sheet [Fig. 5(g)]. In comparison, in the endotoxin-containing groups (experimental groups G'-M'), only a few fibroblasts and low levels of infiltrated neutrophils,

lymphocytes, and plasma cells were observed inside the collagen sheets even in experimental group M', which contained the highest dose of endotoxin (Fig. 6).

At 2 weeks after implantation, capillary vessel invasion and an increase in fibroblasts were observed in control group [Fig. 7(a) and Fig. 8(a) comprise the same image of the control group result] and experimental group A'-D' collagen sheets [Fig. 7(b-e)]. Lymphocyte infiltration into these sheets was only very slight with no inflammatory response observed. Conversely, in experimental group E', infiltration of numerous macrophages around the implanted sheet was observed [Fig. 7(f)]. In experimental group F', infiltration of neutrophils was observed as well as macrophages, in addition to degeneration of the implanted collagen fibers [Fig. 7(g)]. In comparison, in the endotoxin-containing groups (experimental groups G'-M'), no noticeable inflammatory response was observed whereas invasion of the capillary vessels and an increase in fibroblasts could be seen in the implanted sheets (Fig. 8).

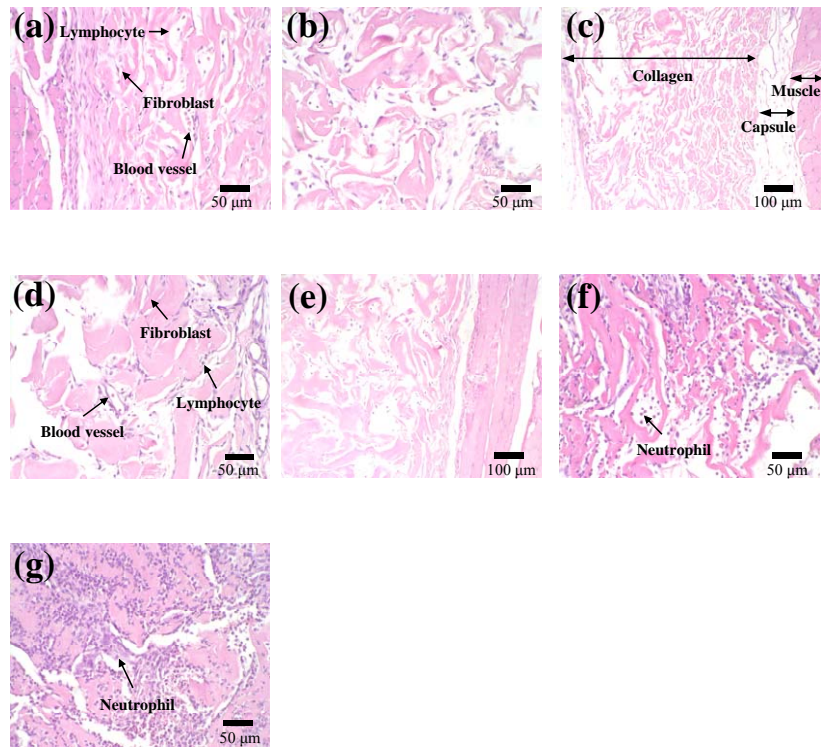


Fig. 5 Histopathology after 1 week from subcutaneous implantation of *E. coli*-containing collagen sheets

At 1 week after implantation, collagen sheets of the control group (a) and experimental groups A'–D' (b–e, respectively) are encapsulated in a thin layer of fibrous connective tissue with occasional invasion by fibroblasts and capillary vessels. No particular inflammatory response can be observed except for a minor population of infiltrating lymphocytes. Conversely, in experimental group E' (f), infiltration of numerous neutrophils and some lymphocytes can be observed and the sheet appears encapsulated in fibrotic inflammatory granulation tissue. In the case of experimental group F' (g), a higher level of neutrophil infiltration is apparent in the sheet.

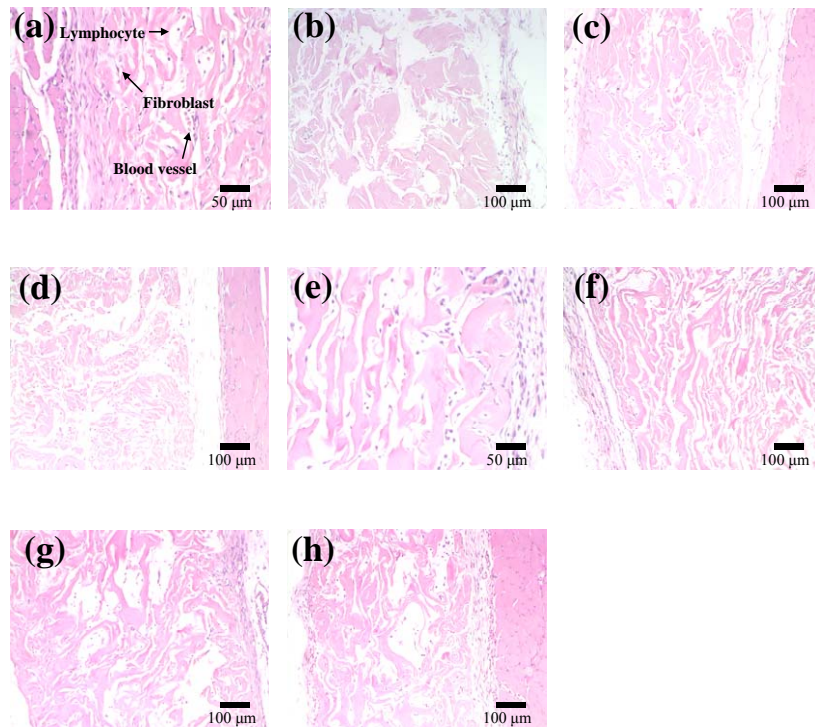


Fig. 6 Histopathology after 1 week from subcutaneous implantation of purified endotoxin-containing collagen sheets

At 1 week after implantation, only a few fibroblasts and low levels of infiltrated neutrophils, lymphocytes, and plasma cells were observed inside the collagen sheets; results for the control group (a) and experimental groups G'–M' (b–h, respectively) are shown.

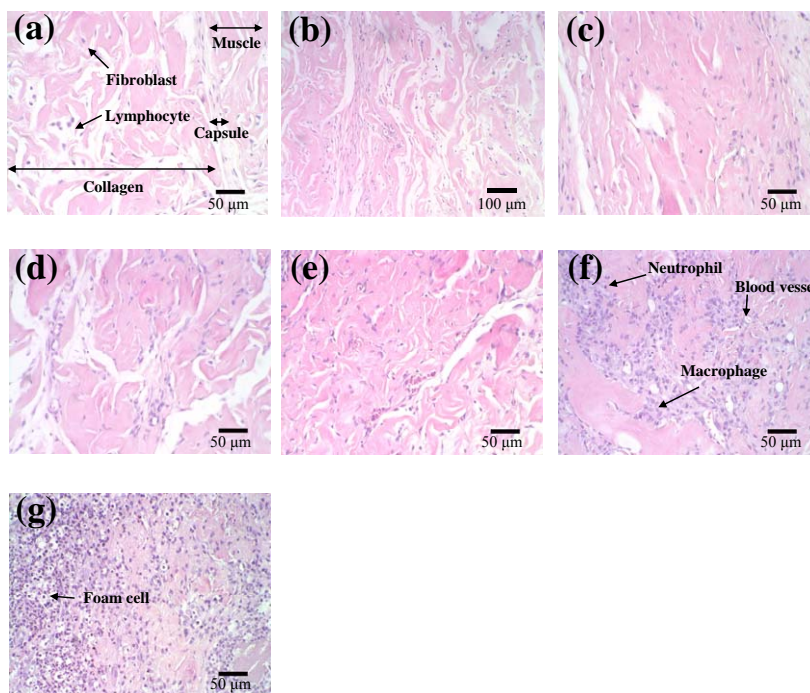


Fig. 7 Histopathology after 2 weeks from subcutaneous implantation of *E. coli*-containing collagen sheets

At 2 weeks after implantation, for collagen sheets of the control group (a) and experimental groups A'-D' (b-e, respectively), invasion of the capillary vessels and an increase in fibroblasts can be observed. The infiltration of lymphocytes into these sheets is only very slight with no inflammatory response observed. Conversely, in experimental group E' (f), infiltration of numerous macrophages around the implanted sheet is apparent. In experimental group F' (g), infiltration of neutrophils can be observed as well as macrophages, in addition to degeneration of the implanted collagen fibers.

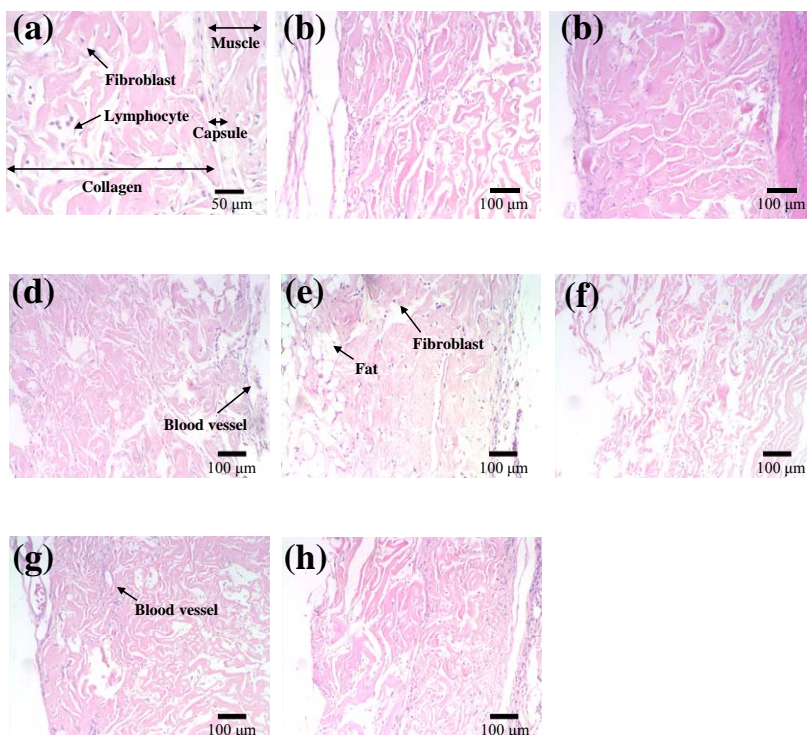


Fig. 8 Histopathology after 2 weeks from subcutaneous implantation of purified endotoxin-containing collagen sheets

At 2 weeks after implantation, no noticeable inflammatory response is apparent whereas invasion of the capillary vessels and an increase in fibroblasts can be observed in the implanted sheets; results for the control group (a) and experimental groups G'-M' (b-h, respectively) are shown.

3.4 Intraperitoneal implant study

Collagen sheets containing dried *E. coli* O111 cells (Nos. 8–14; experimental groups N–T, respectively) were used for the intraperitoneal implant study.

Representative images used for the pathological diagnosis of biological effects at 1 week after surgery are shown in Fig. 9. The pathological observations for groups N and O were the same as for the control group. In these groups, the implanted sheets were adhered to the hepatic capsule *via* fibrous connective tissue and the adjoining areas exhibited invasion of small numbers of capillary vessels and fibroblasts and mild lymphocyte infiltration [Fig. 9(a–c)]. Group P pathological observations were also comparable, except that lymphocyte infiltration was observed slightly more frequently [Fig. 9(d)]. Additionally, a slight increase in capillary vessel and fibroblast invasion was observed in groups Q and R with infiltration of lymphocytes and a few plasma cells [Fig. 9(e, f)]. Abscess formation was observed in groups S and T. The implanted sheets in these groups

were adhered to the surface of the liver by chronic inflammatory granulation tissue that was accompanied by lymphocyte, neutrophil, and macrophage infiltration [Fig. 9(g, h)].

3.5 Effect of dried *S. aureus* cells

To evaluate the difference between gram-negative and gram-positive bacteria, a subcutaneous implant study was conducted using collagen sheets containing 10–10,000 ng/mg dried *S. aureus* cells (Nos. 15–18; experimental groups U–X, respectively). Evaluation of the biological effects at 1 week after surgery (Fig. 10) revealed that the pathological appearance of experimental groups U and V was the same as that of the control group [Fig. 10(a–c); Fig. 5(a), Fig. 6(a), and Fig. 10(a) comprise the same image of the control group result]. All implanted sheets were encapsulated in a thin layer of fibrous connective tissue with occasional invasion of fibroblasts and capillary vessels. No particular inflammatory response was observed except for a minor population of

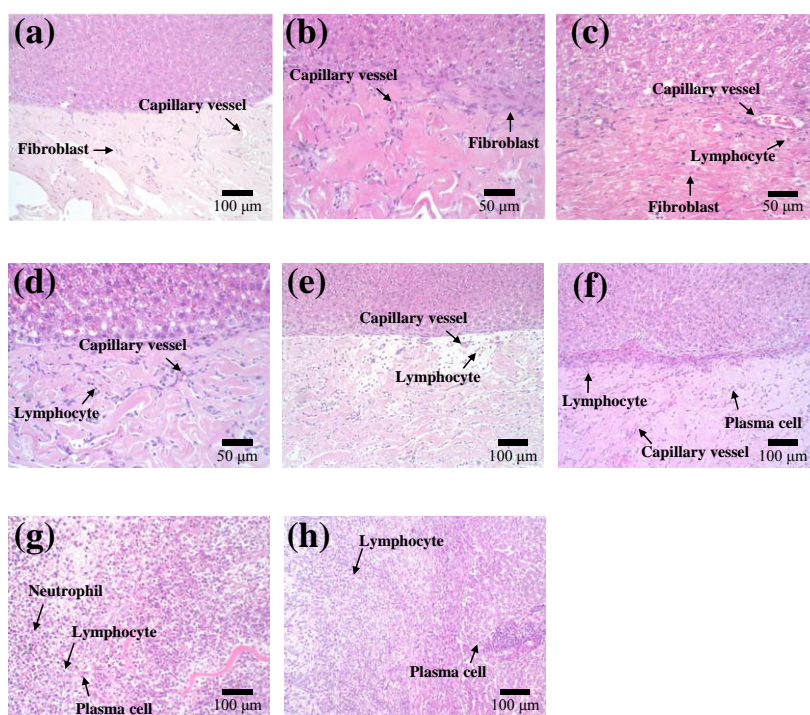


Fig. 9 Histopathology after 1 week from intraperitoneal implantation of *E. coli*-containing collagen sheets

The pathological observations for groups N (b) and O (c) were the same as for the control group (a). In these groups, the implanted sheets have adhered to the hepatic capsule *via* fibrous connective tissue and the adjoining areas exhibits invasion of small numbers of capillary vessels and fibroblasts and mild infiltration of lymphocytes. The pathological observations for experimental group P (d) are mostly similar to those of experimental group N and O except that lymphocyte infiltration can be observed slightly more frequently. Additionally, in the case of the experimental groups Q (e) and R (f), a slight increase in the invasion of capillary vessels and fibroblasts and infiltration of lymphocytes and a few plasma cells can be observed. Abscess formation is apparent in experimental groups S (g) and T (h). The implanted sheets in these groups are adhered to the surface of the liver by chronic inflammatory granulation tissue along with accompanying lymphocyte, neutrophil, and macrophage infiltration.

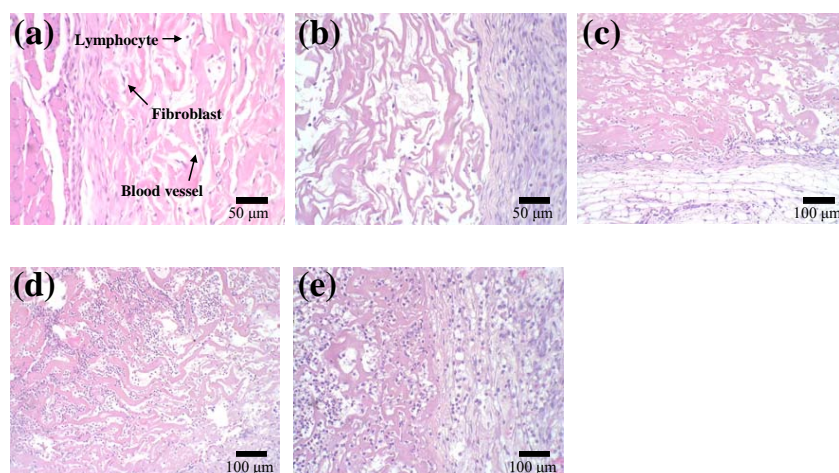


Fig. 10 Histopathology after 1 week from subcutaneous implantation of *S. aureus*-containing collagen sheets

The pathological observations of the experimental groups U (b) and V (c) are the same as those of the control group (a). All implanted sheets are encapsulated in a thin layer of fibrous connective tissue with occasional invasion of fibroblasts and capillary vessels. No particular inflammatory response is apparent except for a minor population of infiltrating lymphocytes. In experimental group W (d), 3 cases exhibited mild infiltration of lymphocytes into the collagen sheets, which were encapsulated in chronic inflammatory granulation tissue, whereas the remaining case (d) exhibited infiltration of numerous neutrophils into the collagen sheet encapsulated in chronic inflammatory granulation tissue. A similar inflammatory response can be observed in all cases in the experimental group X (e).

infiltrating lymphocytes. In group W, 3 cases exhibited mild lymphocyte infiltration into the collagen sheets, which were encapsulated in chronic inflammatory granulation tissue, whereas the remaining case exhibited infiltration of numerous neutrophils into the encapsulated collagen sheet [Fig. 10(d)]. A similar inflammatory response was observed in all cases in experimental group X [Fig. 10(e)].

4. Discussion

The present study constitutes the first report to evaluate the biological responses of biomaterials with microbial contamination at several sites in rats. It is very preliminary with respect to providing non-quantitative data with small numbers of samples; nevertheless, the results yielded in this study may be useful as basic data for the risk assessment of naturally derived biomaterials such as collagen, chitin, chitosan, and alginate that are often contaminated with microbial components including endotoxin.

4.1 Cutaneous wound dressing study

The melting and disappearance of collagen fibers observed in the experimental cutaneous wound dressings were likely to have been caused by enzymatic reactions accompanying neutrophil necrosis. In addition, the relatively low level of inflammatory change at the wounds suggested that the collagen

sheets covering the wounds effectively protected them against outside infection. There were no noticeable histopathological differences between the control and experimental groups in regard to endotoxins or bacterial cells, indicating that bacterial components did not affect cutaneous wound healing. As body fluid at a wound infiltrates from the inside tissue to the wounded surface, the likelihood of absorption of bacterial components by the body is considered to be low even if dressing materials are contaminated by endotoxins or dead bacteria.

4.2 Subcutaneous and intraperitoneal implant studies

In the subcutaneous implant study in rats, similar to the control group, experimental groups implanted with collagen containing endotoxins (experimental groups G'-M') or containing low concentrations of bacterial cells (groups A'-D') did not exhibit induction of inflammatory changes. However, collagen containing high bacterial cell concentrations (groups E' and F') induced strong suppurative inflammation with visible neutrophil infiltration, even at 2 weeks after implantation in experimental group F'. The macrophage infiltration observed in these 2 groups was considered to represent a foreign body reaction against neutrophil residue and denatured collagen fibers.

In comparison, in the intraperitoneal implant

study, a slight increase of lymphocyte infiltration was observed in the experimental groups implanted with collagen sheets containing dried *E. coli* cells with LAL activity of 33.6–1,163 EU/mg (groups P–R). However, mild infiltration of lymphocytes was observed in the control group and we therefore concluded that the observed increase of lymphocyte infiltration did not constitute a morbid condition. Conversely, a substantial inflammatory reaction was induced in the experimental groups implanted with collagen sheets containing dried *E. coli* cells with LAL activity of 3,101 EU/mg or higher (groups S and T). Overall, the substantial inflammatory response observed in the subcutaneous and intraperitoneal implant studies could be explained by the effects of bacterial components because the collagen sheet itself is bio-inert and does not induce substantial inflammatory responses. Considering that a dose-dependent inflammatory response was observed in subcutaneous and intraperitoneal implant studies, these experimental systems may be useful as evaluation methods for the microbial safety of biomaterials corresponding to specific applications.

As discussed in our previous study⁹⁾, it is speculated that purified endotoxin is a hapten and therefore could not be recognized as a foreign substance in the experimental condition, which may explain in part why little difference was observed in the histopathological features between the experimental groups implanted with sheets containing purified endotoxins and control groups in the subcutaneous implant study. In comparison, a substantial inflammatory reaction was induced in the experimental groups subcutaneously implanted with collagen sheets containing dried *S. aureus* cells at amounts of 1,000 ng/mg or higher (groups W and X). This result suggests that contamination of materials applied *in subcutis* with not only gram-negative bacteria but also gram-positive bacteria can induce inflammatory response in the region. Accordingly, the indicator chosen to identify the biological contamination of medical devices should be able to discern contamination of various types of microbes including gram-negative and gram-positive bacteria. Endotoxin contamination in medical devices and materials, for example, always indicates the presence of live or dead gram-negative bacteria. However, it also may account for the presence of other microbes, such as gram-positive bacteria and

fungi, because gram-negative bacteria generally co-exist with various other types of microbes. Therefore, the detection of endotoxin activity in medical materials should be interpreted as a reflection of the level of general bacterial cell contamination. Thus, endotoxin appears to represent a promising marker for evaluating the microbial contamination of medical materials.

Notably, the above results suggested that the susceptibility to microbe-contaminated biomaterials differs among the sites to which the biomaterials are applied. Thus, the endotoxin limits of medical devices or materials should be established with consideration of the site of application. Microbial contaminants can induce not only local but also regional or systemic histological effects as well. Therefore, to obtain a better understanding of the microbial safety of biomaterials and establish endotoxin limits, systemic effects should be evaluated in future studies.

5. Conclusions

This study preliminarily clarified several critical points in evaluating the microbial contamination of biomaterials as focused on inflammatory responses at application sites: (1) susceptibility differs among the sites of application, and (2) bacterial components other than endotoxin contribute to the topical inflammatory response. A dose-dependent inflammatory response could be observed in both subcutaneous and intraperitoneal implants. Furthermore, wound sites appeared to be highly resistant to the microbial contamination of dressing materials.

6. References

- 1) Snell ES: *Prog Drug Res.* 1975;19:402-411.
- 2) Klir JJ, Roth J, Szelenyi Z, McClellan JL, Kluger MJ: *Am J Physiol.* 1993;265:R512-517.
- 3) Romanovsky AA, Shido O, Sakurada S, Sugimoto N, Nagasaka T: *Am J Physiol.* 1996;270:R693-703.
- 4) Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS: *Cytokine.* 2008;42:145-151.
- 5) Ho TY, Chen YS, Hsiang CY: *Biomaterials.* 2007;28:4370-4377.
- 6) Schutte RJ, Xie L, Klitzman B, Reichert WM: *Biomaterials.* 2009;30:160-168.
- 7) van Putten SM, Wubben M, Plantinga JA, Hennink WE, van Luyn MJ, Harmsen MC: *J Biomed Mater*

- Res A.* 2011;98:527-534.
- 8) Daly KA, Liu S, Agrawal V, Brown BN, Huber A, Johnson SA, Reing J, Sicari B, Wolf M, Zhang X, Badylak SF: *Tissue Eng Part A.* 2012;18:1293-1303.
- 9) Haishima Y, Hasegawa C, Todoki K, Sasaki K, Niimi S, Ozono S: *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017;105:1514-1524.
- 10) Westphal O, Jann K: *Methods carbohydra Chem.* 1965;5:83-91.
- 11) Haishima Y, Murai T, Nakagawa Y, Hirata M, Yagami T, Nakamura A: *J Biomed Mater Res.* 2001;55:424-432.
- 12) Koide M, Osaki K, Konishi J, Oyamada K, Katakura T, Takahashi A, Yoshizato K: *J Biomed Mater Res.* 1993;27:79-87.
- 13) Haishima Y, Hasegawa C, Yagami T, Tsuchiya T, Matsuda R, Hayashi Y: *J Pharm Biomed Anal.* 2003;32:495-503.
- 14) Nakagawa Y, Murai T, Hasegawa C, Hirata M, Tsuchiya T, Yagami T, Haishima Y: *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2003;66:347-355.
- 15) Hartung T, Aaberge I, Berthold S, Carlin G, Charton E, Coecke S, Fennrich S, Fischer M, Gommer M, Halder M, Haslov K, Jahnke M, Montag-Lessing T, Poole S, Schechtman L, Wendel A, Werner-Felmayer G: *Altern Lab Anim.* 2001;29:99-123.
- 16) Nakagawa Y, Maeda H, Murai T: *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:588-597.

リアルタイムPCRを用いたコーンフレーク中のとうもろこしゲノムDNA検出について

曾我慶介, 中村公亮[#], 岸根雅宏^{*1}, 高嶋康晴^{*2}, 宮原平^{*3}, 木俣真弥, 真野潤一^{*1},
高畠令王奈^{*1}, 小関良宏^{*3}, 橘田和美^{*1}, 近藤一成

Studies on detection of maize genomic DNAs in cornflakes using real-time PCR

Keisuke Soga, Kosuke Nakamura[#], Masahiro Kishine^{*1}, Yasuharu Takashima^{*2}, Taira Miyahara^{*3},
Shinya Kimata, Junichi Mano^{*1}, Reona Takabatake^{*1}, Yoshihiro Ozeki^{*3}, Kazumi Kitta^{*1} and Kazunari Kondo

Cornflakes are exempt from mandatory genetically modified (GM) food labeling regulations in Japan because of difficulties in detecting maize deoxyribonucleic acids (DNAs). Indeed, the reproducible and specific detection of maize DNAs in cornflakes is a prerequisite for including cornflakes in this regulation. To meet the increasing demands of Japanese consumers for GM food labeling, we attempted to develop a detection method for the maize DNAs in cornflakes. In the present study, we examined the detection of a single-copy maize endogenous gene, starch synthase IIb (*SSIIB*), and a multi-copy maize endogenous gene, 18S ribosomal deoxyribonucleic acid (*18S rDNA*), in a haploid genome from cornflakes commodities by improving the DNA extraction process and using real-time polymerase chain reaction (PCR). We showed that rinsing cornflakes with pure water to remove sugar- and chocolate-coating improved the DNA purity. Real-time PCR detection tests targeting shorter *SSIIB* sequences increased the detection frequency (0/9 and 5/9 cornflakes commodities at 114 bp and 67 bp, respectively). Additionally, *18S rDNA* was detected from all cornflakes commodities. The inter-laboratory study by three independent laboratories revealed low reproducibility of *SSIIB* detection but high reproducibility of *18S rDNA* detection from various cornflakes commodities. Although these results suggested that trace amounts of *18S rDNA* exist in cornflakes, *18S rDNA* detection was not specific to maize. Therefore, we concluded that it is currently difficult to develop a robust GM maize detection method to specifically detect single-copy maize endogenous and transgenic sequences in a haploid genome from cornflakes commodities.

Keyword: cornflakes, real-time polymerase chain reaction (PCR), genetically modified food, processed food, deoxyribonucleic acid fragmentation

[#] To whom correspondence should be addressed:

Kosuke Nakamura; Division of Biochemistry, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel/Fax: +81-44-270-6583; E-mail: kosnakamura@nihs.go.jp

^{*1} Division of Analytical Science, Food Research Institute, National Agriculture and Food Research Organization, NARO: 2-1-12 Kannondai, Tsukuba, Ibaraki 305-8642, Japan

^{*2} Food and Agricultural Materials Inspection Center, FAMIC: 2-1, Shintoshin, Chuo-ku, Saitama 330-9731, Japan

^{*3} Department of Biotechnology, Tokyo University of Agriculture and Technology, Koganei, Tokyo 184-8588, Japan

1. 緒言

2001年以降、日本において、遺伝子組換え (Genetically Modified : GM) 食品は、食品衛生法により安全性審査が義務付けられており、食品安全委員会のリスク評価により、安全性について審査され承認されたもののみ食品としての流通が認められている。流通するGM食品は、食品表示法により、「遺伝子組換え」または「遺伝子組換え不分別」の表示が義務化されており、「遺伝子組換えでない」、あるいは「非遺伝子組換え」等は任意表示と規定された。GM表示義務対象品目は、安全性審査を経たGM品目の対象農作物およびこれを原材料 (全原材料中の重量が上位3品目以内かつ重量比5%以上のもの) とする加工食品群とされ、GM作物由来の組換えDNA等が検出できない品目は対象外になっている。2015年施行の食品表示法の規定に基づく食品表示基準によると、大豆、とうもろこし、ばれいしょ、なたね、線実、アルファルファ、てん菜およびパパイヤの8作物と、それらを原料とする33加工食品がそのGM表示義務の対象とされ、一部の加工食品においては、その対象から除外されているのが現状である¹⁾。

近年GM食品の安全性に関して消費者の関心が高まり、表示対象品目の拡大が強く求められたことにより、DNA等が残存しないとされている加工食品に関しても、その科学的な検証が要求されている。また、2017年度に開かれた「遺伝子組換え表示制度に関する検討会」において、「遺伝子組換えでない」、あるいは「非遺伝子組換え」表示が認められるGM作物混入率の条件が現行の「5%以下」よりさらに引き下げられる可能性が高まった。今後、これら加工食品をGM表示義務の対象品目へ追加するには、微量に残存すると考えられる原材料に由来するDNA等を特異的に検出、かつ表示内容を正確に表すGM作物の混入を検証可能な再現性の高い検出法を開発する必要がある。

とうもろこし加工食品はコーンスナック、コーンスターチ、ポップコーンなど9項目でGM表示義務が課せられているが、その中でコーンフレークは例外的に、GM表示義務対象から除外されている¹⁾。コーンフレークは、コーンミールを高温・高圧下で加工して製造されることから、原材料由来のDNA等は高度に分解されていると考えられる。これまでの研究から、高温高圧で処理されたとうもろこし加工食品では、従来の定性PCRではとうもろこしの半数体ゲノムDNAに1コピー含まれる遺伝子 *starch synthase IIb* (*SSIb*) やその他の低コピーの遺伝子の検出が困難とされてきた^{2,3)}。また、コーンフレーク中の夾雑物のマトリクス効果によるDNA抽出やPCRの阻害の影響も、コーンフレーク中のゲノムDNAの検出を困難にする理由の一つとして考えられて

いた⁴⁾。しかし、その抽出法の改良や、定性PCRより感度の良いリアルタイムPCRによる検出法に関する詳細な検討は、これまで行われていなかった。

そこで、本研究では、日本で市販されているコーンフレーク製品のとうもろこしゲノムDNAの検出に関して、コーンフレーク中の夾雑物の除去、キットを用いたゲノムDNAの抽出法、およびリアルタイムPCRの標的とその長さについて検討し、様々な種類のコーンフレーク製品に適用可能な再現性の高い検出法の開発が可能かどうか検証した。

2. 方法

2-1. 試料：試験には、市販コーンフレーク9製品 (プレーンタイプ3製品、フロストタイプ3製品、チョコレートタイプ3製品) (Table 1) を供した。プレーンタイプとフロストタイプ試料は20 g、チョコレートタイプ試料は30 gを500 mlビーカーに量り取り、試料が全て浸かる容量の純水を加え、手動回転攪拌により糖類やチョコレートを溶出後、デカンタで洗浄液を除いた。以上の前処理操作は、脱色がみられなくなるまで数回繰り返すことにより行った。その後トレイ上で、試料を50℃で恒量まで乾燥させた。乾燥させた試料はフードミルサー (IFM-720GY MILLSER, 岩谷産業) で粉碎後、均一化し、試料とした。

2-2. DNA抽出：Genomic-tip 100/G (QIAGEN) と GM quicker 4 (ニッポンジーン) の2種類のDNA抽出キットを用いた。

2-2-1. Genomic-tip 100/G：「食品表示基準について (平成28年11月17日付け消食表第706号) 別添 安全性審査済みの組換えDNA技術応用食品の検査方法」⁵⁾ の2.5.2.2.3「QIAGEN Genomic-tip 20/GによるDNAの抽出」項を参考に適宜修正したプロトコルで行った。50 ml容遠沈管に試料1 g、G2緩衝液7.5 ml、およびRNase A (100 mg/ml, ニッポンジーン) 5 μ l, Proteinase K (20 mg/ml, QIAGEN) 50 μ lを加えてよく転倒混和させ、50℃で1時間加温した。遠心分離 (8,000 \times g以上, 4℃, 15分間) 後、あらかじめQBT緩衝液4 mlで平衡化したGenomic-tip 100/Gに上清を負荷した。QC緩衝液を合計22.5 mlを負荷し、カラムを洗浄した。50℃に温めておいたQF緩衝液3 mlを加えDNAを溶出した。DNA溶出液にグリコーゲン溶液 (20 mg/ml, ナカライテスク) を4 μ l加え混和後、イソプロパノール3 mlをよく混合し室温で5分間静置し、遠心した (20,000 \times g, 4℃, 30分間)。上清を捨て、沈殿物を70% (v/v) エタノールでリンスし、再度遠心分離した (20,000 \times g, 4℃, 5分間)。上清を廃棄し、沈殿物を軽く乾燥させ、50℃に温めておいた純水

Table 1. Cornflakes commodities analyzed in this study

Sample name	Coating type	Ingredients indicated on the label in Japan
C 1	Plain	有機とうもろこし (遺伝子組換えではない), 有機砂糖, 食塩 (赤穂の天塩)
C 2	Plain	コーングリッツ (遺伝子組換えではない), 砂糖 (三温糖), 食塩, 乳糖, 麦芽エキス, モルトシロップ, ビタミンK2含有食用油脂, 炭酸カルシウム, ビタミンC, 香料, ビロリン酸鉄, 乳化剤, ナイアシン, 酸化防止剤 (ビタミンE), ビタミンB6, パントテン酸カルシウム, ビタミンB1, 葉酸, ビタミンB2, ビタミンD, ビタミンB12, (原材料の一部に大豆を含む)
C 3	Plain	コーングリッツ (非遺伝子組換え), 砂糖, 麦芽エキス, 食塩, ぶどう糖果糖乳糖, ビタミンC, ビタミンE, 乳化剤, ナイアシン, ビタミンA, 鉄, ビタミンD, ビタミンB2, 酸味料, ビタミンB1 (原材料の一部に大豆を含む)
C 4	Frost	コーングリッツ (遺伝子組換えでない), 砂糖 (三温糖), 食塩, 麦芽エキス, モルトシロップ, ビタミンC, 炭酸カルシウム, ビロリン酸鉄, 乳化剤, ナイアシン, 酸化防止剤 (ビタミンE), ビタミンB6, パントテン酸カルシウム, ビタミンB1, ビタミンA, 葉酸, ビタミンB2, ビタミンB12
C 5	Frost	コーングリッツ (非遺伝子組換え), 砂糖, 麦芽エキス, 食塩, ぶどう糖果糖乳糖, ビタミンC, ビタミンE, ナイアシン, 鉄, 乳化剤, ビタミンA, ビタミンB2, ビタミンB1, ビタミンB6, ビタミンD, ビタミンB12, 酸味料, 葉酸 (原材料の一部に大豆を含む)
C 6	Frost	コーングリッツ, 砂糖, はちみつ, 食塩, 乳糖, 麦芽エキス, モルトシロップ, 乳酸菌 (殺菌) (乳成分を含む), デキストリン, 炭酸カルシウム, ビタミンC, ビロリン酸鉄, ナイアシン, 乳化剤, 酸化防止剤 (ビタミンE), ビタミンB6, パントテン酸カルシウム, ビタミンB1, ビタミンA, 葉酸, ビタミンB2, ビタミンB12
C 7	Chocolate	とうもろこし (遺伝子組換えではない), 砂糖 (北海道産てんさい糖), ココアパウダー, 全粉乳 (北海道産), 食塩, カカオマス, 麦芽エキス, 乳化剤
C 8	Chocolate	コーングリッツ (遺伝子組換えでない), 砂糖 (三温糖), ココアパウダー, 果糖, 食塩, チョコレート, カカオマス, 乳糖, モルトシロップ, 麦芽エキス, ビタミンK2含有食用油脂, 炭酸カルシウム, ビタミンC, 香料, ビロリン酸鉄, ナイアシン, 乳化剤, 酸化防止剤 (ビタミンE), ビタミンB6, パントテン酸カルシウム, ビタミンB1, 葉酸, ビタミンB2, ビタミンD, ビタミンB12 (原材料の一部に大豆を含む)
C 9	Chocolate	砂糖 (三温糖), コーングリッツ (遺伝子組換えでない), 小麦粉, 果糖, ココアパウダー, チョコレート, 小麦全粒粉, カカオマス, 食塩, 麦芽エキス, ビタミンK2含有食用油脂, 炭酸カルシウム, ビタミンC, 香料, ビロリン酸鉄, 酸化防止剤 (ビタミンE), 乳化剤, ナイアシン, ビタミンB6, パントテン酸カルシウム, ビタミンB1, 葉酸, ビタミンB2, ビタミンD, ビタミンB12 (原材料の一部に大豆を含む)

60 μ lに溶解し, DNA試料溶液とした.

2-2-2. GM quicker 4:50 ml容遠沈管に試料1 g, GE1緩衝液4 ml, RNase A 10 μ l, Proteinase K 20 μ lを添加し, ボルテックスミキサーで混合した後, 65°Cで60分間加温した. GE2-M緩衝液400 μ lを添加し, ボルテックスミキサーで混合後, 遠心分離 (8,000 \times g, 4°C, 10分間) した. 上清を新しいチューブに分注し, 上清の0.75倍容量のGB3緩衝液を加え, 転倒混和後, 混合液をスピнкаラムに700 μ l移し, 遠心した (20,000 \times g, 4°C, 10分間). 混合液がすべてなくなるまで同様の操作を繰り返した. 600 μ lのGW緩衝液をスピнкаラムに添加し, 遠心した (20,000 \times g, 4°C, 1分間). この操作を2回繰り返した. スピнкаラムを新しい1.5 ml容チューブに移し, 60 μ lの純水をメンブレン中央に滴下した後, 3分間室温で静置, 遠心分離し (20,000 \times g, 4°C, 1分間), 濾液をDNA試料溶液とした.

2-3. DNA濃度測定: DNA試料溶液の取量と質は, NanoDrop 1000 Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific) を用いて吸光度 (波長: 230 nm, 260 nm および280 nm) を測定することで求めた.

2-4. リアルタイムPCR: 標的はとうもろこし内在性

遺伝子で半数体ゲノムに1コピー存在する*SSIIB*^{6,8)}, 低コピー存在する*high-mobility-group protein (HMG)*⁷⁾, および真核生物の核ゲノムに数百から数千と多コピー存在する*18S rDNA*⁹⁾とした. PCR阻害確認試験にはInternal Positive Control (IPC) (ニッポンジーン)^{5,10)}を用いた. 使用した各遺伝子検出用のプライマー・プローブの配列並びに増幅断片長はTable 2に示した. リアルタイムPCR機器には, ABI PRISM™ 7900HT (Thermo Fisher Scientific) を用いた. PCR反応液の1ウェルあたりの組成は以下に示した. TaqMan® Universal PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific) 12.5 μ l, 対象プライマー対溶液 (各プライマー終濃度: 0.5 μ M), 対象プローブ溶液 (終濃度: 0.2 μ M) を混合し, 抽出したゲノムDNA試料溶液 (10 ng/ μ l) あるいはNo template control (NTC) として純水を5 μ lを添加し, 純水で全量25 μ lに調製した. PCR阻害確認試験はIPCを1 μ l添加して同様に全量を25 μ lに調製した. DNA試料液が10 ng/ μ lに満たない場合は, 原液を用いた. PCR反応は, 50°C, 2分間の条件で保持した後, 95°Cで10分間加温し, その後, 95°C, 30秒間, 59°C, 1分間を1サイクルとして, 45サイクルの増幅反応を行った.

Table 2. List of primers and probes used in this study

Detection method	Name	Sequence (5'-3') ^{a)}	Amplicon size (bp)
SSIIb	SSIIb 3-5'	CCAATCCTTTGACATCTGCTCC	114
	SSIIb 3-3'	GATCAGCTTTGGGTCCGGA	
	SSIIb-Taq	FAM-AGCAAAGTCAGAGCGCTGCAATGCA-TAMRA	
SSIIb-2	SSIIb 3-5'	CCAATCCTTTGACATCTGCTCC	67
	SSIIb inner Rv	CCCCACTCGTTCCGTT	
	SSIIb-Taq	FAM-AGCAAAGTCAGAGCGCTGCAATGCA-TAMRA	
HMG	hmg-F	TTGGACTAGAAATCTCGTGCTGA	79
	hmg-R	GCTACATAGGGAGCCTTGTCCT	
	hmg-P	FAM-CAATCCACACAAACGCACGCGTA-TAMRA	
18S rDNA	18S rRNA-F	GTTGGCCTTCGGGATCGGAGTA	100
	100-R	TTGTTCGTCTTTCATAAATCCAAGAATTTCCACC	
	18S rRNA-Probe	FAM-TCGGGGGCATTCGTATTTTCATAGTCAGA-TAMRA	
IPC	IPC 1-5'	CCGAGCTTACAAGGCAGTT	100
	IPC 1-3'	TGGCTCGTACACCAGCATACTAG	
	IPC 1-Taq	FAM-TAGCTTCAAGCATCTGGCTGTCGGC-TAMRA	

a) FAM, 6-carboxy-fluorescein; TAMRA, 6-carboxytetramethylrhodamine

解析ソフトウェアはSDS software ver. 2.4 (Thermo Fisher Scientific) を用い、Threshold lineを0.2に設定した。各DNA検出試験では各DNA抽出操作に対して2ウェル反応で行い、指数関数的な増幅曲線と43未満のCq値が両ウェルで得られた場合を「陽性」判定とし、それ以外の場合「陰性」判定とした。PCR阻害確認試験は、各試料のIPCのリアルタイムPCRのCq値がNTCと比較して変化するかで判断した。

2-5. ゲノムDNA熱処理の影響解析：とうもろこしのゲノムDNA (10 ng/μl) 10 μlをPCRチューブに加え、Veritiサーマルサイクラー (Thermo Fisher Scientific) を使用して95℃で0, 5, 10, 30, 60分間それぞれ熱処理した。そのうちの5 μlを使用して、2%のアガロースゲル電気泳動を行うことでゲノムDNAの状態を確認した。残りの溶液は、SSIIb並びに18S rDNA検出用の各プライマー・プローブによるリアルタイムPCR解析に供した。

2-6. 試験室間共同試験：国立医薬品食品衛生研究所と外部の2機関（機関A, B）で実施した。試験室間共同試験は、C2プレーン、C5フロスト、C7チョコレート製の3製品を同ロットで配布し、上記プロトコルに従い、リアルタイムPCRによる検出試験を行った。

3. 結果および考察

3-1. 前処理（洗浄）の検討

Table 1 に示したとおり、コーンフレークは製品に

よっては糖質やチョコレートなどの原材料が多く含まれており、これらがDNA抽出やPCRの阻害を引き起こす可能性がある⁴⁾。そこで、チョコレートタイプ製品（C7）を用いて、その付着物を水洗によって除去する前処理を検討した。前処理後、Genomic-tip 100/Gによって抽出したDNAをリアルタイムPCRに供した結果をTable 3 に示した。前処理を行わない場合はIPCの増幅が確認できず、明確なPCR阻害が確認されたが、洗浄を1回以上行うことによって改善された。それに伴い、多コピーの遺伝子である18S rDNAはより低いCq値で検出されるようになったが、1コピーの遺伝子であるSSIIbは検出されず、HMGは片方のウェルのみ検出されるなど安定して検出されなかった。以上の結果より、前処理はPCR阻害物質の除去が可能で、DNAの精製度の向上が期待できるが、SSIIbやHMGが安定して検出されるほどの感度の向上には至らなかった。

3-2. 様々なコーンフレーク製品での検出試験

コーンフレーク製品間のとうもろこしDNAの検出に関する違いを調べるために、C1~C9からイオン交換樹脂タイプのGenomic-tip 100/Gとシリカゲル膜タイプのGM quicker 4を用いてDNAを抽出後、リアルタイムPCRによる検出試験に供し、得られた結果をTable 4 に示した。C9は他の製品に比べてDNAの収量が多かったが、原材料に小麦粉なども含まれており、とうもろこし以外の作物由来のDNAが存在する可能性が考えられた。C9は洗浄操作を行ったにも関わらず、いずれの

Table 3. Effect of rinsing cornflakes

Sample	Rinse	Cq values (duplicate test)				Yield and quality of purified DNA		
		SSIIb	HMG	18S rDNA	IPC	Yield ^{a)} (ng/g)	A260/280 ^{b)}	A260/230 ^{c)}
C7	none	- ^{d)} /-	-/-	29.12/29.44	-/-	1,641	1.38	0.40
	once	-/-	41.02/-	22.33/22.33	35.22/35.02	962	1.29	0.35
	twice	-/-	-/-	23.55/23.39	36.53/37.11	799	1.27	0.32
	three times	-/-	38.60/-	23.39/23.46	35.36/35.11	908	1.17	0.27
NTC ^{e)}		-/-	-/-	-/-	34.27/34.45			
50 ng genomic DNA		26.79/26.98	25.87/26.05	14.91/14.90	34.97/34.22			

a) Total amount of DNAs obtained from one gram of dried cornflakes

b) Ratio of absorbances at 260 nm and 280 nm

c) Ratio of absorbances at 260 nm and 230 nm

d) Not detected

e) No template control

Table 4. Representative results of detection tests for the cornflakes commodities

DNA extraction method	Sample	Cq values (duplicate test)					Yield and quality of purified DNA		
		SSIIb	SSIIb-2 ^{a)}	HMG	18S rDNA	IPC	Yield (ng/g) ^{b)}	A260/280 ^{c)}	A260/230 ^{d)}
Genomic- tip 100/G	C 1	- ^{e)} /-	40.18/-	-/-	33.21/32.78	34.82/34.83	322	1.62	0.49
	C 2	-/-	39.41/39.40	-/-	29.14/29.14	34.68/34.95	615	1.55	0.49
	C 3	-/-	-/40.44	-/-	30.13/30.11	34.82/35.29	482	1.81	0.48
	C 4	-/-	38.35/38.46	-/-	26.03/25.99	34.82/35.20	630	1.61	0.48
	C 5	-/-	39.18/39.02	-/-	31.01/31.07	35.04/34.47	172	2.22	0.42
	C 6	-/-	-/40.33	40.56/-	30.37/30.39	35.73/35.14	464	1.72	0.48
	C 7	-/-	41.95/41.71	-/-	24.69/24.89	34.32/34.70	367	1.59	0.51
	C 8	-/-	40.53/42.35	39.93/-	27.98/27.94	35.13/35.73	331	2.01	0.47
	C 9	-/-	-/-	-/-	23.66/22.37	-/-	91,115	1.88	1.98
GM quicker 4	C 1	-/-	N.T. ^{f)}	-/40.22	34.59/34.44	33.84/34.34	540	1.40	0.28
	C 2	-/41.51	37.97/39.11	/39.06	30.09/30.05	34.33/35.02	438	1.25	0.29
	C 3	-/-	N.T.	40.70/-	30.21/30.44	35.18/34.04	798	1.39	0.33
	C 4	-/39.13	39.67/41.15	-/38.92	23.39/23.25	35.45/34.33	306	1.06	0.34
	C 5	39.86/-	39.01/42.12	40.30/38.46	30.61/30.51	33.81/33.82	438	1.49	0.35
	C 6	-/-	N.T.	40.37/37.98	30.25/30.19	34.40/33.80	294	1.12	0.33
	C 7	-/-	N.T.	-/-	22.36/22.33	34.36/33.91	612	1.74	0.33
	C 8	40.36/-	-/41.37	39.32/38.65	24.40/24.34	34.17/33.97	312	1.39	0.38
	C 9	-/-	N.T.	-/-	-/-	-/-	6,336	1.02	0.33
	NTC ^{g)}	-/-	-/-	-/-	-/-	35.53/34.81			
	50 ng genomic DNAs	28.2/28.01	27.42/27.39	26.83/26.81	15.09/15.09	34.75/34.79			

a) The samples were prepared independently

b) Total amount of DNAs obtained from one gram of dried cornflakes

c) Ratio of absorbances at 260 nm and 280 nm

d) Ratio of absorbances at 260 nm and 230 nm

e) Not detected

f) Not tested

g) No template control

抽出法によっても明確なPCR阻害が見られた。その他の製品では顕著なPCR阻害は見られず、GM-quickerで抽出したC9を除いて18S rDNA検出試験は陽性と判定された。しかし、今回用いた18S rDNA検出法では様々な植物由来のゲノムDNAを標的とすることから⁹⁾、とうもろこしの検出という点では特異性が低く、加工食品に含まれる作物種を特定するに至らない。Genomic-tip 100/Gでは、C6とC8においてHMGはCq値39~41で1ウェルずつ検出された。GM quicker 4では、C7とC9を除く製品においてSSIIbまたはHMGが検出され、特にHMG検出試験では9製品中3製品で陽性と判定されたが、Cq値は39~41とリアルタイムPCRの検出限界の付近を示しており、再現性という点では不十分と考えられた。これらの結果より、検討した方法で様々なコーンフレーク製品から1コピーまたは低コピーの遺伝子配列を再現性良く検出することは困難と考えられた。また、DNAの精製度の指標である吸光度比「A260/280」と「A260/230」は1.7以上が望ましいが¹¹⁾、今回の結果では全体としてDNAの収量が低いため、多くの場合でその範囲外の値となった。この値は過去の報告^{2,12,13)}と同等の結果であった。

3.3. 短い標的配列を増幅するプライマー対を用いたリアルタイムPCRの検討

コーンフレークは、高温で加圧処理などを施して作られるため、含まれるゲノムは、高度に断片化されていると推測される²³⁾。実際に、抽出したとうもろこしゲノムDNAを用いてアガロースゲル電気泳動法で実験的に熱処理の影響を解析すると、95℃で5分以上の加熱では、200~600 bpに断片化され、30分の加熱では、約100 bpに、60分の加熱では、目視で確認できないほどに断片化された (Fig. 1)。そこで、断片化DNAの検出効率を高めるために、既報のSSIIb (SSIIb検出法; 114 bp)⁵⁻⁷⁾ およびHMGのアンプリコンサイズ (HMG検出法; 79 bp)⁷⁾ よりも、可能な限り短いアンプリコン (SSIIb-2

検出法; 67 bp) を増幅するプライマー対を設計し、検出を試みた。断片化DNAをリアルタイムPCRで解析し、その結果をTable 5に示した。熱処理前のDNAの場合、SSIIb検出法とSSIIb-2検出法では、Cq値に違いが見られなかったが、熱処理5分後からCq値は、SSIIb-2検出法のCq値の方がSSIIb検出法と比べて低くなった。熱処理30分後では、SSIIb検出試験では陰性であったが、SSIIb-2検出試験では陽性と判定された。以上の結果は、とうもろこしのゲノムDNAは、熱処理により断片化されることを示唆し、コーンフレーク中に含有するDNAの検出にはより短い標的塩基配列を検出する方法 (SSIIb-2検出法) が有用と考えられた。過去の報告でも断片化とうもろこしゲノムDNAを検出する際、約100 bpの短い標的が有用とされているが^{3,6,9,14)}、本研究では、さらに短い67 bp未満を標的としている。

Genomic-tip 100/GまたはGM quicker 4によるDNA

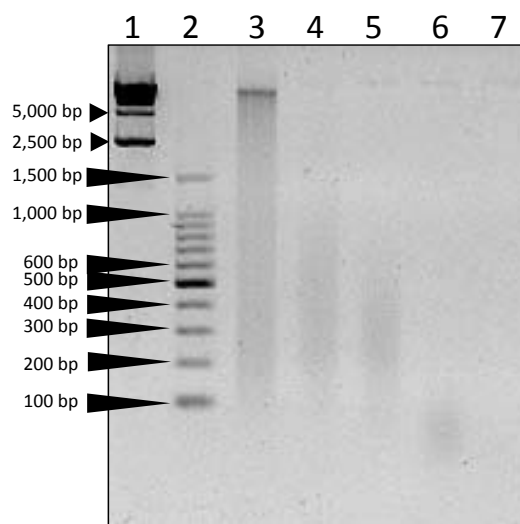


Fig.1 DNA degradation by heating at 95°C

Heated genomic DNAs (50 ng) were applied to 2% agarose gel electrophoresis. Lanes 1 and 2, DNA marker; lane 3, intact genomic DNA; lane 4, 5 min; lane 5, 10 min; lane 6, 30 min; lane 7, 60 min.

Table 5. Effect of the heating process

Sample	Condition	Cq values (duplicate test)		
		SSIIb	SSIIb-2	18S rDNA
5 ng genomic DNA	none	30.42/30.54	30.22/30.08	16.92/16.94
	95°C 5 min	33.18/33.19	32.05/31.65	18.05/17.96
	95°C 10 min	36.92/36.52	34.41/34.48	21.06/21.04
	95°C 30 min	- ^{a)} /-	40.16/39.02	27.93/27.79
	95°C 60 min	-/-	-/41.18	29.28/29.33
NTC ^{b)}		-/-	-/-	-/-

a) Not detected

b) No template control

抽出法と、SSIIb-2 検出法を用いたリアルタイムPCR による様々なコーンフレーク製品のとうもろこしDNA の検出試験の結果を Table 4 に示した。SSIIb-2 検出試験では Genomic-tip 抽出法では 9 製品中 5 製品で、GM quicker 抽出法では 4 製品中 3 製品で陽性と判定された。C 9 製品だけは SSIIb-2 検出試験でも陰性であった。SSIIb-2 検出法は SSIIb 検出法よりもコーンフレーク製品からとうもろこしDNA を検出するのに有用であったが、得られる Cq 値は 37~43 とリアルタイムPCR を用いた検出限界付近であった。このことはコーンフレーク中に含まれているとうもろこしゲノムDNA の大部分は 67 bp よりさらに短く断片化されており、プライマー 2 種類とプローブ 1 種類を用いて検出する TaqMan chemistry の原理に基づくリアルタイムPCR ではDNA の検出が困難なことを示唆している。また、製品によってはとうもろこしDNA を全く検出できなかったことから、現状様々なコーンフレーク製品に適用した再現性の高い検出法を開発することは難しいと考えられた。

3-4. 試験室間共同試験

上記で検討してきたDNA抽出法で得られたDNAを鋳型にリアルタイムPCR法の試験室間共同試験を行い、方

法の再現性並びに頑健性を検証した。外部機関AとBによる結果を Table 6 に示した。外部機関Aでは全ての製品でPCR阻害は見られず18S rDNA検出試験では全て陽性と判定されたが、SSIIb検出試験とSSIIb-2 検出試験ともにSSIIbは全て陰性と判定された。また、外部機関Bでも同様に全ての製品でPCR阻害は見られず、18S rDNA検出試験は全て陽性と判定された。SSIIbに関しては、検出されるウェルも見られたが、DNAの抽出法や検出法に関わらず安定して検出されず、検出試験において全て陰性と判定された。外部機関共同試験の結果より、SSIIbおよびSSIIb-2 検出法の頑健性は低く、様々なコーンフレーク製品から1コピーのとうもろこし由来の遺伝子を再現性良く検出することは困難であると考えられた。一方で、極微量のSSIIbが検出されるコーンフレーク製品もあったが、そのような検出のパラッキの原因の一つに、加工食品が製品によって原材料の種類や使用される部位、加工度が異なり、不均一であることが挙げられる。例えば、とうもろこし穀粒中では胚乳に比べ胚芽部位にDNAが多いため、加工前段階で胚芽部位を含む原材料かどうかによっても重量あたりのDNA存在量が異なる⁶⁾。一般社団法人日本コーングリッツ協会によると、コーングリッツなどは精選したとうもろこしの

Table 6. Inter-laboratory study on cornflakes commodities

Lab	DNA extraction method	Sample	Cq values (duplicate test)							
			SSIIb		SSIIb-2		18S rDNA		IPC	
			Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2
A	Genomic-tip 100/G	C 2	- ^{a)} /-	-/-	-/-	-/-	38.06/37.85	38.91/37.85	34.00/34.48	33.87/34.93
		C 5	-/-	-/-	-/-	-/-	34.20/34.79	35.27/35.26	34.85/33.73	35.27/33.97
		C 7	-/-	-/-	-/-	-/-	24.94/24.98	24.92/24.93	34.16/34.20	34.39/34.36
	GM quicker 4	C 2	-/-	-/-	-/-	-/-	40.54/39.98	39.38/39.14	34.21/34.23	34.01/34.93
		C 5	-/-	-/-	-/-	-/-	35.83/36.39	36.78/35.26	34.42/34.37	33.32/33.93
		C 7	-/-	-/-	-/-	-/-	26.50/26.58	24.45/24.44	33.86/33.94	34.26/34.07
		NTC ^{b)}	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	34.36/34.79	-
	50 ng genomic DNAs	24.96/25.01	-	25.13/25.39	-	14.40/14.38	-	34.40/34.50	-	
B	Genomic-tip 100/G	C 2	-/41.78	-/-	-/-	-/-	28.97/28.97	29.34/29.24	33.50/34.11	34.38/34.20
		C 5	-/-	-/-	42.16/-	-/-	30.02/30.06	29.66/29.88	34.04/33.94	34.24/33.96
		C 7	-/-	-/-	-/-	-/-	22.98/22.91	22.14/22.07	33.77/33.70	33.83/33.62
	GM quicker 4	C 2	-/-	-/-	-/-	-/-	27.26/27.63	27.49/27.74	33.46/34.15	33.76/33.36
		C 5	-/-	-/-	-/-	-/-	28.45/28.83	29.13/28.84	33.90/33.78	33.23/33.28
		C 7	-/-	-/-	-/42.10	-/-	21.37/21.44	20.18/19.96	34.14/35.28	34.21/33.17
		NTC ^{b)}	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	33.75/33.81	-
	50 ng genomic DNAs	32.90/33.17	-	32.35/32.32	-	19.53/19.79	-	34.53/33.65	-	

a) Not detected

b) No template control

皮と胚芽は除かれて挽砕・篩別された製品とされるが、コーンミールの場合は、そのまま挽砕・篩別されるとされる製品とされ、挽き方によっては胚芽を含むということになる¹⁵⁾。また、製品によっては加工度が低い場合にDNAは断片化されず、多くの検出可能な標的配列が残存する可能性がある。コーンフレークはコーンミールを加工したもので、とうもろこし組織の不均一性は高く、また加工によりDNAは断片化されているため、リアルタイムPCRを使用したとうもろこしDNAの安定した検出は困難と予想される。

日本の現行制度では、5%以上のGMとうもろこしの混入がある場合は、「遺伝子組換え」の表示が義務化されている¹⁾。そこで、その5%の閾値を検査することを想定し、抽出とうもろこしゲノムDNA（通常、とうもろこしは二倍体ゲノムを有する）中に重量比で5%のヘテロ接合トランスジェニック配列（1コピー）が挿入されたGMとうもろこしゲノムDNAが存在し、かつ加工工程のDNA断片化の影響は遺伝子の配列に依存せず、リアルタイムPCRの検出感度が内在性遺伝子とトランスジェニック配列とで同等と仮定する。その場合、100%に対する5%の重量比及びゲノムの接合性の違いより、トランスジェニック配列を検出する感度は、理論上ホモ接合の1コピーの内在性遺伝子より40倍高い必要がある。リアルタイムPCRのCq値が1異なるとDNA存在量が2倍異なることを示すことから、40倍の差をCq値に換算すると5～6高くなると考えられる。従って、今回の検討ではコーンフレーク製品によってはSSIIbがCq値37～43付近で検出されることがあったが、その場合でも原材料にGMとうもろこしが5%含まれることを検出する感度は担保されていないと考えられた。また、2017年度に開かれた「遺伝子組換え表示制度に関する検討会」では、現行の表示制度の見直しが行われ、今後の「遺伝子組換えでない」表示が認められる条件を、現行制度の混入率「5%以下」から「不検出」に引き下げの方針で決定された¹⁶⁾。この「不検出」は、リアルタイムPCRによるGM食品検査で「検出限界以下」となる製品において、「遺伝子組換えでない」表示が認められるということを示している。本研究で検討した方法をコーンフレークに適用した場合、例えば原材料の段階で100%のGMとうもろこしが混入していても、SSIIb検出試験の結果と同様に「不検出」とされる可能性が高く、科学的検証の信頼性を損ねる懸念が生じると考えられる。実際には、安全性審査済のGM系統を複数組み合わせた「スタック品種」が増加しており、標的となる遺伝子は複数コピーでゲノム中に挿入されている可能性もあるが、それを踏まえても現状では、組換え遺伝子を安定して検出することは困難と考えられ、様々な種類のコーンフレーク製品

に適用可能な再現性の高い検出法を開発するには至らなかった。従って、コーンフレークを対象としたGMとうもろこしの検査という観点では、原材料の段階で検査されることが望ましい。

一方で、多コピー遺伝子を標的とした18S rDNA検出法では、試験室内および試験室間の試験において、いずれの製品においても陽性となった。この結果は、コーンフレークのような加工度の高い加工食品においても、検出できるDNAが極微量で残存していることを示唆している。しかしながら、18S rDNA検出法は、様々な作物由来のDNAを標的とするため、その特異性は低く、加工食品のDNA試験法には不向きである。各原材料に対して特異性が高く、かつ多コピーの遺伝子を標的とした代替法を開発することができれば、DNAの断片化の進んだ加工食品中の原材料の残存を確かめる定性・定量検査法や、断片化の程度を推測する手法にも今後応用されることが期待される。本研究では、そのような方法の開発には至っていないが、バイオインフォマティクス等の活用によって標的候補を探索することが、その検出技術の開発に有用になるだろう。

4. 結論

市販コーンフレーク製品に含まれるとうもろこしDNAの検出法に関して、製品の洗浄によるDNA抽出・PCR阻害物質の除去や、断片化したDNAを検出するためにリアルタイムPCRを用いて、より短い標的配列用のプライマー対等を検討した。その結果、洗浄によりDNAの精製度は向上し、67 bpの標的配列を検出する方法を用いた場合は、とうもろこしの半数体ゲノムに1コピー含まれる内在性遺伝子検出試験で陽性と判定される製品数は増加した。しかし、試験室間共同試験結果より、様々なコーンフレーク製品から、良好な再現性および頑健性をもってとうもろこしDNAを検出するには至らなかった。従って、現段階ではコーンフレークの場合、5%以下の割合で含まれるGMとうもろこしを検出する方法を開発することは困難で、原材料の段階でGMとうもろこしの混入に関する検査が行われることが望ましいと考えられた。

5. 謝辞

本研究は、平成29年度消費者庁支出委任費によって実施した。

引用文献

- 1) 消費者庁、食品表示基準Q&Aについて（平成27年3月30日消費表第140号）別添 遺伝子組換え食品に関する事項。

- 2) Ohmori K, Tsuchiya H, Watanabe T, Akiyama H, Maitani T, Yamada T, Hirayama K, Satoh S.: DNA extraction method using a silica-base resin type kit for the detection of genetically modified papaya. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2008; 49: 63-69.
- 3) Ogasawara T, Arakawa F, Watanabe T, Akiyama H, Hino A, Maitani T, Goda Y, Ozeki Y.: Genomic DNA fragmentation of genetically modified corn during food processing. *Jpn J Food Chem*. 2004; 11: 137-144.
- 4) Terry CF, Harris N, Parkes HC.: Detection of genetically modified crops and their derivatives: critical steps in sample preparation and extraction. *J AOAC Int*. 2002; 85: 768-774.
- 5) 消費者庁, 食品表示基準について (平成28年11月17日付け消食表第706号) (別添) 安全性審査済みの組換え DNA 技術応用食品の検査方法.
- 6) Yoshimura T, Kuribara H, Matsuoka T, Kodama T, Iida M, Watanabe T, Akiyama H, Maitani T, Furui S, Hino A.: Applicability of the quantification of genetically modified organisms to foods processed from maize and soy. *J Agric Food Chem*. 2005; 53: 2052-2059.
- 7) Noguchi A, Akiyama H, Nakamura N, Sakata K, Minegishi Y, Mano J, Takabatake R, Futo S, Kitta K, Teshima R, Kondo K, Nishimaki-Mogami T.: A novel trait-specific real-time PCR method enables quantification of genetically modified (GM) maize content in ground grain samples containing stacked GM maize. *Eur Food Res Technol*. 2015; 240: 412-422.
- 8) Harn C, Knight M, Ramakrishnan A, Guan H, Keeling PL, Wasserman BP.: Isolation and characterization of the *zSSIa* and *zSSIb* starch synthase cDNA clones from maize endosperm. *Plant Mol Biol*. 1998; 37: 639-649.
- 9) Mano J, Nishitsuji Y, Kikuchi Y, Fukudome SI, Hayashida T, Kawakami H, Kurimoto Y, Noguchi A, Kondo K, Teshima R, Takabatake R, Kitta K.: Quantification of DNA fragmentation in processed foods using real-time PCR. *Food Chem*. 2017; 226: 149-155.
- 10) Mano J, Yanaka Y, Ikezu Y, Onishi M, Futo S, Minegishi Y, Ninomiya K, Yotsuyanagi Y, Spiegelhalter F, Akiyama H, Teshima R, Hino A, Naito S, Koiwa T, Takabatake R, Furui S, Kitta K.: Practicable group testing method to evaluate weight/weight GMO content in maize grains. *J Agric Food Chem*. 2011; 59: 6856-6863.
- 11) Matsuoka T, Kuribara H, Akiyama H, Miura H, Goda Y, Kusakabe Y, Isshiki K, Toyoda M, Hino A.: A multiplex PCR method of detecting recombinant DNAs from five lines of genetically modified maize. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2000; 42: 24-32.
- 12) Ateş Sönmezoğlu Ö, Keskin H.: Determination of genetically modified corn and soy in processed food products. *J App Biol Biotech*. 2015; 3: 032-037.
- 13) Asıcıoğlu M, Yalçınkaya B, Akgoz M.: Measurement of genetically modified (GM) genes in different corn products. *J Chem Metrol*. 2017; 11: 55-60.
- 14) Chiter A, Forbes JM, Blair GE.: DNA stability in plant tissues: implications for the possible transfer of genes from genetically modified food. *FEBS Lett*. 2000; 481: 164-168.
- 15) 一般社団法人日本コーングリッツ協会, コーンドライミリングの製品基準 (平成27年1月14日改定).
- 16) 消費者庁, 遺伝子組換え表示制度に関する検討会報告書 (平成30年3月28日).

国立医薬品食品衛生研究所 殿町新庁舎における室内空気質について

酒井信夫, 田原麻衣子, 高木規峰野, 吉野由美子, 遠山友紀, 五十嵐良明

Indoor air quality of new office building of National Institute of Health Sciences in Kawasaki INnovation Gateway at SKYFRONT (KING SKYFRONT)

Shinobu Sakai[#], Maiko Tahara, Mihono Takagi, Yumiko Yoshino, Yuki Toyama and Yoshiaki Ikarashi

Herein, we investigated the indoor air quality of new office building of National Institute of Health Sciences in Kawasaki INnovation Gateway at SKYFRONT (KING SKYFRONT). The concentration of total volatile organic compounds in the building during interior/exterior finishing was as high as 8518.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (equivalent to that of toluene). However, the building's air quality significantly improved after July 2017 when the air conditioning and ventilation system of the entire building was in operation. In April 2018, the air quality of the building was the same as that of the former Yoga office building. Furthermore, we identified the main volatile organic compounds at each sampling point, which included toluene, 2-ethyl-1-hexanol, and ethyl acetate in the former Yoga office building, while toluene, TXIBTM, and 1,4-dichlorobenzene were found in the new office. It is known that the indoor environmental contamination via chemical substances would be one of the main factor causing the sick building syndrome. Since the health risk assessment for indoor volatile organic compounds in newly constructed buildings is important, it is necessary to conduct the continuous investigation.

Keyword: indoor air quality, volatile organic compounds, total volatile organic compounds

はじめに

建築物の高気密・高断熱化, 越境汚染を含むPM2.5等の微小粒子状物質の流入, ライフスタイルの多様化は, 化学物質による空気汚染を引き起こし, シックハウス症候群 (Sick Building Syndrome) やいわゆる化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity / Idiopathic Environmental Intolerance) 等の新たな健康被害を顕在化している. 特に, 室内空気汚染は, 滞在時間の長い小児, 妊婦, 高齢者への潜在的悪影響が強く懸念されることから, シックハウス対策研究の重点化が謳われた¹⁾.

室内空気汚染による健康被害の発生防止を目的に, ホルムアルデヒド等の13化学物質の室内濃度指針値と総揮発性有機化合物 (Total Volatile Organic Compounds; TVOC) の暫定目標値が厚生労働省によって設定され

(表1), 改正建築基準法により当該化学物質が使用される建材, 換気設備の規制がされた^{2,3)}. これによって当該化学物質の対策は進んだが, 現在は代替化学物質等による室内空気汚染が報告されるようになってきている. 室内濃度指針値の適用範囲については, 「保健及び公衆衛生上の見地から, その空間がどこであろうと, 汚染物質へのヒト曝露を低減する必要がある, 生産的な生活に必須な特殊な発生源がない限り, 住居 (戸建, 集合住宅), オフィスビル (事務所, 販売店など), 病院・医療機関, 学校・教育機関, 幼稚園・保育園, 養護施設, 高齢者ケア施設, 宿泊・保養施設, 体育施設, 図書館, 飲食店, 劇場・映画館, 公衆浴場, 役所, 地下街, 車両などあらゆる室内空間に適用されるべきである」とされており, 一般居住住宅のみを対象としたものではない⁴⁾. 一般的に, シックハウス症候群は新築建築物における発症例が多い. これは, 新築建築物の内外装施工等で使用される揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds; VOC, 沸点が50~100℃から240~260℃の範囲にある化学物質)⁵⁾が高濃度に室内空気を汚染し, 健康障害を引き起こすためと考えられている^{6,8)}.

[#]To whom correspondence should be addressed; Shinobu Sakai; Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, 210-9501 Japan; Tel/Fax: +81-44-270-6547; E-mail: s-sakai@nihs.go.jp

表1 室内濃度指針値（厚生労働省）

揮発性有機化合物	室内濃度指針値*	毒性指標	設定日
ホルムアルデヒド	100 µg/m ³ (0.08 ppm)	ヒト吸入曝露における鼻咽頭粘膜への刺激	1997. 6. 13
アセトアルデヒド	48 µg/m ³ (0.03 ppm)	ラットの経気道曝露における鼻腔嗅覚上皮への影響	2002. 1. 22
トルエン	260 µg/m ³ (0.07 ppm)	ヒト吸入曝露における神経行動機能及び生殖発生への影響	2000. 6. 26
キシレン	870 µg/m ³ (0.20 ppm)	妊娠ラット吸入曝露における出生児の中樞神経系発達への影響	2000. 6. 26
エチルベンゼン	3,800 µg/m ³ (0.88 ppm)	マウス及びラット吸入曝露における肝臓及び腎臓への影響	2000. 12. 15
スチレン	220 µg/m ³ (0.05 ppm)	ラット吸入曝露における脳や肝臓への影響	2000. 12. 15
パラジクロロベンゼン	240 µg/m ³ (0.04 ppm)	ビーグル犬経口曝露における肝臓及び腎臓等への影響	2000. 6. 26
テトラデカン	330 µg/m ³ (0.04 ppm)	C8-C16混合物のラット経口曝露における肝臓への影響	2001. 7. 5
クロルピリホス	1 µg/m ³ (0.07 ppb) 小児の場合 0.1 µg/m ³ (0.007 ppb)	母ラット経口曝露における新生児の神経発達への影響及び新生児脳への形態学的影響	2000. 12. 15
フェノブカルブ	33 µg/m ³ (3.8 ppb)	ラットの経口曝露におけるコリンエステラーゼ活性などへの影響	2002. 1. 22
ダイアジノン	0.29 µg/m ³ (0.02 ppb)	ラット吸入曝露における血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性への影響	2001. 7. 5
フタル酸ジ-n-ブチル	220 µg/m ³ (0.02 ppm)	母ラット経口曝露における新生児の生殖器の構造異常等の影響	2000. 12. 15
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	120 µg/m ³ (7.6 ppb)	ラット経口曝露における精巣への病理組織学的影響	2001. 7. 5
総揮発性有機化合物	400 µg/m ³ (暫定目標値)	国内家屋の室内揮発性有機化合物実態調査の結果から、合理的に達成可能な限り低い範囲で決定した値	2000. 12. 15

*両単位の換算は、25℃の場合による。

国立医薬品食品衛生研究所は、2017年度に東京都世田谷区用の賀旧庁舎から神奈川県川崎市の殿町新庁舎への移転を完遂した。本稿では、殿町新庁舎における試験研究業務の作業環境データを集積することを主たる目的として室内空気質をTVOC濃度として調査し、用賀旧庁舎における室内空気質と比較した。更に、各調査対象地点における主要なVOCを同定し、室内空気環境汚染の状況を明らかにしたので報告する。

1. 調査方法

1.1 調査対象地点及び調査期間

国立医薬品食品衛生研究所 殿町新庁舎（神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目）は、室内3か所〔管理・研究棟3階 生活衛生化学部 微量揮発性有機化合物分析室（E-17室、陽圧制御特別仕様実験室）、生活衛生化学部 実験室1（F-18室、一般実験室）、生活衛生化学部 事務室（G-18室、居室）〕、屋外1か所〔下河原公園（神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目）もしくは管理・研究棟東側芝生スペース〕、用賀旧庁舎（東京都世田谷区上用賀1丁目）は室内1か所（3号館1階 生活衛生化学部第一室）、屋外1か所（3号館北側駐車場）において空気のサンプリングを行った。調査期間は、国立医薬品食品衛生研究所の移転期間中とし、用賀旧庁舎におけるサンプリングを2017年1月～12月、殿町新庁舎におけるサンプリングを2017年2月～2018年4月とした。

1.2 調査対象化合物

室内濃度指針値が設定されているVOC 6化合物（Toluene, Xylene, Ethylbenzene, Styrene, 1,4-Dichlorobenzene及びn-Tetradecane）について定量した。また、TVOCについては、シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会が示す「総揮発性有機化合物の空気質指針策定の考え方について」⁴⁾に基づき、n-Hexaneからn-Hexadecaneまでの範囲で検出されたVOCのピーク面積の総和をToluene換算値として定量した。

1.3 空気のサンプリング方法

調査にあたっては「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会 室内空气中化学物質の測定マニュアル」⁹⁾に準じ、室内及び屋外の空気をアクティブサンプリング法により捕集した。空気の捕集には、Tenax TA単層充填の捕集管（Markes社製SafeLokTM仕様ステンレス製捕集管）を使用した。なお、捕集管はTC-20コンディショナー（Markes社製）に装着し、ヘリウムを約50 mL/minで通気しながら100℃で1時間、300℃で2時間加熱してドライパージ（清浄化）したものを用いた。空気の捕集はGSP-400FT（ガステック社製）を用いて50 mL/minの流速で58分間（2.9 L）、床上（地上）1.2～1.5 mの空気を1検体捕集した。殿町新庁舎におけるサンプリングの様子を図1に示す。空気サンプリング時間帯は

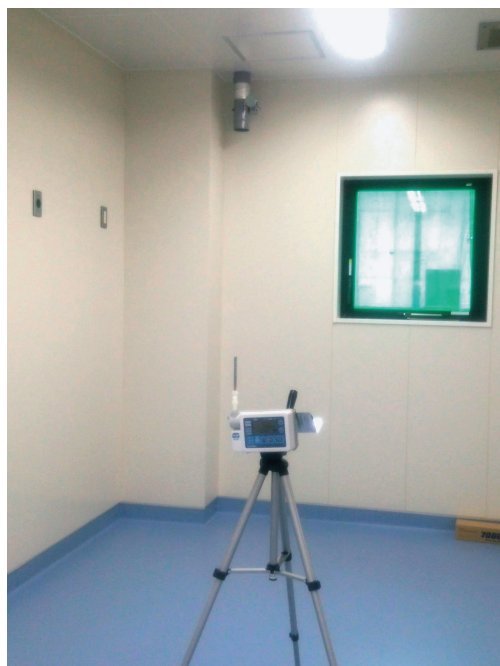


図1 殿町新庁舎における空気サンプリングの様子（2017年5月19日）

左：管理・研究棟3階 生活衛生化学部 微量揮発性有機化合物分析室（E-17 陽圧制御特別仕様）
右：下河原公園（神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目24）

規定しなかった。なお、2017年9月の用賀旧庁舎屋外のサンプリングについては、測定中の気象条件が変化したため欠測扱いとした。

1.4 分析方法

捕集管にサンプリングしたVOCはTD-20及びGCMS-QP2010 Ultra（島津製作所）を使用した加熱脱離-GC/MSにより測定した。主要な測定条件を以下に記した。室内濃度指針値が設定されているVOC 6化合物（Toluene, Xylene, Ethylbenzene, Styrene, 1,4-Dichlorobenzene及びn-Tetradecane）に関してはScanおよびSIMモードを高速にスイッチするFASST（Fast Automated Scan/SIM Mode）モードで測定し、Toluene- d_8 を用いた内部標準法によって定量した。Scanモードで測定したTVOC構成成分のピーク面積値上位10化合物については、GC/MS（GCMSsolution）内ライブラリーのシミュラリティ検索 [NIST11.libおよびFFNSC 1.2.lib] を用いて同定した。

[加熱脱離]

Desorption: 280°C, 8 min, 50 mL He/min

Cold trap: -20°C

Trap desorption: 280°C, 5 min

Line and valve temperature: 250°C

[GC]

Column: Rtx-1 (0.32 mm i.d. x 60 m, 1 µm)

Carrier gas: He, 40 cm/sec

Split ratio: 1 : 20

Oven temperature: 40°C - (5°C /min) - 250°C (3 min)

[MS]

Interface temperature: 250°C

Ion source temperature: 200°C

Scan range: 35-450 m/z

Scan rate: 10 Hz

1.5 解析方法

定量結果の解析はPrism 6（GraphPad Software, San Diego, CA）を用いた。定量下限値未満（ $< LOQ = 0.17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）の数値については0としてデータを集計した。

結果と考察

1. TVOC

TVOCは室内空気汚染化学物質の総量を表す数値として暫定目標値（≠基準値）が $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と示されてい

る（厚生労働省）⁴⁾。この数値は、国内家屋の室内VOC実態調査の結果から、ある仮定に基づいて、合理的に達成可能な限り低い範囲で決定した値であり、室内空気質の状態の目安として利用されることを期待したものであり、毒性学的知見から決定したものではないことから、個別のVOC指針値とは独立に扱われなければならない。

殿町新庁舎は、2017年3月時点、内外装工事中であったが、庁舎内の入館制限が一部解除されたことから、E-17室において同月より測定を試みた。E-17室のTVOC濃度は、2017年3月の測定においてToluene換算値で $8,518.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と非常に高く、2017年6月までは暫定目標値を超過する値で推移したが、2017年7月に殿町新庁舎の全館空調・換気システムが稼働して以降のTVOC濃度は著しく減衰した（表2）。2018年4月の時点では、用賀旧庁舎の室内空気質と同等のレベルで推移している。また、陽圧制御特別仕様のE-17室と比較して、一般実験室のF-18室及び居室のG-18室のTVOC濃度は高い傾向にある。これは、換気システム、内装材の違い以外に、一般実験室で使用する試薬類や器具類、居室においては床材やOA什器、人的要因等による影響と考えられる。室内空気汚染化学物質濃度はその発生量と排出量で決まり、恒常的な曝露を回避するためには、換気量の確保等の効率的な排出対策を講じる必要がある。

2. 室内濃度指針値が設定されているVOC 6化合物

室内濃度指針値が設定されているVOC 6化合物の濃度を表2に示す。前述したTVOC濃度と同様に、2017年3月から6月までは室内濃度指針値を一部超過する値で推移したが、全館空調・換気システムの稼働後は著しく減衰した。Toluene, Xylene, 及びEthylbenzeneは内装材等の施工用接着剤、塗料等が主たる発生源と考えられる。これら新築建築物の内装材由来VOCの放散は一過性のものと推察されるが、構造躯体の高温化等の環境変化によって一時的に放散量が増加する可能性も考えられるため、室内空気質管理の効果を高めるために継続的なモニタリング調査が必要である。

3. 各調査対象地点において検出された主要なVOC

Scanモードで測定したTVOC構成成分のピーク面積値上位10化合物について、保持指標およびフラグメントイオンの強度比を用いたGC/MS内ライブラリーのシミュラリティ検索により化合物を同定した（類似度90以上）。殿町新庁舎の室内においては、室内濃度指針値の新規設定が検討されているTXIBTM (2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate), TexanolTM (2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate), 2-Ethyl-1-hexanolが高頻度に検出された（表3）。上記の3化合物は、国

表2 用賀旧庁舎および殿町新庁舎における

TVOC: 室内濃度指針値 (暫定目標値) = 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (単位: $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

	用賀		殿町			
	屋外	屋外	室内 [E-17]	室内 [F-18]	室内 [G-18]	屋外
2017年1月	63.5					
2017年2月	63.3	27.6				76.3
2017年3月	45.8	10.4	8518.5			25.6
2017年4月	86.1	24.2	6695.3			82.1
2017年5月	65.7	19.8	6660.8			76.5
2017年6月	79.3	31.4	4095.4			67.0
2017年7月	38.2	14.5	103.2			24.8
2017年8月	57.0	10.5	139.3	172.3	271.9	29.3
2017年9月	30.7	欠測	26.0	47.1	68.2	8.6
2017年10月	26.5	14.6	70.2	60.5	116.4	27.5
2017年11月	65.4	61.6	78.9	123.6	278.9	39.0
2017年12月	163.4	60.8	131.3	174.7	328.8	116.0
2018年1月			86.1	89.6	182.6	52.2
2018年2月			50.0	92.9	176.8	36.7
2018年3月			72.7	127.9	167.2	71.0
2018年4月			100.4	104.3	164.7	63.5

室内濃度指針値 (暫定目標値) を超過したものを赤字で示した

Toluene: 室内濃度指針値 = 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (単位: $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

	用賀		殿町			
	屋外	屋外	室内 [E-17]	室内 [F-18]	室内 [G-18]	屋外
2017年1月	7.0					
2017年2月	9.4	1.6				31.0
2017年3月	5.5	1.8	405.2			5.5
2017年4月	6.9	2.4	385.9			4.1
2017年5月	11.4	3.7	406.0			6.7
2017年6月	10.3	3.7	708.0			8.3
2017年7月	9.1	5.3	2.4			3.5
2017年8月	10.6	2.5	4.5	5.6	5.2	3.3
2017年9月	7.0	欠測	2.4	2.5	2.4	1.7
2017年10月	5.6	2.8	13.1	7.8	10.2	6.4
2017年11月	21.2	10.9	15.6	16.7	32.6	12.1
2017年12月	26.0	12.0	16.9	19.2	24.0	15.9
2018年1月			8.7	5.7	7.1	8.3
2018年2月			9.4	11.2	12.4	8.7
2018年3月			8.1	8.2	11.1	8.0
2018年4月			4.6	3.3	3.7	2.3

室内濃度指針値を超過したものを赤字で示した

Xylene: 室内濃度指針値 = 870 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ *

	用賀	
	屋外	屋外
2017年1月	2.4	
2017年2月	2.5	1.0
2017年3月	1.5	0.0
2017年4月	2.5	0.9
2017年5月	1.9	0.5
2017年6月	5.6	0.4
2017年7月	0.7	0.5
2017年8月	1.6	0.2
2017年9月	0.8	欠測
2017年10月	0.9	0.0
2017年11月	1.5	2.8
2017年12月	2.7	1.4
2018年1月		
2018年2月		
2018年3月		
2018年4月		

*: 第21回シックハウス (室内空気汚染) 室内濃度指針値の改定案 (200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
室内濃度指針値および室内濃度指針値改定Styrene: 室内濃度指針値 = 220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (単位: $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

	用賀		殿町			
	屋外	屋外	室内 [E-17]	室内 [F-18]	室内 [G-18]	屋外
2017年1月	0.8					
2017年2月	1.2	0.6				0.5
2017年3月	1.1	0.0	99.9			0.0
2017年4月	1.3	0.0	84.5			0.8
2017年5月	1.1	0.0	60.3			0.9
2017年6月	1.0	0.0	13.9			0.7
2017年7月	0.7	0.0	0.0			0.0
2017年8月	0.5	0.0	1.0	1.3	2.2	0.0
2017年9月	0.0	欠測	0.0	0.0	0.0	0.0
2017年10月	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2017年11月	0.7	0.0	0.0	0.6	0.8	0.0
2017年12月	0.8	0.0	0.5	0.6	0.9	0.0
2018年1月			0.0	0.6	0.9	0.0
2018年2月			0.0	0.0	0.8	0.0
2018年3月			0.0	1.6	1.4	0.0
2018年4月			0.7	0.6	1.1	0.0

1,4-Dichlorobenzene: 室内濃度指針値

	用賀	
	屋外	屋外
2017年1月	1.6	
2017年2月	1.4	0.4
2017年3月	1.1	0.3
2017年4月	3.4	1.2
2017年5月	4.0	1.0
2017年6月	2.1	0.9
2017年7月	1.1	0.7
2017年8月	2.0	0.6
2017年9月	1.0	欠測
2017年10月	0.9	0.8
2017年11月	1.5	1.4
2017年12月	3.1	1.3
2018年1月		
2018年2月		
2018年3月		
2018年4月		

室内濃度指針値を超過したものを赤字で示

室内濃度指針値が設定されたVOCの濃度

(単位：μg/m³)

殿町			
室内 [E-17]	室内 [F-18]	室内 [G-18]	屋外
			1.9
			1.1
204.3			5.2
376.6			3.6
240.9			2.3
303.3			1.7
2.7			2.6
4.9	7.5	10.3	0.4
0.5	2.5	2.5	0.6
4.6	2.4	3.9	1.8
2.4	3.2	4.6	24.7
5.5	6.4	7.3	1.6
3.2	2.1	3.1	0.7
0.9	2.1	2.8	4.6
7.6	7.5	7.4	0.9
3.7	5.2	5.9	0.9

問題に関する検討会（平成29年4月19日）において、
 が示されている
 案を超過したものを赤字で示した

= 240 μg/m³

(単位：μg/m³)

殿町			
室内 [E-17]	室内 [F-18]	室内 [G-18]	屋外
			1.0
			0.7
253.0			0.7
177.1			0.8
255.4			1.1
108.5			2.8
4.3			1.0
7.1	18.4	43.7	1.1
2.0	7.0	14.3	0.8
1.7	4.0	14.7	1.5
3.4	16.1	64.2	2.1
4.1	11.0	53.9	0.9
3.0	7.0	29.4	0.8
2.1	6.3	17.0	0.6
2.4	8.8	11.2	1.0
2.9	7.3	17.2	1.0

した

Ethylbenzene：室内濃度指針値 = 3,800 μg/m³#

(単位：μg/m³)

	用賀		殿町			
	屋外	屋外	室内 [E-17]	室内 [F-18]	室内 [G-18]	屋外
2017年1月	1.7					
2017年2月	1.8	0.0				3.0
2017年3月	1.2	0.5	317.5			1.5
2017年4月	1.8	0.8	467.9			4.8
2017年5月	1.9	1.1	392.9			4.2
2017年6月	3.4	1.1	514.6			2.5
2017年7月	1.6	1.2	4.4			2.8
2017年8月	2.0	0.7	6.0	9.1	13.0	2.2
2017年9月	1.6	欠測	1.4	3.9	3.7	1.1
2017年10月	1.2	0.0	11.3	4.8	7.9	2.1
2017年11月	2.4	5.9	3.9	5.4	6.6	3.1
2017年12月	3.9	2.2	4.8	6.0	8.8	4.2
2018年1月			3.8	2.7	3.8	2.9
2018年2月			2.4	2.9	3.5	2.3
2018年3月			3.6	4.1	4.0	4.3
2018年4月			3.0	2.7	3.2	1.3

#；第21回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（平成29年4月19日）において、
 室内濃度指針値の改定案（58 μg/m³）が示されている
 室内濃度指針値および室内濃度指針値改定案を超過したものを赤字で示した

n-Tetradecane：室内濃度指針値 = 330 μg/m³

(単位：μg/m³)

	用賀		殿町			
	屋外	屋外	室内 [E-17]	室内 [F-18]	室内 [G-18]	屋外
2017年1月	0.0					
2017年2月	0.8	0.0				0.0
2017年3月	0.5	0.0	19.2			0.0
2017年4月	0.7	0.0	22.9			0.0
2017年5月	0.6	0.0	28.9			0.7
2017年6月	0.6	0.0	12.0			0.6
2017年7月	0.0	0.0	0.9			0.0
2017年8月	0.0	0.0	1.8	2.3	3.8	0.0
2017年9月	0.0	欠測	0.9	1.5	1.7	0.0
2017年10月	0.0	0.0	0.0	0.5	0.6	0.0
2017年11月	0.0	0.0	0.0	0.7	1.0	0.0
2017年12月	0.9	0.0	0.8	1.0	1.9	0.0
2018年1月			0.4	0.7	1.2	0.0
2018年2月			0.0	0.7	1.0	0.0
2018年3月			0.0	0.7	0.8	0.0
2018年4月			1.0	1.4	2.0	0.6

表3 殿町新庁舎における

室内 [E] 17	Top10	2017年2月	2017年3月	2017年4月	2017年5月	2017年6月	2017年7月	2017年8月
	1		1,4-Dichlorobenzene	TXIB	2-Butanone, oxime	Toluene	TXIB	TXIB
	2		1,2,4-Trimethylbenzene	Ethylbenzene	TXIB	Ethylbenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene
	3		Toluene	m,p-Xylene	1,4-Dichlorobenzene	m,p-Xylene	Texanol	Ethylbenzene
	4		TXIB	Toluene	Ethylbenzene	TXIB	Ethylbenzene	Texanol
	5		Ethylbenzene	1,4-Dichlorobenzene	Toluene	1,4-Dichlorobenzene	m,p-Xylene	m,p-Xylene
	6		Ethyl acetate	Texanol	m,p-Xylene	Texanol	Phenol	Toluene
	7		3-Ethyltoluene	Methylcyclohexane	2-Butanone, oxime	o-Xylene	Toluene	Phenol
	8		m,p-Xylene	Cyclohexane	Texanol	Ethyl methyl ketone oxime	Texanol	1,2,4-Trimethylbenzene
	9		n-Nonane	1,2,4-Trimethylbenzene	1,2,4-Trimethylbenzene	1,2,4-Trimethylbenzene	1,2,4-Trimethylbenzene	o-Xylene
10		1,3,5-Trimethylbenzene	Ethyl acetate	Ethanol	Ethyl acetate	2-Ethyl-1-hexanol	Methyl methacrylate	
室内 [F] 18	Top10	2017年2月	2017年3月	2017年4月	2017年5月	2017年6月	2017年7月	2017年8月
	1							1,4-Dichlorobenzene
	2							TXIB
	3							Ethylbenzene
	4							m,p-Xylene
	5							Toluene
	6							1,2,4-Trimethylbenzene
	7							2,2,4,4-Tetramethyloctane
	8							o-Xylene
	9							n-Hexane
10							3-Ethyltoluene	
室内 [G] 18	Top10	2017年2月	2017年3月	2017年4月	2017年5月	2017年6月	2017年7月	2017年8月
	1							1,4-Dichlorobenzene
	2							Ethylbenzene
	3							2,2,4,4-Tetramethyloctane
	4							TXIB
	5							m,p-Xylene
	6							2-Ethyl-1-hexanol
	7							o-Xylene
	8							1,2,4-Trimethylbenzene
	9							Toluene
10							1-Butanol	
屋外	Top10	2017年2月	2017年3月	2017年4月	2017年5月	2017年6月	2017年7月	2017年8月
	1	Toluene	Toluene	Cyclohexane	Cyclohexane	Toluene	1,4-Dichlorobenzene	Methyl methacrylate
	2	1-Methylethyl-benzene	Benzoic acid	n-Hexane	n-Hexane	Benzoic acid	Toluene	Toluene
	3	n-Hexane	Ethyl acetate	m,p-Xylene	Benzene	Cyclohexane	Ethylbenzene	Ethylbenzene
	4	Ethylbenzene	Benzaldehyde	Trichloroethylene	Toluene	Benzaldehyde	m,p-Xylene	n-Hexane
	5	Benzaldehyde	Ethylbenzene	Ethylbenzene	Ethylbenzene	n-Hexane	Ethyl acetate	o-Xylene
	6	Benzoic acid	1,4-Dichlorobenzene	Toluene	Benzaldehyde	Ethylbenzene	TXIB	1,4-Dichlorobenzene
	7	m,p-Xylene	m,p-Xylene	Benzoic acid	m,p-Xylene	Benzene	Benzaldehyde	Benzocyclohexane
	8	1,4-Dichlorobenzene	3-Ethyltoluene	Benzene	Benzoic acid	Acetophenone	Benzoic acid	Naphthalene
	9	Methylcyclohexane	1,2,4-Trimethylbenzene	Butylated Hydroxytoluene	Naphthalene	1,4-Dichlorobenzene	Heptane	m,p-Xylene
10	n-Butyl acetate	Benzene	o-Xylene	o-Xylene	n-Heptane	n-Propyl acetate	Benzene	

赤字は室内濃度指針値が設定されているVOC

青字は室内濃度指針値の設定が検討されているVOC

m-Xyleneとp-Xyleneがクロマトグラム上で分離できないため合算値で算出しm,p-Xyleneと表記した

主要な室内空気中VOC

2017年9月	2017年10月	2017年11月	2017年12月	2018年1月	2018年2月	2018年3月	2018年4月
TXIB	Toluene	Ethyl acetate	Toluene	n-Hexane	Toluene	Toluene	Cyclohexane
1,4-Dichlorobenzene	Ethylbenzene	Toluene	TXIB	TXIB	Ethyl acetate	TXIB	n-Hexane
Ethylbenzene	TXIB	TXIB	Ethyl acetate	Toluene	1,4-Dichlorobenzene	o-Xylene	1,4-Dichlorobenzene
Toluene	m,p-Xylene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	TXIB	1,4-Dichlorobenzene	2-Methyl propanoic acid
m,p-Xylene	Ethyl acetate	Ethylbenzene	Trichloroethylene	m,p-Xylene	Benzaldehyde	2-Ethyl-1-haxanol	2-Ethyl-1-haxanol
Propanoic acid	1,4-Dichlorobenzene	m,p-Xylene	Ethylbenzene	Ethylbenzene	Ethylbenzene	n-Hexane	Toluene
2-Ethyl-1-haxanol	1-Methoxy-2-propanol	n-Propyl acetate	o-Xylene	Benzene	Benzene	Ethylbenzene	1-Hexene
Benzaldehyde	o-Xylene	Benzene	m,p-Xylene	Benzaldehyde	m,p-Xylene	Benzaldehyde	Ethylbenzene
Phenol	Benzaldehyde	Benzaldehyde	Benzaldehyde	2-Ethyl-1-haxanol	2-Ethyl-1-haxanol	Methyl methacrylate	Benzene
n-Tetradecane	Methyl Isobutyl Ketone	1,2,3-Trimethylbenzene	2-Ethyl-1-haxanol	Unknown	Benzoic acid	m,p-Xylene	m,p-Xylene
2017年9月	2017年10月	2017年11月	2017年12月	2018年1月	2018年2月	2018年3月	2018年4月
1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene
TXIB	Toluene	Toluene	Toluene	TXIB	Ethyl acetate	2-Ethyl-1-haxanol	2-Ethyl-1-haxanol
Ethylbenzene	n-Hexane	Ethyl acetate	Ethyl acetate	n-Hexane	Toluene	Toluene	2-Methyl propanoic acid
1-Hexanol	TXIB	Ethylbenzene	TXIB	Toluene	2-Ethyl-1-haxanol	TXIB	o-Xylene
m,p-Xylene	Ethylbenzene	TXIB	Ethylbenzene	2-Ethyl-1-haxanol	TXIB	o-Xylene	n-Hexane
Toluene	m,p-Xylene	2,2,4,4-Tetramethyloctane	Trichloroethylene	*Ethylbenzene	Ethylbenzene	n-Hexane	Toluene
2,2,4,4-Tetramethyloctane	2-Propyl-1-pentanol	m,p-Xylene	m,p-Xylene	2,2,4,4-Tetramethyloctane	m,p-Xylene	Ethylbenzene	m,p-Xylene
Unknown	Benzaldehyde	2-Ethyl-1-haxanol	o-Xylene	m,p-Xylene	2,2,4,4-Tetramethyloctane	1,2,4-Trimethylbenzene	Ethylbenzene
Benzaldehyde	2,2,4,4-Tetramethyloctane	Benzene, 1,2,3-trimethyl-	2-Ethyl-1-haxanol	Benzene	Benzene	1-Butanol	2,2,4,4-Tetramethyloctane
1-Butanol	1-Butanol	Heptane	2,2,4,4-Tetramethyloctane	Benzaldehyde	1-Methoxy-2-propanol	2,2,4,4-Tetramethyloctane	Naphthalene
2017年9月	2017年10月	2017年11月	2017年12月	2018年1月	2018年2月	2018年3月	2018年4月
1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene
Hexanal	Toluene	Toluene	Toluene	2,2,4,4-Tetramethyloctane	Toluene	Toluene	2-Ethyl-1-haxanol
2,2,4,4-Tetramethyloctane	Ethylbenzene	2,2,4,4-Tetramethyloctane	2,2,4,4-Tetramethyloctane	Toluene	D-Limonene	2-Ethyl-1-haxanol	Nonanal
Ethylbenzene	n-Hexane	Ethyl acetate	Ethyl acetate	TXIB	Ethyl acetate	Nonanal	2-Methyl propanoic acid
Nonanal	2-Propyl-1-pentanol	Ethylbenzene	Ethylbenzene	Hexanal	2,2,4,4-Tetramethyloctane	TXIB	2,2,4,4-Tetramethyloctane
m,p-Xylene	2,2,4,4-Tetramethyloctane	1-Methoxy-2-propanol	TXIB	2-Ethyl-1-haxanol	2-Ethyl-1-haxanol	o-Xylene	o-Xylene
2-Ethyl-1-haxanol	m,p-Xylene	m,p-Xylene	m,p-Xylene	Ethylbenzene	Ethylbenzene	Hexanal	(+)-2-Bornanone
Toluene	1-Methoxy-2-propanol	Hexanal	2-Ethyl-1-haxanol	Ethyl acetate	TXIB	2,2,4,4-Tetramethyloctane	m,p-Xylene
TXIB	Hexanal	(1S)-(-)-alpha-Pinene	o-Xylene	m,p-Xylene	m,p-Xylene	n-Hexane	Hexanal
Unknown	TXIB	TXIB	2,5-Cyclohexadiene-1,4-dione	Butyl isocyanatoacetate	Nonanal	Ethylbenzene	Toluene
2017年9月	2017年10月	2017年11月	2017年12月	2018年1月	2018年2月	2018年3月	2018年4月
1,4-Dichlorobenzene	Toluene	Toluene	o-Xylene	Toluen	Toluene	n-Hexane	Cyclohexane
Toluene	Cyclohexane	Ethyl acetate	Toluene	Ethyl acetate	Ethyl acetate	Toluene	n-Heptane
Benzaldehyde	Ethyl acetate	Ethylbenzene	Ethyl acetate	Benzene	Benzaldehyde	Methyl methacrylate	n-Hexane
Ethylbenzene	Ethylbenzene	1,4-Dichlorobenzene	Trichloroethylene	Ethylbenzene	Benzene	1,2-Dimethoxyethane	Benzaldehyde
Ethyl acetate	Benzaldehyde	m,p-Xylene	1,4-Dichlorobenzene	Benzaldehyde	Ethylbenzene	methylcyclopentane	Toluene
m,p-Xylene	1,4-Dichlorobenzene	1-Methoxy-2-propanol	Ethylbenzene	1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	Ethylbenzene	1,4-Dichlorobenzene
TXIB	m,p-Xylene	Benzene	Benzaldehyde	m,p-Xylene	Benzoic acid	Benzene	1-Hexene
Unknown	Benzoic acid	1,2,3-Trimethylbenzene	m,p-Xylene	Unknown	m,p-Xylene	Benzaldehyde	Benzene
Unknown	1-Ethyl-2-methylbenzene	Benzaldehyde	Nonane	Methyl Isobutyl Ketone	n-Propyl acetate	o-Xylene	Methylcyclopentane
Unknown	1,2,3-Trimethylbenzene	Trichloroethylene	1,2,3-Trimethylbenzene	Benzoic acid	Unknown	m,p-Xylene	Benzoic acid

表4 用賀旧庁舎における

	Top10	2017年 1 月	2017年 2 月	2017年 3 月	2017年 4 月	2017年 5 月	2017年 6 月
室内	1	n-Hexane	Toluene	Toluene	n-Hexane	Toluene	Toluene
	2	Toluene	n-Hexane	Ethyl acetate	2-Ethyl-1-haxanol	1,4-Dichlorobenzene	Ethyl acetate
	3	Trichloroethylene	2-Ethyl-1-haxanol	2-Ethyl-1-haxanol	Toluene	2-Ethyl-1-haxanol	m,p-Xylene
	4	2-Ethyl-1-haxanol	1,4-Dichlorobenzene	Butyl isocyanatoacetate	1,4-Dichlorobenzene	Ethyl acetate	2-Ethyl-1-haxanol
	5	1,3-Butanediol	m,p-Xylene	1,4-Dichlorobenzene	Nonanal	Benzaldehyde	1,4-Dichlorobenzene
	6	1,4-Dichlorobenzene	Ethylbenzene	3-Ethyltoluene	Benzoic acid	Nonanal	Ethylbenzene
	7	Trichloromethane	3-Ethyltoluene	m,p-Xylene	Benzaldehyde	m,p-Xylene	Benzaldehyde
	8	m,p-Xylene	Octamethyl cyclotetrasiloxane	Octamethyl cyclotetrasiloxane	Dimethylsilanediol	Ethylbenzene	o-Xylene
	9	Nonanal	o-Xylene	Nonanal	m,p-Xylene	Benzoic acid	Nonanal
	10	1,2-Pentanediol	Benzaldehyde	Benzoic acid	Ethylbenzene	Unknown	Benzene
屋外	Top10	2017年 1 月	2017年 2 月	2017年 3 月	2017年 4 月	2017年 5 月	2017年 6 月
	1		Methylcyclohexane	Benzoic acid	Benzoic acid	Benzoic acid	Benzoic acid
	2		Benzoic acid	Toluene	Toluene	Toluene	Toluene
	3		Benzaldehyde	Benzaldehyde	1,4-Dichlorobenzene	Benzaldehyde	Benzaldehyde
	4		Toluene	Ethyl acetate	Ethyl acetate	1,4-Dichlorobenzene	Benzene
	5		Benzene	1,4-Dichlorobenzene	Benzaldehyde	Ethylbenzene	Acetophenone
	6		2,5-Diphenyl-2,5-cyclohexadiene-1,4-dione	3-Ethyltoluene	Acetophenone	Ethyl acetate	1,4-Dichlorobenzene
	7		1-Ethyl-4-methylcyclohexane	Benzene	Phenylglyoxal	m,p-Xylene	Ethyl acetate
	8		1-Ethyl-4-methylcyclohexane	Acetophenone	Ethylbenzene	Acetophenone	Benzoylformic acid
	9		Propylcyclohexane	N-(1H-Tetrazol-5-yl)benzamide	Benzene	3-Ethyltoluene	Ethylbenzene
10		Unknown	o-Xylene	3-Ethyltoluene	Phthalic anhydride	Phenylmaleic anhydride	

赤字は室内濃度指針値が設定されているVOC

青地は室内濃度指針値の設定が検討されているVOC

m-Xyleneとp-Xyleneがクロマトグラム上で分離できないため合算値で算出しm,p-Xyleneと表記した

主要な室内空气中VOC

2017年 7 月	2017年 8 月	2017年 9 月	2017年10月	2017年11月	2017年12月
Toluene	Toluene	Toluene	Toluene	Toluene	Toluene
Ethyl acetate	Ethyl acetate	2-Ethyl-1-haxanol	Ethyl acetate	2-Ethyl-1-haxanol	Ethyl acetate
2-Ethyl-1-haxanol	2-Ethyl-1-haxanol	Ethyl acetate	2-Ethyl-1-haxanol	Ethyl acetate	1,4-Dichlorobenzene
1,4-Dichlorobenzene	1,4-Dichlorobenzene	6-Methyl-1-octene	m,p-Xylene	1,4-Dichlorobenzene	2-Ethyl-1-haxanol
Ethylbenzene	Ethylbenzene	1-Nonanol	1,4-Dichlorobenzene	n-Hexane	Isooctane
m,p-Xylene	m,p-Xylene	1,4-Dichlorobenzene	(R)-(+)-Limonene	Ethylbenzene	Ethylbenzene
(R)-(+)-Limonene	1-Methoxy-2-propanol	Benzaldehyde	Ethylbenzene	m,p-Xylene	1-Methoxy-2-propanol
1-Butanol	Nonanal	Ethylbenzene	Nonanal	1,2,4-Trimethylbenzene	m,p-Xylene
Nonyl chloroformate	Nonyl chloroformate	m,p-Xylene	Benzaldehyde	Cyclohexane	Benzene
Benzaldehyde	n-Heptane	Nonanal	3-Ethyltoluene	3-Ethyltoluene	1,2,4-Trimethylbenzene
2017年 7 月	2017年 8 月	2017年 9 月	2017年10月	2017年11月	2017年12月
Toluene	Toluene	欠測	Ethyl acetate	Toluene	Toluene
Ethyl acetate	Benzaldehyde		Toluene	Ethylbenzene	Ethyl acetate
1,4-Dichlorobenzene	Ethyl acetate		Benzaldehyde	m,p-Xylene	Benzaldehyde
Ethylbenzene	Benzoic acid		1,4-Dichlorobenzene	1,2,4-Trimethylbenzene	1,4-Dichlorobenzene
m,p-Xylene	1,4-Dichlorobenzene		1,2,4-Trimethylbenzene	Methyl methacrylate	Ethylbenzene
Benzaldehyde	Phenol		3-Ethyltoluene	1,4-Dichlorobenzene	Benzene
3-Ethyltoluene	Ethylbenzene		Nonane	3-Ethyltoluene	m,p-Xylene
Trichloroethylene	Unknown		Benzoic acid	n-Hexane	Benzoic acid
1-Ethyl-3-methylbenzene	m,p-Xylene		1-Ethyl-3-methylbenzene	3-Methyl-5-propylnonane	3-Ethyltoluene
1,2,4-Trimethylbenzene	Unknown		Unknown	2,2,11,11-Tetramethyl dodecane	1,2,4-Trimethylbenzene

立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部が継続的に実施している室内空気汚染化学物質全国実態調査においても比較的高濃度、高頻度で検出されている¹⁰⁾。TXIBTMは合成樹脂可塑剤の用途でビニール床材、壁紙等だけでなく、溶剤や成型助剤にも用いられる。2-Ethyl-1-hexanolについては、可塑剤、溶剤、アクリル酸エステル（合成樹脂及び水性塗料・絵具、接着剤等の原料）の中間体としての用途のほかに、Di (2-ethylhexyl) phthalateの加水分解生成物として室内空气中に存在する。一方で、用賀旧庁舎の室内においては、2-Ethyl-1-hexanolが高頻度で検出されたが、TXIBTM及びTexanolTMについては検出されなかった（表4）。これら3化合物は室内濃度指針値の新規設定が検討されており、継続的なモニタリング調査を実施して、詳細な曝露量の評価を行うことが重要である。

おわりに

室内濃度指針値は、「現時点で入手可能な毒性に係る科学的知見から、ヒトがその濃度の空気を一生涯にわたって摂取しても、健康への有害な影響は受けないであろうと判断される値を算出したもの」と定義される¹¹⁾。また、室内濃度指針値は、それ自体が法的な拘束力をもつものではないが、波及効果の大きい規格基準として「建築物における衛生的環境の確保に関する法律（建築物衛生法）」、「住宅の品質確保の促進等に関する法律（住宅品質確保法）」、「学校環境衛生基準」等、室内空気質を確保するための行政施策に幅広く参照されている。室内濃度指針値の適用範囲は、原則として全ての室内空間を対象とするものであることから、本調査結果は、国立医薬品食品衛生研究所殿町新庁舎に勤務する職員の健康影響評価に活用されることが望まれる。

参考文献

- 1) 内閣府ホームページ 第5期科学技術基本計画（平成28年～32年度）、平成28年1月22日閣議決定、URL: <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/5honbun.pdf>
- 2) 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法等について、厚生労働省医薬局長通知 医薬発第0207002号（平成14年2月7日）
- 3) シックハウス対策に係る法令等（平成15年7月1日施行）
 - ・建築基準法第28条の2（居室における化学物質の発散に対する衛生上の措置）
 - ・建築基準法施行令第20条の5（居室において衛生上の支障を生ずるおそれがある物質）
 - ・建築基準法施行令第20条の6（居室を有する建築

物の建築材料についてのクロルピリホスに関する技術的基準）

- ・建築基準法施行令第20条の7（居室を有する建築物の建築材料についてのホルムアルデヒドに関する技術的基準）
 - ・建築基準法施行令第20条の8（居室を有する建築物の換気設備についてのホルムアルデヒドに関する技術的基準）
 - ・建築基準法施行令第20条の9（居室を有する建築物のホルムアルデヒドに関する技術的基準の特例）
 - ・平成14年国土交通省告示第1112号「クロルピリホスを発散するおそれがない建築材料を定める件」
 - ・平成14年国土交通省告示第1113号「第一種ホルムアルデヒド発散建築材料を定める件」
 - ・平成14年国土交通省告示第1114号「第二種ホルムアルデヒド発散建築材料を定める件」
 - ・平成14年国土交通省告示第1115号「第三種ホルムアルデヒド発散建築材料を定める件」
 - ・平成15年国土交通省告示第273号「ホルムアルデヒドの発散による衛生上の支障がないようにするために必要な換気を確保することができる居室の構造方法を定める件」
 - ・平成15年国土交通省告示第274号「ホルムアルデヒドの発散による衛生上の支障がないようにするために必要な換気を確保することができる換気設備の構造方法を定める件」
- 4) 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び総揮発性有機化合物の室内濃度暫定目標値等について、厚生省生活衛生局長通知 生衛発第1852号（平成12年12月22日）
 - 5) World Health Organization. 1989. "Indoor air quality: organic pollutants." Report on a WHO Meeting, Berlin, 23-27 August 1987.
 - 6) A Onuki, I Saito, H Seto, S Uehara, T Suzuki: The annual changes of indoor concentrations of formaldehyde and volatile organic compounds sampled at new houses: Relationship to the guidelines, *Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.*, 2002; 53: 206-210.
 - 7) H Tateno, T Ebana, A Hatakeyama, M Yamamoto, Y Urashima, S Kozuka, N Mukaiharu, K Fujita: Concentrations of chemical substances in room air at newly built house, *Sapporoshi Eiken Nenpou*, 2001; 28: 64-72.
 - 8) Y Morita, T Sakai, Y Nakajima, Y Kawaguchi,

- F Yokozawa, S Nishinakagawa, T Yoshida, N Nagata: VOC levels and their fluctuation in newly constructed hospital, *Japanese Journal of Occupational Medicine and Traumatology*, 2003; 51: 437-441.
- 9) 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法等について, 厚生労働省医薬局長通知 医薬発第828号 (平成13年7月25日)
- 10) 第20回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 (平成28年10月26日), 資料2 平成27年度室内空気環境汚染化学物質調査, <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000141175.pdf>
- 11) 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法について, 厚生省生活衛生局長通知 生衛発第1093号 (平成12年6月30日)

食用と考えられるゲノム編集動植物に関する調査

中島治, 近藤一成

Study on status of development of animals and plants generated for food purposes using genome editing techniques.

Osamu Nakajima[#], Kazunari Kondo

We have studied development of genetically modified animals and plants for food purposes for a while. Genome editing techniques have been used in many fields recently. And many animals and plants have been newly developed for food purposes using genome editing techniques. Foods may be produced from these organisms in a near future. Recent status of development of these organisms was studied. We would like to use our study as basic information when we think about future possible problems in the field of genetically modified foods. Literature searching was performed by surveying three databases (SciFinder, PubMed, Google Scholar) and information was collected. Seventy-three articles and patents published during 2011-2016 regarding animals were found to be relevant to our study. Thirty-three of those published on 2016 regarding plants were found to be relevant to it. The vast majority of these articles and patents were from China. So movements in China should be watched carefully to prevent foods originating from these organisms being mixed into Japanese food supply from overseas.

Myostatin (39 articles and patents), β -lactoglobulin (11), prion (5) and ovomcoid (3) were used frequently as target genes for knock-out experiments in animals. Lactoferrin gene (3) was occasionally incorporated for knock-in experiments in animals. As for animal species, cow (21), pig (19), sheep (14) and goat (12) were used frequently. As for plant species, rice (18) was used frequently.

From a technical point of view, clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/Cas9 system has been used on an increasing number of occasions recently.

When indels are made and then frameshifts are induced at target genes, new peptides can be produced in the generated organisms. However, these peptides were not referred to nor analyzed in these articles at all. We propose that these peptides should be evaluated for their safety before these organisms are used for food purposes.

We would like to continue this research on newly developed animals and plants and contribute to ensuring food safety in Japan.

Keywords: food safety, genetically modified food, genome editing, CRISPR/Cas9 system

[#] To whom correspondence should be addressed:

Osamu Nakajima; Division of Biochemistry, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6600 ext. 2411; Fax: +81-044-270-6611; E-mail: onakajim@nihs.go.jp

1. はじめに

私達は遺伝子組換え食品の素材となる遺伝子組換え動植物の開発状況を調査してきた^{62, 63}。近年にはゲノム編集の技術が登場して、それが様々な分野で広く利用されるようになった。このような状況において、ゲノム編集の技術を利用して食用と考えられる動植物が作られており、それらから将来に食品が生産される可能性がある。本研究ではそのようなゲノム編集動植物の開発状況を調

査した。この調査を今後の遺伝子組換え食品の分野で将来に起きるかもしれない問題を考えるときの基礎資料としたい。

2. 方法

食用と考えられるゲノム編集動物については2011年から2016年、同植物については2016年に報告された論文や特許などを調べた。なお、同植物については2015年以前の調査は他で報告されている⁶⁴⁾。データベースにはSciFinder, PubMed, Google Scholarを利用した。キーワードには下記のA群とB群から1つずつ選んだ物を組み合わせ利用した。

A群：zinc finger nuclease, ZFN, transcription activator-like effector nuclease (TALEN), TAL effector, clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR), Cas9, Cpf1.

B群：pig, cow, chicken, fish, sheep, goat, plant. 該当する論文や特許から、種名、用いた技術、ターゲット遺伝子、要旨、開発国などの情報をまとめた表を作成した。さらに、開発国の内訳、頻繁に使われるターゲット遺伝子などこの表から読み取れる様々な傾向を調べた。

3. 結果と考察

食用と考えられるゲノム編集動物についての論文や特許は73報 (2011-2016年)、同じく植物について33報 (2016年) と多数見出された。このような動植物を食品として利用するときの各国、各地域の規制はまだ最終的に決定されていないが、それらの開発は活発に行なわれていることが明らかになった。

食用と考えられるゲノム編集動物の報告数の推移を図1に示した。ほぼ右肩上がりに増加している傾向があつて、特に2016年の報告数は前年の報告数を大きく上回った。ゲノム編集植物については2016年に報告された物しか調査をしていないが、ゲノム編集動物よりも報告数は

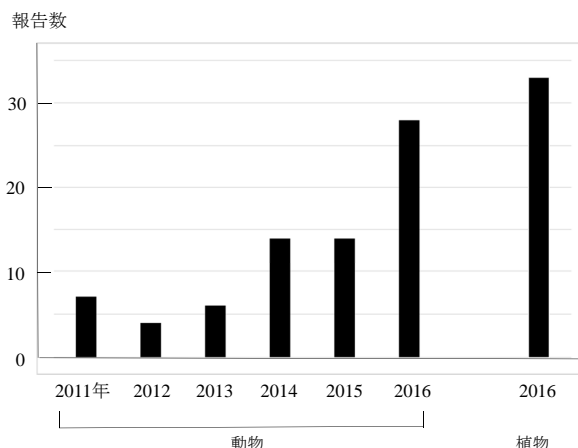


図1 年度別報告数

本研究に該当する論文、特許の報告数を年度別に示した。ゲノム編集動物については2011-2016年、ゲノム編集植物については2016年に発表された物を対象とした。

多かった。

食用と考えられるゲノム編集動植物に関する報告数を国別に集計した結果を表1に示した。中国からの報告が圧倒的に多く、2011年から2016年の間に報告数が大きく増えた。したがって、これらの動植物に由来する食品の海外から日本への混入の防止を考える際には、中国におけるそれらの開発の状況を注意深く観察する必要がある。次いで、米国と日本からの報告が中国に続いた。

食用と考えられるゲノム編集動物の種ごとの内訳を図2に示した。大型動物であるウシは飼育に手間がかかるので、報告は比較的少ないと私達は予想していたが、実際は多くの報告があつた。ニワトリは報告が少なかった。ニワトリの場合は技術的な問題が知られており、そのため報告数が少なかったと推定される。

食用と考えられるゲノム編集植物の種ごとの内訳を図3に示した。イネが圧倒的に多かった。上に述べたように、中国における開発がとても多く、中国で主食となるイネがよく研究されたためであると推定される。

食用と考えられるゲノム編集動植物の作成において類

表1 食用と考えられるゲノム編集動植物の開発国別の報告数

植物については1報の国はその他としてまとめた。

年	動・植物	中国	米国	日本	英国	韓国	イスラエル	アルゼンチン	その他
2011年	動物	4	3						
2012年	動物	4	0						
2013年	動物	5	1						
2014年	動物	11	2		1	1			
2015年	動物	9	2	2	1	1			
2016年	動物	19	2	3	1			1	
2016年	植物	17	8	1		1	2		5
合計		69	18	6	3	3	2	1	5

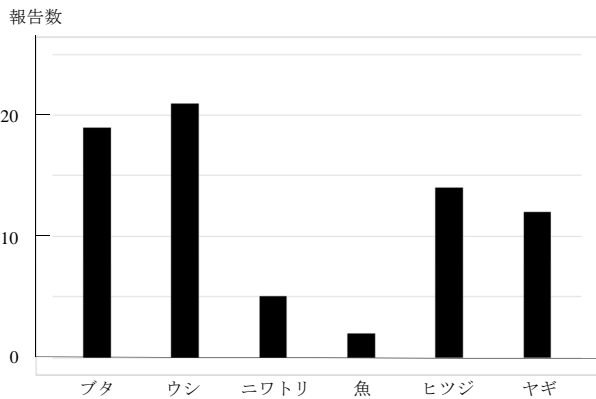


図2 食用と考えられるゲノム編集動物の種別の報告数 (2011-2016年)

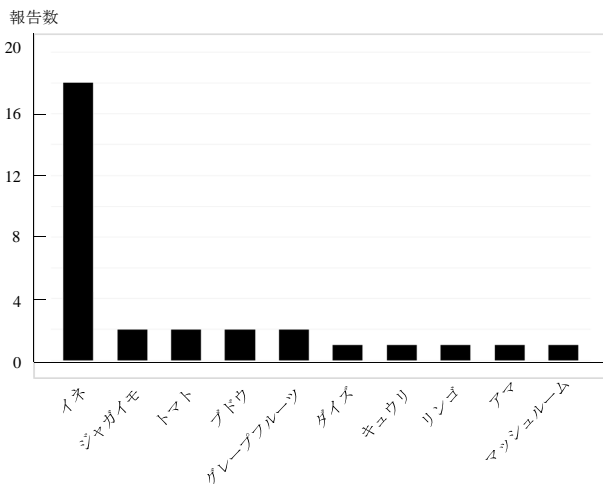


図3 食用と考えられるゲノム編集植物の種別の報告数 (2016年)

なお、マッシュルームは植物ではないが、データベースの検索で引っかかってきたので、図3に含めた。

繁に使われるターゲット遺伝子が存在しており、それらを表2に示した。

数塩基の欠失または挿入 (indel) と長いDNAの導入

の報告数を比較した。食用と考えられるゲノム編集動物については、2016年発表分は表3 (後述) から、2011-2015年発表分は表3と同様な表から情報をまとめた。食用と考えられるゲノム編集植物については表4 (後述) から情報をまとめた。ゲノム編集動物 (2011-2016年) とゲノム編集植物 (2016年) の報告をまとめて調べると、indelの導入は83報、長いDNAの導入は21報であり、indelの導入の報告が圧倒的に多かった。その理由は、内在性遺伝子を微細に改変した動植物は食品として消費者から比較的受け入れやすいとの期待が開発者側にあると思われる。また、indelの誘導は長いDNAを導入するよりも技術的に容易であるためと推定される。

利用されたゲノム編集の手法別に食品用と考えられるゲノム編集動物の報告数の推移を分析した結果を図4に示した。2011年には古くから存在していたジンクフィンガーヌクレアーゼが使われていた。その後、その使用は減少の傾向にあり、TALENの報告が増えて、さらにその後ではCRISPR/Cas9システムの報告が増えた。特に、2015年から2016年にかけてはCRISPR/Cas9システムを使った報告が大きく伸びた。新しく開発された手法は優れており、古い手法が新しい手法で置き換わっていった状況が見て取れる。

最近、使用頻度の高いCRISPR/Cas9システムについてさらに詳しく調べた。CRISPRシステムの中には最も有名な*Streptococcus pyogenes*に由来するSpCas9以外にもそのオルソログやCpf1が知られている。これらについて使用頻度を調べてみると、食用と考えられるゲノム編集動植物の作成にはすべての報告でSpCas9が使われていた。ゲノム編集に関する基礎研究はSpCas9が一番良く行なわれており、今回の結果はそれを反映していると思われる。一方で、食用ではなく研究用と考えられる報告ではCas9のオルソログやCpf1が利用されているケースが少数ながら見受けられた。

今回の調査の中から、2016年に発表された食用と考えられるゲノム編集動物と植物に関する情報をまとめた結

表2 頻繁に使われるターゲット遺伝子

食用と考えられるゲノム編集動物については、2016年発表分は表3から、2011-2015年発表分は表3と同様な表から情報をまとめた。食用と考えられるゲノム編集植物については表4から情報をまとめた。

ターゲット遺伝子	動植物	報告数	研究内容
ミオスタチン	動物	39	ノックアウト. 肉を増やす.
β -ラクトグロブリン	動物	11	ノックアウト. ウシやヤギのミルクの低アレルゲン化.
プリオン	動物	5	ノックアウト. 狂牛病になりづらくする.
オボムコイド	動物	3	ノックアウト. 鶏卵の低アレルゲン化.
ヒトラクトフェリン	動物	3	ノックイン. ヤギのミルクに抗菌活性などの機能を付加.
アセト乳酸合成酵素	植物	4	点突然変異. 除草剤耐性な植物を作る.

表3 食用と考えられるゲノム編集動物 (2016年)

文献 No.	種名	用いた技術	ターゲット遺伝子	要旨	所属
1	ブタ	ZFN	RELA	農学のハプロタイプの正確で効率的な置換を記す。RELA遺伝子は免疫を調節する。ZFNによって胚のRELA座を編集してアフリカ豚コレラへの回復力に関連するイボイノシシのRELAオルソログを持つブタが生きて生まれた。一世代で種間で対立遺伝子を移入する効率のよい能力は今までになかった農業と基礎研究の機会を作る。	[Lilico SG et al.] The Roslin Inst., Univ. of Edinburgh, Edinburgh イギリス
2	ブタ	ZFN	ミオスタチン	私たちは最近ZFNを利用してミオスタチンの機能を喪失させたGEブタを作成した。このGEブタは野生型のブタと同じく正常に成長するが、赤身肉の収量が多く、脂肪の塊が少ない肉を生産する。このGEブタ肉の潜在的な亜慢性的毒性を評価するために、ラットにおいて90日間の摂取の研究を行った。ラットを無作為に5つのグループに分けて、90日間基礎的な食事とそれに野生型ブタとGEブタから調製した低容量と高容量のブタ肉を加えた食事を与えた。動物の行動と臨床的な徴候を観察して、体重と食事の消費を1週間単位で記録した。45、90日目に血液検査を行った。成長速度、食事の消費、血液検査の数値はGEブタ肉と野生型ブタ肉を食べさせたラットのグループの間で有意差がなかった。高容量のGEブタ肉と基礎的な食事を食べさせたグループの間では肝機能のパラメーターと白血球数で差があったが、GEブタ肉を食べさせたグループの結果はすべて正常の範囲内だった。45、90日目にすべてのグループから単離した臓器に障害はなかった。GEブタ肉をラットに食べさせたときに長期間の悪い効果はなかった。	[Xiao GJ et al.] Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 中国
3	ブタ	?	アミノペプチダーゼN	本発明はブタのアミノペプチダーゼN (pAPN) 遺伝子の部位特異的な修飾を持ったブタに関連する。pAPN遺伝子のクローニングとシークエンシング分析、pAPN編集ベクターの構築と活性の分析、ドナーベクターの構築、pAPN遺伝子に部位特異的な修飾を持つST細胞系列の構築、伝染性胃腸炎コロナウイルスの病原性の研究、pAPN遺伝子に部位特異的な修飾を持つトランスジェニック繊維芽細胞の構築、再構築された胚の獲得、pAPN遺伝子の部位特異的な修飾の同定によってこのブタは構築される。本発明はブタのウイルス性の下痢とK88の感染を遺伝的な観点から絶滅させて、ブタの育種における伝染病を制御するための費用を削減して、環境汚染を低減し、抗生物質の乱用を減らして健康的な育種の方法を提供する。また、ヒトのガンや他の関連した病気の病原性の研究と関連する治療のスクリーニングと前臨床的なテストの基礎を提供する。	[Chen J et al.] Anhui Agricultural Univ. 中国
4	ブタ	TALEN	ミオスタチン	ゲノム編集技術と体細胞核移植 (SCNT) を使ってミオスタチンをノックアウトしたブタを作った。Platinum TALENはブタの体細胞において遺伝子を修飾することにおいて効率が高かった。修飾した体細胞をSCNTに使用してミオスタチンをノックアウトしたブタを作った。これらの子ブタは筋肉が2倍になる表現型を示し、体重は増えており、最長筋の塊は野生型の170%になっており、筋肉繊維の数は倍になった。ブタにおけるミオスタチンの喪失は筋肉の塊を増やし、将来ブタ肉の生産を増加させるかもしれない。	[Rao S et al.] Research and Development Center NH Foods Ltd., Tsukuba 日本
5	ブタ	CRISPR/Cas9	ミオスタチン	ミオスタチン (MSTN) は大型の家畜で肉の性質を改善するための重要な遺伝子の候補である。2種類のベクター-MSTN Cas9とドナーDNAはブタPK15細胞系列へエレクトロポレーションによって導入された。G418耐性の選抜と蛍光顕微鏡の観察によってNeo-EGFP陽性の細胞を単離した。MSTNのエクソン3において部位特異的で相同的な組換えを検出するために、crossover PCR, long-distance PCR, ウェスタンブロット, サザンブロット, DNAシークエンシングを使った。CRISPR/Cas9発現ベクターの効率的な標的部位はMSTN遺伝子のエクソン3に見出され、複数のスクリーニングによってMSTN遺伝子に変異を持つ細胞系列を得た。本研究はMSTNの機能の研究のための実験材料を提供する。	[Qi S et al.] Key Laboratory of Animal Genetics, Breeding and Reproduction in Plateau Mountainous Region, Ministry of Education, Guiyang 中国
6	ブタ	CRISPR/Cas9	ミオスタチン	CRISPR/Cas9とCre/LoxPによって選択マーカー遺伝子 (SMG) を含まない、機能的にミオスタチン (MSTN) をノックアウトしたクローンブタの作成を報告する。CRISPR/Cas9による相同組換えを利用してブタの初代細胞でMSTNの1つの対立遺伝子をノックアウトした。次に、Creリコンビナーゼを使って82.7%の効率でSMGを削除した。フローサイトメトリーによってSMGとEGFPを含まない細胞を単離して核移植のためのドナーの核として使った。685個の再構築された胚は3頭の代理母に移されて、1頭が2匹の雄の生きの子ブタを出産した。これらのクローンブタでは1つの対立遺伝子でMSTNがノックアウトされてSMGを欠失していることが確認された。筋肉においてMSTNの発現はおおよそ50%減少し、筋原性の遺伝子の発現は増加していた。組織学的検査では筋原線維の量は増加していたが、その大きさは変化がないことが明らかになった。本研究は優れた家畜の生産のための信頼できる方法であり、潜在的な生物学的リスクを最小にする戦略である。	[Bi Y et al.] Hubei Inst. of Animal Science and Veterinary Medicine Hubei Academy of AgroSciences, Wuhan 中国
7	ブタ	CRISPR/Cas9	CD163	本発明は豚繁殖・呼吸障害症候群に抵抗性のあるクローンブタの作成方法を提供する。本方法は以下の段階から構成される。CRISPR/Cas9ターゲットベクターとCD163遺伝子相同組換え修飾ベクターをブタの線維芽細胞へ入れて陽性のクローン細胞を得る。その細胞ではブタの内在性CD163遺伝子の第7エクソンがヒトのCD163-L1遺伝子の第10エクソンと置換されていた。豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルスの侵入を媒介できない。ドナー細胞と受容細胞としてこの陽性細胞と卵母細胞を使い、体細胞核移植の技術を利用してクローン化した胚を得る。その胚を子宮へ移してブタを妊娠させてクローンブタを得る。	[Li N et al.] China Agricultural Univ. 中国

8	ブタ	CRISPR/ Cas9	細胞表面のウイルスが侵入するときに利用するタンパク質	ブタの感染症を防ぐためにCRISPRを利用する	[Brouillette M] Freelance writer based in Boston 米 国
9	ブタを含む哺乳類	CRISPR/ Cas9	MC3R	本発明はCRISPR/Cas9システムによってMC3R遺伝子をノックアウトしたブタを作る方法を開示する。本方法は、MC3R遺伝子をノックアウトした動物の細胞を得るために、gRNA1および/またはgRNA2をコードする遺伝子を動物の細胞へ導入することを含む。動物の細胞は哺乳類の細胞であり、たとえばブタの細胞である。MC3R遺伝子をノックアウトする効率は29.16%である。本発明は標的のMC3R遺伝子の大きな断片を迅速に効率良くノックアウトして、外来遺伝子を残さない。本発明はMC3Rの機能を解明するための研究と動物の育種に使える。	[Li Q et al.] China Agricultural Univ. 中国
10	ブタ	CRISPR/ Cas9	MC4R	本発明はCRISPR/Cas9システムと体細胞核移植を使ってMC4R遺伝子を編集することでノックアウトしたブタを作ることに関する。本方法では、MC4R遺伝子の大きな断片を欠失させてその欠失を持ったブタを作るためにブタのMC4R遺伝子のコード領域内で2ヶ所の部位に対するsgRNAを設計することで特徴付けられる。本発明はブタMC4R遺伝子を研究するための実行可能な研究である。	[Li Q et al.] China Agricultural Univ. 中国
11	ブタ	CRISPR/ Cas9	ミオスタチン	本発明はブタのミオスタチン遺伝子の編集部位とその応用を開示する。その編集部位はミオスタチン遺伝子のコード領域内、第1エクソン中に存在する。その部位はCas9によって特異的に認識されて、ターゲティングベクターと相同組換えを行い変異した遺伝子または選択マーカー遺伝子を受容細胞のゲノムの決まった部位に取り込まれるようにする。統計的な結果ではターゲティングの効率は80.5%である。この方法によって高い肉係数を持った新しい品種のブタが開発できて、ミオスタチンの研究のための材料を提供できる。	[Bi Y et al.] Hubei Academy of Agricultural Sciences 中国
12	ブタ	CRISPR/ Cas9	ミオスタチン遺伝子のプロモーター	本発明はブタのゲノム中のミオスタチン (MSTN) 遺伝子のプロモーターのMEF3M因子結合部位を遺伝子編集するためのsgRNAの組み合わせとその応用を提供する。sgRNAは特異性が高く、MEF3M因子の結合部位をノックアウトするために使える。本発明によりブタの筋細胞の発達を促進して筋肉量を増やせる。	[Li K et al.] Chinese Academy of Agricultural Sciences 中国
13	ブタ	CRISPR/ Cas9	ミオスタチン	医療に応用するためのGMブタは主に体細胞核移植を使って作られる。しかし、この方法は複雑な細かい技術を必要とし、ドナーの体細胞の核の不完全なエピジェネティックのリプログラミングのために出産前および出産後に死ぬリスクをしばしば大きくする。その結果、GMブタの生産は広く行なわれなかった。体外受精させた受精卵へエレクトロポレーションによってCas9とsgRNAを導入させることを含むブタにおけるCRISPR/Cas9による遺伝子編集のための簡単な方法を提供する。Cas9のエレクトロポレーションによる遺伝子編集は高い効率で標的遺伝子の破壊を起こし、ミオスタチンに変異のあるブタの作成によって確認した。この方法はGMブタの生産を促進する潜在的能力がある。	[Tanihara F et al.] Tokushima Univ., Tokushima 日本
14	ウシ	CRISPR/ Cas9	プリオン	CRISPRをウシに適用した報告は少ない。本研究ではウシPRNP遺伝子をCRISPR/Cas9システムでノックアウトとノックインした。ウシ胎児の線維芽細胞と体外受精の胚を使った。PRNP遺伝子エクソン3を標的にするために5つのsgRNAを設計してCas9と一緒に細胞へ導入した。相同組換えの効率はEGFP遺伝子の両側に1kbpのPRNP遺伝子を連結させたレポーターベクターを使って評価した。体細胞についてはCas9とsgRNAをコードするプラスミドを2つの条件下でトランスフェクトした。体外受精の受精卵にはプラスミドまたはmRNAを使って顕微授精を行なった。体細胞と胚において標的部位に挿入、欠失と大きな欠失が起きた。胚では相同組換えも検出された。CRISPR/Cas9システムはウシのゲノムで部位特異的に編集できて、重要な人獣共通伝染病に耐性な大きな動物の開発につながるだろう。	[Bevacqua RJ et al.] Animal Biotechnology Laboratory, Buenos Aires アル ゼンチン
15	ウシ	CRISPR/ Cas9	ミオスタチン遺伝子のプロモーター	ミオスタチンを不活性化させると、肉を増やせるが、難産や生殖能力の低下などの悪影響もある。ミオスタチンの発現を低下させて、これらの悪影響を出さないために、ミオスタチンのプロモーターの異なる因子の欠失をCRISPR/Cas9システムを使って作った。ミオスタチンのプロモーター中の-1577、-689、-555、-116の位置を標的とする4つのsgRNAを設計した。ウシの胎児線維芽細胞で試した後に、ウシの受精卵でミオスタチンのプロモーターを修飾した。Cas9 mRNAとそのタンパク質を導入したときに94.12%と64.17%で編集が起きた。得られるプロモーターはヘテロになることが多かった。ウシの胚でCRISPR/Cas9システムを利用するにはさらなる改良が必要である。	[Pinzon CA et al.] Texas A&M Univ., College Station 米 国
16	ニワトリ	CRISPR/ Cas9	オボアルブミン、オボムコイド	受精卵にアクセスすることが難しいために、ニワトリではCRISPR/Cas9システムは利用されていなかった。私たちはニワトリにおいてCRISPR/Cas9システムによる遺伝子ターゲティングを報告する。Cas9, sgRNA, 薬剤耐性マーカーをコードする遺伝子を含むプラスミドをトランスフェクションすることによって、ニワトリの培養した始原生殖細胞 (PGCs) において2つの卵白の遺伝子であるオボアルブミンとオボムコイドを効率良く変異させた。CRISPRによってオボムコイド遺伝子に変異を持つPGCsをニワトリの胚へ移植して、3匹の生殖細胞系列のキメラ雄鶏 (G0) を確立した。すべての雄鶏はドナーに由来する変異型のオボムコイド遺伝子を持った精子を作った。2匹については高い効率でその変異型の遺伝子を次世代 (G1) に伝達してヘテロな遺伝子型のニワトリが得られた。G1変異型のニワトリを交配してオボムコイド遺伝子がホモな変異型の子孫 (G2) を作った。これらの結果からCRISPR/Cas9システムはニワトリで利用できることが証明された。	[Oishi I et al.] National Inst. of Advanced Industrial Science and Technology, Osaka 日本

17	ニワトリ	CRISPR/Cas9	peroxisome proliferator-activated receptor- γ , ATP synthase epsilon subunit, オポアルブミン	CRISPR/Cas9のニワトリにおける利用は情報が少ない。私たちはニワトリのDF-1細胞において peroxisome proliferator-activated receptor- γ , ATP synthase epsilon subunit, オポアルブミン遺伝子に変異を導入するためにCRISPR/Cas9システムを使った。T7E1アッセイの結果では3つの遺伝子座における変異の率は、0.75%、0.5%、3%だった。変異の効率を高めるために、代理のレポーターシステムと一緒にGM細胞を効率良く濃縮するために私たちはPuro(R) 遺伝子を使った。T7E1アッセイでは変異の効率は上昇して、60.7%、61.3%、47.3%となった。後のシーケンシングによる分析では変異の効率は上昇して、94.7%、95%、95%だった。T7E1アッセイによって3ヶ所の潜在的なオフターゲット部位を調べたところ、オフターゲット変異は検出されなかった。このように、CRISPR/Cas9システムはニワトリのゲノム編集に利用できる。	[Bai Y et al.] Northwest A&F Univ., Yangling 中国
18	ヤギ	TALEN	β -ラクトグロブリン, ヒトa-ラクトアルブミン	人間に対する栄養としてのヤギのミルクの価値は、 β -ラクトグロブリン (BLG) のようなミルクのタンパク質によって引き起こされる食物アレルギーの問題に関連している。本研究では、ヤギのBLG遺伝子座へヒトa-ラクトアルブミン (hLA) 遺伝子を導入するためにヤギの線維芽細胞においてTALENを利用した相同組換えを行なった。1つ、2つの対立遺伝子に外来遺伝子が導入されたコロニーが選抜の後に単離される率は10.1%、1.1%だった。1つ、2つの対立遺伝子に外来遺伝子が導入されたヤギの乳房上皮細胞においてBLG mRNAの濃度は徐々に低下して、hLAの発現が確認された。遺伝子ターゲティングされた線維芽細胞は効率良く体細胞核移植に使えた。ミルク中にBLGが少なく、hLAを豊富に含むhLAをノックインしたヤギが作れた。私たちの研究は動物のミルクの最適化の基礎となり、農業と生態臨床医学の発展を促進する。	[Zhu H et al.] Northwest A&F Univ., Yangling 中国
19	ヤギ	TALEN	β -ラクトグロブリン, ヒトラクトフェリン	本発明はヤギのBLG遺伝子をターゲティングによって欠失させる方法とその応用に関連する。本発明ではTALENを使ってBLGの標的配列を切断する。ヤギのBLG遺伝子をターゲティングによって欠失させて、ヒトのラクトフェリン (hLF) 遺伝子をノックインして、BLG-/hLF+トランスジェニック胎児線維芽細胞を得る。この細胞をドナーとして体細胞核移植を行なってBLG-/hLF+トランスジェニックヤギを作る。本発明はターゲティングによって欠失させたトランスジェニック哺乳類を作るための優れた技術である。	[Cheng Y et al.] Yangzhou Univ. 中国
20	ヤギ	TALEN	β -ラクトグロブリン	本研究の目的は、設計されたヌクレアーゼを利用して遺伝子ターゲティングされた雄のヤギの生殖能力に遺伝子ターゲティングとリクローニングが影響しているかを調べることである。TALENによって β -ラクトグロブリン (BLG) 遺伝子の1つの対立遺伝子をノックアウトした (BLG+/-) ヤギと、BLG+/-の雄ヤギの線維芽細胞において遺伝子ターゲティングとリクローニングによって作られた2つの対立遺伝子がノックアウトされた (BLG-/-) 雄のヤギを使って健康状態と生殖能力を調べた。BLG+/-の雄ヤギの出生のときの体重と出産後の成長は野生型のヤギと同等だった。BLG+/-またはBLG-/-の雄ヤギから得た新鮮なまたは凍結融解した精子の質のための指標は対照の物との間で有意差がなかった。体外受精によって得られた受精卵の中で胚盤胞まで育つ割合はBLG+/-、BLG-/-、野生型の間で同じだった。BLG+/-、BLG-/-、野生型の雄ヤギから得た凍結融解した精子を使ったときの人工授精の受胎率は42.3%、38.0%、42.6%だった。ターゲティングしたBLGの修飾の生殖細胞系伝達はメンデルの法則と一致した。解析した成長と生殖の性質はBLG遺伝子をターゲティングしたことで影響を受けておらず、BLG+/-およびBLG-/-の雄ヤギの育種の可能性を示唆する。	[Ge H et al.] Northwest A&F Univ., Yangling 中国
21	ヤギ	TALEN	ミオスタチン	TALENによるミオスタチン (MSTN) の編集がヤギにおいて可能であることを調べた。ヤギのMSTNを認識する一対のTALEN (MTAL-2) を作った。ヤギの線維芽細胞をMTAL-2でトランスフェクトして272個のモノクローナルな細胞がMSTNの1つまたは2つの対立遺伝子において変異を持つことが確認された。異なる遺伝子型を持つ10種類の細胞をドナー細胞として体細胞核移植を行なって、3頭の子ヤギ (K179/MSTN (-/-), K52-2/MSTN (+/-), K52-1/MSTN (+/+)) が得られた。MTAL-2はヤギのゲノムの中のMSTNを効率良く破壊できた。得られた体細胞からは発生に異常のないMSTNに変異を持つヤギが作れた。TALENを使ってヤギにおいて正確なゲノム編集ができた。	[Yu B et al.] Yangzhou Univ., Yangzhou 中国
22	ヤギ	TALEN	β -ラクトグロブリン, ヒトラクトフェリン	ヤギの胎児の線維芽細胞において β -ラクトグロブリン (BLG) 遺伝子をノックアウトして、BLG遺伝子座へヒトラクトフェリン (hLF) 遺伝子のコード領域を挿入するためにTALENを利用して組換えを行なった。それをドナー細胞として体細胞核移植を行なった。ヤギBLGのエクソン3を認識するTALENをコードするプラスミドTALEN-3-L/Rと、hLF遺伝子をノックインするための陰性選択遺伝子HSV-TKを含むベクター-BLC14-TKを設計した。BLC14-TKとTALEN-3-L/Rと一緒にヤギの胎児線維芽細胞へトランスフェクトして薬剤によって細胞を選抜した。TALEN-3-L/Rによる変異導入効率は25-30%だった。6個のBLG-/hLF+の細胞系列に由来する335個の再構築された胚を16匹の代理ヤギに移植した。9匹のヤギが妊娠して50日生きたBLG-/hLF+の胎児が得られた。この研究はアレルギーが少なくhLFを豊富に含むヤギのミルクを得る研究の基礎となる。	[Song S et al.] 中国
23	ヤギ	CRISPR/Cas9	ミオスタチン	ミオスタチン (MSTN) を正確に破壊することで安全に肉の生産性を改善できるかは証明されていない。この問いに答えるために、私たちはCRISPR/Cas9システムを応用してMstnをノックアウトしたウサギとヤギを作って表現型の変化を解析した。4頭のヤギの中で1頭はMstn遺伝子座に編集が起きた。このヤギの早い段階での成長速度は対照を上回った。しかし、Mstnノックアウトは重大な健康上の問題を引き起こし、他の生物種でも同様な効果があるかもしれない。この安全性の問題はさらに研究する必要がある。	[Guo R et al.] Nanjing Agricultural Univ., Nanjing 中国

24	ヒツジ	ZFN	ミオスタチン	ヒツジのミオスタチン (MSTN) 遺伝子を標的とするZFNを培養線維芽細胞へ導入した。2つのコロニーは1つの対立遺伝子に変異があつて、1つのコロニーは2つの対立遺伝子に欠失があつた。さらに、MSTN-ZFN mRNAをヒツジの胚へマイクロインジェクションによって導入した。37個の単為生殖の胚の中で13個がZFNによってターゲティングされて効率は35%だった。本研究はマイクロインジェクションと体細胞核移植によってMSTN遺伝子を編集したヒツジを作るための基礎となる。	[Zhang X et al.] Xinjiang Univ., Urumqi 中国
25	ヒツジ	TALEN	ミオスタチン	本研究の目的は、一本鎖DNAオリゴヌクレオチド (ssODN) とTALENを使ってヒツジのミオスタチン (MSTN) 遺伝子が編集できるかを調べることである。私たちはヒツジMSTN遺伝子のコード領域の中で高度に保存された配列を標的とする一対のTALENを設計した。ヒツジの初代線維芽細胞へTALENとssODNと一緒にトランスフェクトしてMSTN遺伝子の正確な遺伝子編集を誘導した。MSTN遺伝子を編集された細胞は核ドナーとして使われてクローン胚が作られた。TALENとssODNを組み合わせて使うと家畜で正確な遺伝子の修飾ができる。	[Zhao X et al.] Shihezi Univ., Shihezi 中国
26	ヒツジ	TALEN	ミオスタチン	私たちはヒツジのミオスタチン (MSTN) に特異的なTALENプラスミドを作ってSTHヒツジの胎児の線維芽細胞へトランスフェクトした。2つの対立遺伝子がノックアウトされた細胞を体細胞核移植のためのドナー細胞として選んだ。クローン胚を37頭の代理ブタに移植して、28頭 (75.7%) が妊娠して、15頭が出産した。23頭の子ヒツジが生まれて12頭は生きていた。子ヒツジの遺伝子変異はドナー細胞の物と一致した。オフターゲット変異は検出されなかった。MSTNノックアウトはMSTN関連遺伝子のmRNAの発現に影響していた。MSTNノックアウトによって体重が顕著に増加し、筋肉繊維の肥大が起きた。これらのMSTNに変異を持つヒツジは正常に発生と成長した。	[Li H et al.] Yunnan Agricultural Univ., Kunming 中国
27	ヒツジ	CRISPR/ Cas9	ミオスタチン, ASIP, BCO2	1細胞の胚へCas9 mRNAと3つの遺伝子 (MSTN, ASIP, BCO2) を標的とするgRNAをマイクロインジェクションすることによってヒツジにおいて正確な遺伝子ターゲティングを行なった。sgRNA : Cas9によるターゲティングの効果をクローニングとシーケンシングによって注入した胚、体細胞組織、生殖腺において調べた。子ヒツジにおけるこれら3つの遺伝子のターゲティングの効率は27-33%で、3つの遺伝子が同時にターゲティングされた効率は5.6%だった。受精卵へのマイクロインジェクションは遺伝子修飾されたヒツジを作るための効率的な方法であることが証明された。MSTN遺伝子の破壊では筋原線維が大きくなって筋肉の肥大が起きた。これは遺伝子修飾が遺伝子と形態学の両方のレベルで起きたことを支持する最初の詳細な証拠である。CRISPR/Cas9システムを利用して、商業的に重要な性質に関連する複数の遺伝子を同時にターゲティングすることによって家畜の改良ができることを本研究は示唆する。	[Zhao J et al.] Qingdao Agricultural Univ., Shihezi Univ., Shihezi 中国
28	ヒツジ	CRISPR/ Cas9	ミオスタチン	ヒツジのMSTN遺伝子をターゲティングによってノックアウトして筋肉の分化への影響を調べる方法は以下の段階から構成される。標的遺伝子のクローニング, gRNAの設計と合成, CRISPR/Cas9遺伝子ノックアウトベクターの構築, CRISPR/Cas9遺伝子ノックアウトベクターの外因性の活性の検出, CRISPR/Cas9遺伝子ノックアウトベクターの内因性の活性の検出, CRISPR/Cas9遺伝子ノックアウトベクターのノックアウト効果の検出。本発明は実験の期間が短く、操作が簡単で、再現性が高く、ノックアウトの効率が高いという利点がある。	[Li B et al.] Yangzhou Univ. 中国

表4 食用と考えられるゲノム編集植物 (2016年)

文献 No.	種名	用いた技術	ターゲット遺伝子	要旨	所属
29	キュウリ	CRISPR/Cas9	真核細胞翻訳開始因子4E (eIF4E)	劣性の真核細胞翻訳開始因子4E (eIF4E) の機能を破壊することによってCas9/sgRNA技術を使ってキュウリにおいてウイルス耐性を獲得した。eIF4EのNおよびC末端をターゲットングした。形質転換したT1世代において標的部位で短い欠失と一塩基多型が検出された。想定されるオフターゲット部位にはこれらは検出されなかった。Cas9/sgRNAを導入したホモ接合体のT3子孫はキュウリ静脈黄変ウイルスに免疫を持ち、ズッキーニ黄斑モザイクウイルスとパパイヤリングスポットウイルス-wに耐性を示した。	[Chandrasekaran J et al.] Agricultural Research Organization, Volcani Center イスラエル
30	イネ	CRISPR/Cas9	アセト乳酸合成酵素 (ALS)	一本鎖オリゴDNAを修復の鋳型として使う方法が以前に報告されていたが、イネではこの方法を使ってゲノム編集ができなかった。2つのsgRNAを使ってプラスミドと遊離の二本鎖DNAの両方を修復の鋳型として提供する戦略によってアセト乳酸合成酵素遺伝子中の2つのアミノ酸残基を正確に置換できた。遺伝子の導入にはパーティクルガンを使った。一世代で除草剤に耐性なイネが作れた。この方法は容易に実行できて、効率が高い。	[Sun Y et al.] Chinese Academy of Agricultural Sciences 中国
31	アマ	TALEN, CRISPR/Cas9	青色蛍光タンパク質 BFP, 3-ホスホシキミ酸-1-カルボキシビニルトランスフェラーゼ (EPSPS)	DNAの二本鎖を非特異的に切断する。フレオマイシンで前処理したプロトプラストへ一本鎖オリゴヌクレオチド (ssODN) を導入すると、シロイヌナズナにおいて高頻度に正確なゲノム編集が起きた。ssODNとともにTALENまたはCRISPR/Cas9を同時に導入すると、DNAの二本鎖を切断する試薬だけで処理したときよりもゲノム編集の頻度は大きく増加した。ssODNとCRISPR/Cas9の組み合わせでアマにおいてEPSPSを正確に編集して除草剤耐性にした。ゲノム編集の頻度は高く、選抜をしなくても処理したプロトプラストから植物体を再生できた。再生させた植物は温室スプレー試験においてグリホサートに耐性だった。	[Sauer NJ et al.] Cibus, San Diego 米国
32	イネ	TALEN	WAXY	本発明は、イネのWAXY遺伝子を効率良く編集するためのTALEN用の一対のターゲットング部位とその応用を提供する。TALENの遺伝子を含むプラスミドを使う方法を提供する。TALENのアミノ酸配列とヌクレオチド配列を設計して、TALEN遺伝子を含むプラスミドを構築する。そして、ターゲットングの効率を改善する。	[Lei W et al.] BGI Shenzhen Technology Co., Ltd. 中国
33	ジャガイモ	TALEN	液胞型インベルターゼ	ジャガイモを低温保存することは、発芽を抑制して保存期間を延長するために広く行なわれる。しかし、低温保存によって還元糖の蓄積を促進してしまう。高温で加工すると、これらの還元糖から茶色の苦味の製品ができしまい、潜在的な発がん物質であるアクリルアミドの含有量が高くなってしまふ。本研究では、還元糖の蓄積を抑制するためにTALENを利用して液胞型インベルターゼ遺伝子 (Vinv) をノックアウトした。少なくとも1つのVinv対立遺伝子に変異がある18個の植物を得た。これらの植物の中で5つは全てのVinv対立遺伝子に変異があった。Vinv遺伝子をノックアウトした植物から得られたイモには還元糖が検出されず、加工されたチップスはアクリルアミドの含有量が減少し、色が薄かった。7つの植物はゲノム中にTALEN DNAの挿入がなかった。本研究は同質4倍体であるジャガイモの品種改良にTALENを利用する基礎となる。	[Benjamin CM et al.] Collectis Plant Sciences Inc., New Brighton 米国
34	イネ	TALEN	OsCSA1, OsDERF1, OsGN1a, OsMST7, OsMST8, OsPMS3, OsTAD1	イネのゲノム編集にN287C230 TALEN骨格を使うと低い変異効率 (0-6.6%) だった。しかし、TALEN骨格のC末端を除去すると変異効率が25%まで大きく上昇した。多くのトランスジェニックT0植物では1つの頻繁に現れる変異と多くの低頻度の変異があった。独立したT0植物において1つのひこばえの中の大部分の組織において頻繁に現れる変異が存在した。また、調べたすべてのひこばえにもそれは存在し、TALENによって誘導される変異は芽の頂点の分裂組織の発生においてかなり早く起きることを示唆する。数世代の解析はTALENによって誘導される変異は安定に標準的なメンデル型でT1とT2世代に伝達されることを示した。TALENによって誘導される変異の大部分 (約81%) は複数の塩基に影響して、それらの約70%は欠失だった。この結果は、イネにおけるCRISPR/Cas9システムの報告とは対照的であり、そこでは一塩基が影響を受けることが多く、欠失は全体の変異のわずか3.3%だった。	[Hui Z et al.] Chinese Academy of Sciences, Shanghai 中国
35	イネ	TALEN	WAXY	植物でのTALENに誘導される変異においてclassical nonhomologous end joining (cNHEJ) とalternative nonhomologous end joining (altNHEJ) の役割を分析するために、DNA Ligase 4 (Lig 4) 欠損がイネ細胞においてTALENに誘導される二本鎖切断の修復の反応速度論へ影響するかを調べた。Deep-sequencing分析から、すべてのタイプの変異の頻度はlig 4ヘテロ接合の変異体または野生型よりもlig 4を完全に欠損した変異型のカルスにおいて高いことが示された。すべての欠失の変異に対する大きな欠失 (10 bp以上) またはマイクロホモロジー媒介末端結合 (MMEJ) によって修復される欠失の割合はlig 4ヘテロ接合の変異体または野生型よりもlig 4を完全に欠損する変異体のカルスにおいて高かった。さらに、ほぼすべての挿入 (2 bp以上) は、遺伝的背景に関係なく、TALEN切断部位の周辺の1つ以上の領域のコピーアンドペーストによって加工されてMMEJによって結合されることが示された。cNHEJの機能不全はcNHEJからaltNHEJまたは合成に依存したストランドアニーリングへと修復経路が変わることを本研究は示している。	[Nishizawa-Yokoi A. et al.] National Inst. of Agrobiological Sciences 日本
36	?	TALEN, CRISPR/Cas9	AIP10	植物のバイオマスと収量の増加を促進する方法を記載する。この増加は葉、幹、根および果実と実の生産において効果が見られる。さらに干ばつへの耐性が増加して環境への変化への適応が向上し、成長、バイオマス、収量が改善する。	[Silva HA et al.] Univ. Federal do Rio de Janeiro ブラジル

37	?	ZFN, TALEN, CRISPR/ Cas9	?	世界的に塩分は穀物の生産を減らす大きな要因の1つである。塩分への植物の反応は複雑で多くの遺伝子を含む。植物がどのように塩分に反応するかを完全に理解することは難しい。私たちはゲノミクスを通じて塩分ストレス応答に関連する遺伝子を同定して、特徴を調べ、シグナル経路を地図にして精密に示し、穀物の塩分耐性を改善するためにこの情報を利用することができた。Gene pyramidingのような新しい手法を遺伝子工学とマーカーに支援された育種に利用してストレス耐性の穀物を作る能力を大きく増強した。ゲノム編集技術も精確な育種に利用できる。	[Nongpiur RC et al.] Jawaharlal Nehru Univ., New Delhi インド
38	?	CRISPR/ Cas9	TRV配列	核酸コンストラクトを提供する。このコンストラクトはタバコ萎えそウイルス (TRV) 配列と興味のあるゲノムの標的配列において配列特異的な切断を媒介するsgRNAをコードする核酸配列から構成されて、その場所でTRV配列は機能的な2b配列を欠損している。このコンストラクトを含む植物細胞とゲノム編集におけるこのコンストラクトの使用も提供する。	[Alexander V et al.] Danziger Innovations Ltd. イスラエル
39	イネ	CRISPR/ Cas9	Badh2	本発明は、イネを香りのするイネに迅速に形質転換するための方法とCRISPR/Casシステムを開示する。この方法は、イネの香りを代謝する過程の関連遺伝子の配列に対するベクターを設計して、香りのする物質が代謝されずに大量に蓄積するように遺伝子の特定の部位で欠失やサイレンシングを誘導するためにアグロバクテリウムで媒介する形質転換によって香りのしないイネにベクターをトランスフェクトする。標準的なイネが香りのするイネに形質転換された後に、変更された遺伝子を分離するために自殖または交配が行なわれて、他の遺伝子の構造や性質に影響を与えずに安定的に遺伝するホモ接合性の香りのするイネが得られる。	[Wang J et al.] Ningxia Academy of Agriculture and Forestry Sciences 中国
40	イネ	CRISPR/ Cas9	Badh2	本方法はCas9によって認識される香りの遺伝子のエクソンとイントロンから配列を選び、ゲノミックDNAを切り、DNA修復を誘導して欠失変異を作り、機能しないBadh2遺伝子を得ることから構成される。形質転換を行なうのはOryza sativa. ssp. indica, Oryza sativa. ssp. Japonicaともち米のカスを使い、二倍体のカスを誘導するための外植片として成熟した胚、若い穂と子房を使う。アグロバクテリウムの媒介でカス細胞へターゲットングベクターを移して、スクリーニングして、陽性の植物を同定して、T1グループから香りのするコマ系列を分離して、半数体のカスを誘導するための外植片として約、花粉、不受精の子房を使う。アグロバクテリウムの媒介でカス細胞にターゲットングベクターを移して、陽性カスをスクリーニングして、コルヒチンで処理して、苗に分化させて、陽性の形質転換植物を同定して、香りのするイネ系統を得る。	[Ju C et al.] Hubei Univ. 中国
41	イネ	CRISPR/ Cas9	アセト乳酸合成酵素	CRISPR/Casに媒介される相同組み換えによってイネにおけるアセト乳酸合成酵素の除草剤への耐性を導入する方法を記載する。本方法は、二本鎖切断を作り、1つ以上の変異を含むcDNAと宿主の遺伝子を置換するために2つのgRNAを使う。この方法はイネにおいて1つのgRNAを使うよりも効率が高い。	[Sun Y et al.] Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 中国
42	イネ	CRISPR/ Cas9	Gn1a, DEPI, GS3, IPA1	イネの栽培品種Zhonghua11においてGn1a, DEPI, GS3とIPA1遺伝子に変異を導入するためにCRISPR/Cas9システムを使った。これらの遺伝子は粒の数、円すい花序の構造、粒の大きさ、植物の構造を制御すると報告されている。形質転換した植物の第一世代 (T0) における表現型と編集された遺伝子の頻度の分析は、CRISPR/Cas9システムはゲノム編集を誘導する効率が高いことが示された。形質転換された植物においてゲノム編集された割合は42.5% (Gn1a), 67.5% (DEPI), 57.5% (GS3), 27.5% (IPA1) だった。gn1a, depl, gs3変異体のT2世代の特徴はそれぞれ粒の数の増加、高濃度の直生の円すい花序、大きな粒だった。さらに、deplとgs3変異体ではそれぞれやや矮小植物で、長い芒を持つ粒の表現型が見られた。ipa1変異体は2つの対照的な表現型を示し、OsmiR156標的領域において誘導される変化に依存して、少ないまたは多いひこばえができた。さらに、以前の報告よりも欠失の変異の頻度が高いことが明らかになった。オフターゲットは高度に類似の配列で起きていた。この結果は、CRISPR/Cas9によって単一の栽培品種において重要な性質の複数の制御因子を修飾できることを証明した。そして、これらの結果は同じ遺伝的背景における複雑な遺伝子制御のネットワークと栽培品種における重要な性質の重なるの調査を促進する。	[Li M et al.] Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 中国
43	トマト	ZFN	LEAFY-COTYLEDON1-LIKE4 (LIL4)	植物において、特に穀物において精確な遺伝子ターゲットングを行なうことは遺伝子機能の解明や分子育種の前進のために長年求められてきた。この問題に取り組みするために、トマトの種に対してZFNに基づく技術を開発した。2つのDNA認識配列の間のイントロンの配列とともにZFNの設計をターゲットングした遺伝子の変異導入に関して評価した。核因子Yのβサブユニットをコードする発生の制御因子LEAFY-COTYLEDON1-LIKE4 (LIL4) に対して特別に作成したZFNはトマトの種で一過性に発現させると、標的部位を切断して、非同相末端結合による不完全な修復を刺激して、内在性の標的部位に変異を導入した。ZFNの技術を植物に適用できて、発生の段階でヘテロクローニーな表現型をもたらすLIL4変異が得られた。LIL4のDNA結合ドメインの上流での配列の変化は果実の組織を含めて表現型の多様性につながる可能性がある。これらの結果は、トマトでのターゲットングによる変異導入のためにZFNの方法が使用できることを明確に示しており、トランスレクションリサーチとトマトの育種を加速するかもしれない。	[Hiloti Z et al.] Inst. of Applied Biosciences, Thessaloniki ギリシャ

44	イネ	CRISPR/Cas9	温度感応性雄性不稔 (TGMS)	<p>ハイブリッド米はイネの生産の改善のための重要な戦略を提供する。その中で不妊の雄株の系列の栽培は交雑育種の成功のための鍵である。CRISPR/Cas9システムが穀物の遺伝的改良のために応用された報告は少ない。本研究ではCRISPR/Cas9システムを使って温度感応性雄性不稔5 (TMS5) 遺伝子に特異的な変異を導入した。TMS5は中国において最も広く応用される熱に感受性な遺伝子の雄株の不妊の遺伝子である。そして私たちは「外来遺伝子で汚染されていない」TGMS系列を作成した。私たちはCRISPR/Cas9システムを使ったターゲティングの変異導入のためにTMS5のコード領域において10個の標的配列を設計して、オンターゲットとオフターゲットの効果の潜在的な割合を評価した。最後に、私たちは潜在的に应用可能な「外来遺伝子で汚染されていない」TGMS系列を育種するために最も効率の良いコンストラクトであるTMS5abコンストラクトを作成した。私たちは異なる標的配列の特徴にしたがって編集に影響する因子も議論した。注目すべきは、TMS5abコンストラクトを使って私たちは11個の新しい「外来遺伝子で汚染されていない」TGMS系列を作成した。この方法は2つのイネの亜種においてわずか1年以内に雑種育種の潜在的な応用が可能である。私たちの方法の応用は不妊の系列の育種を大きく加速するだけではなく、雑種強勢の開発を促進するだろう。</p>	[Zhou H et al.] State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Subtropical Agro-bioresources, Guangzhou 中国
45	イネ	CRISPR/Cas9	?	<p>本発明はCRISPR/Cas9技術に基づいてモチゴメではないイネの系統をモチゴメの系統に変えるためのターゲティングベクターに関連する。ターゲティングベクターは、sgRNA発現カセット、Cas9発現カセットとスクリーニングマーカーから構成される。sgRNAは第一のプロモーターと第一のプロモーターの制御下で転写される配列をコードするsgRNAから構成される。Cas9発現カセットは第二のプロモーターと第二のプロモーターの制御下で転写される配列をコードするCas9から構成される。第一のプロモーターと第二のプロモーターはコメにおいて恒常的に発現する強い同じまたは異なるプロモーターである。本発明はこのターゲティングベクターを使ってモチゴメではないコメの系統をモチゴメの系統に変えるための方法も提供する。本発明によって育種の時間を大幅に短縮できる。</p>	[Ju C et al.] Hubei Univ. 中国
46	イネ	CRISPR/Cas9	OsARF4	<p>本発明は分子生物学と遺伝子工学技術の分野、特にイネの粒の長さと重さを制御するOsARF4遺伝子への応用に関連する。本発明はイネにおいて発現する、オーキシン反応因子をコードするOsARF4を狙っている。イネの粒の長さや重さを改善して収量を改善するためにOsARF4をノックアウトする。本発明はOsARF4遺伝子のコード領域に特異的なsgRNAを利用したCRISPR-Cas9技術を使い、OsARF4遺伝子のコード領域に損傷を与えて、T-DNAを除去して非トランスジェニックイネを得る。遺伝子組換えイネは粒の長さや重さにおいてのみ明らかな改善があり、他の農学の性質には大きな変化がない。本発明の遺伝子と操作技術は実用的な価値があり、植物の収量を改善するうえで大きな役割を果たす。</p>	[Liu J et al.] Fudan Univ. 中国
47	イネ	CRISPR/Cas9	OsLCT1	<p>本方法は、イネのLCT1エクソンのクローニング、CRISPR/Cas9システムの利用、エクソンの配列にしたがって標的配列を選び、pCRISPR/Cas9組換えベクターを構築し、それをイネのカルスに導入する。トランスジェニック苗を得て、トランスジェニックな陽性の植物をスクリーニングする。本発明は、CRISPR/Cas9技術を使ってターゲティングによってイネのOsLCT1をノックアウトして、カドミウムトランスポーターOsLCT1を完全に不活性化させる。外来遺伝子を含まない利点とイネの粒のカドミウム含量が大幅に減少して、包括的な農学的な特徴は大きく変わらないようなイネの育種を行なう。本発明は安全で、時間がかからず、コストが安いという利点がある。</p>	[Tang L et al.] Hunan Hybrid Rice Research Center 中国
48	ブドウ	CRISPR/Cas9	L-イドン酸-5-デヒドロゲナーゼ (IdnDH)	<p>CRISPR/Cas9システムは多くの植物に適用されてきたが、ブドウにおいてゲノム編集のために利用できるかは不明である。本研究では「シャルドネ」懸濁細胞と植物においてCRISPR/Cas9システムを利用したゲノム編集とターゲティングした遺伝子の変異を述べる。L-イドン酸-5-デヒドロゲナーゼ遺伝子 (IdnDH) の異なる部位を標的として2つのsgRNAを設計した。CEL I エンドヌクレアーゼアッセイとシーケンシングの結果から標的部位において予想される挿入と欠失があることが明らかになった。sgRNA1/Cas9を発現させたトランスジェニックな細胞集団とそれに対応する再生させた植物においては100%の変異の頻度が得られた。トランスジェニックな細胞集団において検出される変異の中で大多数は1 bpの挿入であり、それに続いて1-3bpの欠失が見られた。オフターゲット活性は、潜在的なオフターゲット部位をシーケンシングすることによって評価した。その結果、明らかなオフターゲット変異は検出されなかった。私たちの結果はブドウにおいて精確なゲノム編集のためにCRISPR/Cas9システムが利用できることを証明した。</p>	[Ren C et al.] Chinese Academy of Sciences, Beijing 中国
49	グレープフルーツ	CRISPR/Cas9	GfPT	<p>本発明は、グレープフルーツのクマリンに特異的なプレニルトランスフェラーゼ (GfPT) を阻害することによって、植物においてフラノクマリンの生産を阻害する方法を提供する。植物においてフラノクマリンの発現を阻害する方法は、部位特異的突然変異誘発法、EMS突然変異生成、TILLING、ノックアウト技術、CRISPR/Cas9、TALEN、ZFNを使う遺伝子編集技術、またはRNA干渉によって誘導される遺伝子サイレンシングによってGfPTを不活性化することを含む。</p>	[Bourgau F. et al.] Univ. de Lorraine フランス

50	トマト	CRISPR/ Cas9	べと病抵抗6 (DMR6) オルソログ	病原菌による穀物の生産への被害は世界的に大きい。病原菌に対して耐性な穀物の品種の使用は世界の増加する人口の食料需要に合致した持続可能な方法になりうる。私たちは病気耐性に関連した特異的な遺伝子を修飾することによってトマトにおいてゲノム編集を行い持続できる病気耐性な性質を獲得した。最近、シロイヌナズナにおいてべと病抵抗6 (DMR6) と呼ばれる1つの遺伝子の不活性化によっていくつかの病原菌に耐性を与えることが示された。この遺伝子は病原菌の感染中は特異的に発現が上昇して、dmr6遺伝子における変異はサリチル酸濃度の上昇が起きた。トマトのS1DMR6-1オルソログであるSolyc03g080190もPseudomonas syringae pv. tomatoとPhytophthora capsiciの感染中に発現が上昇する。私たちはCRISPR/Cas9システムを使ってトマトにおいてSIDMR6-1遺伝子に小さな欠失を作り、フレームシフトを起こして未成熟な先の欠けたタンパク質を作るようにした。これらの変異は温室の条件では成長や発生について大きな有害な効果はなく、P. syringae, P. capsici, Xanthomonas spp.を含む異なる病原菌に対して耐性を示した。	[Thomazella DPT et al.] Univ. California, Berkeley 米国
51	イネ	CRISPR/ Cas9	CSA	イネの雄性不稔遺伝子CSAのタンパク質の配列とヌクレオチド配列を開示する。CRISPR/Cas9システムに基づいてCSA遺伝子をノックアウトする、変える、または抑制することによって通常のイネの品種におけるCSA遺伝子の発現量が減少して、イネの雄性不稔系統を得る。部位特異的ノックアウトの方法は、CH-CRISPR/Cas9システムに基づいたCC-CSA-1ベクターとGateway-CRISPR/Cas9システムに基づいたGC-CSA-1ベクターによる雄性不稔遺伝子CSAの遺伝子編集を含む。本発明は、イネの雄性不稔遺伝子CSAに基づいた雄性不稔系列の生殖質の資源とイネの二系統の交配による種子の生産のために効率の良いノックアウトの方法と育種の様式を提供する。	[Zhang D et al.] Shanghai Jiao Tong Univ. 中国
52	ブドウ, リンゴ	CRISPR/ Cas9	MLO-7, DIPM-1, 2, 4	全ゲノムシーケンスとゲノム編集を組み合わせて利用することによって、初めて得られる表現型を獲得するため、新しい機能を導入するために、以前にはできなかった制御と正確さで標的とした部位での遺伝子の変化を導入することが可能となり、果物のバイオテクノロジーの分野に革命が起きた。プラスミドによってゲノム編集の成分を導入するととても効率が良いが、宿主のゲノムにプラスミドの配列がランダムに取り込まれてしまう可能性があるなど、いくつかの欠点もある。さらには、現在のプロセススペースのGMOの規制に阻まれて、改良した品種の商品化が難しくなるかもしれない。私たちは、効率の良い標的部位への変異誘導のために、ブドウの栽培品種シャルドネとリンゴの栽培品種Golden delicious fruitの穀物植物のプロトプラストへ精製したCRISPR/Cas9リボヌクレオプロテイン (RPNs) を直接導入することを試みた。ブドウの栽培品種においてうどん粉病への耐性を強化させるために、影響を受けやすい遺伝子である、MLO-7を標的とした。リンゴにおいては火傷病への耐性を強化させるためにDIPM-1, DIPM-2, DIPM-4を標的にした。さらに、各々のブドウとリンゴの栽培品種に対して、効率の良いプロトプラストの形質転換、Cas9とsgRNAのモル比を最適化した。標的部位のディーブシークエンシングを使って、標的部位の挿入と欠失の割合を解析した。CRISPR/Cas9 RPNsをプロトプラスト系へ直接導入することで遺伝子編集は可能であり、DNAを使わないゲノム編集でブドウとリンゴの植物を作ることへ可能性を開いたことを私たちの結果は証明する。	[Malony M] Fondazione Edmund Mach, Trento イタリア, 韓国
53	イネ	CRISPR/ Cas9	qSH 1	本発明は、CRISPR/Cas9システムを使ってイネの種子が砕け散ることに関連した遺伝子qSH1のターゲットイングによる修飾によってコメが砕け散る性質を低下させるための分子遺伝学的方法を提供する。本方法は、qSH1またはLOC_Os01g62920またはOs01g0848400のコード領域と5'末端の開始コドンの付近に適切な標的を選ぶこと、標的配列を含むベクターpYLgRNA-U3とpYLgRNA-U6aを構築すること、ベクターpYLgRNA-U3とpYLgRNA-U6aと標的配列を含む組換えベクターpCRISPR/Cas9を構築すること、イネに組換えベクターpCRISPR/Cas9を導入すること、トランスジェニック陽性植物を得ること、トランスジェニック陽性植物とともに標的部位で変異を持つ植物を得ること、変異体の植物を数世代栽培することによって遺伝子組換え実験の成分を含まないホモ接合性の変異体植物を得ること、砕け散る性質が大きく低下した植物を得るためにホモ接合性の変異体の植物の砕け散る性質の試験を行うことを含む。この方法は高い指向性があり、遺伝的背景の変化はほとんどなく、遺伝子組換えのリスクを避けることができ、遺伝子組換え実験の成分を含まず、砕け散る性質が大きく低下した新しいイネの品種と新しい組み合わせを得ることができる。	[Sheng X et al.] Hunan Hybrid Rice Research Center 中国

54	イネ	CRISPR/ Cas9	OsERF922	イネのイモチ病は世界的にイネに影響を与えるもっとも破壊的な病気である。宿主の耐性の獲得はそれを制御するためのもっとも経済的で効率の良い方法であることが証明されている。私たちは、イネのOsERF922遺伝子を標的にするCRISPR/Cas9配列特異的ヌクレアーゼ (C-ERF922) を利用することでイネのイモチ病への耐性を改善したことを報告する。50個のT0トランスジェニック植物から21個のC-ERF922によって誘導される変異植物 (42.0%) が同定された。サンガーシーケンシングによってこれらの植物は標的部位に様々な挿入と欠失の変異を持っていることが明らかになった。C-ERF922によって誘導される対立遺伝子の変異のすべてが次世代に伝達されることを私たちは示した。望ましい遺伝子修飾を持っているが、導入されたDNAを含まない変異植物がT1とT2世代の分離によって得られた。6個のT2ホモ接合性の変異系統はイモチ病に対する耐性の表現型と様々な農学的な性質についてさらに調べた。病原菌の感染の後に形成されるイモチ病の損傷の数は野生型の植物と比較して苗と分けつ両方の段階で大きく減少した。さらには、6個のT2変異系統と野生型の植物の間には調べた農学的な性質について大きな違いはなかった。2、3個の部位に変異を持つ植物を得るために、Cas9/Multi-target-sgRNAs (C-ERF922S1S2およびC-ERF922S1S2S3) を使うことによってOsERF922の中に複数の部位を標的にした。CRISPR/Cas9による遺伝子修飾はイネにおけるイモチ病への耐性を強化するための有用な方法であることを私たちの結果は示している。	[Wang F et al.] Guangxi Univ., Chinese Academy of Agriculture Sciences, Beijing 中国
55	イネ	TALEN	イネアセト乳酸合成酵素	DNA二本鎖切断に対する相同組換え (HR) による修復を通じた部位特異的な置換または本物のゲノム編集は課題である。イネにおけるTALENに基づいたHRによる遺伝子置換として、TALENと希望する変異を含むドナーDNAを使って、私たちはイネのアセト乳酸合成酵素遺伝子へ2つの点突然変異を作り、除草剤に耐性なイネの系統を作った。3回の実験でTALEN遺伝子を含むDNAとドナーDNAをイネのカルスへ導入した後に、1.4 - 6.3%の効率でT0世代においてOsALSの異なる遺伝子型を持つ9個の植物を得た。HRによって媒介される遺伝子編集はT1世代の子孫へ遺伝する。編集されたT1植物は強い除草剤への耐性を示し、対照の植物と同じくらい形態学的に正常だった。この結果は、イネにおいてTALENによって媒介されるゲノム編集の実現可能性を証明し、他のヌクレアーゼに基づいたゲノム編集に有用な情報を提供する。	[Li T et al.] Iowa State Univ., Ames 米国
56	ジャガイモ	TALEN, CRISPR/ Cas9	アセト乳酸合成酵素 (ALS1)	相同組換え (HR) による遺伝子ターゲティングは理解しにくい。DNA修復のための強力な方法かもしれない。遺伝子ターゲティングに関連した障壁を克服するために、ジャガイモのアセト乳酸合成酵素1 (ALS1) 遺伝子を標的とする配列特異的なヌクレアーゼ (SSNs) と修復の鋳型を導入するためにジュミニウイルスのレプリコン (GVR) を使った。なお、修復の鋳型はALS1に除草剤耐性の性質を付与するための点突然変異を導入するために設計された。GVRsを使って得られた形質転換体の植物は、除草剤への感受性が弱くなる表現型を支えることのできる点突然変異を持っていた。一方で、古典的なT-DNAを使って形質転換した植物は検出可能な変異を持っておらず、野生型と同じだった。形質転換した植物の再生は、除草剤への感受性をより大きく低下させた表現型を支える点突然変異の検出を改善した。これらの結果は、植物へゲノム編集のための試薬を導入するためのジュミニウイルスの使用の有効性を証明し、栄養繁殖する種における遺伝子ターゲティングのための新しい方法を示した。	[Butler NM et al.] Michigan State Univ., East Lansing 米国
57	ダイズ	TALEN	FAD2-1A, FAD2-1B, FAD3A	ダイズ油の中の個々の脂肪酸の量を調節できれば、保存可能期間と炒めるときの安定性を増加させて、栄養的特徴を改善できる可能性がある。ダイズ油は高濃度の多価不飽和リノール酸とリノレン酸を含んでいて、それが酸化的な不安定につながる。この問題は部分的な水素化によって取り組まれてきた。しかし、部分的な水素化はトランス脂肪酸の量を増加させてしまい、それが心血管の病気と関連していた。以前に私たちは脂肪酸デサチュラーゼ2-1A (FAD2-1A) とFAD2-1B遺伝子にロックアウト変異を持つダイズ系統を作成した。そのダイズ系統では一価不飽和オレイン酸 (18:1) の量が上昇してリノール酸 (18:2) とリノレン酸 (18:3) の量が減少した油が得られた。本研究では、リノレン酸の量をさらに低下させるために、FAD2-1AとFAD2-1Bの中の変異に脂肪酸デサチュラーゼ3A (FAD3A) の変異を積み重ねた。fad2-1a fad2-1bダイズ植物へTALENを直接導入することによってFAD3Aの中に変異を導入した。fad2-1a fad2-1b fad3aダイズの油はfad2-1a fad2-1bダイズと比較すると、リノレン酸の濃度が有意に低かった (4.7%に対して2.5%)。さらに、油はリノール酸の量が有意に低く (5.1%に対して2.7%)、オレイン酸の量は有意に高かった (77.5%に対して82.5%)。外来遺伝子を含まないfad2-1a fad2-1b fad3aダイズ系統が同定された。本方法はダイズにおいて性質を積み重ねるために配列に特異的なヌクレアーゼを使うための効率的な方法を提供する。得られた生産品は80%以上のオレイン酸と3%以下のリノール酸とリノレン酸から構成される。	[Demorest ZL et al.] Calyxt, Inc., New Brighton 米 国
58	イネ	CRISPR/ Cas9	QTL遺伝子群	粒子の収量は穀物において遺伝的改良をするためのもっとも重要で複雑な性質である。それは量の性質の遺伝子座 (quantitative trait loci, QTLs) として知られる多くの遺伝子によって制御されていることが知られている。過去10年で穀物において収量に貢献している多くのQTLsが同定された。しかし、これらのQTLsは異なる遺伝的背景において同じ収量をもたらすかは不明である。本研究では私たちは5つの広く栽培されているイネの品種においてCRISPR/Cas9によってQTLを編集した。そして、同じQTLが異なる遺伝的背景において粒子の収量に対して多様な、ときには逆の効果を与えることを示した。	[Shen L et al.] Yangzhou Univ., Yangzhou 中国

59	イネ	CRISPR/Cas9	イネ5-エノイルピルビニルシキミ酸-3-リン酸シターゼ (OsEPSPS)	植物のゲノムの特定の遺伝子座において、遺伝子の断片を置換することと遺伝子の挿入を行なうことはとても難しい。本研究ではNHEJ経路とCRISPR/Cas9システムを使って変異を作る効率の良いイントロンによって媒介される部位特異的な遺伝子の置換と挿入の方法を報告する。近接するイントロンを標的とする一対のsgRNAと、そのsgRNAの標的部位を含むドナーのDNAの鋳型を使って、イネの内在性遺伝子5-エノイルピルビニルシキミ酸-3-リン酸シターゼ (EPSPS) 遺伝子において2%の頻度で遺伝子置換を達成した。1つのイントロンを標的とした1つのsgRNAとそのsgRNAの標的部位を含むドナーのDNAの鋳型を使って2.2%の頻度でターゲティングによる遺伝子の挿入も行なった。意図した置換を持つOsEPSPS遺伝子を含むイネの植物はグリホサートに耐性だった。さらには、部位特異的な遺伝子の置換と挿入は正確に次世代へ伝達された。これらの新しく開発された方法は、イネと他の植物においてターゲティングによる遺伝子の断片の置換と外来DNA配列を挿入するために一般的に使える。	[Jun L et al.] Chinese Academy of Sciences, Beijing 中国
60	マッシュルーム	CRISPR/Cas9	ポリフェノールオキシダーゼ	マッシュルームの6つあるポリフェノールオキシダーゼ遺伝子の1つに数塩基の欠失を起こさせた。酵素活性が30%減少した。マッシュルームが茶色くなるのが遅くなり、保存可能期間が長くなる。CRISPR/Cas9を利用したケースで米国の規制から外れる結論になった最初の例。米国はGMOを規制するための規則を改革している。	[Waltz E] Freelance writer based in New York 米国
61	ダンカングレープフルーツ	CRISPR/Cas9	T1 CsLOBP遺伝子のプロモーター	Xanthomonas citri亜種citri (Xcc) が引き起こすかんきつ類潰瘍病は大部分の商業的なかんきつ類の栽培品種に対して深刻な病気であり、世界的に大きな経済的な被害をもたらしている。潰瘍病に耐性なかんきつ類の品種を作ることには、かんきつ類潰瘍病の効率的で持続的な解決策を提供するだろう。本研究では、CsLOB1 (Citrus sinensis Lateral Organ Boundaries) 遺伝子のCsLOB1プロモーター (EBEPthA4-CsLOBP) の中のPthA4エフェクター結合成分 (EBEs) を修飾することによって潰瘍病に耐性なグレープフルーツを作ることにおける進歩を報告する。CsLOB1はかんきつ類潰瘍病によって影響を受けやすい遺伝子であり、病原因子PthA4によって誘導される。PthA4はCsLOB1遺伝子の発現を誘導するためにEBEPthA4-CsLOBPへ結合する。ダンカングレープフルーツにはCsLOB1の中に2つの対立遺伝子タイプI, IIがある。本研究では、ダンカングレープフルーツの上胚軸の形質転換によってタイプI CsLOB1プロモーター (T1 CsLOBP) のPthA4EBEsを破壊するためにバイナリーベクターを設計した。EBEPthA4-T1 CsLOBPの標的部に修飾を持つ4つのトランスジェニックダンカン植物が作られた。タイプI CsLOB1プロモーターについては、変異の率は15.63% (#D13), 14.29% (#D17), 54.54% (#D18) と81.25% (#D22) だった。野生型のXccの存在下ではトランスジェニックダンカングレープフルーツは野生型と同じように潰瘍病の症状が現れた。人工的に設計したdTALE dCsLOB1.3は特異的にタイプI CsLOBPを認識して、変異型のタイプI CsLOBPまたはタイプII CsLOBPを認識しない。これをダンカンの形質転換体に感染させるために開発した。結果はXcc Δ pthA4:dCsLOB1.3の存在下で#D18は弱い潰瘍病の症状を示し、#D22は目に見える潰瘍病の症状はなかった。PthA4による影響を受けやすい遺伝子CsLOB1の1つの対立遺伝子の活性化はかんきつ類潰瘍病の誘導に十分であり、かんきつ類潰瘍病に耐性な植物を作るためにはCsLOB1の両方の対立遺伝子のプロモーターの変異がたぶん必要であることを私たちのデータは示唆する。本研究は、将来Cas9/sgRNAによって潰瘍病に耐性なかんきつ類の品種を作るための基礎となるだろう。	[Jia H et al.] Inst. of Food and Agricultural Sciences, Univ. of Florida, Lake Alfred 米国

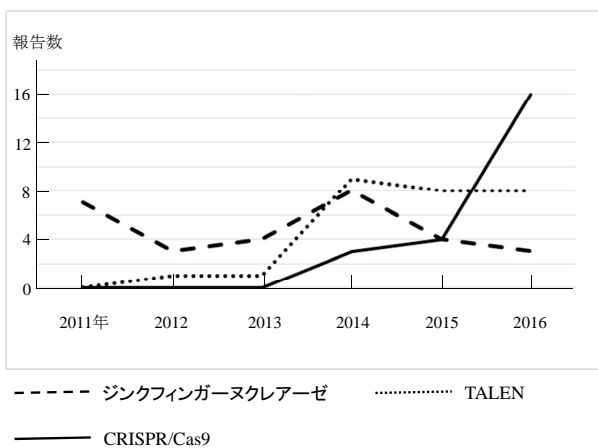


図4 ゲノム編集の手法別に分類したときの報告数の推移

食用と考えられるゲノム編集動物 (2011-2016年) と同植物 (2016年) を合わせて調査の対象とした。

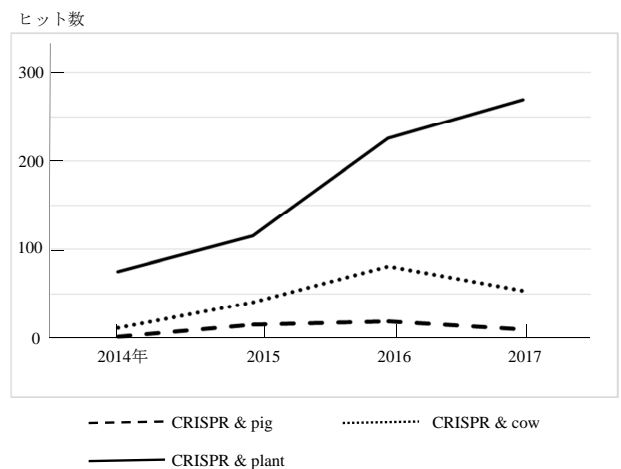


図5 SciFinderを検索したときのヒット数の推移
キーワードは図中に示した。

果を表3, 4に示した。ここには示さないが、研究用、医薬品製造用、工業用などのゲノム編集動植物についても調査を行なった。これらについては近日中に国立医薬品食品衛生研究所・生化学部のホームページから閲覧できるようにする予定である。

食用と考えられるゲノム編集動植物においてはターゲット遺伝子にindelが誘導されてフレームシフトが起きると、新しいペプチドが生産される可能性がある。2016年に発表された論文において、これらのペプチドを生産する可能性のある動植物について私たちが調べた結果と論文での記載を表5, 6にまとめた。これらの中には、論文に記載されている配列がデータベースの配列と一致しないケースがあった。これらは、ターゲット遺伝子の情報が十分にそろっていないことを意味する。このようなゲノム編集動植物を食品として利用することを考えるならば、ターゲット遺伝子についての情報をさらに充実させることが必要である。第二に、これらのペプチドが食物アレルギーと相性を有することがあり、これらのペプチドを含む動植物に由来する食品を食したときに食物アレルギーの問題が起きる可能性がある。第三に、ターゲット遺伝子がコードする元のタンパク質のN末端付近が食物アレルギーと相性があると、これらのペプチドも同様に食物アレルギーとの相性を保持するケースがあった。これらのペプチドの発現量が元のタンパク質のそれよりも上昇していると、食物アレルギーを起こす可能性があるかもしれない。このように様々な問題があるが、これらのペプチドについては論文中でまったく言及がなく、その検出が試みられていることは皆無だった。ゲノム編集動植物を食品として利用するときには、このようなペプチドの安全性を評価することが必要である。

2017年に発表された論文や特許については現在調査を行なっている。SciFinderを検索したときのヒット数の推移を図5に示した。このヒット数と食用と考えられるゲノム編集動植物の報告数が相関すると仮定する。キーワードに“CRISPR pig”, “CRISPR cow”を用いると、ヒット数は2016年がピークとなり、2017年は減少している。したがって、食用と考えられるゲノム編集動物の報告数も2016年がピークであると予想される。一方で、“CRISPR plant”をキーワードとすると、ヒット数は2017年まで増加が続いているが、2016年から2017年にかけては増加の速度が鈍っている。したがって、食用と考えられるゲノム編集植物の報告数も2017年は2016年を上回るが、2015年から2016年にかけての増加には及ばないと予想される。

4. まとめ

食用と考えられる編集動植物の報告が多数見出され、それらの研究が活発に行なわれていることを明らかにした。開発国を調べると、中国が圧倒的に多く、今後の中国の動向に注目する必要がある。ゲノム編集の手法としてはCRISPR/Cas9システムが多く使われるようになってきた。ところで、ターゲット遺伝子にindelが誘導されてフレームシフトが起きると、新規なペプチドが動植物中で生産されてしまうことが考えられる。しかし、このようなペプチドには論文中でまったく注意が向けられていなかった。ゲノム編集動植物を食品として利用するときにはこのようなペプチドの安全性を考慮することが必要である。

今後も同様な調査を継続して行い、ゲノム編集動植物を含む新規開発食品の開発状況を把握して食品の安全性確保につなげたい。

5. 謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金「次世代バイオテクノロジー技術応用食品等の安全性確保に関する研究 (H25-食品-一般-015)」, 「バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク管理及び国民受容に関する研究 (H27-食品-一般-0041)」, 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究 (H30-食品-一般-007)」の一環として実施した。

表6 フレームシフトによって誘導されるペプチドを生産する可能性のあるゲノム編集植物

文献No.は、表4 食用と考えられるゲノム編集植物（2016年）の文献No.に対応する。

文献No.	特記事項	生物種	標的遺伝子	インデルのパターン (-: 欠失, +: 挿入)	標的部位 (エクソン?)	フレームシフトによって誘導される ペプチドの配列の性質	ペプチドに ついて論文 中での言及	ペプチドの 検出の試み	
								電気泳動	オミックス
29		キュウリ	真核細胞翻訳開始因子4E (eIF4E)	-1, -2, -3, -4, -5, -9, -11, -15, -20, +1	第1, 3エクソン	アレルゲンとホモロジーなし.	なし	なし	なし
30	点突然変異, 該当せず	イネ				フレームシフトは起きない.			
31	点突然変異, 該当せず	アマ				フレームシフトは起きない.			
32	中国特許 割愛	イネ							
33		ジャガイモ	液胞型インベルターゼ	-2, -4, -5, -17	第1エクソン	元のタンパク質のN末端がsliding 80 mer windowと8 mer exact matchによって食物アレルゲンであるトマトβフルクトフラノシダーゼ前駆体とホモロジーあり, Sliding 80 mer windowで相同性95.4%, ペプチドも同じくホモロジーあり.	なし	なし	なし
34		イネ	OsMT8	-2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -11, -12, -13, -14, -15, -16, -18, -21, -24, -25, -28, -67, +2	第1エクソン	アレルゲンとホモロジーなし.	なし		
		イネ	OsMT7	-1, -3, -4, -5, -6, -7, -9, -10, -11, -12, -14, -16, -17, -22, -29, -32, -35, -40, +1, +2	第1エクソン	-2の欠失のときに作られるペプチドは, sliding 80 mer windowでウシコラーゲンα2(I)鎖前駆体と37.3%のホモロジーあり.	なし		
		イネ	OsPMS3, OsCSA, OsDERF1	不明	プロモーター				
		イネ	OsGN1a, OsTAD1, OsDERF1	不明	エクソン				
35		イネ	WAXY	-2, -3, -4, -5, -6, -10, -15, -28, +1	第1イントロン				
36	米国特許 割愛								
37	割愛	?	情報なし						
38	国際特許 割愛	?							
39	中国特許 割愛	イネ							
40	中国特許 割愛	イネ							
41	点突然変異, 該当せず	イネ	アセト乳酸合成酵素			フレームシフトは起きない.			
42		イネ	DEP1	-1, -2, -4, -5, -6, -12, -21, -39, +1, +85	第5エクソン	アレルゲンとホモロジーなし.	なし	なし	なし
		イネ	IPA1	-3, -5, -13, -20, -41, -46, +1	第3エクソン	元のタンパク質のN末端が8 mer exact matchによって食物アレルゲンであるトウモロコシキチナーゼとホモロジーあり. ペプチドも同じくホモロジーあり.	なし	なし	なし
		イネ	Gn1a	-1, -2, -3, -10, -112, -115, +1	第1エクソン	配列情報が入手できない.	なし	なし	なし
		イネ	GS3	-2, -4, -5, -7, -9, -19, -31, -37, -56, -145	第1エクソン	アレルゲンとホモロジーなし.	なし	なし	なし
43		トマト	LEAFY-COTYLEDON1-LIKE4 (L1L4)			配列情報が入手できない.	なし	なし	なし
44		イネ	温度感応性雄性不稔 (TGMS)	不明					
45	中国特許 割愛								
46	中国特許 割愛								
47	中国特許 割愛								
48		ブドウ	L-イドン酸-5-デヒドロゲナーゼ (IdnDH)	-1, -2, -3, -4, -6, -9, -10, -26, +1	第1, 2エクソン	アレルゲンとホモロジーなし.	なし	なし	なし
49	米国特許 割愛								
50		トマト	べと病抵抗6 (DMR6) オルソログ	-5, -7	第2, 3エクソン	アレルゲンとホモロジーなし.	なし	なし	なし
51	中国特許 割愛								
52		ブドウ	MLO-7	不明			なし		
		リンゴ	DIPM-1	不明			なし		
		リンゴ	DIPM-2	不明			なし		
		リンゴ	DIPM-4	不明			なし		
53	中国特許 割愛								
54		イネ	OsERF922			配列情報が入手できない.	なし		
55	点突然変異, 該当せず	イネ	イネアセト乳酸合成酵素			フレームシフトは起きない.			
56	点突然変異, 該当せず	ジャガイモ	アセト乳酸合成酵素 (ALS1)			フレームシフトは起きない.			
57		ダイズ	FAD3A	不明					
58		イネ	GS3	-1, -11, +1	第1エクソン	アレルゲンとホモロジーなし.	なし	なし	なし
			Gn1a	-1, -7, +1	第1エクソン	配列情報が入手できない.	なし	なし	なし
59	遺伝子の置換と挿入, 該当せず	イネ	イネ5-エノイルピルビニルシキミ酸-3-リン酸シンターゼ (OsEPSPS)						
60		マッシュルーム	ポリフェノールオキシダーゼ	不明					
61	プロモーターの修飾, 該当せず	タンカン グレープ フルーツ				タンパク質の配列に変化なし.			

引用文献

- 1) Lilico SG *et al.*: *Sci. Rep.* 2016:6, 21645.
- 2) Xiao GJ *et al.*: *PLoS One* 2016:11 (11), e0165843.
- 3) Chen J *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016:CN 105543257 A 20160504.
- 4) Rao S *et al.*: *Mol. Reprod. Dev.* 2016:83 (1), 61-70.
- 5) Qi S *et al.*: *Zhongguo Shengwu Huaxue Yu Fenzi Shengwu Xuebao* 2016:32 (10), 1161-1167.
- 6) Bi Y *et al.*: *Sci. Rep.* 2016:6, 31729.
- 7) Li N *et al.*: *PCT Int. Appl.* 2016:WO 2016110214 A1 20160714.
- 8) Brouillette M: *Sci. Am.* 2016:314 (3), 22.
- 9) Li Q *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016:CN 106191113 A 20161207.
- 10) Li Q *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016:CN 106191064 A 20161207.
- 11) Bi Y *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016:CN 106086031 A 20161109.
- 12) Li K *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016:CN 105950625 A 20160921.
- 13) Tanihara F *et al.*: *Sci. Adv.* 2016: 2 (9) :e1600803.
- 14) Bevacqua RJ *et al.*: *Theriogenology* 2016:86 (8), 1886-1896.e1.
- 15) Pinzon CA *et al.*: *Reprod. Fertil. Dev.* 2016:29 (1), 212.
- 16) Oishi I *et al.*: *Sci. Rep.* 2016: 6, 23980.
- 17) Bai Y *et al.*: *G 3 (Bethesda, Md.)* 2016: 6 (4), 917-923.
- 18) Zhu H *et al.*: *PLoS One* 2016: 11 (6), e0156636/1-e0156636/14.
- 19) Cheng Y *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016: CN 105734032 A 20160706.
- 20) Ge H *et al.*: *Transgenic Res.* 2016: 25 (5), 721-729.
- 21) Yu B *et al.*: *BMC Dev. Biol.* 2016: 16 (1), 26.
- 22) Song S *et al.*: *Sheng wu gong cheng xue bao = Chinese journal of biotechnology* 2016: 32 (3), 329-338.
- 23) Guo R *et al.*: *Sci. Rep.* 2016: 6:29855.
- 24) Zhang X *et al.*: *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 2016: 29 (10), 1500-1507.
- 25) Zhao X *et al.*: *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 2016: 29 (3), 413-418.
- 26) Li H *et al.*: *Sci. Rep.* 2016: 6, 33675.
- 27) Zhao J *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016: CN 105950656 A 20160921.
- 28) Li B *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016: CN 105821116 A 20160803.
- 29) Chandrasekaran J *et al.*: *Mol. Plant Pathol.* 2016: 17 (7), 1140-1153.
- 30) Sun Y *et al.*: *Mol. Plant* 2016: 9 (4), 628-631.
- 31) Sauer NJ *et al.*: *Plant Physiol.* 2016: 1917-1928.
- 32) Lei W *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016: CN 105367628 A 20160302.
- 33) Benjamin CM *et al.*: *Plant Biotechnol. J.* 2016: 14 (1), 169-176.
- 34) Hui Z *et al.*: *Plant Biotechnol. J.* 2016: 14 (1), 186-194.
- 35) Nishizawa-Yokoi A. *et al.*: *Plant Physiol.* 2016: 170 (2), 653-666.
- 36) Silva HA *et al.*: *U.S. Pat. Appl. Publ.* 2016: US 20160177327 A1 20160623.
- 37) Nongpiur RC *et al.*: *Curr. Genomics* 2016: 17 (4), 343-357.
- 38) Alexander V *et al.*: *PCT Int. Appl.* 2016: WO 2016084084 A1 20160602.
- 39) Wang J *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016: CN 105543228 A 20160504.
- 40) Ju C *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016: CN 105505979 A 20160420.
- 41) Sun Y *et al.*: *Mol. Plant* 2016: 9 (4), 628-631.
- 42) Li M *et al.*: *Front. Plant Sci.* 2016: 7, 377.
- 43) Hiloti Z *et al.*: *Plant Cell Rep.* 2016: 35 (11), 2241-2255.
- 44) Zhou H *et al.*: *Sci. Rep.* 2016: 6, 37395.
- 45) Ju C *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016: CN 106119275 A 20161116.
- 46) Liu J *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016: CN 105950633 A 20160921.
- 47) Tang L *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016: CN 105936907 A 20160914.
- 48) Ren C *et al.*: *Sci. Rep.* 2016: 6, 32289.
- 49) Bourgaud F. *et al.*: *U.S. Pat. Appl. Publ.* 2016: US 20160244771 A1 20160825.
- 50) Thomazella DPT *et al.*: *bioRxiv* 2016: 64824/1-64824/23.
- 51) Zhang D *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016: CN 105671075 A 20160615.
- 52) Malony M: *Front. Plant Sci.* 2016: 7, 1904.
- 53) Sheng X *et al.*: *Faming Zhuanli Shenqing* 2016: CN 106191107 A 20161207.
- 54) Wang F *et al.*: *PLoS One* 2016: 11 (4), e0154027/1-e0154027/18.
- 55) Li T *et al.*: *J. Genet. Genomics.* 2016: 43 (5), 297-305.

- 56) Butler NM *et al.*: *Front. Plant. Sci.* 2016: 7, 1045.
- 57) Demorest ZL *et al.*: *BMC Plant Biol.* 2016: 16 (1), 225.
- 58) Shen L *et al.*: *J. Integr. Plant Biol.* 2016: doi: 10.1111/jipb.12501.
- 59) Jun L *et al.*: *Nat. Plants* 2016: 2: 16139. doi: 10.1038/nplants.2016.139.
- 60) Waltz E: *Nature* 2016: 532 (7599) 293
- 61) Jia H *et al.*: *Plant Biotechnol. J.* 2016: 14, 1291-1301.
- 62) 近藤一成, 中島治, 野口秋雄, 坂田こずえ, 福田のぞみ: 厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業) 「次世代バイオテクノロジー技術応用食品等の安全性確保に関する研究」 分担研究報告書 次世代遺伝子組換え技術に関する調査研究 平成24-26年度
- 63) 近藤一成, 中島治: 厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業) 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究」 分担研究報告書 新育種法を用いた作物の検出のための未知領域解析手法の検討と情報収集 平成27-29年度
- 64) 吉松嘉代, 河野徳昭: 厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業) 「次世代バイオテクノロジー技術応用食品等の安全性確保に関する研究」 分担研究報告書 統合型遺伝子組換え食品データベース作成・次世代遺伝子組換え技術を用いた作物と非食用組換え作物の検知技術の開発 平成24-26年度

「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて —平成29年度（2017）—

登田美桜, 畝山智香子

Topics from “Food safety information (Chemical)” in 2017

Miou Toda[#], Chikako Uneyama

The variety of international traded food has increased, and also the quantity has drastically grown. Therefore, the food safety issues occurred in other countries immediately become global and/or national issues and risk managers have to take control measures to protect consumer's health. The division of food safety information publishes biweekly bulletins named “Food safety information” which introduce the latest news such as new rules, alerts, outbreak information and risk assessment reports released from international organizations and food safety authorities in foreign countries. These bulletins have been available for risk managers and public since 2003. The present paper provides overview of some topics selected from these bulletins in 2017 (e.g. novel food, acrylamide, bisphenol A, peanut allergy, food donation, dietary supplements).

Keyword: Food safety information, food chemical

1. はじめに

食品安全は我々の生活に身近な課題である。現代は流通のグローバル化により貿易される食品の種類も量も増加の一途をたどっている。それに伴い食品安全の問題についても国境がなくなりつつあり、我が国の食品安全行政も国際機関や諸外国の最新動向を継続的に把握しながら行う必要がある。

安全情報部では、その動向調査の一環として、食品安全に関して国際機関や諸外国の公的機関から発信される最新情報をまとめた「食品安全情報」を、微生物分野と化学物質分野に分けて隔週で発行している。本稿では、海外における食品安全に関する問題の記録と周知を目的に、平成29年度に発行した「食品安全情報（化学物質）」から、重要と考えられたトピックスを選択し概要を紹介する。

2. 卵のフィプロニル汚染

2017年7月、ベルギー連邦フードチェーン安全庁

(AFSCA) がEUの食品及び飼料に関する緊急警告システム (RASFF) に通知したことにより、オランダからベルギーに輸入された卵にフィプロニルが検出されたことが発覚した¹⁾。フィプロニルはイヌやネコのノミ、ダニなどの対策用として使用される動物用医薬品の有効成分であり、EUでは食用動物への使用は禁止されている。汚染の原因は、産卵鶏農場において外部寄生虫であるワクモ (*Dermanyssus gallinae*) 対策として違法に使用したためであった。この違法使用が最初に報告されたのが卵の輸出量の多いオランダであったため、当該農場で生産された卵、鶏肉及びその加工品を対象にほぼEU全域に及ぶ大規模リコールに発展した。その後、ベルギー、フランス及びドイツなどほかの加盟国の農場も関連していることが判明し、米国、ロシア、イスラエル、カナダを含む45ヶ国以上を巻き込む大きな騒動となった。汚染された卵の摂取による健康リスクについては、汚染濃度と摂取量から短期・長期暴露ともに低いと評価された^{2,4)}。

更に、フィプロニルの違法使用の問題はEUに留まらなかった。EUの報告を受けて韓国政府が輸入品に限らず国内の産卵鶏農場の検査を実施したところ、複数の農場の卵からフィプロニルやビフェントリン等が検出され、関連農場の閉鎖や卵の回収・廃棄が行われた⁵⁾。韓

[#] To whom correspondence should be addressed:

Miou Toda; 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan; Tel: 044-270-6593; Fax: 044-270-6594; E-mail: miou@nihs.go.jp

国国内で違法使用が確認された農場の範囲が非常に広がったため、食品安全の担当機関である韓国食品医薬品安全処（MFDS）のトップページに専用サイトを開設して政府の対応を連日発表し、卵の検査法や検査項目が大幅に改定されるほどの大問題となった。

このフィプロニル汚染の問題は、農薬や動物用医薬品の違法使用が食品市場にいかにも大規模な影響と損害を及ぼし得るのか、そして事後対応が如何に大変なのかを認識させられる事件であった。

3. 新規食品の制度

EUには「新規食品（novel food）」の制度がある。1997年1月27日にRegulation（EC）No 258/97⁶⁾のもと規定され、1997年5月15日より前にEU域内で相当量の食経験がないものは新規食品として規制されるようになった。その後、時代の流れに沿って大幅に改正され、新たにRegulation（EU）No2015/2283⁷⁾が採択されて2018年1月1日に発効した。新規則では食品部門の技術的な進歩を考慮し、対象には、植物、動物、微生物、細胞培養物に由来するもののほか、昆虫、ビタミン・ミネラル、サプリメントに該当するもの、特殊な製造工程や先端技術を施したもの（ナノマテリアル等）を含め、新規食品とみなす範囲を拡大して各々を詳しく定義している。新規食品の販売は認可制であり、認可に係わる評価を欧州食品安全機関（EFSA）が担当し、認可手続きをECが管理している。新規則の発効に合わせて、EFSAが評価を行うにあたり申請者が提出すべき書類に関するガイダンス^{8,9)}及びチェックリスト¹⁰⁾が公表された。そのガイダンスによると、新規食品に要求されている安全性データは食品添加物の認可とほぼ同等の水準であり、認可を受けるためには厳密な安全性の立証が必要となっている。

新規食品という考え方が出てきた要因の一つに、サプリメントの原料として食経験のないものの利用増加がある。日本には新規食品に該当する制度はないが、海外ではEU以外にも類似の制度を導入している国もあり、将来的な国内導入の可能性も踏まえて注視していかなければならない制度の一つである。

4. アクリルアミド

アクリルアミドは製造副生成物として食品に存在する汚染物質である。アスパラギンと還元糖を含む食品を高温（120℃以上）調理すると生成し、遺伝毒性発がん物質であることから、各国で低減化への取り組みが進められてきた。その一環として、EUでは2017年11月20日に食品中アクリルアミドの低減化に関するCommission Regulation（EU）2017/2158¹¹⁾が採択され、2018年4月

11日に発効した。

新規則では、ジャガイモ及び穀類の製品、コーヒー、コーヒー代用品、並びに乳幼児用食品などアクリルアミドを含む主な加工品を対象に、食品事業者が低減措置を行うことを要求している。新規則には、アクリルアミドの生成を抑える実践的な手段とともに食品別にベンチマーク濃度（benchmark levels）が示されている。この値は他の汚染物質に設定されている最大基準値とは位置づけが異なり、食品事業者が自社の製造工程や低減措置の効果を評価できるようにするもので、低減化達成の指標値として設定されている。ベンチマーク濃度は、全てのアクリルアミド低減措置の適用により合理的に達成可能なほど低くすべきとされ、加盟国から提出された汚染実態データをもとに濃度上位10～15%の製品を低減化できる値を選択し、3年毎の見直しを予定している。

2002年に食品からアクリルアミドが初めて検出されて以来、各国で様々な低減化対策が行われてきたが、指標となる濃度が公式に定められたのはこの規則が初めてである。

5. ビスフェノールA（BPA）

BPAは、ポリカーボネートプラスチックやエポキシ樹脂、他の高分子化合物の製品、ある種の紙製品（例：感熱紙）に使用されている化合物であり、エストロゲン様の作用を持つ可能性が指摘されたことを受けて、食品容器・包装から内容物への移行による汚染が問題にされてきた。

2018年2月12日、ECは食品接触材料（いわゆる容器・包装）へのBPAの使用をより厳しく制限する新規則Commission Regulation（EU）2018/213¹²⁾を採択した。新規則は2018年9月6日に発効予定である。

新規則では特異的移行限度（SML）を以前（0.6 mg/kg）よりも引き下げ（0.05 mg/kg）、適用対象も拡大した。更に新規則では、2011年以降BPAの使用を禁止していたほ乳瓶のほかにも、ポリカーボネート製の乳幼児用（生後3才まで）カップやボトルへの使用を禁止した。使用制限が厳しくなったのは、2015年に公表されたEFSAによる評価で耐容一日摂取量（TDI）が引き下げられたことを受けての判断である。

6. EUの食品寄付ガイドライン

先進国では食品ロスを減らす取り組みが進んでいる。その一つに食品事業者が不要となった食品を寄付するというやり方があり、これを利用しているのが「フードバンク」である。EUでは、寄付される食品の安全性を確保した上で、その再分配をやりやすくするためのガイドライン¹³⁾を2017年10月に発表した。ガイドラインは、寄

付する食品の提供者と受領者による法規の遵守を推進すること、及びEU域内の規制機関が食品の寄付に対して共通の認識を持つことを目的に作成されており、各加盟国が自国の状況に応じて各々に関連規則やガイドラインを作成するよう勧めている。ガイドラインによると、寄付される食品であってもEU域内で製造・販売される通常の食品が遵守すべき安全に関わる規則（衛生管理、履歴管理など）が適用され、ヒトの消費用に適していることが原則となっている。従って、食品事業者は寄付する食品についても販売製品と同等の安全水準を保証しなければならない。

7. ピーナッツアレルギー

2017年1月、米国国立衛生研究所（NIH）傘下の国立アレルギー感染症研究所（NIAID）が設立した専門家委員会がピーナッツアレルギーの発症予防に関する新しい臨床ガイドラインを発表した¹⁴。これは、2010年に発表された米国の食物アレルギーの診断と管理に関するガイドラインの追補である。ガイドラインの内容は乳幼児期にピーナッツを含む食品の導入（摂取）をすすめるもので、ピーナッツアレルギーのなりやすさ（リスクレベル）に応じた3部形式になっている。

ガイドライン1は、すでに重症の湿疹や卵アレルギーのある高リスク乳児向けで、生後4～6ヶ月までにピーナッツを導入するよう薦めている。ただし医師や保護者は与える前に乳児の抗体検査をして安全な導入方法を決める必要がある。ガイドライン2は、軽度から中程度の湿疹がある中リスク乳児向けで、ピーナッツは生後6ヶ月前後に導入することを薦めている。ガイドライン3では、湿疹も食物アレルギーもない低リスク乳児には自由にピーナッツを含む食品を与えることができるとしている。ただし、ピーナッツを含む食品を初めての離乳食には使用しないこと、また丸ごとのピーナッツは窒息する可能性があるため与えないよう助言している。

これまでは、アレルギー発症予防のためには乳幼児期のアレルギー摂取を避けるという考え方だったので、逆に早期の導入をすすめるガイドラインの発表は世界的な話題になった。

8. 砂糖摂取の低減化への取り組み

世界保健機関（WHO）が2015年に成人と子供の砂糖摂取に関するガイドライン¹⁵を公表して以来、各国で砂糖の摂取の低減化への取り組みが進んでいる。

WHOのガイドラインでは、成人と子供による1日の遊離糖の摂取量を総エネルギー摂取量の10%以内であることを強く推奨し、更に5%以下にすることにより追加で健康上のメリットがあると述べている。これは、砂糖

の摂取量が多いことと肥満及び過体重が関連するという根拠があるためである。5%以下に減らすという条件付き勧告については、砂糖の摂取量を減らすことが虫歯の少なさと関連するといういくつかの根拠に基づいている。ただし、ガイドラインは“遊離糖（free sugar）”を対象にしている点に注意が必要である。WHOによると、遊離糖とは、製造業者や調理者、消費者により食品や飲料に加えられる単糖（ブドウ糖、果糖）及び二糖（ショ糖）、並びにハチミツ、シロップ、フルーツジュースやその濃縮液に天然に含まれる糖のことを示す。

この勧告を受けて、EFSAが食品に添加する砂糖の摂取について2020年までに評価を行い、一日摂取量に関して科学的根拠のある上限値を設定する予定であると発表している¹⁶。そのほか、英国公衆衛生庁（PHE）が2017年3月に食品中の砂糖を減らすための企業向けガイドラインを発表し¹⁷、アイルランド食品安全局（FSAI）はアイスクリームは少なくとも重量の10%の砂糖を含むとする1952年策定の成分規格を廃止して製造業者が製品中の糖の量を低減しやすいよう見直すを発表した¹⁸。一方、米国FDAは栄養成分表示の制度改正¹⁹において添加された糖の量を表示することを決定し、消費者による健康的な食品選択を支援しようとしている。

9. 健康食品

例年、健康食品の摂取による健康被害や注意喚起に関する記事が絶えない。国内では、2017年7月に独立行政法人国民生活センター²⁰が「プエラリア・ミリフィカ（マメ科植物の一種）」を含む健康食品による健康被害が増加していることを発表し、それを受けて厚生労働省²¹は各自治体に向けてプエラリア・ミリフィカを含む食品を製造・販売・輸入する食品等事業者に対して監視指導を行うよう通知を発出した。これをきっかけに、進行中であった食品衛生法改正の項目に健康食品の安全性を確保するための対策が急遽含まれることになった。そのほか、農林水産省²²が天然のシアン化合物を含むとしてビワの種子粉末を食べないように注意喚起したことも話題となった。

海外では、米国の食品安全近代化法（FSMA）の施行によりFDAの権限が強くなったことを受けて、FDAが以前よりもダイエタリーサプリメントに厳しい姿勢で対処しているのが公表資料から伺える。2017年は特に虚偽でがん治療やオピオイド依存症・離脱症状の緩和を謳った製品への警告がいくつも出された。例えば4月には、がんの予防、診断、治療又は治癒を不正に表示していた14企業に対して警告²³するとともに、消費者向けには「がんを治す」と宣伝している製品は偽りの違法製品であり、そのような製品に頼ることは必要ながん治療

を受ける機会を失わせていると注意を呼びかけた。またFDAは、クラトム（Kratom）を含む製品に関連した死亡事例が多数報告されていることを発表した²⁴⁾。クラトムは、タイ、マレーシア、インドネシア及びパプアニューギニアに自生する植物（*Mitragyna speciosa*）で、オピオイド作用を有する化合物を成分として含んでいる。そのため2012年以降、FDAは輸入のクラトムやその製品への警告・押収を行ってきたが、被害が深刻化していることを受けて対策を更に強化した。この問題の背景には、米国ではオピオイド鎮痛薬の濫用や依存症が国家的な公衆衛生問題になっていることがある。クラトム製品はオピオイド鎮痛薬の代用品として、あるいはオピオイド依存症・離脱症状の緩和や娯楽を目的に使用されてきた。しかしクラトム製品が関係する多数の有害事例の報告を受けて、FDAはクラトム成分のオピオイド受容体への結合性や結合の強さを調べることでオピオイド化合物であるとの根拠を科学的に示し、徹底してクラトム製品の使用中止を呼びかけている²⁵⁾。更にクラトム製品についてはサルモネラ汚染という別の問題も報じられた。米国疾病予防管理センター（CDC）²⁶⁾によると、2018年3月14日時点で、クラトム製品との関連が疑われたサルモネラ感染症が35州で87人（うち入院27人）確認され、関連製品がリコールされた。我が国では、クラトムに含まれるミトラギニンや7-ヒドロキシミトラギニンが指定薬物であるため販売は禁止されている。

10. テトロドトキシン

2016年にオランダ産の二枚貝（牡蠣）からテトロドトキシン（TTX）が検出されたことを受けて、EFSAが海洋二枚貝のTTXについて行ったリスク評価の結果²⁷⁾が2017年4月に発表された。日本ではフグや巻貝（例：ムシロガイ科キンシバイ）のTTXが食中毒の原因として問題になるが、海外では今回のEUの二枚貝やタイ王国の食用カブトガニのように他の水産食品についても問題となっている。

EFSAの評価はTTXの急性毒性に関する参照値（ARfD）を導出したが、その際、ヒトでの中毒事例の報告は多数あるものの必要なデータが揃っておらず多くの不確実性があるとしてヒトのデータは用いていない。中毒事例の報告から参照値を求めるには、患者による病因食品の摂取量、病因物質の濃度、患者の体重に関するデータが必要となるが、それらが全て揃って報告されることは非常に少なく、ヒトのデータであるにもかかわらず利用できないことが多い。従ってEFSAは、マウス急性経口試験の結果をもとにTTXとその類縁体についてグループARfD 0.25 µg/kg体重を設定した。更にEFSAは、最小致死量についてさまざまな文献で2 mg（日本

成人体重50 kgをもとに40 µg/kg体重相当）と記されているが、それを裏付ける根拠が見つからなかった報告した。この用量は日本でフグのTTXの毒性について論じる際の一般的な値であり、そのことに根拠がないと判断されたことはマリンバイオトキシンの研究分野にとって大きな衝撃であった。

11. 未承認遺伝子組換えペチュニア

2017年4月、フィンランド食品安全局（Evira）²⁸⁾が、未承認の遺伝子組換え（GE）品種であるオレンジ色のペチュニアが確認されたと発表した。野生種と交配する可能性はなく、ヒトの健康や環境への有害性もないものであったが、誰にも気づかれず未承認のまま世界中で流通していたことから関連品種は数十種に及び、多くの国で種子や苗の回収や販売禁止、廃棄が行われる事態となった。この報告を受け、日本でも農林水産省及び環境省²⁹⁾が5～12月にかけて、国内での取扱いへの対応について報告を行った。

食品安全に直接的な関係はないが、世界各国への影響が甚大であり記録に残る問題であったため、最後に紹介した。

12. 最後に

以上、平成29年度に発行した「食品安全情報（化学物質）」から選択したトピックスについてまとめた。最初に述べたように現代は食品安全の問題には国境がなくなりつつあり、海外で発生した問題でも直ちにその影響が国内に波及する。迅速な問題把握と対応のためにも、引き続き海外の食品安全に関わる情報を調査し、「食品安全情報（化学物質）」に掲載していく予定である。

引用文献

- 1) EC: Fipronil in eggs: Factsheet – December 2017 (2018) <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/brochures-leaflets/fipronil-eggs-factsheet-december-2017>
- 2) BfR: Health assessment of individual measurements of fipronil levels detected in foods of animal origin in Belgium (30 July 2017) <http://www.bfr.bund.de/cm/349/health-assessment-of-individual-measurements-of-fipronil-levels-detected-in-foods-of-animal-origin-in-belgium.pdf>
- 3) BfR: Updated assessment of the health risks posed by longer-term consumption of foods contaminated with fipronil (21 August 2017) <http://www.bfr.bund.de/cm/349/updated-assessment-of-the-health-risks-posed-by-longer-term-consumption-of-foods>

- contaminated-with-fipronil.pdf
- 4) ANSES: Health risk assessment concerning the consumption of eggs contaminated with fipronil (17 August 2017) <https://www.anses.fr/en/content/health-risk-assessment-concerning-consumption-eggs-contaminated-fipronil>
 - 5) MFDS: 식약처, '국내산 계란' 살충제 검출 관련 조치 알림 (15 August 2017) <http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=675&pageNo=2&seq=38428&sitecode=1&cmd=v>
 - 6) EU: Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27 January 1997 concerning novel foods and novel food ingredients <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:31997R0258>
 - 7) EU: Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council of 25 November 2015 on novel foods, amending Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council and repealing Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council and Commission Regulation (EC) No 1852/2001 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32015R2283>
 - 8) EFSA: EFSA Journal 2016;14 (11) :4594 <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4594>
 - 9) EFSA: EFSA Journal 2016;14 (11) :4590 <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4590>
 - 10) EFSA: Administrative guidance on the submission of applications for authorisation of a novel food pursuant to Article 10 of Regulation (EU) 2015/2283 (7 February 2018) <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/1381e>
 - 11) EU: Commission Regulation (EU) 2017/2158 of 20 November 2017 establishing mitigation measures and benchmark levels for the reduction of the presence of acrylamide in food <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/2158/oj>
 - 12) EU: Commission Regulation (EU) 2018/213 of 12 February 2018 on the use of bisphenol A in varnishes and coatings intended to come into contact with food and amending Regulation (EU) No 10/2011 as regards the use of that substance in plastic food contact materials <http://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2018/213/oj>
 - 13) EU: EU guidelines on food donation (16 October 2017) https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fw_eu-actions_food-donation_eu-guidelines_en.pdf
 - 14) NIH-sponsored expert panel issues clinical guidelines to prevent peanut allergy (5 January 2017) <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-sponsored-expert-panel-issues-clinical-guidelines-prevent-peanut-allergy>
 - 15) WHO: Guideline, Sugars intake for adult and children (2015) http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/
 - 16) EFSA: EFSA to give advice on the intake of sugar added to food (23 March 2017) <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/170323-0>
 - 17) PHE: Guidelines on reducing sugar in food published for industry (30 March 2017) <https://www.gov.uk/government/news/guidelines-on-reducing-sugar-in-food-published-for-industry>
 - 18) FSAI: Ice Cream Regulations from 1952 to be revoked (21 February 2017) https://www.fsai.ie/news_centre/ice_cream_regs_1952.html
 - 19) FDA: Changes to the Nutrition Facts Label <https://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/LabelingNutrition/ucm385663.htm>
 - 20) 独) 国民生活センター: 美容を目的とした「プエラリア・ミリフィカ」を含む健康食品－若い女性に危害が多発！安易な摂取は控えましょう－ http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20170713_1.html
 - 21) 厚生労働省: プエラリア・ミリフィカを含む健康食品に関するQ&A <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000171161.html>
 - 22) 農林水産省: ビワの種子の粉末は食べないようにしましょう http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/foodpoisoning/naturaltoxin/loquat_kernels.html
 - 23) FDA: FDA takes action against 14 companies for selling illegal cancer treatments (25 April 2017) <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm554698.htm>
 - 24) FDA: Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. on FDA advisory about deadly risks associated with kratom (14 November 2017) <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm584970.htm>
 - 25) FDA: Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on the agency's scientific evidence on the presence of opioid compounds in kratom,

- underscoring its potential for abuse (6 February 2018) <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm595622.htm>
- 26) FDA: FDA Investigates Multistate Outbreak of Salmonella Infections Linked to Products Reported to Contain Kratom (15 March 2018) <http://s2027422842.t.en25.com/e/es?s=2027422842&e=62483&elqTrackId=B1F0B909CCF90C71B9C490C37BFE6647&elq=726bfcafbfef4c07bb4b22ad24ecfd81&elqaid=2794&elqat=1>
- 27) EFSA: EFSA Journal 2017;15 (4) :4752 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4752>
- 28) Evira: Evira removes genetically modified orange petunias from sale (27 April 2017) <https://www.evira.fi/en/plants/current-issues/2017/evira-removes-genetically-modified-orange-petunias-from-sale/>
- 29) 農林水産省・環境省: 未承認の遺伝子組換えペチュニアの取扱いについて <http://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/torikumi/petunia.html>
(最終アクセス：2018年5月15日)

厚生労働省による指定添加物の変異原性評価データシート

山田雅巳^{#*}, 本間正充

Data sheet of genotoxicity tests for designated food additives in Japan, conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare

Masami Yamada^{#*}, Masamitsu Honma

The Ministry of Health, Labour and Welfare has carried out genotoxicity tests for food additives used in Japan in cooperation with Japan Food Additives Association since 1979. Hayashi *et al.* summarized these data and published a list of 337 designated additives (Shitei-tenkabutsu) with the genotoxicity test data in 2000. Thereafter, 29 items were eliminated, and 146 items were newly added. Currently, 454 designated additives are allowed to be used as food additives in Japan. This report is the addition of newly tested genotoxicity test data based on the Hayashi's report. Originally, bacterial reverse mutation test (Ames test), mammalian cell chromosomal aberration test, and *in vivo* rodent bone marrow micronucleus test have been generally used for the evaluation of genotoxicity of food additives. In addition to the data of these results being updated in this report, it newly includes data of "Transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assays (TGR)", which was developed as an OECD testing after 2000. We re-evaluated the genotoxicity of 13 designated additives considering their TGR data.

Keywords: food additives, designated additives, genotoxicity test, Ames test, transgenic rodent gene mutation assay

1. 食品添加物の規制の推移と安全性評価データのまとめの経緯

厚生労働省（平成13年1月以降、それより前は厚生省）は食品添加物の安全性再評価の一環として昭和54年度（1979年度）から毎年、既存の添加物を対象に日本食品添加物協会の協力により変異原性試験を実施してきた。昭和54年度から平成10年度までに指定添加物337品

目、既存添加物（天然添加物）187品目、天然香料49品目、一般飲食物添加物7品目についての変異原性試験データを、平成12年に変異遺伝部の林真元部長が中心となりまとめた⁽²⁶⁾。その後、指定添加物に関しては、形状等による分類の廃止などで29品目が消除され（表1）、新たに146品目が追加され（表2）、平成28年10月の時点で454品目が指定されている。本資料は454品目の指定添加物について、平成12年の林らの報告を基に、新たに試験された変異原性試験データを追加したものである（表3）。

2. 本資料について

従来、食品添加物の変異原性評価には細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）、培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスを用いる小核試験が3点セットとして広く用いられてきた。平成12年の林らの既報⁽²⁶⁾でもこれら試験結果のデータを中心としてまとめられている。その後、OECD遺伝毒性試験ガイドラインに、「トランスジェニックげっ歯類の体細胞および生殖細胞を

[#] To whom correspondence should be addressed:
Masami Yamada; Division of Genetics and Mutagenesis,
National Institute of Health Sciences, 3-25-26
Tonomachi, Kawasaki-ku, Kanagawa 210-9501, Japan
E-mail: myamada@nihs.go.jp

^{*} Present Address: Department of Applied Chemistry,
National Defense Academy, 1-10-20, Hashirimizu,
Yokosuka, Kanagawa 239-8686, Japan;
Tel: +81-46-841-3810 ext.3568; Fax: +81-46-844-5901;
E-mail: m-yamada@nda.ac.jp

用いた遺伝子突然変異試験 (TG488) : TGR試験], 「*In vivo*哺乳類アルカリコメットアッセイ (TG489) : コメット試験」が採用され, 食品添加物の評価にも用いられるようになった。本資料にはこれら試験結果が追加されている (表3)。両試験は特定の組織での遺伝毒性を評価できることが長所であるが, TGR試験はAmes試験と同様の変異原性試験であり, 発がん性との相関性が高いことから結果の重みづけは高い。試験未実施の品目の検索などの際, 結果が散逸せず, すべての判定等が一覧できることが望ましいため, 表3は他誌収載分 (たとえば, 東京都立衛生研究所年報に発表されたデータ) も含んでいる。他誌を含む調査対象文献等は末尾に示した。3点セットの試験結果は主として林らの既報⁽²⁶⁾にまとめられているものを転記したが, 再試験や, それ以降に追加された品目については, 厚生労働省医薬食品局基準審査課が国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部に「指定添加物等の安全性に関する事業」として委託し, 外部受託試験機関が実施した結果が含まれている。表中に「H22」等, 上付きで示されているのは平成22年度に実施した委託試験であること意味する。内閣府食品安全委員会 (Food Safety Commission : FSC) 添加物専門調査会がまとめた評価書に記載されている試験結果についても記載した。これら結果については, FSCの上付きで示し参考文献の情報として当該品目の評価書が掲載されているURLを示した。なお, 本稿の参考文献番号は, 表3に出てくる順序を優先して付した。追加された物質は削除された物質とともに表1, 2に一覧にし, 表3において番号に下線を引いた。

3. 特記事項

新たにTGR試験が実施された13品目について, 以下にその評価結果を詳細に解説する。

1) Ames試験と染色体異常試験が陽性で*in vivo*小核試験が陰性の5品目

亜硝酸ナトリウムは昭和54年にAmes試験がTA100, TA1535, TA98, TA1537, TA94, TA92を用いて, 最高用量10 mg/plateで実施され, S9mixの有無にかかわらずTA100とTA1535で陽性の結果が得られた⁽¹⁾。その後, 都衛研でTA97, TA102を用いて実施された試験では, 両株でS9mixの有無にかかわらず, 統計学的に有意な復帰変異株数の増加 (最高用量10 mg/plate) が報告されている⁽¹⁶⁾。ただし, 復帰変異コロニー数が陰性対照の2倍に達していないため, 表3では陰性とした。本品目は, 他にも多くのAmes試験で陽性の報告があり, 突然変異誘発性が疑われた⁽²⁷⁾。

染色体異常については, CHLを用いた染色体異常試

験が最高用量1.0 mg/mL, -S9mixの条件で実施されており, 強い構造異常の誘発が報告された⁽¹⁾。しかしその後, マウス (ddY) を用いた*in vivo*骨髄小核試験が実施され, 本品目は最高用量200 mg/kg体重の単回腹腔内投与, 最高用量50 mg/kg体重の4回投与 (24時間間隔, 腹腔内), 及び最高用量400 mg/kg体重の単回経口投与でいずれも陰性だったと報告されている⁽⁹⁾。

平成21年度には, *in vivo*での突然変異誘発性の確認のため, *gpt delta* マウスを用いたTGR試験が肝臓と腺胃で実施された。臓器選択の理由は, 肝臓は多くの物質を代謝する臓器であり感受性が高いこと, 腺胃は経口摂取で最初に物質が接触する臓器であるためである。最高用量5,000 mg/kg体重の28日間飲水投与で, いずれの臓器においても陰性であったことから^(H21), Ames試験で観察された突然変異誘発性は生体内では生じないと考えられた。

L-システイン塩酸塩は昭和57年度に, TA100, TA98, TA2637, TA94を用いたAmes試験が最高用量10 mg/plate, ±S9mixの条件で実施され, TA100の+S9mixと, TA2637の±S9mixで陽性の結果が報告されている⁽⁴⁾。染色体異常試験はCHL細胞を用いて-S9mixで実施され, 構造異常が誘発された (最高用量2 mg/mL)⁽⁴⁾。その後, 都衛研でTA97とTA102を用いて±S9mixで実施されたAmes試験は, いずれの条件でも陽性 (最高用量10 mg/plate) だった⁽¹⁴⁾。*In vitro*で遺伝毒性が検出されたことから, 昭和61年度にマウス (ddY) を用いた骨髄小核試験が実施された。125, 250, 500 mg/kg体重の用量での単回腹腔内投与の試験結果は陰性だった⁽⁹⁾。

平成21年度には, *in vivo*での突然変異誘発性の確認のため, *gpt delta* マウスを用いたTGR試験が肝臓と腺胃で実施された。最高用量1,000 mg/kg体重の28日間強制経口投与で, いずれの臓器においても陰性であった^(H22)。

以上より, L-システイン塩酸塩は*in vitro*試験では遺伝毒性が認められたが, *in vivo*小核試験, TGR試験で陰性であったことから, 生体にとって遺伝毒性はないものと結論された。

シナムアルデヒドは昭和56年度にTA100, TA1535, TA98, TA1537, TA92, TA97を用いたAmes試験が, 最高用量0.5 mg/plate, ±S9mixの条件で実施され, TA100でのみ代謝活性化の有無にかかわらず陽性だった⁽³⁾。同時に実施されたCHL細胞を用いた染色体異常試験では-S9mix条件下で構造異常を誘発した (最高用量0.015 mg/mL)⁽³⁾。その後, 都衛研でTA97とTA102を用いて実施されたAmes試験は±S9mixで陰性 (最高用量0.1 mg/plate) だった⁽¹⁴⁾。*In vitro*で遺伝毒性が検出されたことから, 昭和61年度に*in vivo*骨髄小核試験が実施された。マウス (ddY) に125, 250, 500 mg/kg体重

の用量で単回腹腔内投与し、結果は陰性だった⁽⁹⁾。

平成22-23年度には*in vivo*突然変異誘発性の確認のため、*gpt delta* マウスを用いて肝臓と小腸（空腸）でのTGR試験が実施された。標的臓器に小腸を選んだ理由は、経口投与で物質が接触する消化管の一つであるためである。125, 250, 500, 1,000 mg/kg体重の用量で28日間強制経口投与され、500, 1,000 mg/kg体重の用量について突然変異誘発性が検討された。いずれの臓器においても陰性の結果が得られた^(H22)。

以上より、シナナムアルデヒドは*in vitro*試験では遺伝毒性が認められたが、*in vivo*小核試験、TGR試験で陰性であったことから、生体にとって遺伝毒性はないものと結論された。

乳酸鉄は昭和58年度にAmes試験が実施され、TA97、TA102およびTA2637では最高用量5.0 mg/plate、-S9mixで陽性⁽⁵⁾、TA100とTA98では±S9mixで陰性であった⁽⁵⁾。同年実施されたCHL細胞を用いた染色体異常試験は-S9mixで構造異常を誘発した（最高用量2.5 mg/mL）⁽⁵⁾。その後、都衛研でTA97とTA102を用いて実施されたAmes試験は±S9mixで陰性の結果であったが⁽¹⁸⁾、これは最高用量が1.0 mg/plateと不十分であった。昭和61年度に実施されたマウス（ddY）を用いた*in vivo*小核試験は、30 mg/kg体重単回投与（腹腔内）および7.5 mg/kg体重/日を4回投与（腹腔内）で、いずれも陰性と報告されている⁽⁷⁾。

平成23年度には、*in vivo*突然変異誘発性の確認のため、*gpt delta* マウスを用いて、肝臓と腎臓でのTGR試験が実施された。標的臓器に腎臓を用いた理由は、腎毒性が肉眼所見で認められたためである。250, 500, 1,000 mg/kg体重の用量で28日間強制経口投与し、500, 1,000 mg/kg体重の用量での突然変異性が検討された。いずれの臓器においても陰性であったことから^(H23)、乳酸鉄は生体内で突然変異を誘発しないと結論された。

没食子酸プロピルは、昭和54年にAmes試験がTA100, TA98, TA1537について0.5 mg/palateの用量のみで実施され、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が得られた⁽¹⁾。その後、都衛研でTA97, TA102を用いて実施された試験では、TA102で代謝活性化系の有無にかかわらず、統計学的に有意な復帰変異株数の増加（最高用量100かかわらず、統計）が報告された⁽¹³⁾。TA100, TA1535は主にGC塩基対に生じる塩基置換を検出し、TA102は主にAT塩基対に生じる塩基置換を検出する性質があることから、TA100, TA1535で陰性、TA102で陽性の結果は本品目がAT塩基対と反応性があると示唆された。また、TA98, TA1537, TA97で陰性であったことから、フレームシフト変異を誘発する可能性は低いと考えられた。6回の試験のうち5回は50 µg/

mL以上で陽性を示しているが、用量相関性には通常とは異なるパターンが示されており、そのメカニズムは不明である。

このように、本品目は*in vitro*でAT塩基対での塩基置換の誘発が示唆されたことから、平成21年度に*gpt delta* マウスを用いたTGR試験が肝臓と腺胃で実施された^(H21)。最高用量1,000 mg/kg体重の28日間強制経口投与の結果、いずれの臓器においても陰性だったことから、没食子酸プロピルの突然変異誘発性は、*in vitro*では検出されたが、マウス生体内では生じないと考えられた。

染色体異常試験については昭和54年実施の試験でCHLを用いて、用量0.04 mg/mL、-S9mixの条件で24時間処理後、構造異常を誘発することが報告された⁽¹⁾ことから、平成21年度に*in vivo*骨髄小核試験が実施された。最高用量1,000 mg/kg体重（2回投与）まで実施した試験で陰性であった^(H21)。したがって、染色体異常は*in vitro*で検出されたが生体内では誘発されないと考えられた。

以上のことから没食子酸プロピルは生体にとって遺伝毒性は無いと考えられた。

2) Ames試験が陽性、染色体異常試験と*in vivo*小核試験は陰性の2品目

エリソルビン酸（イソアスコルビン酸）は昭和55年度にTA100, TA98, TA1535, TA98, TA1537, TA92, TA94を用いたAmes試験で、最高用量50 mg/plate、±S9mixの条件で、TA100においてのみ陽性の結果が報告された⁽²⁾。同じく、CHL細胞を用いた染色体異常試験では最高用量0.25 mg/mL、-S9mixの条件で陰性の結果が報告された⁽²⁾。都衛研でTA97, TA102を用いて実施されたAmes試験では、いずれも陰性対照の2倍に達する増加が観察されなかったことから、表3ではS9mixの有無にかかわらず陰性という扱いにしたが、当該報告内では、両株の±S9mix条件下で用量相関性を伴った統計学的に有意な増加であるとされている（最高用量10 mg/plate）⁽¹⁷⁾。

その後マウス（ddY）を用いた*in vivo*骨髄小核試験が実施され、本品目は最高用量1,500 mg/kg体重の単回投与、及び最高用量750 mg/kg体重の4回投与（24時間間隔）で陰性だった。

その後、平成21年度に*in vivo*突然変異試験誘発性の確認のため*gpt delta* マウスを用いたTGR試験が肝臓と腺胃について実施されたが（最高用量1,000 mg/kg体重、28日間強制経口投与）、いずれにおいても点突然変異、および欠失突然変異の誘発は観察されなかった^(H21)。したがって、エリソルビン酸は生体にとって遺伝毒性の懸

念はないと結論された。

ピペロナルは都衛研で実施されたTA97, TA102を用いたAmes試験において、最高用量1 mg /plateの-S9mix条件でTA97が陽性の結果を示した⁽¹⁶⁾。本論文では+S9mix条件下でも統計学的に有意な増加はなかった。染色体異常試験の報告は無い。平成22年度にマウス(ICR)を用いた骨髓小核試験が実施され、250, 500, 1,000 mg/kg体重を2回経口投与した(24時間間隔)結果はいずれも陰性だった^(H22)。平成22-23年度に、*in vivo*突然変異誘発性の確認のため、*gpt delta*マウスを用いたTGR試験が肝臓と腎臓において実施された。用量250, 500, 1,000 mg/kg体重の28日間強制経口投与で、用量500, 1,000 mg/kg体重の動物について突然変異誘発性が検討されたが、いずれの臓器においても陰性であった^(H23)。

以上の結果からピペロナルは生体において遺伝毒性を示さないと結論された。

3) Ames試験, 染色体異常試験, *in vivo*小核試験がすべて陽性であった1品目

マルトールは昭和57年度にTA100, TA98, TA2637, TA94を用いたAmes試験が最高用量10.0 mg/plateで実施され、±S9mixで陰性であった⁽⁴⁾。同年に実施の染色体異常試験では最高用量0.075 mg/mL, -S9mixの条件でCHL細胞に構造異常を誘発が報告されている⁽⁴⁾。その後、都衛研でTA97とTA102を用いて最高用量10.0 mg/plate, ±S9mixで実施されたAmes試験は、-S9mix, 1 mg/plateの用量でTA97が陰性対照のほぼ2倍の復帰変異コロニー数の誘発が観察された。マウス(ddY)を用いた*in vivo*骨髓小核試験では、125, 250, 500 mg/kg体重の単回腹腔内投与後24時間で、陽性の判定が報告されている⁽⁹⁾。ただし、本品目の用途は香料に限られていることから、*in vitro*で染色体異常が検出された用量に相当するような濃度での生体での曝露の可能性はない。

平成21年度に、*in vivo*遺伝子突然変異誘発性の確認のため、*gpt delta*マウスを用いたTGR試験が肝臓と腺胃において実施された。用量400, 200, 100, 50 mg/kg体重の28日間強制経口投与で、いずれの臓器においても陰性であった^(H21)。

以上より、マルトールには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

4) Ames試験が陰性だった5品目

1-メチルナフタレンは平成17年度にCHL細胞を用いた染色体異常試験で構造異常の誘発が報告されているが^(H17)、平成18年度に実施された*in vivo*のマウス骨髓小核試験は最高用量1,000 mg/kg体重の2回投与の試験で

陰性と報告された^(H18)。

一方、突然変異誘発性に関しては、昭和55年から平成14年までに実施された複数のネズミチフス菌を用いたAmes試験において全て陰性であったのに対し、同じくネズミチフス菌を用いた前進突然変異試験では弱い陽性が報告された(最高用量0.992 mg/mL, 2時間曝露)^(FSC58)。前進突然変異試験は、理論上どのような突然変異が生じても検出できるが、復帰突然変異試験であるAmes試験では特定の点突然変異以外は検出することができない。したがって、前進突然変異試験の結果による突然変異誘発性についての懸念は、Ames試験の陰性では、完全には払拭できないと考えられた。その後、*gpt delta*マウス(雄および雌)を用いたTGR試験が肺について実施された。標的臓器として肺が選択された理由は、平成5年に報告されたマウスを用いた81週間慢性毒性/発がん性併合試験で、肺に弱い発がん性が認められたことによる。雌については用量170, 280 mg/kg体重、雄については用量120, 220 mg/kg体重の13週混餌投与でTGR試験が実施されたが、いずれも陰性の結果であった^(28, FSC58)。

以上より、1-メチルナフタレンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

食用赤色40号は平成7年度に都衛研でTA97とTA102を用いて実施されたAmes試験では±S9mixで陰性(最高用量10 mg/plate)と報告された⁽²⁰⁾。染色体異常試験は実施されていない。その後、*in vivo*試験として、平成20年度に、マウス(CD1)を用いた骨髓小核試験が実施され、500, 1,000, 2,000 mg/kg体重を単回強制経口投与した結果はいずれも陰性と報告された^(H20)。

平成20年度と23年度には、*in vivo*におけるDNA傷害性と、突然変異誘発性の検討のため、マウスを用いたコメット試験とTGR試験がそれぞれ実施された。コメット試験ではCDF1マウスを用いて、500, 1,000, 2,000 mg/kg体重の用量で強制経口投与(2回, 24時間間隔)し、肝臓と腺胃を調べた結果、いずれも陰性と判定された^(H20,29)。さらに、ICRマウスを用いて500, 1,000, 2,000 mg/kg体重の用量で強制経口投与(2回, 24時間間隔)を実施し、肝臓、胃、結腸を調べた結果、胃と結腸ではいずれも陰性と判定されたが、肝臓については用量相関性のない増加が観察された^(H23)。TGR試験はMutaTMMouseを用いて、250, 500, 1,000 mg/kg体重の用量で28日間強制経口投与し、肝臓と腺胃における突然変異誘発性を調べた結果、いずれも陰性の結果であった^(H20)。さらに、*gpt delta*マウスを用いて250, 500, 1,000 mg/kg体重の用量で28日間強制経口投与し、大腸における突然変異を調べた結果、陰性であった^(H23)。

以上より、食用赤色40号は生体にとって問題となる遺

伝毒性はないと考えられた。

食用赤色102号は昭和54年度に実施されたAmes試験では、TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA92, TA94を用いて±S9mixの条件下で、いずれも陰性と報告された(最高用量5.0 mg/plate)⁽¹⁾。同年に実施されたCHL細胞を用いた染色体異常試験では-S9mixで構造異常の誘発が観察された(最高用量4.0 mg/mL)⁽¹⁾。その後、都衛研でTA97とTA102を用いて実施されたAmes試験は±S9mixで陰性の結果であった(最高用量10 mg/plate)⁽¹⁸⁾。In vitroで染色体異常が誘発されたことから、昭和55年度にマウス(ddY)を用いた骨髓小核試験が実施された。300, 600, 1,200 mg/kg体重の単回腹腔内投与と、300 mg/kg体重の4回腹腔内投与の結果はいずれも陰性であった⁽²⁾。

平成20年度には、in vivoにおけるDNA傷害性と、突然変異誘発性の検討のため、マウスを用いたコメット試験とTGR試験が実施された。コメット試験はCDF1マウスを用い、500, 1,000, 2,000 mg/kg体重の用量で強制経口投与(2回, 24時間間隔)し、肝臓と腺胃を調べた結果、いずれも陰性と判定された^(H20)。TGR試験は、MutaTMMouseを用いて実施され、250, 500, 1,000 mg/kg体重の用量で28日間強制経口投与後、肝臓と腺胃における突然変異誘発性を調べた結果、いずれも陰性だった^(H20)。

以上より、食用赤色102号は生体で遺伝毒性を誘発しないものと考えられた。

食用赤色104号は昭和54年度に実施されたAmes試験では、TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA92, TA94を用いて±S9mixの条件下で、いずれも陰性だった(最高用量5 mg/plate)⁽¹⁾。同年に実施されたCHL細胞を用いた染色体異常試験は-S9mix条件下のみで実施され、陰性だった(最高用量0.25 mg/mL)⁽¹⁾。その後、都衛研でTA97とTA102を用いて実施されたAmes試験は±S9mixで陰性だった(最高用量1 mg/plate)⁽¹⁸⁾。In vitro試験が共に陰性であったことから、マウスを用いた骨髓小核試験は実施されていない。

In vivoにおけるDNA傷害性と、突然変異誘発性の確認のため、平成20年度にはマウスを用いたコメット試験とTGR試験が実施されている。コメット試験はCDF1マウスに対して250, 500, 1,000 mg/kg体重の用量で強制経口投与(2回, 24時間間隔)し、肝臓と腺胃を調べた結果、肝臓で疑陽性、腺胃で陽性の結果であった^(H20)。TGR試験はMutaTMMouseを用いて実施された。250, 500, 1,000 mg/kg体重の用量で28日間強制経口投与後、肝臓と腺胃における突然変異誘発性を調べた結果いずれも陰性だった^(H20)。

以上より、マウスの肝臓と腺胃で実施されたTGR試

験が陰性だったことから、コメット試験で検出されたDNA傷害は生体内で修復され、突然変異に至らない可能性が高い。したがって、食用赤色104号は生体内で遺伝毒性(変異原性)を誘発しないと考えられた。

食用赤色105号は昭和54年度に実施されたAmes試験においては、TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA92, TA94を用いて±S9mixの条件下で、いずれも陰性だった(最高用量5.0 mg/plate)⁽¹⁾。同年に実施されたCHL細胞を用いた染色体異常試験は-S9mix条件下のみで実施され、陰性だった(最高用量0.25 mg/mL)⁽¹⁾。その後、都衛研でTA97とTA102を用いて実施されたAmes試験は±S9mixで陰性(最高用量1 mg/plate)だった⁽¹⁸⁾。In vitro試験がいずれも陰性であったことから、in vivo骨髓小核試験は実施されていない。

平成20年度には、in vivoにおけるDNA傷害性と突然変異誘発性を検討するため、マウスを用いたコメット試験とTGR試験が実施された。コメット試験はCDF1マウスに対して250, 500, 1,000 mg/kg体重の用量で強制経口投与(2回, 24時間間隔)し、肝臓と腺胃を調べた結果いずれも陽性だった^(H20)。TGR試験はMutaTMMouseを用いて実施された。250, 500, 1,000 mg/kg体重の用量で28日間強制経口投与後、肝臓と腺胃における突然変異誘発性を調べた結果いずれも陰性だった^(H20)。

以上より、マウスの肝臓と腺胃で実施されたTGR試験が陰性だったことから、コメット試験で検出されたDNA傷害は生体内で修復され、突然変異に至らない可能性が高い。したがって、食用赤色105号は生体内で遺伝毒性(変異原性)を誘発しないと考えられた。

4. 考察

遺伝毒性試験として実施されている3種類の標準的な試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames試験)が遺伝子突然変異を、培養細胞を用いる染色体異常試験とマウスを用いるin vivo小核試験が、染色体異常の誘発を検出する。染色体異常試験における染色体の構造異常は損傷を受けたDNAが複製の際に正常に複製されないため、その異常が細胞分裂前の間に、形態の異常として染色体上に顕在化して観察される。このような構造異常の持つ細胞の多くは致死性であり、染色体異常の大部分は次の世代の細胞に受け継がれることはない。同様に小核試験における小核も細胞分裂後、娘細胞に一過性に出現し、次の細胞分裂後には消失する。従って、染色体異常や小核はDNAが遺伝毒性物質に曝露されたことを示すインディケータであり、細胞のがん化の原因ではない。コメット試験で観察されるDNAの断片化も一過性であり、コメット試験もまたインディケータ試験

験である。一方、遺伝子突然変異は不可逆かつ永続的である。がん遺伝子、がん抑制遺伝子に生じた遺伝子突然変異は、細胞の形質転換を引き起こし、がんの起始細胞を生み出す。つまり、遺伝子突然変異はがんの引き金となる直接的原因であり、他の遺伝毒性エンドポイントと比較し、げっ歯類における発がん性との相関性が高い⁽³⁰⁾。一方、染色体異常試験や、小核試験は偽陽性率が高く、発がん性試験と相関性が低い⁽³¹⁾。したがって、染色体異常試験、小核試験、コメット試験で陽性を示した化学物質に関してはその生体での変異原性の確認としてTGR試験が推奨される。特に、同じ標的組織でコメット試験とTGR試験が実施され、両者の結果に違いが生じた場合にはTGRの結果を優先すべきである。また、TGR試験は同じ遺伝子突然変異試験であるAmes試験のフォローアップにも有用である。Ames試験においても薬物代謝などのバクテリア特異的条件、ラットS9を用いる*in vitro*試験特異的な反応、さらには*in vivo*の状況とは異なる非生理的条件下による非特異的の反応により偽陽性反応がでることがしばしばある。Ames試験陽性物質をTGR試験によりその突然変異誘発性を生体で確認することは、科学的にも安全性確認の上でも重要な手法である。

今回、コメントで取り上げた指定食品添加物13品目のうち、8品目はAmes試験陽性であったが、TGR試験を実施し、その全てが陰性の結果を示した。これによりこれら食品添加物が生体にとって問題となる遺伝毒性、とくに突然変異誘発性が払拭されたことは、ヒトへの安全性を担保する上で重要な知見である。TGR試験は平成23年にOECDガイドラインTG488として施行され、林らが食品添加物の変異原性評価データシートを編纂した平成12年当時はほとんど実施されていなかった。今後、TGR試験の結果をより充実させ、食品添加物のさらなる安全性確保を図ることが望まれる。

5. あとがき

今回は食品添加物の分類で最も数の多い指定添加物に絞って資料を作成した。食品添加物の中で指定添加物に次いで数が多い既存添加物についても、同様の形で厚労省実施の遺伝毒性試験結果をまとめる予定である。また、指定添加物についても、今後も追加および削除が繰り返されると考えられることから、随時このような形で遺伝毒性の結果をまとめた資料の更新をする。

6. 引用文献

1. 石館基, 吉川邦衛, 祖父尼俊雄. 食品添加物の変異原性試験成績 - 昭和54年度厚生省試験研究費による第一次スクリーニングデータ (第一回) -.

Mutagens & Toxicology, 第12集, 82-90 (1980)

2. 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛. 食品添加物の変異原性試験成績 (その2) - 昭和55年度厚生省試験研究費による第一次スクリーニングデータ -. *Mutagens & Toxicology*, 4, 80-89 (1981)
3. 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛. 食品添加物の変異原性試験成績 (その3) - 昭和56年度厚生省試験研究費による -. *Mutagens & Toxicology*, 5, 579-587 (1982)
4. 石館基, 吉川邦衛, 祖父尼俊雄. 食品添加物の変異原性試験成績 (その4) - 昭和57年度厚生省試験研究費による -. *Toxicology Forum*, 6, 671-678 (1983)
5. 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛. 食品添加物の変異原性試験成績 (その5) - 昭和58年度厚生省試験研究費による -. *Toxicology Forum*, 7, 634-643 (1984)
6. 蜂谷紀之, 滝沢行雄, 河村太郎, 他. 天然添加物の急性毒性及び各種変異原性試験成績の概要 (昭和56年-58年分より). *Toxicology Forum*, 8, 91-105 (1985)
7. 石館基, 滝沢行雄, 坂部美雄, 他. 食品添加物の変異原性試験成績 (その8) - 昭和61年度厚生省試験研究費による -. *Toxicology Forum*, 10, 649-654 (1987)
8. 石館基, 滝沢行雄, 坂部美雄, 他. 食品添加物の変異原性試験成績 (その9) - 昭和62年度厚生省試験研究費による -. *Toxicology Forum*, 11, 663-669 (1988)
9. Hayashi, M., Kishi, M., Sofuni, T., Ishidate Jr., M. Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem. Toxicol.*, 26, 485-500 (1988)
10. 藤田博, 小嶋昭江, 佐々木美枝子, 平賀興吾. *Salmonella typhimurium* TA97a, TA102, を用いた酸化防止剤及びかび防止剤の変異原性試験. 東京都立衛生研究所年報 (*Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.*), 36, 413-417 (1985)
11. 藤田博, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97a, TA102, を用いた酸化防止剤及びかび防止剤の変異原性試験. 東京都立衛生研究所年報 (*Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.*), 37, 447-452 (1986)
12. 藤田博, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102, を用いた食品添加物の変異原性試験 (第2報). 東京都立衛生研究所年報 (*Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.*), 38, 423-430 (1987)

13. 藤田博, 中野雅行, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102, を用いた食品添加物の変異原性試験 (第3報). *東京都立衛生研究所年報 (Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.)*, 39, 343-350 (1988)
 14. 藤田博, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102, を用いた食品添加物の変異原性試験 (第4報). *東京都立衛生研究所年報 (Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.)*, 40, 355-362 (1989)
 15. 藤田博, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102, を用いた食品添加物の変異原性試験 (第5報). *東京都立衛生研究所年報 (Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.)*, 41, 315-322 (1990)
 16. 藤田博, 角千代, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102, を用いた食品添加物の変異原性試験 (第6報). *東京都立衛生研究所年報 (Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.)*, 42, 267-275 (1991)
 17. 藤田博, 角千代, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102, を用いた食品添加物の変異原性試験. *東京都立衛生研究所年報 (Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.)*, 43, 219-227 (1992)
 18. 藤田博, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102, を用いた食品添加物の変異原性試験 (第8報). *東京都立衛生研究所年報 (Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.)*, 44, 278-287 (1993)
 19. 藤田博, 青木直人, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102, を用いた食品添加物の変異原性試験 (第9報). *東京都立衛生研究所年報 (Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.)*, 45, 191-199 (1994)
 20. 藤田博, 青木直人, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102, を用いた食品添加物の変異原性試験 (第10報). *東京都立衛生研究所年報 (Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.)*, 46, 258-264 (1995)
 21. Bandyopadhyay A., Ghoshal S, Mukherjee A., Genotoxicity Testing of Low-Calorie Sweeteners: Aspartame, Acesulfame-K, and Saccharin. *Drug Chem. Toxicol.*, 31, 447-457 (2008)
 22. *WHO Food Additives Series 28* (1991)
 23. *WHO Food Additives Series 13* (1978)
 24. Brusick, D., Grotz, V.L., Slesinski, R., Kruger, C.L., Hayes, A.W., The absence of genotoxicity of sucralose. *Food Chem. Toxicol.*, 48, 3067-3072 (2010)
 25. Wild, D., King, M.-T., Gocke, E., Eckhardt, K., Study of artificial flavouring substances for mutagenicity in the *Salmonella*/microsome. Basic and micronucleus tests. *Food Chem. Toxicol.*, 21, 707-719 (1983)
 26. 林真, 松井道子, 石井健二, 川崎通昭, 厚生省等による食品添加物の変異原性評価データシート (昭和54年度~平成10年度分). *Environ. Mutagen Res.*, 22, 27-44 (2000)
 27. *OECD SIDS Initial Assessment Report* (2005)
 28. Jin, M., Kijima, A., Suzuki, Y., Hibi, D., Ishii, Y., Nohmi, T., Nishikawa, A., Ogawa, K., Umemura, T., *In vivo* genotoxicity of 1-methylnaphthalene from comprehensive toxicity studies with B6C3F1 *gpt* delta mice. *J. Toxicol. Sci.*, 37, 711-721 (2012)
 29. Honma, M, Evaluation of the *in vivo* genotoxicity of Allura Red AC (Food Red No.40) . *Food Chem. Toxicol.*, 84, 270-275 (2015)
 30. Morita, T., Hamada, S., Masumura, K., Wakata, A., Maniwa, J., Takasawa, H., Yasunaga, K., Hashizume, T., Honma, M., Evaluation of the sensitivity and specificity of *in vivo* erythrocyte micronucleus and transgenic rodent gene mutation tests to detect rodent carcinogens. *Mutat. Res.*, 802, 1-29 (2016)
 31. Kirkland, D., Aardema, M., Henderson, L., Müller, L., Evaluation of the ability of a battery of three *in vitro* genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens I. Sensitivity, specificity and relative predictivity. *Mutat Res.*, 584, 1-256 (2005)
- H 6, H11-H13, H15-H18, H20-H26 : 厚生省もしくは厚生労働省委託試験
- FSC 1 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20120402449>
- FSC 2 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20031020097>
- FSC 3 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081030009>
- FSC 4 : L-アスコルビン酸 2-グルコシド (L-Ascorbic acid-2-glucoside)
- FSC 5 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20141017263>
- FSC 6 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20031121192>
- FSC 7 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20151106466>

FSC 8 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20111007037	evaluationDocument/show/kya20080208004
FSC 9 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20120402447	FSC32 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20080208005
FSC10 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110419009	FSC33 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20100514404
FSC11 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20050328692	FSC34 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081030001
FSC12 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20050328693	FSC35 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20031121102
FSC13 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081030006	FSC36 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20071024007
FSC14 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20031121105	FSC37 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081030003
FSC15 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20071024003	FSC38 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20031020168
FSC16 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110426025	FSC39 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20070206002
FSC17 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20031121106	FSC40 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20071024001
FSC18 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20100615442	FSC41 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081030005
FSC19 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20170321219	FSC42 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20130731245
FSC20 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081030002	FSC43 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20040816098
FSC21 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20170321219	FSC44 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20100315346
FSC22 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110426020	FSC45 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20120402448
FSC23 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20121212725	FSC46 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20100816499
FSC24 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081030004	FSC47 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20100430396
FSC25 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20140829220	FSC48 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20100405375
FSC26 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20050815003	FSC49 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110104671
FSC27 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20060522001	FSC50 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20090914002
FSC28 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110426023	FSC51 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20071024004
FSC29 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20150605367	FSC52 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110421514
FSC30 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20080208003	FSC53 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20031121108
FSC31 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081121002	FSC54 : http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081121002

FSC55: <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081030007>
 FSC56: <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20050621001>
 FSC57: ポリビニルポリピロリドン
 (Polyvinylpyrrolidone)

FSC58: <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20141105273>
 FSC59: <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20040526002>
 FSC60: <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20081016002>

Table 1 List of designated food additives eliminated after 2000 (As of October 6, 2016)

【消 除】		
名 称	年 月 日	理 由
硫酸アルミニウムカリウム (乾燥) (別名焼ミョウバン)	H12. 6. 30	硫酸アルミニウムカリウムに統合
ピロリン酸第一鉄	H12. 6. 30	流通や使用実績が確認されていない
亜硫酸ナトリウム (無水)	H12. 6. 30	亜硫酸ナトリウムに統合
ピロリン酸四ナトリウム (無水)	H12. 6. 30	ピロリン酸四ナトリウムに統合
硫酸アルミニウムアンモニウム (乾燥) (別名焼アンモニウムミョウバン)	H12. 6. 30	硫酸アルミニウムアンモニウムに統合
リン酸水素二ナトリウム (無水) (リン酸二ナトリウム (無水))	H12. 6. 30	リン酸水素二ナトリウムに統合
リン酸二水素ナトリウム (無水) (リン酸一ナトリウム (無水))	H12. 6. 30	リン酸二水素ナトリウムに統合
リン酸三ナトリウム (無水)	H12. 6. 30	リン酸三ナトリウムに統合
コリンリン酸塩	H12. 6. 30	流通や使用実績が確認されていない
アセチルリシノール酸メチル	H12. 6. 30	流通や使用実績が確認されていない
クエン酸 (無水)	H12. 6. 30	クエン酸に統合
硫酸第一鉄 (乾燥)	H12. 6. 30	硫酸第一鉄に統合
酢酸ナトリウム (無水)	H12. 6. 30	酢酸ナトリウムに統合
水酸化ナトリウム (結晶)	H12. 6. 30	水酸化ナトリウムに統合
炭酸ナトリウム (結晶)	H12. 6. 30	炭酸ナトリウムに統合
デンプンリン酸エステルナトリウム	H21. 6. 4	生産及び使用実績が確認されていない

説明 The date of disappearance and the reasons are indicated.

Table 2 List of designated food additives added after 2000 (As of October 6, 2016)

説明 The name and the number of designated food additives as of October 6, 2016 are indicated. These numbers are consistent with those underlined in Table 3.

【追 加】	
番 号	名 称
2	亜塩素酸水
4	亜酸化窒素
8	L-アスコルビン酸カルシウム
9	L-アスコルビン酸2-グルコシド
13	アスパラギナーゼ
16	アセスルファムカリウム
17	アセチル化アジピン酸架橋デンプン
18	アセチル化酸化デンプン
19	アセチル化リン酸架橋デンプン
20	アセトアルデヒド
24	亜セレン酸ナトリウム
25	アゾキシストロビン
26	アドバンテーム
28	β -アポ-8'-カロテナール
29	(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩
30	アミルアルコール
35	アルギン酸アンモニウム
36	アルギン酸カリウム
37	アルギン酸カルシウム
44	アンモニウムイソバレレート
46	イオン交換樹脂
47	イソアミルアルコール
51	イソキノリン
54	イソバレルアルデヒド
55	イソブタノール
56	イソブチルアルデヒド (別名イソブタナール)
57	イソプロパノール
58	イソペンチルアミン
67	2-エチル-3, 5-ジメチルピラジン及び2-エチル-3, 6-ジメチルピラジンの混合物
69	2-エチルピラジン
70	3-エチルピリジン
71	2-エチル-3-メチルピラジン
72	2-エチル-5-メチルピラジン
73	2-エチル-6-メチルピラジン
74	5-エチル-2-メチルピリジン
77	エーテル類
89	オクタン酸
91	オクテニルコハク酸デンプンナトリウム
94	過酢酸
102	カンタキサンチン
106	キシリトール (別名キシリット)
110	クエン酸三エチル
113	クエン酸第一鉄ナトリウム (別名クエン酸鉄ナトリウム)
127	グルコン酸ナトリウム
128	グルタミルバリルグリシン
130	L-グルタミン酸アンモニウム

132	L-グルタミン酸カルシウム
134	L-グルタミン酸マグネシウム
135	ケイ酸カルシウム
136	ケイ酸マグネシウム
140	ケトン類
150	酢酸カルシウム
156	酢酸デンプン
165	サッカリンカルシウム
168	酸化カルシウム
169	酸化デンプン
172	次亜塩素酸水
174	次亜臭素酸水
176	2, 3-ジエチルピラジン
177	2, 3-ジエチル-5-メチルピラジン
189	脂肪酸類
191	脂肪族高級アルデヒド類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)
192	脂肪族高級炭化水素類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)
193	2, 3-ジメチルピラジン
194	2, 5-ジメチルピラジン
195	2, 6-ジメチルピラジン
196	2, 6-ジメチルピリジン
201	DL-酒石酸水素カリウム (別名dl-酒石酸水素カリウム又はDL-重酒石酸カリウム)
203	DL-酒石酸ナトリウム (別名dl-酒石酸ナトリウム)
226	水酸化マグネシウム
227	スクラロース (別名トリクロログラクトスクロース)
228	ステアリン酸カルシウム
229	ステアリン酸マグネシウム
231	ステアロイル乳酸ナトリウム
236	ソルビン酸カルシウム
248	チアミンチオシアン酸塩 (別名ビタミンB1ロダン酸塩)
251	チオエーテル類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)
252	チオール類 (別名チオアルコール類) (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)
258	5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン
259	2, 3, 5, 6-テトラメチルピラジン
262	テルペン系炭化水素類
268	トコフェロール酢酸エステル
269	d- <i>a</i> -トコフェロール酢酸エステル
272	トリメチルアミン
273	2, 3, 5-トリメチルピラジン
276	ナイシン
277	ナタマイシン (別名ピマリシン)
284	二酸化炭素 (別名炭酸ガス)
287	乳酸カリウム
291	ネオテーム
303	バレラルデヒド
306	ビオチン
308	ビスベンチアミン (別名ベンゾイルチアミンジスルフィド)
311	1-ヒドロキシエチリデン-1・1-ジホスホン酸
313	ヒドロキシシトロネラールジメチルアセタール
314	ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン
315	ヒドロキシプロピルセルロース

316	ヒドロキシプロピルデンブレン
317	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
318	ピペリジン
321	ひまわりレシチン
323	ピラジン
325	ピリメタニル
328	ピロリジン
334	ピロール
339	2-(3-フェニルプロピル)ピリジン
340	フェネチルアミン
341	フェノールエーテル類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)
342	フェノール類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)
343	フェロシアン化物 (フェロシアン化カリウム (別名ヘキサシアノ鉄 (II) 酸カリウム), フェロシアン化カルシウム (別名ヘキサシアノ鉄 (II) 酸カルシウム) 及びフェロシアン化ナトリウム (別名ヘキサシアノ鉄 (II) 酸ナトリウム) に限る.)
344	ブタノール
345	ブチルアミン
346	ブチルアルデヒド
350	フルジオキシニル
352	プロパノール
353	プロピオンアルデヒド
369	2-ペンタノール (別名sec-アミルアルコール)
370	trans-2-ペンテナール
371	1-ペンテン-3-オール
372	芳香族アルコール類
373	芳香族アルデヒド類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く。)
377	ポリソルベート20
378	ポリソルベート60
379	ポリソルベート65
380	ポリソルベート80
381	ポリビニルピロリドン
382	ポリビニルポリピロリドン
394	5-メチルキノキサリン
395	6-メチルキノリン
396	5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピラジン
398	1-メチルナフタレン
400	2-メチルピラジン
401	2-メチルブタノール
402	3-メチル-2-ブタノール
403	2-メチルブチルアルデヒド
404	trans-2-メチル-2-ブテナール
405	3-メチル-2-ブテナール
406	3-メチル-2-ブテノール
417	ラクトン類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)
422	5'-リボヌクレオチドカルシウム (別名5'-リボヌクレオチドカルシウム)
431	硫酸カリウム
439	リン酸架橋デンブレン
440	リン酸化デンブレン
443	リン酸三マグネシウム (別名第三リン酸マグネシウム)
452	リン酸一水素マグネシウム
454	リン酸モノエステル化リン酸架橋デンブレン

Table 3 List of the results in genotoxicity tests for the 454 designated food additives as of October 6, 2016

説明 *(H12) indicates that it referred to the report on food inspection expenses (食品検査費) implemented in 2000 (Heisei 12). The same applies to H13, H16, H17, H18, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26.
 (FSC) indicates Risk assessment reports in Food Safety Commission of Japan (<http://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/list?itemCategory=000>)

No	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考	
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験		その他の試験
1	亜鉛塩類(グルコン酸亜鉛及び硫酸亜鉛に限る)	zinc salts (limited to zinc gluconate and zinc sulfate)	強化剤			(13) -					
2	亜塩素酸水	chlorous acid water	殺菌料	13898-47-0	68.45	FSC1 +	FSC1 +	- FSC1			
3	亜塩素酸ナトリウム	sodium chlorite	漂白剤ほか	7758-19-2	90.44	(2) - (12) +	(2) +	(9) +			
4	亜酸化窒素	nitrous oxide	製造用剤	10024-97-2	44.01	- FSC2					
5	アジピン酸	adipic acid	酸味料	124-04-9	146.14	(15) -	H22 -				
6	亜硝酸ナトリウム	sodium nitrite	発色剤	7632-00-0	69.00	(1) - (16) +	(1) +	(9) -	TGR: - H21	TGR試験対象：マウス肝臓, 胃 (腺胃)	
7	L-アスコルビン酸 (別名ビタミンC)	L-ascorbic acid (vitamin c)	酸化防止剤ほか	50-81-7	176.12	(1) (10) -	(1) -				
8	L-アスコルビン酸カルシウム	calcium l-ascorbate	強化剤ほか	5743-28-2	426.35	- FSC3					
9	L-アスコルビン酸 2-グルコシド	l-ascorbic acid 2-glucoside	酸化防止剤ほか	129499-78-1	338.26	- H26	- H26	- FSC4			
10	L-アスコルビン酸ステアレート	l-ascorbic stearate (vitamin c stearate)	酸化防止剤ほか	25395-66-8	442.59	(4) (16) -	(4) -				
11	L-アスコルビン酸ナトリウム (別名ビタミンCナトリウム)	sodium l-ascorbate (vitamin c sodium)	酸化防止剤ほか	134-03-2	198.11	- H20	- H20	- H20			
12	L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル (別名ビタミンCパルミテート)	l-ascorbic palmitate (vitamin c palmitate)	酸化防止剤ほか	137-66-6	414.53	(17) -	- H22				
13	アスパラギン酸ナトリウム	asparaginase	製造用剤	9015-68-3		- FSC5	- FSC5				
14	L-アスパラギン酸ナトリウム	monosodium l-aspartate	調味料ほか	3792-50-5	173.10	(3) (17) -	(3) -				
15	アスパルテーム (別名α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル)	aspartame (α-l-aspartyl-l-phenylalanine methyl ester)	甘味料	22839-47-0	294.30	(16) -	- H23				
16	アセスルファミン	acesulfame potassium	甘味料ほか	55589-62-3	201.24	(21) -	(22) -				
17	アセチル化アジピン酸架橋デンプン	acetylated distarch adipate	増粘安定剤ほか	68130-14-3							加工デンプンとして評価
18	アセチル化酸化デンプン	acetylated oxidized starch	増粘安定剤ほか	68187-08-6							加工デンプンとして評価
19	アセチル化リン酸架橋デンプン	acetylated distarch phosphate	増粘安定剤ほか	-							加工デンプンとして評価
20	アセトアルデヒド	acetaldehyde	香料ほか	75-07-0	44.05	- FSC6	+ FSC6				
21	アセト酢酸エチル	ethyl acetoacetate	香料	141-97-9	130.14	(3) (12) -	(3) -				
22	アセトフェノン	acetophenone	香料	98-86-2	120.15	(12) -					

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	
23	アセトン	acetone	製造用剤	67-64-1	58.08	- (0)(17)	+ (1)			
24	亜セレン酸ナトリウム	sodium selenite pentahydrate	強化剤	10102-18-8	172.94	+ FSC7	+ FSC7	+ FSC7		
25	アゾキシステロビン	azoxystrobin	保存料ほか	131860-33-8	403.4	- FSC8		- FSC8		
26	アドバンテーム	advantame	甘味料	714229-20-6	476.52	- FSC9		- FSC9		
27	アニスアルデヒド (別名パラメトキシベンズアルデヒド)	anisaldehyde (p-methoxybenzaldehyde)	香料	123-11-5	136.15	- (2)(12)	- (2)			
28	β -アポ-8'-カロテンール	β -apo-8'-carotenal	着色料	1107-26-2	416.64	- FSC10	- FSC10	- FSC10		
29	(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ロピルジメチルスルホニウム塩	(3-amino-3-carboxypropyl)dimethylsulfonium chloride	香料	3493-12-7	199.7	- H21	- H21	- H21		
30	アミルアルコール	amylalcohol	香料	71-41-0	88.15	- H16	- H16			
31	α -アミルシンナムアルデヒド (別名 α -アミルシンナムイソクアアルデヒド)	α -amylcinnamaldehyde (α -amylcinnamic aldehyde)	香料	122-40-7	202.29	- (12)	- H24			
32	DLアラニン	DL-alanine	調味料ほか	302-72-7	89.09	- (3)(17)	- (3)			
33	亜硫酸ナトリウム (別名亜硫酸ソーダ)	sodium sulfite	保存料ほか	7757-83-7	126.04	- (1)(12)	- (1)			(1) は結晶, (12) は無水物で実施
34	L-アルギニン-L-グルタミン酸塩	L-arginine L-glutamate	調味料ほか	4320-30-3	321.33	- (4)(20)	- (4)			
35	アルギン酸アンモニウム	ammonium alginate	乳化剤ほか	9005-34-9		- FSC11				
36	アルギン酸カリウム	potassium alginate	乳化剤ほか	9005-36-1		- FSC12				
37	アルギン酸カルシウム	calcium alginate	乳化剤ほか	9005-35-0						塩の違いの物質参照
38	アルギン酸ナトリウム	sodium alginate	糊料	9005-38-3		- (2)(8)(18)	- (2)			
39	アルギン酸プロピレングリコールエステル	propylene glycol alginate	糊料			- (2)(13)	- (2)			
40	安息香酸	benzoic acid	保存料	65-85-0	122.12	- (2)(11)	- (2)			
41	安息香酸ナトリウム	sodium benzoate	保存料	532-32-1	144.10	- (1)(19)	+ (1)	- H20		
42	アントラニル酸メチル (別名アンスラニル酸メチル)	methyl anthranilate	香料	134-20-3	151.16	- (12)	+ H22			
43	アンモニア	ammonia	製造用剤	7664-41-7	17.03	- (18)				
44	アンモニウムイソバレレート	ammonium isovalerate	香料	1449430-58-3	323.43	- H17	- H17			
45	イオノン (別名ヨノン)	ionone	香料	8013-90-9	192.30	- (20)	- H24			α , β の混合物で実施
46	イオン交換樹脂	ion exchange resin	製造用剤							
47	イソamilアルコール	isoamylalcohol	香料	123-51-3	88.15	- H16	- H16			
48	イソオイゲノール	isoeugenol	香料	97-54-1	164.20	- (12)	- H23			
49	イソ吉草酸イソアミル	isoamyl isovalerate	香料	659-70-1	172.26	- (3)(12)	- (3)			
50	イソ吉草酸エチル	ethyl isovalerate	香料	108-64-5	130.18	- (3)(12)	- (3)			
51	イソキノリン	isoquinoline	香料	119-65-3	129.16		+ H18	- H21		

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	
52	イソチオシアネート類(毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)	isothiocyanates(except those generally recognized as highly toxic)	香料	542-85-8		- ⁽¹⁹⁾				エチルイソチオシアネートで実施
53	イソチオシアナール(別名揮発ガイズ油)	allyl isothiocyanate (volatile oil of mustard)	香料	57-06-7	99.16	- ⁽¹²⁾	+ ^{H22}			
54	イソバレルアルデヒド	isovaleraldehyde	香料	590-86-3	86.13	- ^{FSC13}		- ^{H17}		
55	イソブタノール	isobutanol	香料	78-83-1	74.12	- ^{FSC14}	- ^{H16}			
56	イソブチルアルデヒド(別名イソブチナール)	isobutyraldehyde (isobutanal)	香料	78-84-2	72.11	- ^{FSC15}	+ ^{FSC15}	- ^{FSC15}		
57	イソプロパノール	isopropanol	製造用剤ほか	67-63-0	60.10	- ^{FSC16}		- ^{FSC16}		
58	イソペンチルアミン	isopentylamine	香料	107-85-7	87.16	- ^{H18}		- ^{H18}		
59	L-イソロイシン	l-isoleucine	強化剤	73-32-5	131.17	- ⁽³⁾⁽¹⁵⁾	- ⁽³⁾			
60	5'-イノシン酸二ナトリウム(別名5'-イノシン酸ナトリウム)	disodium 5'-inosinate (sodium 5'-inosinate)	調味料ほか	4691-65-0	392.17	- ⁽¹⁾⁽¹⁷⁾	+ ⁽¹⁾	- ^{H20}		
61	イマザリル	imazalil	防かび剤	35554-44-0	297.18	- ⁽²⁰⁾				
62	インドール及びその誘導体	indoles and its derivatives	香料	120-72-9 (indole)		- ^{(19) H26}	- ^{H23}			
63	5'-ウリジル酸二ナトリウム(別名5'-ウリジル酸ナトリウム)	disodium 5'-uridylylate (sodium 5'-uridylylate)	調味料ほか	3387-36-8	368.15	- ⁽¹⁾⁽¹⁷⁾	+ ⁽¹⁾	- ^{H22}		
64	γ-ウンデカラクトン(別名ウンデカラクトン)	γ-undecalactone (undecalactone)	香料	104-67-6	184.28	- ⁽³⁾⁽¹²⁾	- ⁽³⁾	- ⁽⁹⁾		
65	エステルガム	ester gum	ガムペースト			- ⁽²⁾	- ⁽²⁾			
66	エステル類	esters	香料			- ^{(2) or (4)}	- ^{(2) or (4)}			アントラニル酸シンナミル, カブリン酸エチル, カブリン酸アリル, カブリン酸エチル
67	2-エチル-3,5-ジメチルピラジン及び2-エチル-3,6-ジメチルピラジンの混合物	mixture of 2-ethyl-3,5-dimethylpyrazine and 2-ethyl-3,6-dimethylpyrazine	香料	55031-15-7	136.20	- ^{FSC17}				
68	エチルバニリン(別名エチルワニリン)	ethylvanillin	香料	121-32-4	166.17	- ⁽²⁾⁽¹²⁾	- ⁽²⁾			
69	2-エチルピラジン	2-ethylpyrazine	香料	13925-00-3	108.14		+ ^{H16}	+ ^{H16}		
70	3-エチルピラジン	3-ethylpyridine	香料	536-78-7	107.15		+ ^{H16}	- ^{H17}		
71	2-エチル-3-メチルピラジン	2-ethyl-3-methylpyrazine	香料	15707-23-0	122.17	- ^{H16}	- ^{H16}	- ^{H16}		
72	2-エチル-5-メチルピラジン	2-ethyl-5-methylpyrazine	香料	13360-64-0	122.17	- ^{H16}	- ^{H16}	- ^{H16}		
73	2-エチル-6-メチルピラジン	2-ethyl-6-methylpyrazine	香料	13925-03-6	122.17	- ^{H17}	- ^{H17}	- ^{H17}		2-エチル-5-メチルピラジンとの混合物で実施
74	5-エチル-2-メチルピラジン	5-ethyl-2-methylpyridine	香料	104-90-5	121.18	- ^{FSC18}		- ^{FSC18}		

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	
75	エチレンジアミン四酢酸カルシウムニナトリウム(別名EDTAカルシウムニナトリウム)	calcium disodium ethylene diaminetetraacetate (calcium disodium edta)	酸化防止剤	62-33-9	410.30	- ⁽¹³⁾	- ^{H22}			
76	エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(別名EDTA二ナトリウム)	disodium ethylenediaminetetraacetate (disodium edta)	酸化防止剤	6381-92-6	372.24	- ⁽¹³⁾				
77	エーテル類	ethers	香料							
78	エリソルビン酸(別名イソアスコルビン酸)	erythorbic acid (isoascorbic acid)	酸化防止剤	89-65-6	176.12	+ ⁽²⁾ - ⁽¹⁷⁾	- ⁽²⁾	- ⁽⁹⁾	TGR: ^{H21}	TGR試験対象:マウス肝臓, 胃(腺胃)
79	エリソルビン酸ナトリウム(別名イソアスコルビン酸ナトリウム)	sodium erythorbate (sodium isoascorbate)	酸化防止剤	6381-77-7	216.12	- ⁽¹⁾ (14)	- ⁽¹⁾			
80	エルゴカルシフェロール(別名カルシフェロール又はビタミンD2)	ergocalciferol (calciferol or vitamin D2)	強化剤	50-14-6	396.65	- ⁽¹⁾ (20)	- ⁽¹⁾			
81	塩化アンモニウム	ammonium chloride	膨張剤	12125-02-9	53.49	- ⁽²⁾ (16)	+ ⁽²⁾	- ⁽⁹⁾		
82	塩化カリウム	potassium chloride	調味料	7447-40-7	74.55	- ⁽¹⁷⁾	- ^{H23}			
83	塩化カルシウム	calcium chloride	豆腐用凝固剤ほか	10043-52-4	110.98	- ⁽¹⁾ (12)	- ⁽¹⁾			
84	塩化第二鉄	ferric chloride	強化剤	10025-77-1	270.29	- ⁽⁴⁾ (15)	- ⁽⁴⁾			
85	塩化マグネシウム	magnesium chloride	豆腐用凝固剤ほか	7791-18-6	203.30	- ⁽⁴⁾ (5)(18)	- ⁽⁴⁾			
86	塩酸	hydrochloric acid	製造用剤	7647-01-0	36.46	- ⁽¹⁶⁾				
87	オイゲノール	eugenol	香料	97-53-0	164.20	- ⁽²⁾ (14)	+ ⁽²⁾	- ⁽⁹⁾		
88	オクタナール(別名オクチアルデヒド又はカプリアル)	octanal (capryl aldehyde or octyl aldehyde)	香料	124-13-0	128.21	- ⁽¹⁴⁾	- ^{H22}			
89	オクタノ酸	octanoic acid	香料	124-07-2		- ^{FSC19}				
90	オクタノ酸エチル(別名カプリル酸エチル)	ethyl octanoate (ethyl caprylate)	香料	106-32-1	172.26	- ⁽¹⁴⁾	- ^{H25}			
91	オクテニルコハク酸デンプンナトリウム	starch sodium octenyl succinate	増粘安定剤ほか	-		- ^{FSC20}				
92	オルトフェニルフェノール及びオルトフェニルフェノールナトリウム	o-phenylphenol and sodium o-phenylphenate	防かび剤	90-43-7	170.21	- ⁽¹⁾				オルトフェニルフェノールは染色体異常試験陰性
93	オレイン酸ナトリウム	sodium oleate	被膜剤	143-19-1	304.44	- ⁽¹⁴⁾				
94	過酢酸	peracetic acid	保存料ほか	79-21-0		+ ^{FSC21}	+ ^{FSC21}	- ^{FSC21}		
95	過酸化水素	hydrogen peroxide	殺菌剤	7722-84-1	34.01	- ⁽¹⁾ (16)	+ ⁽¹⁾	- ^{H21}		
96	過酸化ベンゾイル	benzoyl peroxide	小麦粉処理剤	94-36-0	242.23	- ⁽¹⁾ (12)	- ⁽¹⁾			
97	カゼインナトリウム	sodium caseinate	製造用剤	9005-46-3		- ⁽⁵⁾ (18)	- ⁽⁵⁾			

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験 ②(12)	染色体異常試験 ②	小核試験	TGR試験	
98	過硫酸アンモニウム	ammonium persulfate	小麦粉処理剤	7727-54-0	228.20	- ②(12)	- ②			
99	カルボキシメチルセルロース カルシウム (別名繊維素グリ コール酸カルシウム)	calcium carboxymethylcellulose (calcium cellulose glycolate)	糊料	9050-04-8		- ④	- ④			
100	カルボキシメチルセルロース ナトリウム (別名繊維素グリ コール酸ナトリウム)	sodium carboxymethylcellulose (sodium cellulose glycolate)	糊料	9004-32-4		- ①(13)	- ①			
101	β -カロテン (別名 β -カロチ ン)	β -carotene	着色料ほか	7235-40-7	536.88	- ①(13)	± ①			
102	カンタキサンチン	canthaxanthin	着色料	514-78-3	564.82	- FSC22	- FSC22	- FSC22		
103	ギ酸イソアミル	isoamyl formate	香料	110-45-2	116.16	- ③(16)	- ③			
104	ギ酸ゲラニル	geranyl formate	香料	105-86-2	182.26	- ④	- H24			
105	ギ酸シトロネリル	citronellyl formate	香料	105-85-1		- ②(0)	- H24			
106	キシリトール (別名キシリッ ト)	xylitol	甘味料	87-99-0	152.15	- ②(3)	- ②(3)			
107	5'-グアニル酸二ナトリウム (別名5'-グアニル酸ナトリウ ム)	sodium 5'-guanylate (sodium 5'-guanylate)	香料ほか	5550-12-9	407.18	- ③(17)	- ③			
108	クエン酸	citric acid	酸味料	77-92-9	192.12	- ①(15)	- ①			(1) は結晶, (15) は無 水物で実施
109	クエン酸イソプロピル	isopropyl citrate	酸化防止剤	39413-05-3		- ③				
110	クエン酸三エチル	triethyl citrate	甘味料	77-93-0	276.28	- H26	- H26			
111	クエン酸-カリウム及びクエ ン酸三カリウム	monopotassium citrate and tripotassium citrate	香料ほか	866-83-1	230.21	- ①(7)	- ⑧ - H25		Rec assay: + ⑧	(17) は一カリウム, 三 カリウムそれぞれで実施 (8) は一カリウム, H25 は三カリウムで実施
112	クエン酸カルシウム	calcium citrate	強化剤ほか	813-94-5	570.49	- ⑤(13)	- ⑤			
113	クエン酸第一鉄ナトリウム (別名クエン酸鉄ナトリウム)	sodium ferrous citrate (sodium iron citrate)	栄養強化剤	50717-86-7	526.01	- H22	+ H22			
114	クエン酸鉄	ferric citrate	強化剤	77-92-9	192.12	- ④(15)	- ④			
115	クエン酸鉄アンモニウム	ferric ammonium citrate	強化剤	1185-57-5		- ④(15)	- ④			
116	クエン酸三ナトリウム (別名 クエン酸ナトリウム)	trisodium citrate (sodium citrate)	酸味料	68-04-2	258.07	- ①(7)	- ①			
117	グリシン	glycine	調味料ほか	56-40-6	75.07	- ③(19)	- ③			(3) は結晶品と粉末品そ れぞれについて実施 (19) は結晶品で実施
118	グリセリン (別名グリセロー ル)	glycerol (glycerin)	製造用剤	56-81-5	92.09	- ②(19)	- ②			
119	グリセリン脂肪酸エステル	glycerol esters of fatty acids	乳化剤			- ①	- ①			
120	グリセリン酸カルシウム	calcium glycerophosphate	強化剤	27214-00-2	210.14	- ②(12)	- ②			

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	
121	グリチルリチン酸二ナトリウム	disodium glycyrrhizinate	甘味料	68797-35-3	899.11	- (1)	+	- (9)		
122	グルコノデルタラクタクトン (別名グルコノラクタクトン)	glucono-delta-lactone (gluconolactone)	酸味料	90-80-2	178.14	- (1)(15)	- (1)			
123	グルコン酸	gluconic acid	酸味料	526-95-4	196.16	- (4)(15)	- (4)			
124	グルコン酸カリウム	potassium gluconate	酸味料	299-27-4	234.25		- (8)		Rec assay: - (8)	
125	グルコン酸カルシウム	calcium gluconate	強化剤	299-28-5	448.39	- (5)(12)	- (5)			
126	グルコン酸第一鉄 (別名グルコン酸鉄)	ferrous gluconate (iron gluconate)	強化剤ほか	299-29-6	446.14	- (19)	+ H25			
127	グルコン酸ナトリウム	sodium gluconate	乳化剤ほか	527-07-1	218.14					塩違いの物質参照
128	グルタミルβαリグリシン	glutamyl-β-alanine	調味料	38837-70-6	303.31	- FSC23	- FSC23	- FSC23		
129	L-グルタミン酸	L-glutamic acid	調味料	56-86-0	147.13	- (5)(19)	- (5)			
130	L-グルタミン酸アンモニウム	monoammonium L-glutamate	調味料ほか	7558-63-6	182.18	- FSC24			Rec assay: - FSC24	
131	L-グルタミン酸カリウム	monopotassium L-glutamate	調味料ほか	6382-01-0	203.23	- (17)	- H25			
132	L-グルタミン酸カルシウム	monocalcium di-L-glutamate	強化剤ほか	69704-19-4	404.38					塩違いの物質参照
133	L-グルタミン酸ナトリウム (別名グルタミン酸ソーダ)	monosodium L-glutamate	調味料ほか	6106-04-3	187.13	- (1)(19)	- (1)			
134	L-グルタミン酸マグネシウム	magnesium L-glutamate	強化剤ほか	129160-51-6	388.61					塩違いの物質参照
135	ケイ酸カルシウム	calcium silicate	製造用剤	38837-70-6		- FSC25	- FSC25			
136	ケイ酸マグネシウム	magnesium silicate	製造用剤	1343-88-0		- FSC26				
137	ケイ皮酸	cinnamic acid	香料	140-10-3	148.16	- (14)	- H23			
138	ケイ皮酸エチル	ethyl cinnamate	香料	103-36-6	176.21	- (2)(14)	- (2)			
139	ケイ皮酸メチル	methyl cinnamate	香料	103-26-4	162.19	- (14)	+ H23			
140	ケトン類	ketones	香料							
141	ゲラニオール	geraniol	香料	106-24-1	154.25	- (2)(14)	- (2)			
142	高度サラシ粉	high test hypochlorite	漂白剤ほか			+ (3) - (20)	+ (3)	- (4)		
143	コハク酸	succinic acid	酸味料ほか	110-15-6	118.09	- (1)(15)	- (1)			
144	コハク酸一ナトリウム	monosodium succinate	調味料ほか	2922-54-5	140.07	- (19)	- H23 - H26			
145	コハク酸二ナトリウム	disodium succinate	調味料ほか	150-90-3	162.05	- (1)(19)	± (1)			
146	コレカルシフェロール (別名ビタミンD3)	cholecalciferol (vitamin D3)	強化剤	67-97-0	384.64	- (3)(20)	- (3)			
147	コンドロイチン硫酸ナトリウム	sodium chondroitin sulfate	保水剤ほか	12678-07-8		- (3)(14)	- (3)			
148	酢酸イソアミル	isoamyl acetate	香料	123-92-2	130.18	- (3)(14)	- (3)			

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	
149	酢酸エチル	ethyl acetate	香料ほか	141-78-6	88.11	- (1)(16)	+	- (9)		
150	酢酸カルシウム	calcium acetate	強化剤ほか	62-54-4	158.17					塩違いの物質参照
151	酢酸ゲラニル	geranyl acetate	香料	105-87-3	196.29	- (14)	- H24			
152	酢酸シクロヘキシル	cyclohexyl acetate	香料	622-45-7	142.20	- (14)	- H25			
153	酢酸シトロネリル	citronellyl acetate	香料	150-84-5	198.30	- (14)	- H24			
154	酢酸シンナミル	cinnamyl acetate	香料	103-54-8	176.21	- (14)	+			
155	酢酸テルピニル	terpinyl acetate	香料	8007-35-0	196.29	- (14)	- H24			
156	酢酸デンプン	starch acetate	増粘安定剤ほか	9045-28-7		- FSC20	- FSC20			
157	酢酸ナトリウム	sodium acetate	酸味料ほか	127-09-3	82.03	- (2)(18)	- (2)			(2)は結晶, (18)は無水物で実施
158	酢酸ビニル樹脂	polyvinyl acetate	ガムペーストほか			- (3)(14)	- (3)			
159	酢酸フェネチル (別名酢酸フェニルエチル)	phenethyl acetate (phenylethyl acetate)	香料	103-45-7	164.20	- (15)	- H24			
160	酢酸ブチル	butyl acetate	香料	123-86-4	116.16	- (3)(15)	- (3)			
161	酢酸ベンジル	benzyl acetate	香料	140-11-4	150.17	- (4)(15)	- (4)			
162	酢酸-L-メンチル (別名L-酢酸メチル)	L-menthyl acetate	香料	2623-23-6	198.30	- (15)	- H22			
163	酢酸リナリル	linalyl acetate	香料	115-95-7	196.29	- (15)	- H23			
164	サッカリン	saccharin	甘味料	81-07-2	183.19	- (2)(14)	- (2)			
165	サッカリンカルシウム	calcium saccharin	甘味料	6381-91-5	467.48		+ FSC27			
166	サッカリンナトリウム (別名溶性サッカリン)	sodium saccharin (soluble saccharin)	甘味料	128-44-9	205.17	- (1)(11)	+	- H21		
167	サリチル酸メチル	methyl salicylate	香料	119-36-8	152.15	- (2)(15)	- (2)			
168	酸化カルシウム	calcium oxide	製造用剤	1305-78-8	56.08	- FSC28				
169	酸化デンプン	oxidized starch	増粘安定剤ほか	-		- FSC20	- FSC20			
170	酸化マグネシウム	magnesium oxide	吸着剤ほか	1309-48-4	40.30	- (13)	- H22			
171	三二酸化鉄 (別名三酸化二鉄又はベンガラ)	iron sesquioxide (diiron trioxide or iron oxide red)	着色料	1309-37-1	159.69	- (4)(6)(19)	- (4)	- (8)		Rec assay: - (6)
172	次亜塩素酸水	hypochlorous acid water	保存料			- H6				
173	次亜塩素酸ナトリウム (別名次亜塩素酸ソーダ)	sodium hypochlorite (hypochlorite of soda)	殺菌剤ほか	7681-52-9	74.44	+	(1) - (12)	+	(1)	
174	次亜臭素酸水	hypobromous Acid Water	殺菌料	13517-11-8	96.91	- FSC29	- FSC29			5,5-ジメチルヒダントインで実施
175	次亜硫酸ナトリウム (別名ハイドロサルファイト)	sodium hydrosulfite (hydrosulfite)	漂白剤ほか	7775-14-6	174.11	- (2)(12)	- (2)			
176	2,3-ジエチルピラジン	2,3-diethylpyrazine	香料	15707-24-1	136.19	- H15	+	H15 +		
177	2,3-ジエチル-5-メチルピラジン	2,3-diethyl-5-methylpyrazine	香料	18138-04-0	150.22	- H17	- H17	-	H18	
178	シクロヘキシルプロピオン酸アリル	allyl cyclohexylpropionate	香料	2705-87-5	196.29	- (15)	- H22			

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験					備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	その他の試験	
179	L-システイン塩酸塩	L-cystein monohydrochloride	酸化防止剤ほか	7048-04-6	175.64	+ ⁽⁴⁾⁽¹⁴⁾	+ ⁽⁴⁾	- ⁽⁹⁾	TGR- ^{H21}	TGR試験対象：マウス肝臓、胃（腺胃）	
180	5'-シチジル酸二ナトリウム (別名5'-シチジル酸ナトリウム)	sodium 5'-cytidylate (sodium 5'-cytidylate)	調味料	6757-06-8	367.16	- ⁽¹⁾⁽¹⁹⁾	+ ⁽¹⁾	- ^{H22}			
181	シトラール	citral	香料	5392-40-5	152.23	- ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽¹⁴⁾	- ⁽³⁾⁽⁴⁾				
182	シトロネロール	citronellal	香料	106-23-0	154.25	- ⁽¹⁵⁾	- ⁽⁵⁾	- ⁽⁸⁾			
183	シトロネロール	citronellol	香料	106-22-9	156.27	- ⁽¹⁵⁾	- ^{H22}				
184	1,8-シネオール (別名ユーカリプトル)	1,8-cineole (eucalyptol)	香料	470-82-6	154.25	- ⁽¹⁵⁾	- ^{H22}				
185	ジフェニル (別名ビフェニル)	diphenyl(biphenyl)	防かび剤	92-52-4	154.21	- ⁽¹⁾⁽¹⁰⁾	- ⁽¹⁾				
186	ジブチルヒドロキソトルエン	butylated hydroxytoluene	酸化防止剤	128-37-0	220.35	- ⁽¹⁰⁾	- ⁽¹⁾				
187	ジベンゾイルチアミン	dibenzoyl thiamine	強化剤	299-88-7	490.58	- ⁽⁵⁾⁽¹²⁾	- ⁽⁵⁾				
188	ジベンゾイルチアミン塩酸塩	dibenzoyl thiamine hydrochloride	強化剤	35660-60-7	527.04	- ^{(1) -^{H26}}	- ^{(1) +^{H26}}				
189	脂肪酸類	fatty acids	香料								
190	脂肪族高級アルコール類	aliphatic higher alcohols	香料			- ⁽¹⁴⁾					
191	脂肪族高級アルデヒド類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)	aliphatic higher aldehydes (except those generally recognized as highly toxic)	香料								
192	脂肪族高級炭化水素類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)	aliphatic higher hydrocarbons (except those generally recognized as highly toxic)	香料								
193	2,3-ジメチルピラジン	2,3-dimethylpyrazine	香料	5910-89-4	108.14	- ^{FSC30}	- ^{H16}				
194	2,5-ジメチルピラジン	2,5-dimethylpyrazine	香料	123-32-0	108.14	- ^{FSC31}	- ^{H16}				
195	2,6-ジメチルピラジン	2,6-dimethylpyrazine	香料	108-50-9	108.14	- ^{FSC32}	- ^{H16}				
196	2,6-ジメチルピリジン	2,6-dimethylpyridine	香料	108-48-5	107.15	- ^{FSC33}	- ^{H18}				
197	シュウ酸	oxalic acid	製造用剤	6153-56-6	126.07	- ⁽³⁾⁽¹³⁾	- ⁽³⁾				
198	臭素酸カリウム	potassium bromate	小麦粉処理剤	7758-01-2	167.00	+ ^{(1) -⁽¹²⁾}	+ ⁽¹⁾	+ ⁽⁹⁾			
199	DL-酒石酸 (別名dl-酒石酸)	DL-tartaric acid (dl-tartaric acid)	酸味料	133-37-9	150.09	- ⁽¹⁵⁾	- ^{H23}				
200	L-酒石酸 (別名d-酒石酸)	L-tartaric acid (d-tartaric acid)	酸味料	87-69-4	150.09	- ⁽²⁾⁽¹⁵⁾	- ⁽²⁾			d-酒石酸に同じ	
201	DL-酒石酸水素カリウム (別名dl-酒石酸水素カリウム又はDL-重酒石酸カリウム)	potassium DL-bitartrate (potassium hydrogen dl-tartrate or potassium hydrogen DL-tartrate)	製造用剤ほか			- ^{H22}	- ^{H22}				

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	
202	L-酒石酸水素カリウム (別名d-酒石酸水素カリウム又はL-重酒石酸カリウム)	potassium L-bitartrate (potassium hydrogen L-tartrate or potassium hydrogen d-tartrate)	膨張剤	868-14-4	188.18	- ⁽²⁾ (19)	- ⁽²⁾			d-酒石酸水素カリウムに同じ
203	DL-酒石酸ナトリウム (別名dl-酒石酸ナトリウム)	disodium DL-tartrate (disodium dl-tartrate)	製造用剤ほか							
204	L-酒石酸ナトリウム (別名d-酒石酸ナトリウム)	sodium L-tartrate (disodium L-tartrate)	調味料	6106-24-7	194.05	- ⁽¹⁾ (19)	+ ⁽¹⁾	- ⁽⁹⁾		d-酒石酸ナトリウムに同じ
205	硝酸カリウム	potassium nitrate	発酵調整剤ほか	7757-79-1	101.10	- ⁽⁴⁾ (13)	- ⁽⁴⁾			
206	硝酸ナトリウム	sodium nitrate	発酵調整剤ほか	7631-99-4	84.99	- ⁽¹⁾ (13)	+ ⁽¹⁾	- ⁽¹⁾		
207	食用赤色2号 (別名アマランス) 及びそのアルミニウムレーキ (別名アマランスアルミニウムレーキ)	food red no.2 (amaranth) and its aluminum lake	着色料	915-67-3	604.48	- ⁽¹⁾ (18)	+ ⁽¹⁾			
208	食用赤色3号 (別名エリスロシン) 及びそのアルミニウムレーキ (別名エリスロシンアルミニウムレーキ)	food red no.3 (erythrosine) and its aluminum lake	着色料	16423-68-0	897.87	- ⁽¹⁾ (18)	+ ⁽¹⁾	- ⁽²⁾		
209	食用赤色40号 (別名アララレットAC) 及びそのアルミニウムレーキ (別名アララレットACアルミニウムレーキ)	food red no.40 (allura red ac) and its aluminum lake	着色料	25956-17-6	496.42	- ⁽²⁰⁾		- ⁽¹²⁰⁾	TGR: - ⁽¹²⁰⁾ - ⁽¹²³⁾	コメット試験対象: マウス肝臓, 胃 (腺胃) TGR試験対象: マウス: 肝臓/腺胃 (H20), 肝臓/大腸 (H23)
210	食用赤色102号 (別名ニコニコクシン)	food red no.102 (new cocchine)	着色料	2611-82-7	631.50	- ⁽¹⁾ (18)	+ ⁽¹⁾	- ⁽²⁾	TGR: - ⁽¹²⁰⁾	コメット試験対象: マウス肝臓偽陽性, 胃 (腺胃) 陰性 TGR試験対象: マウス肝臓, 胃 (腺胃)
211	食用赤色104号 (別名フロキシシン)	food red no.104 (phloxine)	着色料	18472-87-2	829.63	- ⁽¹⁾ (18)	- ⁽¹⁾		TGR: - ⁽¹²⁰⁾	コメット試験対象: マウス肝臓疑陽性, 胃 (腺胃) 陽性 TGR試験対象: マウス肝臓, 胃 (腺胃)
212	食用赤色105号 (別名ローズベンガル)	food red no.105 (rose bengale)	着色料	632-69-9	1017.64	- ⁽¹⁾ (18)	- ⁽¹⁾		TGR: - ⁽¹²⁰⁾	コメット試験対象: マウス肝臓, 胃 (腺胃) いずれも陽性 TGR試験対象: マウス肝臓, 胃 (腺胃)
213	食用赤色106号 (別名アシッドレッド)	food red no.106 (acid red)	着色料	3520-42-1	580.65	- ⁽¹⁾ (18)	+ ⁽¹⁾	- ⁽²⁾		

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験					備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	その他の試験	
214	食用黄色4号(別名タートラジン)及びそのアルミニウムレーキ(別名タートラジンアルミニウムレーキ)	food yellow no.4 (tartrazine) and its aluminum lake	着色料	1934-21-0	534.37	- ⁽¹⁾ (18)	+ ⁽¹⁾	- ⁽⁹⁾			
215	食用黄色5号(別名サンセットイエローFCF)及びそのアルミニウムレーキ(別名サンセットイエローFCFアルミニウム)	food yellow no.5 (sunset yellow FCF) and its aluminum lake	着色料	2783-94-0	452.37	- ⁽¹⁾ (18)	+ ⁽¹⁾	- ^{H21}			
216	食用緑色3号(別名ファストグリーンFCF)及びそのアルミニウムレーキ(別名ファストグリーンFCFアルミニウム)	food green no.3 (fast green FCF) and its aluminum lake	着色料	2353-45-9	808.85	- ⁽¹⁾ (18)	- ⁽¹⁾	- ⁽²⁾			(1) は高純度品で実施
217	食用青色1号(別名ブリリアントブルーFCF)及びそのアルミニウムレーキ(別名ブリリアントブルーFCFアルミニウム)	food blue no.1 (brilliant blue FCF) and its aluminum lake	着色料	3844-45-9	792.85	- ⁽¹⁾ (18)	+ ⁽¹⁾	- ^{H21}			
218	食用青色2号(別名インジゴカルミン)及びそのアルミニウムレーキ(別名インジゴカルミンアルミニウムレーキ)	food blue no.2 (indigo carmine) and its aluminum lake	着色料	860-22-0	466.35	- ⁽¹⁾ (18)	+ ⁽¹⁾				
219	シヨ糖脂肪酸エステル	sucrose esters of fatty acids	乳化剤			- ⁽¹⁾ (20)	± ⁽¹⁾				
220	シリコーン樹脂(別名ポリジメチルシロキサン)	silicone resin (polydimethylsiloxane)	消泡剤			- ⁽²⁾	- ⁽²⁾				
221	シナミアルコール(別名ケイ皮アルコール)	cinnamyl alcohol (cinnamic alcohols)	香料	104-54-1	134.18	- ⁽¹⁶⁾	+ ^{H24}				
222	シナムアルデヒド(別名ケイ皮アルデヒド)	cinnamaldehyde (cinnamic aldehyde)	香料	14371-10-9	132.16	+ ⁽³⁾ - ⁽¹⁴⁾	+ ⁽³⁾	- ⁽⁹⁾	TGR: ^{H22}		TGR試験対象：マウス肝臓, 小腸 (空腸)
223	水酸化カリウム(別名カセイカリ)	potassium hydroxide (caustic potash)	製造用剤	1310-58-3	56.11	- ⁽¹⁷⁾					
224	水酸化カルシウム(別名消石灰)	calcium hydroxide (slaked lime)	製造用剤ほか	1305-62-0	74.09	- ⁽⁵⁾ (14)	- ⁽⁵⁾				
225	水酸化ナトリウム(別名カセイソーダ)	sodium hydroxide (caustic soda)	製造用剤	1310-73-2	40.00	- ⁽¹⁶⁾					
226	水酸化マグネシウム	magnesium hydroxide	強化剤ほか	1309-42-8	58.32	- ^{FSC34}					
227	スクラロース(別名トリクロラクタクトスクロース)	sucralose (trichlorogalactosucrose)	甘味料	56038-13-2	397.64	- ⁽²⁴⁾		- ⁽²⁴⁾			
228	ステアリン酸カルシウム	calcium stearate	栄養強化剤	1592-23-0	324.56						ステアリン酸カルシウム参照
229	ステアリン酸マグネシウム	magnesium stearate	乳化剤ほか	557-04-0	591.24	- ^{H13}	- ^{H13}	- ^{H13}			

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験					備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	その他の試験	
230	ステアロイル乳酸カルシウム (別名ステアロイル乳酸カルシウム)	calcium stearoyl lactylate (calcium stearyl lactylate)	乳化剤	5793-94-2		- (3)	- (3)				
231	ステアロイル乳酸ナトリウム	sodium stearoyl lactylate	乳化剤ほか	25383-99-7	378.53						ステアロイル乳酸カルシウム参照
232	ソルビタン脂肪酸エステル	sorbitan esters of fatty acids	乳化剤			- (1)(20)	± (1)				
233	D-ソルビトール (別名D-ソルビット)	D-sorbitol (d-sorbit)	甘味料ほか	50-70-4	182.17	- (1)(11)	- (1)				(1) はD-ソルビットWPでも実施
234	ソルビン酸	sorbic acid	保存料	110-44-1	112.13	- (2)(16)	- (2)				
235	ソルビン酸カリウム	potassium sorbate	保存料	24634-61-5	150.22	- (1)(11)	+ (1)	- H20			
236	ソルビン酸カルシウム	calcium sorbate	保存料ほか	7492-55-9	262.32						ソルビン酸カリウム参照
237	炭酸アンモニウム	ammonium carbonate	製造用剤ほか	506-87-6	96.09	- (19)	- H23				
238	炭酸カリウム (無水)	potassium carbonate (anhydrous)	製造用剤ほか	584-08-7	138.21	- (4)(19)	- (4)				
239	炭酸カルシウム	calcium carbonate	製造用剤ほか	471-34-1	100.09	- (12)	+ H23				
240	炭酸水素アンモニウム (別名重炭酸アンモニウム)	ammonium bicarbonate (ammonium hydrogen carbonate)	膨張剤ほか	1066-33-7	79.06	- (4)(19)	- (4)				
241	炭酸水素ナトリウム (別名重炭酸ナトリウム又は重炭酸ソーダ)	sodium bicarbonate (bicarbonate soda or sodium hydrogen carbonate)	膨張剤ほか	144-55-8	84.01	- (2)(19)	- (2)				
242	炭酸ナトリウム (別名炭酸ソーダ、無水物の別名ソーダ灰)	sodium carbonate (crystal: carbonate soda, anhydrous: soda ash)	製造用剤	497-19-8	105.99	- (3)(19)	- (3)				(3) は結晶、(19) は無水物で実施
243	炭酸マグネシウム	magnesium carbonate	製造用剤	546-93-0	84.31	- (5)(13)	- (5)				
244	チアベンダゾール	thiabendazole	防かび剤	148-79-8	201.25	- (1)(10)	- (1)				
245	チアミン塩酸塩 (別名ビタミンB1塩酸塩)	thiamine hydrochloride (vitamin B1 hydrochloride)	強化剤	67-03-8	337.27	- (2)(11)	- (2)				
246	チアミン硝酸塩 (別名ビタミンB1硝酸塩)	thiamine mononitrate (vitamin B1 mononitrate)	強化剤	532-43-4	327.36	- (5)(15)	- (5)				
247	チアミンセチル硫酸塩 (別名ビタミンB1セチル硫酸塩)	thiamine dicetylsulfate (vitamin B1 dicetylsulfate)	強化剤			- (1)	- (1)				
248	チアミンチオシアナート (別名ビタミンB1ロタン酸塩)	thiamine thiocyanate (vitamin B1 thiocyanate)	栄養強化剤	130131-60-1	341.45						チアミン塩酸塩参照
249	チアミンナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩 (別名チアミンナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩又はビタミンB1ナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩)	thiamine naphthalene-1,5-disulfonate (vitamin B1 naphthalene-1,5-disulfonate)	強化剤			- (2)	- (2)				
250	チアミンラウリル硫酸塩 (別名ビタミンB1ラウリル硫酸塩)	thiamine dilaurylsulfate (vitamin B1 dilaurylsulfate)	強化剤ほか			- (2)	- (2)				

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	
251	チオエーテル類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)	thioethers(except those generally recognized as highly toxic)	香料							
252	チオール類 (別名チオアルコール類) (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)	thiols(thioalcohols) (except those generally recognized as highly toxic)	香料							
253	L-アミノ酸	L-thanine	調味料	3081-61-6	174.20	- (4)(19)	- (4)			
254	デカナール (別名デシルアルデヒド)	decanal(decyl aldehyde)	香料	112-31-2	156.27	- (3)(16)	- (3)			
255	デカノール (別名デシルアルコール)	decanol(decyl alcohol)	香料	112-30-1	158.28	- (16)	- H25			
256	デカン酸エチル (別名カプリン酸エチル)	ethyl decanoate (ethyl caprate)	香料	110-38-3	200.32	- (16)	- H25			
257	鉄クロロフイリンナトリウム	sodium iron chlorophyllin	着色料			- (1)	- (1)			
258	5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン	5,6,7,8-tetrahydroquinoxaline	香料	34413-35-9	134.18	- H16	- H16			
259	2,3,5,6-テトラメチルピラジン	2,3,5,6-tetramethylpyrazine	香料	1124-11-4	136.20	- FSC35				
260	デヒドロ酢酸ナトリウム	sodium dehydroacetate	保存料	4418-26-2	208.14	- (1)(11)	+ (9)			
261	テルピネオール	terpineol	香料	8000-41-7	154.25	- (16)	- H22			
262	テルペン系炭化水素類	terpene hydrocarbons	香料							
263	デンプングリコール酸ナトリウム	sodium carboxymethylstarch	糊料			- (3)	- (3)			
264	銅塩類 (グルコン酸銅及び硫酸銅に限る.)	copper salts (limited to copper gluconate and cupric)	強化剤			- (13)				
265	銅クロロフイリンナトリウム	sodium copper chlorophyllin	着色料	28302-36-5	722.13	- (1)(13)	- (1)			
266	銅クロロフイリル	copper chlorophyll	着色料	15739-09-0		- (1)	- (1)			
267	dl- α -トコフェロール	dl- α -tocopherol	酸化防止剤	50-02-9	430.71	- (1)(10)	- (1)			
268	トコフェロール酢酸エステル	all-rac- α -tocopheryl acetate	強化剤ほか			- FSC36				酢酸dl- α -トコフェロール
269	d- α -トコフェロール酢酸エステル	r,r,r- α -tocopheryl acetate	強化剤ほか							トコフェロール酢酸エステル参照
270	DL-トリプトファン	DL-tryptophan	強化剤ほか	54-12-6	204.23	- (2)(15)	- (2)			
271	L-トリプトファン	L-tryptophan	強化剤ほか	73-22-3	204.23	- (2)(15)	- (2)			
272	トリメチルアミン	trimethylamine	香料	75-50-3	59.11	- H11	+ H11	- H17		
273	2,3,5-トリメチルピラジン	2,3,5-trimethylpyrazine	香料	14667-55-1	122.17	- H15	- H15			
274	DL-トレオニン (別名DL-スレオニン)	DL-threonine	強化剤ほか	80-68-2	119.12	- (2)(15)	- (2)			
275	L-トレオニン (別名L-スレオニン)	L-threonine	強化剤ほか	72-19-5	119.12	- (2)(15)	- (2)			
276	ナイシン	nisin	保存料ほか	1414-45-5	3354.07	- FSC37		- FSC37		

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	
277	ナタマイシン (別名ピマリシン)	natamycin	保存料	7681-93-8	665.73	- FSC38	+ FSC38			
278	ナトリウムメトキシド (別名ナトリウムメチラート)	sodium methoxide (sodium methylate)	製造用剤	124-41-4	54.02	- (14)				
279	ニコチン酸 (別名ナイアシニン)	nicotinic acid (niacin)	強化剤ほか	59-67-6	123.11	- (3)(11)	- (3)	- (9)		
280	ニコチン酸アミド (別名ナイアシニアミド)	nicotinamide (niacinamide)	強化剤ほか	98-92-0	122.12	- (2)(11)	- (2)			
281	二酸化硫黄 (別名無水亜硫酸)	sulfur dioxide (sulfurous acid, anhydride)	保存料ほか	7446-09-5	64.06					
282	二酸化塩素	chlorine dioxide	小麦粉処理剤	10049-04-4	67.45	+ (4) - (4)	+ (4)	+ (9)		復帰突然変異試験結果は液剤で陽性、粉剤で陰性。染色体異常試験は粉剤で数的異常。小核試験は液剤
283	二酸化ケイ素 (別名シリカゲル)	silicon dioxide (silica gel)	製造用剤	14464-46-1	60.08	- (20)				
284	二酸化炭素 (別名炭酸ガス)	carbon dioxide (carbonic acid, gas)	保存料	124-38-9	44.01					
285	二酸化チタン	titanium dioxide	着色料	13463-67-7	79.87	- (19)	- H22			
286	乳酸	lactic acid	酸味料	50-21-5	90.08	- (3)(18)	- (3)			(3) はガラス容器入りとポリ容器入りの検体を区別して実施
287	乳酸カリウム	potassium lactate	調味料ほか	996-31-6	128.17		- FSC39		Rec assay: - FSC39	
288	乳酸カルシウム	calcium lactate	甘味料ほか	814-80-2	218.22	- (13)	- H23			
289	乳酸鉄	iron lactate	強化剤	5905-52-2	233.99	- (18) + (5)	+ (5)	- (7)	TGR: - H23	TGR試験対象：マウス肝臓、腎臓
290	乳酸ナトリウム	sodium lactate	酸味料ほか	72-17-3	112.06	- (4)(19)	- (4)			
291	ネオテーム	neotame	甘味料ほか	165450-17-9	378.46	- FSC40	- FSC40	- FSC40		
292	γ-ノナラクトン (別名ノナラクトン)	γ-nonalactone (nonalactone)	香料	104-61-0		- (16)	- H22			
293	ノルピキシンカリウム	potassium norbixin	着色料	33261-80-2	456.66	- (1)	- (1)			
294	ノルピキシンナトリウム	sodium norbixin	着色料	33261-81-3	424.45	- (1)	- (1)			
295	バニリン (別名ワニリン)	vanillin	香料	121-33-5	152.15	- (2)(16)	- (2)			
296	パラオキシ安息香酸イソブチル (別名パラヒドロキシ安息香酸イソブチル)	isobutyl p-hydroxybenzoate	保存料	4247-02-3	194.23	- (1)(16)	- (1)			
297	パラオキシ安息香酸イソプロピル (別名パラヒドロキシ安息香酸イソプロピル)	isopropyl p-hydroxybenzoate	保存料	4191-73-5	180.20	- (1)(16)	- (1)			

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験					備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	その他の試験	
298	パラオキシ安息香酸エチル (別名パラヒドロキシ安息香酸エチル)	ethyl p-hydroxybenzoate	保存料	120-47-8	166.17	- ⁽¹⁾⁽¹⁶⁾	+ ⁽¹⁾				
299	パラオキシ安息香酸ブチル (別名パラヒドロキシ安息香酸ブチル)	butyl p-hydroxybenzoate	保存料	94-26-8	194.23	- ⁽¹⁾⁽¹⁰⁾	- ⁽¹⁾				
300	パラオキシ安息香酸プロピル (別名パラヒドロキシ安息香酸プロピル)	propyl p-hydroxybenzoate	保存料	94-13-3	180.20	- ⁽¹⁶⁾	+ ^{H25}				
301	パラメチルアセトフェノン	p-methylacetophenone	香料	122-00-9	134.18	- ⁽¹⁶⁾	+ ^{H24}				
302	L-バリン	L-valine	強化剤ほか	72-18-4	117.15	- ⁽³⁾⁽¹⁸⁾	- ⁽³⁾				
303	バレラルデヒド	valeraldehyde	香料	110-62-3	86.13	- ^{FSC11}	- ^{H17}				
304	パントテン酸カルシウム	calcium pantothenate	強化剤	137-08-6	476.53	- ⁽³⁾⁽¹²⁾	- ⁽³⁾				
305	パントテン酸ナトリウム	sodium pantothenate	強化剤	75033-16-8		- ⁽⁵⁾⁽¹¹⁾	- ⁽⁵⁾				
306	ビオチン	biotin	栄養強化剤	58-85-5	244.31	- ^{FSC42}					d-ビオチン
307	L-ヒスチジン塩酸塩	L-histidine monohydrochloride	強化剤	7048-02-4	209.63	- ⁽⁵⁾	- ⁽⁵⁾				
308	ビスベンチアミン (別名ベンゾイルチアミンジスルフィド)	bisbenzothiazyl disulfide	栄養強化剤	2667-89-2	770.92	- ^{(4) - H23}	- ^{(4) ± H23}				
309	ビタミンA (別名レチノール)	vitamin A (retinol)	強化剤	68-26-8	286.45	- ⁽²⁰⁾	- ^{H23}				
310	ビタミンA脂肪酸エステル (別名レチノール脂肪酸エステル)	vitamin A fatty acids esters (retinol esters of fatty acids esters)	強化剤			- ⁽¹⁾	- ⁽¹⁾				
311	1-ヒドロキシエチルデニン 1・1-ジホスホン酸	1-hydroxyethylidene-1, 1-diphosphonic acid	製造用剤	2809-21-4		- ^{FSC19}	- ^{FSC19}				
312	ヒドロキシシトロネラル	hydroxycitronellal	香料	107-75-5	172.26	- ⁽²⁰⁾	+ ^{H24}				
313	ヒドロキシシトロネラル メチルアセタール	hydroxycitronellal dimethyl acetal	香料	141-92-4	218.33	- ⁽²⁵⁾	- ⁽²⁵⁾				
314	ヒドロキシプロピル化リン酸 架橋デンプン	hydroxypropyl distarch phosphate	増粘安定剤ほか	5324-00-8							加工デンプンとして評価
315	ヒドロキシプロピルセルロース	hydroxypropyl cellulose	乳化剤ほか	9004-64-2		- ^{FSC43}					
316	ヒドロキシプロピルデンプン	hydroxypropyl starch	増粘安定剤ほか	68130-14-3							加工デンプンとして評価
317	ヒドロキシプロピルメチルセル ロース	hydroxypropyl methylcellulose	乳化剤ほか	9004-65-3		- ^{H12}	- ^{H12}				
318	ピペリジン	piperidine	香料	110-89-4	85.15	- ^{FSC44}	- ^{H17}				
319	ピペロナール (別名ヘリオト ロピン)	piperonal (heiotropine)	香料	120-57-0	150.13	+ ⁽¹⁶⁾	- ^{H22}				TGR試験対象マウス：肝臓, 腎臓
320	ピペロニルブトキシド (別名 ピペロニルブトキシド)	piperonyl butoxide	防虫剤	51-03-6	338.44	- ⁽¹⁾⁽¹⁹⁾	- ⁽¹⁾				

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	
321	ひまわりレシチン	sunflower lecithin	乳化剤	8002-43-5		- FSC16	- FSC45			
322	氷酢酸	acetic acid, glacial	酸味料	64-19-7	60.05	(4)(17)	(4)			
323	ピラジン	pyrazine	香料	290-37-9	80.09	FSC46	+ FSC46	- H18		
324	ピリドキシネ塩酸塩 (別名ビタミンB6)	pyridoxine hydrochloride (vitamin b6)	強化剤	58-56-0	205.64	(2)(11)	(2)			
325	ピリメタニル	pyrimethanil	保存料ほか	131341-86-1	199.26	FSC47		- FSC47	Rec assay: FSC47	
326	ピロ亜硫酸カリウム (別名亜硫酸水素カリウム又はメタ亜硫酸カリウム)	potassium pyrosulfite (potassium hydrogen sulfite or potassium metabisulfite)	保存料ほか	16731-55-8	222.33	(1)(12)	(1)			
327	ピロ亜硫酸ナトリウム (別名亜硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム又は酸性亜硫酸ソーダ)	sodium pyrosulfite (sodium metabisulfite, acid sulfite of soda)	保存料ほか	7681-57-4	190.11	(3)(19)	(3)			無水亜硫酸ソーダとして記載されている
328	ピロリジン	pyrrolidine	香料	123-75-1	71.12	FSC48	+ H17	- H18		
329	ピロリン酸四カリウム (別名ピロリン酸カリウム)	potassium pyrophosphate (tetrapotassium pyrophosphate)	製造用剤	7320-34-5	330.34	(15)	- H22			
330	ピロリン酸二水素カルシウム (別名酸性ピロリン酸カルシウム)	calcium dihydrogen pyrophosphate (acid calcium pyrophosphate)	強化剤ほか	14866-19-4	216.04	(20)	- H23			
331	ピロリン酸二水素ナトリウム (別名酸性ピロリン酸ナトリウム)	sodium dihydrogen pyrophosphate (acid disodium pyrophosphate)	製造用剤	7758-16-9	221.94	(4)(20)	(4)			
332	ピロリン酸第二鉄	ferric pyrophosphate	強化剤ほか	1332-96-3	745.21	(4)(11)	(4)			
333	ピロリン酸四ナトリウム (別名ピロリン酸ナトリウム)	sodium pyrophosphate (tetrasodium pyrophosphate)	品質改良剤	7722-88-5	265.90	(5)(15)	(5)			
334	ピロール	pyrrole	香料	109-97-7	67.09	FSC49	+ H18	- H21		
335	L-フェニルアラニン	L-phenylalanine	強化剤ほか	63-91-2	165.19	(2)(18)	(2)			
336	フェニル酢酸イソミル	isoamyl phenylacetate	香料	102-19-2	206.28	(16)	- H25			
337	フェニル酢酸イソブチル	isobutyl phenylacetate	香料	102-13-6	192.25	(19)	- H24			
338	フェニル酢酸エチル	ethyl phenylacetate	香料	101-97-3	164.20	(2)(16)	(2)			
339	2-(3-フェニルプロピル)ピリジン	2-(3-phenylpropyl)pyridine	香料	2110-18-1	197.28	- H17	+ H17	- H18		
340	フェネチルアミン	phenethylamine	香料	64-04-0	121.18	- H17	+ H17	- H18		
341	フェノールエーテル類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)	phenol ethers (except those generally recognized as highly toxic)	香料							
342	フェノール類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)	phenols (except those generally recognized as highly toxic)	香料							

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	TGR試験	その他の試験	
	フェロシアン化物(フェロシアン化カリウム(別名ヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム)、フェロシアン化カルシウム(別名ヘキサシアノ鉄(II)酸カルシウム)及びフェロシアン化ナトリウム(別名ヘキサシアノ鉄(II)酸ナトリウム)に限る)	ferrocyanides (potassium ferrocyanide (potassium hexacyanoferrate (II)), calcium ferrocyanide (calcium hexacyanoferrate (II)), sodium ferrocyanide (sodium hexacyanoferrate (II)))	製造用剤ほか	13943-58-3, 13821-08-4, 13601-19-9	422.39, 508.29, 484.06	-	-			フェロシアン化カリウムおよびフェロシアン化ナトリウムとして
344	ブタノール	butanol	製造用剤ほか	71-36-3	74.12	-H15	-H15			
345	ブチルアミン	butylamine	香料	109-73-9	73.14	FSC50	+H17 -H18			
346	ブチルアルデヒド	butyraldehyde	香料	123-78-8	72.11	FSC51	+FSC51 -FSC51			
347	ブチルヒドロキシエニソール	butylated hydroxyanisole	酸化防止剤	25013-16-5	180.24	- (1)(10)	- (1)			
348	フマル酸	fumaric acid	酸味料	110-17-8	116.07	- (4)(17)	- (4)			
349	フマル酸一ナトリウム(別名フマル酸ナトリウム)	monosodium fumarate (sodium fumarate)	酸味料	5873-57-4	138.05	- (5)(19)	- (5)			
350	フルジオキソニル	fludioxonil	保存料ほか	131341-86-1	248.19	FSC52	+FSC52 -FSC52			
351	フルフラール及びその誘導体(毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)	furfurals and its derivatives (except those generally recognized as highly toxic)	香料			- (17)	- H23			フルフラールで実施
352	プロパノール	propanol	製造用剤ほか	71-23-8	60.09	FSC53				
353	プロピオンアルデヒド	propionaldehyde	香料	123-38-6	58.08	FSC54	-H17			
354	プロピオン酸	propionic acid	香料ほか	79-09-4	74.08	(16)	-H22			
355	プロピオン酸イソミル	isoamyl propionate	香料	105-68-0	144.21	- (3)(16)	- (3)			
356	プロピオン酸エチル	ethyl propionate	香料	105-37-3	102.13	- (3)(16)	- (3)			
357	プロピオン酸カルシウム	calcium propionate	保存料	4075-81-4	186.22	- (2)(16)	- (2)			
358	プロピオン酸ナトリウム	sodium propionate	保存料	137-40-6	96.06	- (1)(11)	- (1)			
359	プロピオン酸ベンジル	benzyl propionate	香料	122-63-4	164.20	- (16)	- H24			
360	プロピレングリコール	propylene glycol	品質保持剤ほか	57-55-6	76.09	- (1)(14)	+ (1) - (9)			
361	プロピレングリコール脂肪酸エステル	propylene glycol esters of fatty acids	乳化剤			- (2)(20)	- (2)			
362	ヘキサノ酸(別名カプロン酸)	hexanoic acid (caproic acid)	香料	142-62-1	116.16	- (12)	- H24			
363	ヘキサノ酸アリル(別名カプロン酸アリル)	allyl hexanoate (allyl caproate)	香料	123-68-2	156.22	- (17)	- (4) - H22			
364	ヘキサノ酸エチル(別名カプロン酸エチル)	ethyl hexanoate (ethyl caproate)	香料	123-66-0	144.21	- (17)	- (4) - H24			
365	ヘプタン酸エチル(別名エナンチン酸エチル)	ethyl heptanoate (ethyl enanthate)	香料	106-30-9	158.24	- (12)	- H24			

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験				備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	
366	1-ペリラルデヒド (別名1-ペリラルデヒド)	1-perillaldehyde	香料	18031-40-8	150.22	- ⁽³⁾⁽¹⁹⁾	+ ⁽³⁾	- ⁽⁹⁾		
367	ベンジルアルコール	benzyl alcohol	香料	100-51-6	108.14	- ⁽³⁾⁽¹⁷⁾	- ⁽³⁾	- ⁽⁹⁾		
368	ベンズアルデヒド	benzaldehyde	香料	100-52-7	106.12	- ⁽¹⁷⁾	- ^{H22}			
369	2-ペンタノール (別名sec-アミルアルコール)	2-pentanol(sec-amyalcohol)	香料	6032-29-7	88.15	- ^{H16}	- ^{H16}			
370	trans-2-ペンテンナール	trans-2-pentenal	香料	1576-87-0	84.12			- ^{H17}		
371	1-ペンテン-3-オール	1-penten-3-ol	香料	616-25-1	86.13	+ ^{H16}	- ^{H16}	- ^{H17}		AmesはTA1537のみで背景値の範囲内
372	芳香族アルコール類	aromatic alcohols	香料							
373	芳香族アルデヒド類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く.)	aromatic aldehydes(except those generally recognized as highly toxic)	香料							
374	没食子酸プロピル	propyl gallate	酸化防止剤	121-79-9	212.20	- ^{(1)+⁽¹³⁾}	+ ⁽¹⁾	- ^{H21}		TGR試験対象：マウス肝臓, 胃 (腺胃)
375	ポリアクリル酸ナトリウム	sodium polyacrylate	糊料ほか	9003-04-7		- ⁽²⁾⁽¹³⁾	- ⁽²⁾			
376	ポリイソブチレン (別名ブチルゴム)	polyisobutylene(butyl rubber)	ゴムベース	9003-27-4		- ⁽³⁾	- ⁽³⁾			
377	ポリソルベート20	polysorbate 20	乳化剤ほか	9005-64-5	1227.72					分子量違いの物質のデータ参照
378	ポリソルベート60	polysorbate 60	乳化剤ほか	9005-67-8	1311.90	- ^{FSC55}	- ^{FSC55}			
379	ポリソルベート65	polysorbate 65	乳化剤ほか	9005-71-4	1842	- ^{FSC55}	+ ^{FSC55}	- ^{FSC55}		
380	ポリソルベート80	polysorbate 80	乳化剤ほか	9005-65-6	1309.68	- ^{FSC55}	- ^{FSC55}	- ^{FSC55}		Rec assay: - ^{FSC55}
381	ポリビニルピロリドン	polyvinylpyrrolidone	増粘安定剤ほか	9003-39-8		- ^{FSC56}				
382	ポリビニルピロリドン	polyvinylpyrrolidone	製造用剤	25249-54-1		- ^{FSC57}				
383	ポリブテン (別名ポリブチレン)	polybutene (polybutylene)	ゴムベース	9003-28-5		- ⁽⁴⁾⁽²⁰⁾	- ⁽⁴⁾			
384	ポリリン酸カリウム	potassium polyphosphate	製造用剤	68956-75-2		- ⁽²⁰⁾	- ^{H22}			
385	ポリリン酸ナトリウム	sodium polyphosphate	製造用剤	68915-31-1		- ⁽³⁾⁽⁵⁾⁽¹⁵⁾	- ⁽³⁾⁽⁵⁾			(3) はトリポリリン酸ナトリウムで実施
386	d-ボルネオール	d-borneol	香料	4644-43-7	154.25	- ⁽¹⁷⁾	- ^{H22}			
387	マルトール	maltol	香料	118-71-8	126.11	- ^{(4)+⁽¹⁷⁾}	+ ⁽⁴⁾	+ ⁽⁹⁾		TGR試験対象：マウス肝臓, 胃 (腺胃)
388	D-マンニトール (別名D-マンニット)	D-mannitol (D-mannite)	粘着防止剤ほか	69-65-8	182.17	- ⁽³⁾⁽¹³⁾	- ⁽³⁾			
389	メタリン酸カリウム	potassium metaphosphate	製造用剤	7790-53-6	118.07	- ⁽²⁾⁽¹³⁾	- ⁽²⁾			
390	メタリン酸ナトリウム	sodium metaphosphate	製造用剤	10361-03-2	101.96	- ⁽³⁾⁽¹⁵⁾	- ⁽³⁾			
391	DL-メチオニン	DL-methionine	強化剤ほか	59-51-8	149.21	- ⁽¹⁸⁾	- ^{H22}			
392	L-メチオニン	L-methionine	強化剤	63-68-3	149.21	- ⁽¹⁸⁾	- ^{H23}			

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験					備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	その他の試験	
393	N-メチルアナントロール (別名N-メチルアナントロール酸メチル)	methyl N-methylanthranilate	香料	85-91-6	165.19	- ⁽¹⁷⁾	- ^{H22}				
394	5-メチルキノキサリン	5-methylquinoxaline	香料	13708-12-8	144.17	- ^{H15}	+ ^{H15}	- ^{H15}			
395	6-メチルキノリン	6-methylquinoline	香料	91-62-3	143.19			- ^{H16}			
396	5-メチル-6,7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジン	6,7-dihydro-5-methyl-5H-cyclopentapyrazine	香料	23747-48-0	134.18	- ^{H16}	- ^{H16}	- ^{H17}			
397	メチルセルロース	methyl cellulose	糊料ほか	9004-67-5		- ⁽³⁾⁽⁵⁾⁽¹⁴⁾	- ⁽³⁾				
398	1-メチルナフタレン	1-methylnaphthalene	香料	90-12-0	142.20	- ^{F5C38}	+ ^{H17}	- ^{H18}	TGR: - ^{F5C38}	TGR試験対象：マウス肺	
399	メチルβ-ナフチルケトン	methyl β-naphthyl ketone	香料	93-08-3	170.21	- ⁽¹⁷⁾	- ^{H24}				
400	2-メチルピラジン	2-methylpyrazine	香料	109-08-0	94.11	- ^{F5C39}		- ^{H16}			
401	2-メチルブタノール	2-methylbutanol	香料	137-32-6	88.15	- ^{H15}	- ^{H15}	- ^{H15}			
402	3-メチル-2-ブタノール	3-methyl-2-butanol	香料	598-75-4	88.15	- ^{H17}	- ^{H17}	- ^{H17}			
403	2-メチルブチルアルデヒド	2-methylbutyraldehyde	香料	96-17-3	86.13	- ^{F5C60}		- ^{H17}			
404	trans-2-メチル-2-ブテナール	trans-2-methyl-2-butenal (e)-2-methyl-2-butenal	香料	497-03-0	84.12	+ ^{H17}	+ ^{H17}	- ^{H18}			
405	3-メチル-2-ブテナール	3-methyl-2-butenal	香料	107-86-8	84.12	+ ^{H16}	+ ^{H16}	- ^{H17}			
406	3-メチル-2-ブテナール	3-methyl-2-butenol	香料	556-82-1	86.13	+ ^{H16}	+ ^{H16}	+ ^{H17}			小核試験は偽陽性
407	メチルヘスぺリジン (別名溶性ビタミンP)	methyl hesperidin (soluble vitamin P)	強化剤	11013-97-1	624.59	- ⁽³⁾⁽¹²⁾	- ⁽³⁾				
408	dl-メントール (別名dl-ハッカ脳)	dl-menthol (dl-peppermint camphor)	香料	89-78-1	156.27	- ⁽¹⁾⁽²⁰⁾	- ⁽¹⁾				
409	l-メントール (別名l-ハッカ脳)	l-menthol (peppermint camphor)	香料	2216-51-5	156.269	- ⁽⁴⁾⁽¹⁷⁾	- ⁽⁴⁾				
410	モルホリン脂肪酸塩	morpholine salts of fatty acids	被膜剤			- ⁽²⁾	- ⁽²⁾				
411	葉酸	folic acid	強化剤	59-30-3	441.404	- ⁽⁵⁾⁽¹¹⁾	- ⁽⁵⁾				
412	酪酸	butyric acid	香料	107-92-6	88.106	- ⁽³⁾⁽¹⁷⁾	- ⁽³⁾				
413	酪酸イソアミル	isoamyl butyrate	香料	106-27-4	158.241	- ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽¹⁷⁾	- ⁽³⁾⁽⁴⁾				
414	酪酸エチル	ethyl butyrate	香料	105-54-4	116.16	- ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽¹⁷⁾	- ⁽³⁾⁽⁴⁾				
415	酪酸シクロヘキシル	cyclohexyl butyrate	香料	1551-44-6	170.252	- ⁽¹⁷⁾	- ^{H25}				
416	酪酸ブチル	butyl butyrate	香料	109-21-7	144.214	- ⁽¹⁷⁾	- ^{H24}				
417	ラクトン類 (毒性が激しいと一般に認められるものを除く。)	lactones (except those generally recognized as highly toxic)	香料								
418	L-リシンL-アスパラギン酸塩 (別名L-リジンL-アスパラギン酸塩)	L-lysine L-aspartate	強化剤ほか			- ⁽⁵⁾	- ⁽⁵⁾				
419	L-リシン塩酸塩 (別名L-リジン塩酸塩)	L-lysine monohydrochloride	強化剤ほか	657-27-2	182.65	- ⁽⁵⁾⁽¹⁸⁾	- ⁽⁵⁾				

No.	指定添加物		用途	Cas#	分子量	変異原性試験					備考
	名称	英名				Ames試験	染色体異常試験	小核試験	TGR試験	その他の試験	
420	L-リシンL-グルタミン酸塩 (別名L-リジンL-グルタミン酸塩)	L-lysine L-glutamate	強化剤ほか			- H23	- H23				
421	リナロール (別名リナロール)	linalool	香料	78-70-6	154.25	- (3)(17)	- (3)				
422	5'-リボヌクレオチドカルシウム (別名5'-リボヌクレオチドカルシウム)	calcium 5-ribonucleotide	調味料			- H22	- H22				
423	5'-リボヌクレオチドニナトリウム (別名5'-リボヌクレオチドナトリウム又は5'-リボヌクレオチドナトリウム)	disodium 5'-ribonucleotide (sodium 5'-ribonucleotide)	調味料			- (3)	- (3)				
424	リボフラビン (別名ビタミンB2)	riboflavin(vitamin B2)	強化剤ほか	83-88-5	376.369	- (1)(6)(11)	+	- (9)		Rec assay: - (6)	
425	リボフラビン酪酸エステル (別名ビタミンB2酪酸エステル)	riboflavin tetrabutryrate (vitamin B2 tetrabutryrate)	強化剤ほか	752-56-7	656.733	- (4)(18)	- (4)				
426	リボフラビン5'-リン酸エステルナトリウム (別名リボフラビン5'-リン酸エステルナトリウム又はビタミンB2リン酸エステル)	riboflavin 5'-phosphate sodium (riboflavin phosphate sodium, vitamin B2 phosphate sodium)	強化剤ほか	130-40-5	478.33	- (3)(18)+ (5)	- (3)	- (7)			
427	硫酸	sulfuric acid	製造用剤	7664-93-9	98.072	- (16)					
428	硫酸アルミニウムアンモニウム (別名アンモニウム硫酸アンモニウム乾燥物の別名焼アンモニウム)	aluminum ammonium sulfate (crystal; ammonium alum, desiccated; burnt ammonium alum)	膨張剤ほか	7784-25-0	237.15	- (14)	- H20	- H20			
429	硫酸アルミニウムカリウム (別名ミヨウバン又はカリミヨウバン、乾燥物の別名焼ミヨウバン)	aluminum potassium sulfate (crystal; alum or potassum alum, desiccated; burnt alum)	膨張剤ほか	10043-67-1	258.21	- (3)(14)	- (3)	- H20			
430	硫酸アンモニウム	ammonium sulfate	製造用剤	7783-20-2	132.14	- (18)	- H23				
431	硫酸カリウム	potassium sulfate	調味料ほか 豆腐用凝固剤ほか	7778-80-5	174.25						塩違いの物質参照
432	硫酸カルシウム	calcium sulfate	豆腐用凝固剤ほか	7778-18-9	172.17	- (13)	- H23				
433	硫酸第一鉄	ferrous sulfate	強化剤ほか	13463-43-9	151.91	- (3)(19)	+	- (9)			
434	硫酸ナトリウム	sodium sulfate	製造用剤	7757-82-6	142.036	- (18)	- H23				
435	硫酸マグネシウム	magnesium sulfate	豆腐用凝固剤ほか	7487-88-9	120.361	- (3)(18)	- (3)				(3) は乾燥品でも実施

Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (IV)

Mariko Matsumoto, Takako Iso, Toshime Igarashi, Shihori Tanabe, Kaoru Inoue, Akihiko Hirose[#]

松本真理子, 磯貴子, 五十嵐智女, 田邊思帆里, 井上薫, 広瀬明彦[#]

As stipulated by the Chemical Substances Control Law, information on the hazards to human health associated with different chemical substances is collected by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. For this study, we reviewed all the information collected, including data on acute toxicity, repeated-dose toxicity, genotoxicity, and reproduction/developmental toxicity for chemical substances and assessed the hazards to human health associated with these chemicals. To clarify and evaluate the validity of each study, we created a dossier (composed of a collection of study data with a detailed summary of the methods, results, and conclusions for each study), using the International Uniform Chemical Information Database (IUCLID). In this fourth annual report, we present the summary hazard information related to potential effects on human health of the following five chemical substances: poly (oxy-1, 2-ethanediyl), alpha, alpha'- [(1-methylethylidene) di-4, 1-phenylene] bis [omega-hydroxy- (CAS: 32492-61-8), 2-chlorobenzoyl chloride (CAS: 609-65-4), 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6-decafluoro-5, 6-bis (trifluoromethyl) cyclohexane (CAS: 306-98-9), tetraphenyltin (IV) (CAS: 595-90-4), and 1, 3, 5-tri-*tert*-butylbenzene (CAS: 1460-02-2). The IUCLID dossiers created for these five chemical substances have been made available through the Japan Existing Chemical Data Base. Additional information on the hazards to human health of existing chemical substances will be provided using the same methodology and website when such becomes available.

Keywords: hazard assessment, human health, IUCLID, dossier, JECDB

Introduction

The Japanese Chemical Substances Control Law requires that information on the hazards to human health associated with existing chemical substances be collected and assessed by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW)¹⁾. This hazard information includes data on acute toxicity, repeated-dose toxicity, genotoxicity, and reproduction/development toxicity. The MHLW has collected information on about 450 chemical substances so far. We had reviewed previous toxicity studies and drafted

initial risk assessments for human health to submit to the OECD Cooperative Chemicals Assessment Programme (the CoCAP) and the OECD High Production Volume Chemicals Programme (the former CoCAP). Documents submitted by Japan detailing the initial assessments for approximately 200 substances were internationally approved and are publicly available at <https://hvpchemicals.oecd.org/ui/Search.aspx>. Due to member country demands for changes to the program's focus, initial risk assessments for existing chemical substances ended in 2013. Instead of submitting risk assessment documents to the OECD, we have published reports on studies of each chemical that was initially targeted by MHLW. We have created a large dossier, using the International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)²⁾, a leading database in risk assessment of chemical substances, to process the results of each study and evaluate its

[#]To whom correspondence should be addressed:

Akihiko Hirose

Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kanagawa 210-9501, Japan

Tel: +81-44-270-6681, Fax: +81-44-270-6703

validity. Each dossier was composed of all study data, including a detailed summary of the methods, results, and conclusions for each.

We have previously presented hazard information on 15 chemicals³⁾⁵⁾. In this fourth annual report, we present summary hazard information for the following five chemical substances: poly (oxy-1, 2-ethanediyl), alpha, alpha'- [(1-methylethylidene) di-4, 1-phenylene] bis [omega-hydroxy- (CAS: 32492-61-8), 2-chlorobenzoyl chloride (CAS: 609-65-4), 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6-decafluoro-5, 6-bis (trifluoromethyl) cyclohexane (CAS: 306-98-9), tetraphenyltin (IV) (CAS: 595-90-4), and 1, 3, 5-tri-*tert*-butylbenzene (CAS: 1460-02-2). We consider this task to be of vital importance, as the public needs to receive a wider dissemination of such information. One of the most pressing challenges worldwide in the present moment in the field of risk assessment of chemical substances is avoiding the duplication of assessment work performed by other programs or countries. Information sharing can help prevent unnecessary animal studies and provide global access to meaningful toxicity information. The IUCLID dossiers of these five chemical substances will be available internationally via the Japan Existing Chemical Data Base, accessible at http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp¹⁾. The same methodology and website will be used to provide additional information on hazards to human health from existing chemical substances when it becomes available.

(1) Poly (oxy-1, 2-ethanediyl), alpha, alpha'- [(1-methylethylidene) di-4, 1-phenylene] bis [omega-hydroxy- (bisphenol A ethoxylate; CAS: 32492-61-8)

In a study conducted according to OECD TG 423, the acute oral LD₅₀ of bisphenol A ethoxylate is >2, 000

mg/kg bw in female rats. No deaths were observed in that study after a single dose of 2,000 mg/kg bw (both first and second steps). Restlessness and decreases in locomotor activity were caused.

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test was performed in accordance with OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered bisphenol A ethoxylate at 0 (vehicle: olive oil), 30, 120, 500, and 1,000 mg/kg bw/day. Including a 14-day pre-mating period and a subsequent mating period, males were dosed for 42 days. Females were dosed for 42-47 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, until lactation day 4. Of the 12 males dosed at 0 and 1,000 mg/kg bw/day, 5 were treated as a recovery group. Five additional females receiving 0 and 1,000 mg/kg bw/day were treated as a satellite group. These females were dosed with bisphenol A ethoxylate for 42 days, without mating, and examined after a 14-day recovery.

Decreased body weight was observed in males in the 1,000 mg/kg bw/day group. Decreases in hemoglobin and hematocrit and increases in the reticulocyte of females in the 1,000 mg/kg bw/day group were observed toward the end of the administration period. The total cholesterol and Ca levels were increased in males receiving 500 and 1,000 mg/kg bw/day and in females at 1,000 mg/kg bw/day. In both sexes, the absolute and/or relative liver weights were increased at 500 mg/kg bw/day and greater. Relative kidney weight were also greater in females at 1,000 mg/kg bw/day. Histopathological analysis also revealed a hypertrophy of centrilobular hepatocytes for both sexes as well as a basophilic tubule of the kidney in males at 500 and 1,000 mg/kg bw/day. Such changes were no longer observed after the recovery period. Judging from the effects on the liver and kidney of

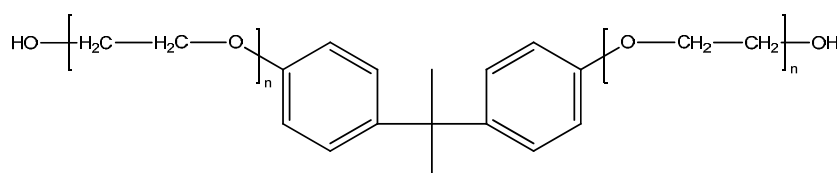


Fig. 1. Structure of poly (oxy-1,2-ethanediyl), alpha, alpha'- [(1-methylethylidene) di-4,1-phenylene] bis [omega-hydroxy- (CAS: 32492-61-8)

[Molar ratio] 1 mole:0.0%, 2 moles: 5.6%, 3 moles: 16.9%, 4 moles:23.3%, 5 moles: 21.1%, 6 moles: 15.8%, 7 moles: 8.2%, 8 moles: 4.0%, >= 9 moles: 5.1%

the bisphenol A ethoxylate at 500 mg/kg bw/day, it was concluded that the NOAEL for the repeated-dose toxicity in rats was 120 mg/kg bw/day.

A bacterial reverse-mutation assay using *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *Escherichia coli* WP 2 *uvrA* (OECD TG 471), negative results were obtained for bisphenol A ethoxylate with or without metabolic activation. However, an *in vitro* chromosomal-aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) found that structural aberrations increased both with and without metabolic activation. These results led to the conclusion that bisphenol A ethoxylate was clastogenic *in vitro*.

In the combined repeated-dose toxicity study together with a toxicity screening test of reproduction and development (OECD TG 422) described above, reproduction and development were not observed to be affected. The NOAEL for the toxicity of bisphenol A ethoxylate to rat reproduction and development was estimated to be 1,000 mg/kg bw/day (the highest dose tested).

(2) 2-Chlorobenzoyl chloride (CAS: 609-65-4)

A study conducted according to the OECD TG 423 concluded that acute oral LD₅₀ of 2-chlorobenzoyl chloride was >2,000 mg/kg bw in female rats. Reactions to the substance included diarrhea, mucus feces, and soiling of the peri-genital or anal fur, no treatment-related deaths ensued after a single dose of 2,000 mg/kg bw (in both the first and second steps).

A combined repeated study of oral-dose toxicity including reproduction/developmental toxicity screening was performed in accordance with OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 2-chlorobenzoyl chloride at 0 (vehicle: corn oil), 40, 200, and 1,000 mg/kg bw/day. The males were dosed for 42 days, including a 14-day

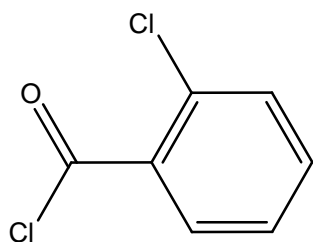


Fig. 2. Structure of 2-chlorobenzoyl chloride (CAS: 609-65-4)

pre-mating period and a subsequent mating period. The females were dosed up to 49 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, and until lactation day 5. Out of the 12 males dosed at 0 and 1,000 mg/kg bw/day, 5 were treated as a recovery group. Each five additional females at 0 and 1,000 mg/kg bw/day were dosed with chlorobenzoyl chloride for 42 days without mating and examined after a 14-day recovery period.

One pregnant female died on gestation day (GD) 22 and another on GD23, having been administered 200 mg/kg bw/day and 1,000 mg/kg bw/day, respectively. A non-pregnant female also died on day 5 of the administration period. Salivation, diarrhea, mucus feces, and/or soiling of the peri-genital or anal fur were observed in the 200 and 1,000 mg/kg bw/day groups, in both sexes. Decreases in body weight, weight gain, and food consumption were observed in the males of the 1,000 mg/kg bw/day group. Body weight was not affected by chlorobenzoyl chloride treatment in females, but food consumption decreased during the lactation period for the 1,000 mg/kg bw/day group. The relative organ weights of the liver and kidney increased in both sexes in the 1,000 mg/kg bw/day group. After the administration period, (slight to severe) squamous cell hyperplasia of the forestomach was observed at 1,000 mg/kg bw/day for all animals in both sexes, and an increased tendency was observed in males of the 200 mg/kg bw/day group. This change persisted in 3/5 males and 1/4 female after the end of the recovery period, but the grade had recovered to a slight level. Spermatogenic examination of the 1,000 mg/kg bw/day group found a decreased number of Sertoli cells at stages IX–XIV. After the recovery period, no adverse effects were observed, except in the forestomach. Judging from the changes in general condition and death at 200 mg/kg bw/day, the NOAEL for the repeated-dose toxicity of chlorobenzoyl chloride was determined to be 40 mg/kg bw/day in rats.

A bacterial reverse-mutation assay that used *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *E. coli* WP 2 *uvrA* (OECD TG 471) was negative for 2-chlorobenzoyl chloride, both with and without metabolic activation. An *in vitro* chromosomal-aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) also gave negative results, both with and without

metabolic activation. These findings indicated that 2-chlorobenzoyl chloride was not genotoxic *in vitro* for this population.

The above-described combination of repeated-oral-dose toxicity research and of a reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422), included observations of deaths in each one dam, before or during the delivery at 200 or 1,000 mg/kg bw/day, which was considered to be reproduction toxicity. Further, an increased tendency was found for abnormal estrus cyclicity and a tendency of decrease in the fertility index at 1,000 mg/kg bw/day. The body weights of the male and female pups were lower on postnatal days (PND) 0, 1, and 4 at 1,000 mg/kg bw/day. The maternal death at 200 mg/kg bw/day leads to the conclusion that the NOAEL for rat reproduction/developmental toxicity of 2-chlorobenzoyl chloride is 40 mg/kg bw/day.

(3) **1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6-Decafluoro-5, 6-bis (trifluoromethyl) cyclohexane (CAS: 306-98-9)**

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG422) was conducted to specify the general toxic effects of repeated administration of 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6-decafluoro-5, 6-bis (trifluoromethyl) cyclohexane and its effects on reproduction and development. The test substance was administered to male rats (12 males/dose) for 14 days before mating and throughout the mating period until the day before necropsy (42 days) and to female rats (12 females/dose) for 14 days before mating and throughout the mating and gestation periods until day 4 of lactation (41 to 45 days) at doses of 0 (vehicle: 0.5w/v% carboxymethylcellulose sodium solution containing

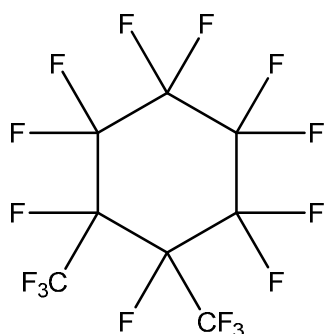


Fig. 3. Structure of 1,1,2,2,3,3,4,4,5,6-decafluoro-5,6-bis (trifluoromethyl) cyclohexane (CAS: 306-98-9)

0.1v/v% Tween 80), 100, 300, and 1,000 mg/kg bw/day. Furthermore, a 14-day recovery period was set for each five males from the control and the 1,000 mg/kg bw/day groups. Five additional females at 0 and 1,000 mg/kg bw/day were dosed with the test substance for 42 days without mating and were examined after a 14-day recovery period. No effects were observed from the administration of the test article in clinical signs, the functional observation battery (FOB: detailed clinical signs, manipulative test, grip strength, motor activity), body weight, food consumption, urinalysis, blood chemistry, or organ weight. At the end of the administration period, in hematological examination, low values of hemoglobin and hematocrit were found in males in the 1,000 mg/kg bw/day group. Histopathological examination showed minimal hypertrophy of centrilobular hepatocytes in males in the 1,000 mg/kg bw/day group. At the end of the recovery period, the changes observed were no longer observed. The changes in the hematological and histopathological examinations at 1,000 mg/kg bw/day indicated that the NOAEL of repeated-dose toxicity is 300 mg/kg bw/day in rats.

A bacterial reverse-mutation assay using *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *E. coli* WP 2 *uvrA*/pKM101 (OECD TG 471), the results obtained for 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6-decafluoro-5, 6-bis (trifluoromethyl) cyclohexane were negative, with and without metabolic activation. An *in vitro* chromosomal-aberration test that used CHL/IU cells (OECD TG 473), 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6-decafluoro-5, 6-bis (trifluoromethyl) cyclohexane was again negative, both with and without metabolic activation. These results show that 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6-decafluoro-5, 6-bis (trifluoromethyl) cyclohexane was non-genotoxic *in vitro*.

In the above-described OECD TG 422 study, no effects were observed for reproduction or development. The NOAEL for rat reproduction/developmental toxicity of 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6-decafluoro-5, 6-bis (trifluoromethyl) cyclohexane was estimated to be 1,000 mg/kg bw/day (the highest dose tested).

(4) **Tetraphenyltin (IV) (CAS: 595-90-4)**

The combination of a study of repeated-oral-dose toxicity and a reproduction/developmental toxicity screening test was performed in accordance with

OECD TG 422. Tetraphenyltin (IV) was administered to male and female rats (12 animals/sex/dose) at 0 (vehicle: olive oil), 4, 20, 100, and 500 mg/kg bw/day. The males were dosed for 42 days, including a 14-day pre-mating period and a subsequent mating period. The females were dosed for 42–54 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods and until lactation day 4. Of the 12 males in the control and 500 mg/kg bw/day groups, 5 were treated as a recovery group. Additionally, five females per dose were administered the test substance at 0 and 500 mg/kg bw/day for 42 days without mating; they were examined after a 14-day recovery period (satellite group).

No adverse effects were observed in clinical characteristics, FOB, body weight, food consumption, urinalysis, hematology, clinical biochemistry, organ weight, or pathology after the administration and recovery periods for any of the treated groups. In a 14-day preliminary study of tetraphenyltin (IV) in rats, relative liver weights were found to increase by 3 to 1,000 mg/kg bw/day in males and by 6 to 1,000 mg/kg bw/day in females. For this reason, the largest dose tested in this main study was expected to cause overt toxicity. No clear reason was adduced why no adverse effects on the liver were observed in this study, but age at necropsy and duration of administration might each have affected the response. These data indicate that the NOAEL of repeated-dose toxicity for tetraphenyltin (IV) should be estimated to be 500 mg/kg bw/day (the highest dose tested).

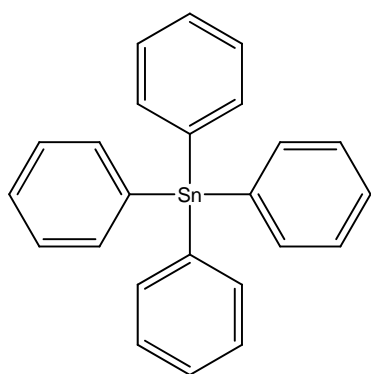


Fig. 4. Structure of tetraphenyltin (IV) (CAS: 595-90-4)

A bacterial reverse-mutation assay using *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *E. coli* WP2 *uvrA* (OECD TG 471), found negative results for tetraphenyltin (IV), with or

without metabolic activation. An *in vitro* chromosomal-aberration test that used CHL/IU cells (OECD TG 473), clastogenicity was observed, with or without metabolic activation, although polyploidy was not observed. These findings indicated that tetraphenyltin (IV) should be considered to be clastogenic *in vitro*.

The approach described above combined a repeated-oral-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422). No adverse effects were found on reproduction or development. Thus, the NOAEL for the rat reproduction/developmental toxicity of tetraphenyltin (IV) was estimated to be 500 mg/kg bw/day (the highest dose tested).

(5) 1, 3, 5-Tri-*tert*-butylbenzene (CAS: 1460-02-2)

A combined repeated oral-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test performed in accordance with OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 1, 3, 5-tri-*tert*-butylbenzene at 0 (vehicle: olive oil), 2, 10, 50, and 250 mg/kg bw/day. The males were dosed for 42 days, including a 14-day pre-mating period and a subsequent mating period. The females were dosed for 42–52 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, and until lactation day 4. Out of the 12 males, 5 were dosed at 0 and 250 mg/kg bw/day and were treated as a recovery group. Five additional females at 0 and 250 mg/kg bw/day were assigned to a satellite group and were dosed 1, 3, 5-tri-*tert*-butylbenzene for 42 days without mating, and they were examined after a 14-day recovery period.

No effects were found on clinical signs, FOB, body weight, food consumption, or urinalysis. Increased levels of ALT, total protein, albumin, and Ca were

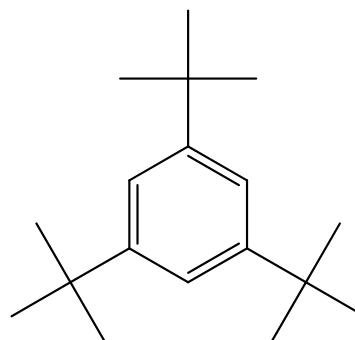


Fig. 5. Structure of 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzene (CAS: 1460-02-2)

found, as were decreases in levels of glucose and triglyceride in males and females at 250 mg/kg bw/day. In males of the 250 mg/kg bw/day group, plasma cholinesterase activity was high. The relative and absolute weights of the liver increased at 10 mg/kg bw/day and greater doses in females and at 50 mg/kg bw/day and greater doses in males. Increased relative and absolute weights of the kidney in females of the 250 mg/kg bw/day group were also observed. Histopathological examination showed hypertrophy of centrilobular hepatocytes at 10 mg/kg bw/day and greater in females and at 50 mg/kg bw/day and greater in males; dilatation of the distal/collecting tubules and the hyperplasia of the collecting tubular epithelium in the kidney were observed in females at 250 mg/kg bw/day. These changes were no longer found after the recovery period. The effects of 1, 3, 5-*tert*-butylbenzene on the liver at 10 mg/kg bw/day, led to a determination of the NOAEL for repeated-dose toxicity at 2 mg/kg bw/day in rats.

A bacterial reverse-mutation assay using *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *E. coli* WP2 *uvrA* (OECD TG 471), brought negative results for 1, 3, 5-*tert*-butylbenzene, with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal-aberration test that used CHL/IU cells (OECD TG 473), 1, 3, 5-*tert*-butylbenzene was again negative, both with and without metabolic activation. These results indicated that 1, 3, 5-*tert*-butylbenzene should be judged non-genotoxic *in vitro*.

In a repeated-oral-dose toxicity study and a reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422), as described above, the numbers of pups alive were lower on PND 0 and 4 at 250 mg/kg

bw/day; the delivery index and live-birth index were lower than for the control. At the same dose level, the body weights of the live pups also decreased on PND 0 and 4. The developmental toxicity at 250 mg/kg bw/day led to the conclusion that the NOAEL for the rat reproduction/developmental toxicity of 1, 3, 5-*tert*-butylbenzene should be determined at 50 mg/kg bw/day; at this point, parental general toxicity was observed.

References

- 1) Japan Existing Chemical Data Base (JECDB) available at http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp (April, 2018)
- 2) European chemicals agency (ECHA), IUCLID 6 International Uniform Chemical Information Database available at <https://iuclid6.echa.europa.eu/> (April, 2018)
- 3) Matsumoto M, Kobayashi K, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Ono A, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (I), Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2015;133:42-47
- 4) Takahashi M, Matsumoto M, Yamada T, Ono A, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (II), Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2016;134:79-83
- 5) Matsumoto M, Iso T, Yamaguchi H, Igarashi T, Yamada T, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (III), Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2017;135:39-44

平成29年度国立医薬品食品衛生研究所 業務報告にあたって

所長 奥田 晴 宏
前所長 川西 徹

平成29年度は国立衛研にとって大きな節目となる年となった。川崎市川崎区殿町三丁目に新庁舎が完成し、昭和21年より70余年に渡って研究活動を行ってきた東京都世田谷区上用賀から川崎市に移転した。川崎殿町の建物の引き渡しは6月末であり、施設及び職員は、8月より順次移転を開始し、職員の移動は平成30年1月末で、施設の移動は、2月末でほぼ終了し、3月2日に開所式を執りおこなった。昭和63年（1988年）に多極分散型国土形成促進法に基づき、国立衛研が国の行政機関の移転対象施設となつてから、ちょうど30年が経過したことになる。狭隘かつ老朽化した施設は一新された。移転に際して多大なご理解とご協力を頂いた川崎市をはじめ関係機関の方々に深謝する次第である。

殿町三丁目地区は、川崎市がキングスカイフロントと名付けて、世界的な成長が見込まれるライフサイエンス・環境分野を中心に、世界最高水準の研究開発から新産業を創出するオープンイノベーション拠点として開発しようとしている地区である。特定都市再生緊急整備地域や京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区に指定され、現在多くの医薬品・医療機器関係の研究所が集積しつつある。国立衛研はこの地区のレギュラトリーサイエンス（RS）の拠点となり、これらの研究所、企業、大学と連携しつつ、審査等ガイドライン整備のための新たな評価技術の開発研究等を推進することにより、革新的医薬品・医療機器、再生医療等の先端医療製品の開発に貢献することが期待されている。

国立衛研のミッションは、重点を置く事項が年度によって変動することはあるにせよ、基本的に変わりない。即ち、医薬品・医療機器、食品、化学物質などの品質、安全性及び有効性を科学的に評価し、その成果を厚生行政に反映させ、国民の健康と生活環境の維持・向上に貢献することである。このミッションを遂行すべく、国立衛研は3つの研究の柱、すなわち①先端的医薬品・医療機器・再生医療製品等の開発を支援するRSの強化、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充（健康危機管理への対応）、あるいは③国として不可欠な試験・検査への対応、を重点的に取り組む課題として設定している。さらに、今回の移転を契機として、第四の柱として、④医薬品・食品・化学物質の3分野融合研究として、化学物質安全性ビッグデータベース構築とAIを

用いたヒト安全性予測評価基盤技術の構築も目指している。

これら課題に沿って、平成29年度においても医薬品・医療機器・再生医療等製品分野、食品安全・生活衛生分野、安全性生物試験分野、安全情報・基礎支援分野、及び総務部のすべての部門において試験・研究・調査等の数多くの業務を遂行した。

まず、医薬品等のRS分野では、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）と緊密に協力し、研究業務を推進した。医療分野の研究開発予算はAMEDに集約されており、革新的医薬品・医療機器等の創出を目的とした研究開発を推進するとともに、そのための環境整備のためのRS研究の研究費の配分も行っている。国立衛研はAMEDと連携し、RS研究分野で日本の健康医療戦略の推進に引き続き貢献する必要がある。

試験研究施設に関しては移転により、大きく改善されたが、試験研究の基盤となる人材の確保及びインハウス予算に関しては、引き続き困難な状況が続いている。

平成27年度から5年間で28名の業務改革による定員合理化減が求められているところであり、平成30年度要求の結果では5名の合理化減を求められた。新規研究事業の実施による増員が認められたものの、総定員としては2名減員となっており、国立衛研の果たすべき研究業務の中でも、特に継続して遂行すべき研究を維持・発展させていくことが困難になりつつある。予算面では、平成29年度より補助金の間接経費見合いを獲得出来たこともあり、マイナスシーリングにもかかわらず、関係者のご尽力で影響は最小限に抑えられている。但し、移転に伴う二重経費が生じたこともあり、光熱水費等の研究所として必要な経費の確保のため、所員に我慢を強いる年となった。平成30年度、初めて新庁舎を通年で使用することになるが、新庁舎の機能が100%発揮されるよう関係者・納税者のご理解をいただき、研究所の基本的な運営経費が確保されるよう、継続的な努力が必要と考えている。

このような厳しい状況はあるものの、国立衛研は過去、現在と同様、未来においても医薬品・医療機器・再生医療等製品、および食品や生活環境中の各種化学物質のRS研究を実践する中核機関でありたいと考える。そのために、厚生労働行政の情勢変化・要請に対応し組織を見直しつつ、国民の健康維持・増進および安全の確保のために、今後とも関係領域のRS研究実践のための試験研究機能を充実・発展すべしと考えている。

平成29年度に国立衛研全体として取り組んだその他の主な事項は次の通りである。

(1) 移転地区の研究機関との連携： 川崎市健康安全研

究所、実験動物中央研究所と「ウイルスを原因とする食品媒介性疾患の制御に関する研究」、「動物モデル実験系を用いた食物由来変性タンパク質等のアレルゲン性の解析」および「iPS細胞を使った再生医療等製品に混入する造腫瘍性細胞／多能性細胞の検出・除去系の開発」に関する共同研究を行うとともに、慶応大学を中核機関とする地域発研究開発・実証拠点（リサーチコンプレックス）推進プログラムに参画している。また医療機器分野では、移転及び移転予定の企業と、「代替可塑剤を利用した新規血液バッグの特性評価」及び「コンタクトレンズの安全性評価」に関し連携を行っている。

- (2) 研究活動の活発化を目指して： 大学との連携を深める目的で連携大学院の活用を図っており、現在14大学院と連携協定を締結（準備中も含む）し、研究教育活動を実施している。
- (3) 医薬品、医療機器、再生医療等製品分野での人材交流： 医療イノベーションを推進する上でのRSに関わる人材育成を目的として、アカデミアやナショナルセンターと共同研究を行うとともに、研究員の派遣および受け入れを継続、実施している。また日本学術振興会、AMED、並びに食品衛生学会のリサーチレジデント制度を利用して、博士研究員を受け入れた。
- (4) 所員研修： 国立衛研の全研究員（非常勤職員等を含む）を対象とし、研究倫理および研究費の執行に関するコンプライアンス研修ならびに情報セキュリティ研修を実施し、対象者全員が受講した。また、例年と同様、公務員としての研究倫理、法令遵守等に関する必須事項を身につけるとともに、当所における研究活動を円滑に実行するのに必要な情報を伝えることを目的として、新人職員全員および該当職員を対象に研究教育セミナーを開催した。
- (5) 研究活動の広報： 1) 世田谷区用賀から川崎市殿町への移転に伴い、例年行われている国立衛研シンポジウムを「用賀衛研70年のあゆみ～歴史をふりかえり、移転後を展望する～」を主題として、平成29年5月26日（金）に国立衛研講堂で開催し、寺尾名誉所長を初めとする衛研OBの先生方と川西所長が講演を行った。2) 一般公開は、6月17日（土）に「医薬品や食品等の品質確保、安全性、有効性を求めて」をテーマに行い、例年の約1.7倍の501名の見学者の訪問を受けた。さらに、3) 「研究者による発表スライド」の頁において、国立衛研研究者の最新の研究発表スライドを継続的に公開し、国立衛研の試験研究活動および業績の広報に努めた。

平成29年度第54回全国衛生化学技術協議会が奈良市で開催され（11/21-22）、食品衛生、環境衛生、薬事衛

生等のすべての分野で当研究所の職員が大きな活躍をした。外国出張として、奥田（副所長）は、スイス・ジュネーブで開催された「第64回医薬品国際一般名称（INN）専門家会議」（4/3-4/9）、カナダ・モントリオールで開催された「日米欧州医薬品規制調和国際会議」（5/28-6/3）、ブラジル・ブラジリアで開催された「世界薬局方会議第8回会合及びブラジル薬局方第9回年会」（7/9-7/16）、米国・ロックビルで開催された「薬局方国際調和検討会議」（9/11-9/14）、ブラジル・ブラジリアで開催された「レギュラトリーサイエンス研究のための国際連合（GCRSR）／レギュラトリーサイエンス国際サミット（GSRS）」（9/14-9/22）への出席、スイス・ジュネーブで開催された「第52回医薬品製剤の規格に関する専門家会議（10/14-10/22）」に出席した。

今年度も厚生労働省、内閣府食品安全委員会、同消費者庁等との併任も含め各種審議会への参画、医薬品医療機器総合機構の専門委員やWHO、OECD、ICH等の国際会議への参画を通じ、国立衛研の多くの職員が国内外の衛生行政に貢献した。

また、学術の点でも多くの国立衛研職員の貢献が認められ、遺伝子医薬部の内藤幹彦部長は日本がん分子標的治療学会鶴尾隆賞を、生薬部の袴塚高志部長は日本生薬学会の学術貢献賞を、安全性予測評価部の森田健室長は日本環境変異原学会功労賞を、同部の大岡伸通室長は日本癌学会奨励賞及び日本薬学会関東支部奨励賞を、衛生微生物部の吉成知也主任研究官及び食品添加物部の阿部裕主任研究官は日本食品衛生学会奨励賞を、生活衛生化学部の小林憲弘室長は環境科学会優秀研究企画賞を、医療機器部の野村祐介研究員他はSociety of Toxicology (SOT) 57th Annual MeetingのBest Published Paper Awardを、同部岡本吉弘室長他は日本脳神経血管内治療学会学術総会学会ポスター賞金賞を、病理部の赤木純一主任研究官はレギュラトリーサイエンス部会次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム優秀発表賞を受賞した。

なお、東日本大震災時の原子力発電所事故に伴う緊急対応として、当研究所では引き続き食品部、生化学部が食品を中心として放射性物質汚染のモニタリングを継続的に実施している。また、厚労省が無通告で立入検査を行うことを明記した通知を受け、国立衛研において無通告査察で収去した製品の試験・検査を行っており、昨年度は、薬品部、生物薬品部、生薬部、有機化学部が協力して、迅速に対応した。

また、医薬品、医療機器、再生医療等製品に関連する部門では、革新的医薬品・医療機器の開発環境整備のためのRS研究体制の強化が国家戦略の一環として要請さ

れており、関係機関の人材交流等を活用しつつ、研究体制の増強を図っている。このような健康危機発生時の緊急対応、並びに我が国の未来を左右する新医療技術の評価及び評価技術開発研究等への対応は、国立衛研が創設以来期待され、かつ果たしてきた役割であり、引き続きこれらの期待に対して適切に対応するよう、さらにキングスカイフロント地区進出研究所としてその使命も達成できるよう、一体となり取り組んでいきたい。

総 務 部

部 長 池 元 伸 孝
前部長 町 田 吉 夫

1. 組織・定員

平成28年度末定員は、202名であったが、平成29年度においては、①国際的な食品流通を踏まえた食品規格の作成、整合化に係る科学的根拠取得及び品質保証研究業務の強化に伴う増として1名（室長・研4級）、②ナノマテリアル及びその製品に由来する粉体の吸入毒性評価体制の確立に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、③動物実験代替法に関する新規試験法開発に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、④と畜場HACCP導入支援の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）が認められた。

また、平成28年度末時限到来分の①食品中の放射性物質の分析法開発並びに健康危害低減に関する研究業務の強化に伴う定員1名（主任研究官・研3級）、②緊急時放射性物質汚染の健康影響に関連する広範囲測定法並びに汚染の軽減に関する研究業務の強化に伴う定員1名（研究員・研2級）については、平成33年度末までの時限延長が認められた。

一方、6名の削減が行われた結果、平成29年度末定員は指定職2名、行政職（一）27名、研究職171名、計200名となった。

組織については、東京都から神奈川県への位置の変更が認められた。

2. 人事異動

- (1) 平成29年4月1日付けで諫田泰成安全性生物試験研究センター薬理部第二室長が同部長に昇任となった。
- (2) 平成29年9月30日付けで寺嶋淳衛生微生物部長が退職し、同年10月1日付けで奥田晴宏副所長が同部長の併任となった。
- (3) 平成30年3月31日付けで川西徹所長が退職し、同日付けで奥田晴宏副所長が所長に昇任となった。

- (4) 平成30年3月31日付けで合田幸広薬品部長が副所長に昇任となり、薬品部長及び衛生微生物部長の事務取扱となった。
- (5) 平成30年4月1日付けで伊豆津健一薬品部第一室長が薬品部長に、工藤由起子衛生微生物部第二室長が衛生微生物部長にそれぞれ昇任となった。
- (6) 平成30年3月31日付けで町田吉夫総務部長が退職し、同日付で奥田晴宏所長が同部長の事務取扱となり、同年4月1日付けで池元伸孝独立行政法人医薬品医療機器総合機構救済管理役が同部長に就任した。
- (7) 平成30年3月31日付けで西川秋佳安全性生物試験研究センター長が定年退職し、同年4月1日付けで平林容子安全性生物試験研究センター毒性部長が同センター長に配置換となり、同部長の併任となった。

3. 予 算

平成29年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成29年度の一般会計予算は、競争的研究費の間接経費見合い経費として1億7千6百万円が認められた。非裁量の経費は人件費の減等により約1千万円の減となった。

また、「川崎庁舎への移転に係る経費」として、約22億4千万円が認められた。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」について、1課題が平成28年度で終了し、平成29年度は4課題が実施された。

4. 競争的研究費の機関経理

競争的研究費である厚生労働科学研究費、文部科学省所管の科学研究費補助金及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金等の経理に関する事務については、機関経理により行っている。

平成29年度は、厚生労働科学研究費補助金367,553千円（140課題）、文部科学省所管の研究費103,302千円（85課題）及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金1,163,196千円（137課題）等、総計1,666,051千円（368課題）について、機関経理を行った。

5. 国際協力

国際交流としては、厚生労働行政等に関する国際会議への科学専門家としての参加、国際学会あるいは外国で開催される学会での発表及び招待講演、並びに外国人研究生の受け入れを行っている。

平成29年度海外派遣研究者は、延べ212名であった。内訳は行政に関する国際会議への出席が延べ64名、その他会議・学会への出席が延べ137名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ11名であった。行政に関する国際

会議への出席内訳は、OECDが延べ14名、WHOが延べ6名、FAO/WHO合同会議が延べ6名、その他が延べ38名であった。

6. 厚生労働科学研究費補助金の配分機関

当所においては、平成19年3月30日厚生労働省告示第67号で平成19年度より「化学物質リスク研究事業」について配分業務を委任され、平成29年度は16名に対し、計156,963千円を配分した。

7. シンポジウム及び一般公開の開催

シンポジウムについては、当所の研究についてより理解を深めてもらうことを目的に平成23年度より実施しており、平成29年度は5月26日（13：00～15：35）に開催した。

平成29年度は、約70年ぶりとなる移転を控えていたことから、主題として「用賀衛研70年のあゆみ～歴史を振り返り、移転後を展望する～」を掲げ、OBの先生方を講演者に迎え、外部機関の研究者等を含む85名が参加した。

一般公開については、一般市民を対象として毎年1回実施しており、平成29年度は6月17日（10：00～16：00）に開催した。

公開内容は、各研究部のパネル展示等による研究内容の紹介や、衛研講座として「C型肝炎治療薬ハーボニーのニセ薬について」、「医療機器を安全に使っていますか？～コンタクトレンズを中心に～」及び「国衛研の新たな挑戦～用賀から川崎キングスカイフロントへ」の講演を行い、見学者数は501名であった。

平成29年度予算額

事 項	平成28年度	平成29年度	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
	(A)	(B)	
	(千円)	(千円)	(千円)
一般会計			
(組織)			
厚生労働本省試験研究機関	5,196,711	5,296,057	99,346
うち裁量の経費（施設整備関係経費、競争的資金間接経費見合いを除く）	930,255	911,538	△ 18,717
(項)			
厚生労働本省試験研究所共通費	2,144,457	2,356,155	211,698
うち裁量の経費	167,426	157,984	△ 9,442
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,144,457	2,356,155	211,698
既定定員に伴う経費	1,963,788	1,987,680	23,892
定員削減に伴う経費	0	△ 40,065	△ 40,065
増員要求に伴う経費	0	10,848	10,848
振替定員に伴う経費	0	△ 4,778	△ 4,778
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	47,255	200,488	153,233
安全性生物試験研究センター運営費	72,811	64,699	△ 8,112
施設管理事務経費	29,662	30,281	619
移転調査検討費	562	655	93
研究情報基盤整備費	30,379	106,347	75,968
(項)			
厚生労働本省試験研究所施設費	2,289,425	1,062	△ 2,288,363
厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	2,289,425	1,062	△ 2,288,363
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	2,289,425	1,062	△ 2,288,363
(項)			
厚生労働本省試験研究所試験研究費	752,114	2,928,125	2,176,011
うち裁量の経費（競争的資金間接経費見合いを除く）	752,114	742,839	△ 9,275
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	752,114	2,928,125	2,176,011
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	47,804	2,051,384	2,003,580
基盤的研究費	129,526	129,526	0
安全性生物試験研究センター運営費	36,825	44,680	7,855
施設管理事務経費	22,281	22,281	0
受託研究費	98,096	98,096	0
総合化学物質安全性研究費	63,296	55,196	△ 8,100
共同利用型高額研究機器整備費	151,545	152,960	1,415
研究情報基盤整備費	19,769	26,469	6,700
化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤事業費	7,503	7,503	0
競争的研究事務経費	58,988	234,558	175,570
食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業費	22,806	22,716	△ 90
医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業費	16,546	16,201	△ 345
医薬品等規制行政に直結する政策研究費	77,129	66,555	△ 10,574
(項)			
血清等製造及検定費	10,715	10,715	0
うち裁量の経費（施設整備関係経費を除く）	10,715	10,715	0
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,715	10,715	0
一般事務経費	1,871	1,871	0
事業費	8,844	8,844	0

* 予算額については兩年度とも当初予算額

薬品部

部長 伊豆津 健一

概要

薬品部では、主として化学的に合成された医薬品を対象に、その有効性、安全性、品質確保に必要な研究を行っている。具体的には、第一室では、医薬品の生物薬剤学的評価および医薬品製剤試験に関する試験・研究、第二室では、医薬品の物性と安定性に関する研究、第三室では、医薬品の品質保証および分析法に関する研究、第四室では、高機能製剤の有効性・安全性に係わる品質特性および体内動態評価研究を主に実施している。

平成29年度は研究所の川崎市殿町地区への移転を中心に通常の日程を大きく変更して業務を進めた。薬品部は平成29年8月より本格的な移転準備に入り、平成30年1月に最終グループとして機器移設等を行い、2月より正式に新庁舎での業務を開始した。用賀庁舎で蓄積された試験・研究用機器等を大幅に見直すとともに、試験・研究業務を継続させながらの移転は、職員、非常勤職員、派遣職員の作業と、多くの関係者のご理解とご協力によるところが大きい。

人事面では平成30年3月31日に合田幸広薬品部長が副所長（薬品部長事務取扱）に就任し、阿曾幸男第二室長が定年退官となり、香取典子主任研究官（再任用）が退官した。また、平成29年4月1日付で非常勤職員として菅野仁美氏が採用された。派遣職員として平成29年4月1日付で滝沢涼子氏、真野尊史氏が採用され、平成30年3月31日付で任期を終了した。

短期の海外出張については次の通りである。伊豆津はWBP（薬剤学・生物薬剤学・製薬技術世界大会）での研究発表のためスペイン王国グラナダ市に出張した（平成30年3月）。吉田寛幸主任研究官は医薬品規制調和国際会議（ICH）参加のためカナダ・モントリオール（平成29年5月）及びスイス・ジュネーブ（平成29年11月）に出張した。宮崎玉樹主任研究官は、2017AAPS（米国薬剤学会年会）参加のため米国サンディエゴに出張した（平成29年11月）。坂本知昭室長は赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議（IRMMW-THz2017）での研究発表のためメキシコ・カンクンに出張した（平成29年8月）。小出達夫主任研究官はUSP Visiting Scientist Programで米国・ワシントンに出張した（平成29年6月～9月）。香取典子主任研究官はEBFフォーカスワークショップ ICH M10参加のためポルトガル・リスボンに出張した（平成29年9月）。加藤くみ子室長はナノメディシンの臨床応用に関する欧州会議での講演のため、スイス・バー

ゼルに出張した（平成29年5月）。原矢佑樹研究官はナノメディシンの臨床応用に関する欧州会議での研究発表のため、スイス・バーゼルに出張した（平成29年5月）。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験（219件）：イソプロピルウノプロストンを含む点眼剤5品目、トラネキサム酸を含む注射剤10品目、ニカルジピン塩酸塩を含む注射剤18品目、ファモチジンを含む注射剤17品目、レボカバスタチンを含む点眼剤11品目、レボフロキサシン水和物を含む点眼剤40品目、ドブタミン塩酸塩を含む注射剤14製剤、オメプラゾールを含む注射剤5製剤、グラニセトロン塩酸塩を含む注射剤52製剤、エダラボンを含む注射剤35製剤、シメチジンを含む注射剤5製剤、ニブラジロールを含む点眼剤7製剤。

溶出試験（137件）：アフロクアロンを含む錠剤3品目、アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物を含む配合錠44品目、スプラタストシル酸塩を含むカプセル剤10品目、カプトプリルを含む錠剤12品目、チキジウム臭化物を含むカプセル剤8品目、ブチルスコポラミン臭化物を含む錠剤5品目、マプロチリン塩酸塩を含む錠剤11品目、ミルナシプラン塩酸塩を含む錠剤44品目。

2. 後発医薬品品質情報に基づく検討

ジェネリック医薬品品質情報検討会の事務局を担当するとともに、製剤の品質に関する情報を、学会・論文発表、医薬品医療機器総合機構のおくすり相談窓口の相談事例などから収集して精査した。8成分の解熱消炎鎮痛剤について地方衛生研究所10機関と共に溶出性の評価を行い、結果について標準製剤との類似性を解析・判定した。クラリスロマイシンドライシロップ小児用製剤の含量試験および臓器移植後における免疫抑制薬の後発製剤使用について調査した。以上の評価および調査の結果をジェネリック医薬品品質情報検討会に報告した。医療機関における後発医薬品の品質情報の有効利用を目的に、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）収載品目の拡充を進め、236のデータシートをホームページ上に公開した。これらの結果をジェネリック医薬品品質情報検討会で報告した。

3. 薬事法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

医薬品医療機器法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち、66機関につき、外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験を実施した。なお、PIC/S申請に対応した公的認定

試験検査機関30機関についても同様の技能試験を実施した。

4. 国立保健医療科学院特別課程薬事衛生管理コース（GMP研修コース）への協力

坂本室長，香取主任研究官及び小出主任研究官は，国立保健医療科学院からの委託を受け，当該コースの副主任として，医薬品等製造所のGMP査察に当たっている薬事監視員の研修のためのコースの設計ならびに実際の運営に当たった（平成29年5月15日～6月16日）。伊豆津，阿曾室長，坂本室長，香取主任研究官，小出主任研究官は上記コース中の講義の講師を務めた。

5. その他

薬事・食品衛生審議会の委員および医薬品医療機器総合機構の医薬品承認審査における外部専門家としての検討と協議を行うとともに，日本薬局方，日本薬局方医薬品規格，殺虫剤指針，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン，医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン等の作成・改訂作業（医薬食品局医薬品審査管理課，医薬品医療機器総合機構），GMP専門分野別研修，公的認定試験検査機関への指導助言（医薬食品局監視指導・麻薬対策課）ならびに日本工業規格（JIS）の改正作業（経済産業省）などに協力した。

研究実績

1. 医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病（マラリア感染症）用の国内未承認医薬品であるリアメット錠（有効成分アテメーター及びルメファントリン）の海外流通製剤及び国内流通製剤における主薬成分及び主要な添加物の分布について，近赤外及びラマンイメージングを用いて調べ，それぞれの分散特性の違いを比較した（AMED／新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）。

テラヘルツ（THz）分光法，近赤外（NIR）分光法，ラマン分光法及びこれらのイメージング法を中心として，主に固形製剤における品質特性と分光学的特徴の関連性を検討し，THz分光法を用いた醗酵工程の連続モニター手法の開発，注射剤等の品質評価手法の開発，ならびにNIR及びラマンイメージングを用いた錠剤中の主薬成分等の分散性評価アプローチを開発整備した。また，点眼剤の添加剤で生じる微小泡評価手法，胃内蠕動運動の影響を評価可能なin vitro評価系の構築，塩化合物の製剤中における脱塩・フリー化挙動のメカニズムの解明，連続湿式造粒機の工程モニタリング，連続生産プロセスにおけるリアルタイム造粒物解析手法の開発などを

行った（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

市場流通医薬品の品質に関する識別法として，医薬品として利用されることが多いハロゲン化合物が構造中にハロゲンの安定同位体を含む可能性に着目し，安定同位体を含む医薬品がテラヘルツ分光スペクトル測定による医薬品の評価に影響を与えるかどうか調べた（文部科学省／革新的イノベーション創出プログラム）。

イプリフラボン原薬を登録検査機関66機関および地衛研30機関に配布して技能試験を実施し，各機関の精度管理における実効性を検証した（医薬品安全対策等推進費）。

2. 日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究

日本薬局方の規格及び試験方法に関する研究として以下の研究を実施した。

①定量NMR（qNMR）に関する研究として，パラオキシ安息香酸エステル類が，qNMRを実施する際，機器の性能管理用の標準物質として利用できることを多施設多溶媒バリデーション試験により確認した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。②アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンの識別，ステアリン酸凝固点測定装置として日局の装置が適用できることの確認，セルロース類の置換度測定法の調和について検討した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。③コアシェルカラム，モノリス型カラムにつき，USPカラムデータベースへの登録状況を調査するとともに，理論段数等のカラム性能を精査した。④USP，EP，JPに収載の代表的な環状ペプチドであるシクロスポリン等のHPLCによる分析法を調査した（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団／日本薬局方の試験法等に関する研究）。

3. 医薬品の有効性，安全性に関する薬剤学的研究

経口医薬品の製剤間における生物学的同等性の確保とリスク低減に向けた評価法に関する官民共同研究として，参加企業で集積されたジェネリック医薬品の開発データの解析により，製剤開発上の課題を持つ有効成分と剤形を抽出し，溶出性評価の活用を検討した。また消化管内における有効成分の溶解と析出評価への炭酸緩衝液の各国における活用状況について調査した（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインにおける評価法の最適化に関して，下記の検討を行った。①ICH-M9（BCSに基づくバイオウェイバー）について，課題となった溶出試験条件（パドル回転数，酵素添加の有無，中間のpHの設定，f2関数，試験液の種類）について，調査を行うとともに，国内の産官で妥当性を検討

した。②皮膚適用製剤のin vitro薬物透過性試験の課題点を整理した。③吸入剤の製剤特性と臨床試験に関する文献情報を収集した。④フロースルーセル溶出試験法における製剤の浮遊が溶出性に与える影響を検討した。⑤皮下注射モデル環境下におけるタンパク質とペプチド医薬品の熱力学な特性解析を行った。⑥共結晶医薬品の薬事規制について各国状況を調査するとともに、国内指針策定に向けた初期試案を産官学の協力を得て作成し、意見収集を進めた (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

新規製剤技術評価法として医薬品ライフサイクルマネジメントにおける承認後変更の柔軟化が、治療学的同等性の確保や試験実施に与える影響について検討した。

4. 医薬品の物性と安定性に関する研究

熔融法により非晶質化することが知られており、比較的結晶化が速やかに進行すると報告されている薬物を文献調査によってリストアップし、それらの薬物について、参加機関が分担して熔融時の化学的安定性を検討し、本研究のモデルとして相応しい薬物を選択した。(AMED/創薬基盤推進研究事業)

貼付剤のコールドフロー試験法を作成するため、試験条件が結果に及ぼす影響についてモデル製剤を用いて検討し、試案を作成した。また、その試験法を市販のツロブテロールテープ剤に適用し、各製剤のコールドフロー特性について評価検討を行った。コールドフローの起こりやすさには、他の粘着特性と同様に、基剤の組成と強い関連性が見られた (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

5. 高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質特性および体内動態評価研究

リポソーム等のナノDDS製剤の物理的・化学的特性について評価手法の開発を行った。具体的には、1) 原子間力顕微鏡 (AFM) を用いたリポソーム膜弾性 (剛性) の精度向上に必要な測定条件を精査し、特に、リポソームのサイズ分布やカンチレバーが膜弾性の測定値に影響を与え留意が必要な因子であることが示された。2) 動的散乱計とAFMを組み合わせ、ナノ結晶製剤中に含有されるナノサイズの原薬結晶のサイズ・形態を解析する手法を構築した (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

先端的DDS製剤の品質評価法の標準化に関する研究では、AFMを用いたナノDDS製剤のサイズ・形態評価法の標準化について国際的動向を調査するとともに、研究室間共同実験の準備を開始した。また、ペプチド利用医薬品の特性解析として円二色性分散計による二次構造

解析に着目し、測定法の標準化に関する国際動向を調査した (AMED/創薬基盤推進研究事業)。

ナノメディシンの評価法の開発とガイドライン作成に関わる研究では、製剤技術ごとにナノDDS医薬品を分類し、各製剤技術の特徴を整理し国立医薬品食品衛生研究所薬品部のナノ医薬品に関するウェブページに掲載した。さらに、リストアップされた製剤のうち代表的なナノDDS製剤であるリポソーム製剤について、製剤の特徴や、有効性・安全性に関連する製剤特性を文書化することにより、日本薬局方製剤総則へ追加予定である製剤各条「リポソーム注射剤」の原案作成に貢献した (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

リポソームの細胞内動態の分子メカニズムに関する研究では、1) PEG修飾リポソームの細胞内取り込みに及ぼす低比重リポタンパク質 (LDL) 受容体の関与が示唆された。さらに、リポソームに結合したアポリポタンパク質が受容体を介したリポソームの取り込みに関与していることが示唆された。2) リポソームの細胞内取り込みを評価するために、サイズの異なる複数の蛍光標識リポソームを作製した (独立行政法人日本学術振興会/科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金), AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

GMP省令の改正案の取り纏めを行い、最終案を厚生労働省に提出した。また、GMP施行通知の改正案を作成した (厚生労働科学研究費補助金/地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業)。

医薬品の製造開発に関して、QbDに関連するICHガイドラインから国内課題を抽出、解決策を議論した。さらにICHで検討されているQ12ガイドライン「ライフサイクル」の日本チームと共に、調和案について議論を進めた。さらに継続するテーマとして、製剤のサクラ開錠申請書モックの修正、アナリティカルQbDに関する文書を作成した。さらに、連続生産のテーマにおいてState of Controlについての文書の作成に協力した (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

3極で合意に至ったICH (医薬品規制国際調和会議) のDNA反応性不純物ガイドライン (M7) の補遺の策定に引き続き協力した (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

ICHにおけるBiopharmaceutics Classification System (BCS) -based Biowaivers (BCSに基づくバイオウエイバー) (M9) の審議に専門家として参加しステップ2文書案を作成するとともに、検討案の妥当性についてモデ

ルとなる製剤を用いた評価を行った（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

バイオアナリシス（生体試料分析）のバリデーションについて内外の現状分析と指針を検討し、昨年度までに発出された2つのバイオアナリシス分析バリデーションガイドラインについて、適用範囲外であった、高分子MS、バイオマーカーについて関連団体及び内外の専門家の意見も求め、指針となる文書の作成について検討した。バイオマーカー分科会では製薬協参加企業に対しアンケート調査を実施し37社から回答が得られた。アンケート結果については国内外での学会発表等を行った。また、高分子LC/MS分科会では指針文書案を作成し、論文が掲載された。この論文は最新の分析技術を用いた高分子LC/MS定量法の開発および申請における貴重な手引きとなることが期待される（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

生物薬品部

部長 石井明子

概要

平成29年10月末をもって、生物薬品部は、用賀庁舎での業務を終え、11月1日より、川崎庁舎での業務を開始した。平成29年度は、6月に閣議決定された経済財政運営と改革の基本方針（骨太の方針）2017において、「バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等を拡充」「2020年末までにバイオシミラーの品目数倍増を目指す」ことが謳われた他、厚生労働省の医薬品産業強化総合戦略～グローバル化を見据えた創薬～において、「国内におけるバイオ医薬品の生産基盤の整備、研究開発力の強化」「バイオ医薬品の開発・製造全体のシステムに精通した人材育成の推進」「バイオ医薬品の生産技術や品質管理手法に関する基盤的な研修プログラムの策定と研修の実施」等が盛り込まれ、国内でのバイオ医薬品の開発と製造の推進に関し、これまでになく多くの関心が集まった。バイオ医薬品の開発・製造を担う人材の育成を目指して、平成29年8月に一般社団法人バイオロジクス・研究トレーニングセンター（BCRET）が設立されたことも、本邦におけるバイオ医薬品の開発と製造の拡充を目指す動きの一つと言えるだろう。

平成29年には、抗体医薬品を中心に7品目の新有効成分バイオ医薬品と2品目のバイオ後続品が承認された。先駆け審査指定制度の対象品目に新たに4品目のバイオ医薬品が指定される等、アンメットメディカルニーズを満たす医薬品として、バイオ医薬品への期待は益々高

まっている。

生物薬品部では、バイオ医薬品・バイオ後続品の開発支援が活発化する中、臨床有効性・安全性の確保と密接に関連付けた品質リスクマネジメントに資する評価手法の開発を中心に、レギュラトリーサイエンス研究を行った。

平成29年度からAMED創薬基盤推進研究事業の新たな課題として、ヒューマンサイエンス振興財団の協力を得て、製薬企業等21社との官民共同研究を開始した。本課題では、最新の知見と先端技術を活用して、バイオ医薬品の品質評価の基盤技術を共同して開発・標準化することで、品質安全性の確保されたバイオ医薬品の開発効率化に貢献することを目指している。今期は凝集体評価法を中心とし、糖鎖試験、宿主細胞由来タンパク質試験、バイオアッセイ及びAnalytical QbDを課題とした。平成29年6月29日にキックオフ会議を開催し、日本におけるバイオ医薬品品質評価の基盤技術開発・標準化の取り組みとして海外に情報発信するため、会議録を“Recent Topics of Research in the Characterization and Quality Control of Biopharmaceuticals in Japan”としてまとめ、J Pharm Science誌に投稿、掲載された。AMED医薬品等規制調和・評価研究事業では、改変型抗体医薬品の品質安全性確保に関する研究、及び、バイオ医薬品の免疫原性等安全性評価に関する研究を実施した。

これらの先端的な研究の他、平成29年度から開始された医薬品等GMP対策事業において、取去品の公的試験を定常的に実施することとなり、3品目の試験を実施した。

平成29年度に生物薬品部から発表された主な論文は、以下の通りである。木吉、多田、原園、橋井、柴田、石井らによる論文“Assessing the Heterogeneity of the Fc-Glycan of a Therapeutic Antibody Using an engineered FcγReceptor IIIa-Immobilized Column” (Sci. Rep. 2018) では、共同開発したFcγRIIIa固定化カラムにより、Fc糖鎖のガラクトース残基数を識別できることを明らかにし、抗体医薬品の新たな分析手法としての有用性を明らかにした。

柴田、多田、鈴木、石井らによる論文“Comparison of different immunoassay methods to detect human anti-drug antibody using the WHO erythropoietin antibody reference panel for analytes” (J Immunol Methods 2017) では、抗エリスロポエチン抗体国際標準パネルを用い、抗薬物抗体分析に用いられるバイオレイヤー干渉法、表面プラズモン共鳴法、電気化学発光法による分析手法の特徴を明らかにした。

小林、石井らによる論文“Comparative study of the number of report and time-to-onset of the reported

adverse event between the biosimilars and the originator of filgrastim.” (Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017) では、欧州で報告されているフィルグラスタムの先行品とバイオシミラーの副作用報告の比較結果を報告した。

これらの研究活動の他、薬事・食品衛生審議会、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) における日局改正及び審査業務等に協力した。

人事面では、平成29年4月1日付けで、青山道彦博士が研究員として採用され、第三室に配属された。

海外出張は以下の通りであった。石井部長：11th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (米国・ユニバーサルシティ：平成29年4月3～7日、口頭発表)、ICH M10 専門家作業部会会議 (カナダ・モントリオール：平成29年5月17日～6月1日、スイス・ジュネーブ：平成29年11月11日～15日)；柴田寛子室長：USP Workshop on Control and Determination of Visible and Sub-visible Particulate Matter in Biologics (米国・ロックビル：平成29年6月26～27日、口頭発表)、USP's 7th Bioassay Workshop-Bioassay Life Cycle Approach (米国・ロックビル：平成29年9月25～26日)；木吉真人研究員：Antibody Engineering & Therapeutics (米国・サンディエゴ：平成29年12月11～17日、ポスター発表)。

業務成績

1. 日局各条へパリンナトリウム等に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究

日局へパリンナトリウム各条試験法の原案作成等に係わる研究の一環として、¹H-NMR及び主成分分析を用いることにより、基原の異なるへパリンナトリウムの構造識別が可能であることを示した。

2. 国立保健医療科学院薬事衛生管理研修への協力

石井部長は、上記コースの講師として「バイオ医薬品の品質保証」について講義した。

3. 国際協力

柴田寛子室長及び木吉真人研究員は、WHO/NIBSCにより策定が進められている抗TNF α 抗体インフリキシマブ国際標準品の国際共同検定に協力した。石井部長は、ICH M10専門家作業部会のラポーターを務め、国際調和ガイドラインの作成に協力した。

4. 大学との連携

大阪大学大学院薬学研究科及び北海道大学大学院生命科学院と連携し、講義等を通して学生の指導を行った。石井部長は、平成29年6月28日高崎健康福祉大学薬学部

において「バイオ医薬品の研究開発とレギュラトリーサイエンス研究」、平成29年6月30日に大阪大学大学院薬学研究科の学生を対象に「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」について講義した。

5. シンポジウム及び学術集会等の開催

平成30年1月12日に文京シビックホールにおいて開催されたバイオリジクスフォーラム第15回学術集会「先端バイオ医薬品開発をブレイクスルーするためのレギュラトリーサイエンス」において、「バイオシミラーとバイオベター」に関するセッションを企画し、バイオシミラーや改良型新薬であるバイオベターについて関する最新動向を共有した。石井部長は、日本薬学会第138年会シンポジウム「バイオ医薬品を、みる・よむ・つくる」を企画し、オーガナイザーを務めた。

6. その他

薬事・食品衛生審議会の各種部会、並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品及びバイオ後続品の承認審査及び一般的名称作成に係る専門協議に参画した。また、日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物薬品標準品の品質評価に協力した。

研究業績

1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) バイオ医薬品の凝集体／不溶性微粒子試験法の開発と標準化 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

光遮蔽法 (LO) 及びフローイメージング法 (FI) で複数種類の共通試料を用いた多機関共同測定を実施し、同一機種を使った機関では同様の結果が得られること、透明で複雑な形状の凝集体ほどLOでは検出されにくく、FIの装置間差も大きくなることを明らかにした。

2) 標準的な糖鎖試験法の開発 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

前年度までの検討結果及び文献情報等を基に糖鎖分析手順案を作成した。これまでに、①糖鎖遊離条件、②遊離糖鎖の精製、③2-AB、2-AA及び2-APの誘導体化条件、④誘導体化糖鎖の精製条件、⑤2-AB誘導体化糖鎖の分離条件の妥当性が確認された。

3) 宿主細胞由来タンパク質試験法に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

①日局参考情報・宿主細胞由来タンパク質試験法の原案を作成した。②宿主細胞由来タンパク質 (HCP) 試験法の重要試薬である抗HCP抗体の適格性評価手法について、モデルHCP及びモデル抗HCP抗体を用いた実施事例を示すとともに留意点を明らかにした。

4) バイオ医薬品の力価試験法に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

4-パラメータロジスティックモデルを用いた相対力価算出に関し、モデルデータを用いた解析のケーススタディを行った。

5) 改変型抗体医薬品等の構造解析に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

非天然アミノ酸含有低分子化抗体をモデルとして水素重水素交換/質量分析 (HDX/MS) 分析条件の最適化を行った。また、ペプチドマッピングにより構造解析を行い、酸化されやすい部位の特定を行った。

6) 改変型抗体の長期安定性の予測法の確立 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

低分子化抗体について非天然アミノ酸を導入による熱安定性の低下は無いことを明らかにした。また非天然アミノ酸導入低分子化抗体に対して薬物修飾を行い、抗体薬物複合体を作製した。

7) 改変型抗体医薬品の品質安全性評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

国際一般名の公開情報等をもとに、現在開発が進められている改変型抗体医薬品の構造上の特徴を明らかにした。また、これらの改変型抗体医薬品の品質安全性確保の課題を抽出した。

8) Fc受容体固定化カラムを用いた抗体医薬品の特性解析法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

糖鎖改変抗体分子等を用いて、FcγR受容体アフィニティークロマトグラフィー分離パターン及び抗体エフェクター活性との相関を明らかにした。様々な抗体分子を用いて、特性解析法としての本カラムの有用性を評価した。

9) 水素重水素交換/質量分析による糖タンパク質糖鎖-複合体の相互作用解析技術の開発 (科学研究補助金)

トロンピン、アンチトロンピン (AT)、及びヘパリン類の複合体の相互作用解析を行い、トロンピン及びヘパリン存在下におけるATの高次構造変化を明らかにした。HDX/MSは糖鎖結合を伴うタンパク質間相互作用の解析手法として有用であることを実証した。

2. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) 高速液体クロマトグラフィー/質量分析を用いた高分子薬物濃度測定法に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

マウス血清中抗体医薬品を分析対象として液体クロマトグラフィー/質量分析による薬物濃度測定方法に

ついて前処理条件の最適化を行った。また、複数機関による分析法バリデーションにより、同測定手法の汎用性、有用性を確認した。

2) 免疫原性評価法に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

①抗体医薬品に対する抗薬物抗体測定系において健康人血清を用いて設定したカットポイントに関し、バイオ医薬品非投与患者血清を用いて、その妥当性を確認した。②キメラ化抗薬物抗体 (ヒトIgG1サブクラス) を作製し、抗原との結合特性等を解析すると共に、これらの抗薬物抗体の検出に関し、分析手法 (表面プラズモン共鳴法、バイオレイヤー干渉法、電気化学発光法) による違いを明らかにした。

3) 免疫原性予測のための動態解析手法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

マウス新生児型Fc受容体 (FcRn) との親和性の異なる抗体や、その抗原抗体複合体をマウスに投与し、改変体の種類により、抗薬物抗体産生量が異なること等を明らかにした。

4) 細胞応答を指標とした抗薬物抗体の評価手法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

リツキシマブに対する抗薬物抗体パネルを用いた解析により、構築した抗体-抗薬物抗体免疫複合体によるFcγ受容体活性化能測定系が、抗薬物抗体の特性解析手法の一つとして有用であることを明らかにした。

5) Pre-existing antibodyに着目した改変型抗体医薬品の安全性予測・評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

改変型抗体のモデルとして断片化抗体を用い、正常ヒト血清中におけるpre-existing antibodyの存在の有無を測定可能なアッセイ系を構築した。

6) 免疫グロブリン製剤に含まれる凝集体の特性と安全性に関する研究 (科学研究費補助金)

免疫グロブリン製剤に含まれる抗体等を試料として、凝集体を形成しやすい抗体分子の特性を明らかにした。

7) 抗体医薬品の有害作用発現に関連するヒト免疫応答メカニズムの解析 (科学研究費補助金)

様々な条件により誘導した抗体医薬品凝集体を用いた検討を行い、凝集体の分子サイズと免疫細胞活性化能の関連について明らかにした。

8) 補体活性に着目したバイオ医薬品の凝集体特性と安全性との関連 (科学研究費補助金)

モデルタンパク質製剤を使って、形状や透明度の異なるタンパク質凝集体の作製方法を確立した。

9) Fcγ受容体IIIbを介した、抗体医薬品によるヒト好中球活性化機構の解明 (一般試験研究費)

Fcγ受容体IIIb発現レポーター細胞株を樹立し、類似の細胞外ドメインを持つFcγ受容体IIIaとの比較解析を中心に、抗体医薬品によって誘導されるFcγ受容体IIIbのシグナル伝達の一部を明らかにした。

10) バイオ後続品による有害事象の調査（一般試験研究費）

世界各国におけるバイオ後続品等による有害事象の報告状況を調査した。

11) バイオ医薬品の国内外における有害事象発現状況の調査（一般試験研究費）

インフュージョン関連反応の併用薬等を調査し、インフリキシマブによるインフュージョン関連反応において抗ヒスタミン剤併用例では調整済みオッズ比が有意に高いことを明らかにした。

3. 日本薬局方等における生物薬品関連試験法の整備と国際調和に関する研究

1) ヘパリン医薬品の活性試験及び純度試験等に関する研究（医薬品承認審査等推進費）

NMRと主成分分析を組み合わせた手法は、ブタ及びウシ由来など基原の異なるヘパリンナトリウムの構造的特徴を識別するための簡便かつ迅速な解析手法として有用であることを実証した。

2) 日本薬局方の国際化に関する調査研究（医薬品承認審査等推進費）

第十七改正日本薬局方に収載される生物薬品関連の各条、一般試験法、及び参考情報について、適切な英語表記に関する調査を行った。

3) 医薬品品質保証システムの国際的な進歩に対応した日本薬局方改正のための研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

抗体医薬品の日局各条の雛型を作成することを目標に、糖鎖プロファイルと力価試験法の試験方法の記載例を作成した。

4) 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションの国際調和に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

ICH M10 (Bioanalytical Method Validation) Technical Document案の主要項目のうち、適用対象、分析法のバリデーション、実試料分析の記載案を作成した。

5) バイオ医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

ICH Q12 (医薬品のライフサイクルマネジメント)の運用に関連し、バイオ医薬品の承認申請書における規格及び試験方法の合理化記載案を作成した。

6) 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財団研究補助金）

米国薬局方に収載されたchapter <507> Protein Determination Proceduresの記載内容、及び、米国薬局方及び欧州薬局方の動向について調査した。

7) 日局グルカゴン各条試験法に関する研究（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金）

昨年度検討したHPLCを用いた合成グルカゴン定量法について分析法バリデーションを実施し、日局各条試験法として利用可能であることを実証した。

8) 液体クロマトグラフィーを用いた生物薬品の試験における分析条件変更管理等に関する研究（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金）

インスリンヒトのペプチドマップ法をモデルとして、G20クロマトグラフィー案に示された分析条件の調整方法がクロマトグラムに及ぼす影響を確認し、G20液体クロマトグラフィー案に記載の調整方法はバイオ医薬品の試験に適用する場合においても妥当であることを確認した。

9) 日本薬局方等の医薬品品質公定試験法拡充のための研究開発（一般試験研究費）

バイオ医薬品の品質確保の在り方に関する標準的な考え方を明示するため、日局参考情報「バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方」に盛り込むべき項目を明らかにした。

10) インフリキシマブ国際標準品の品質評価に関する研究（一般試験研究費）

インフリキシマブ国際標準品候補品3種類に関して、TNF阻害活性及びTNF結合能に関して相対活性を評価し、測定結果をWHOに報告した。

4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

1) FcRLの分子認識機構に着目したリガンド探索と機能解析（科学研究費補助金）

表面プラズモン共鳴法を用いたリガンド探索を行った。更に、FcRL分子の安定性を評価したが、非常などのFcRL分子も安定性が低く、溶液中で不安定であるために、リガンドとの親和性評価が行えない可能性が示唆された。

2) 抗体医薬品の血中半減期延長技術確立を目指したFcRn親和性の基盤研究（科学研究費補助金）

アミノ酸置換によるFcRn親和性改変抗体（アダリムマブ改変体）についてHDX/MS等による解析を行い、アミノ酸置換部位以外の構造の変化と、Fcの機能との関連について明らかにした。

3) 質量分析を用いた糖タンパク質の網羅的な部位特異的糖鎖差異解析手法の開発（AMED 医薬品等規制調

和・評価研究事業)

O-結合型糖鎖付加ペプチドの精製・濃縮技術を最適化する一環として、JacalinやMALレクチン等を利用したO-結合型糖鎖付加ペプチドのアフィニティーカラムを作製した。

4) 特殊ペプチドの品質評価手法に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

液体クロマトグラフィー／質量分析による特殊環状ペプチドの構造解析手法を開発した。

5) 特殊ペプチド医薬品の品質安全性評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

化学薬品及びバイオ医薬品に関するICH品質ガイドラインを精査し、これまでに運用されてきた品質評価手法に関するギャップ分析を行った。

生 薬 部

部 長 袴 塚 高 志

概 要

当部では生薬、生薬・漢方製剤の品質確保と安全性・有効性に関する試験・研究、生薬資源に関する研究、天然有機化合物の構造と生物活性に関する研究並びに、麻薬及び向精神薬等の乱用薬物、無承認無許可医薬品等に関する試験・研究を行っている。また、上記の業務関連物質について、日本薬局方をはじめとする公定医薬品規格の策定に参画するとともに、食薬区分に関する調査・研究並びに、天然薬物の規格並びに違法薬物等の規制に関する諸外国との国際調和に関する研究を行っている。

特に、平成29年度は、医薬品審査管理課に協力して、単一の生薬を用いて調製される生薬製剤に関する一般用生薬製剤製造販売承認基準の発出、都道府県知事が製造販売の承認を行う医薬品としての生薬製剤の指定、及びその製造販売承認基準の取り扱いに関する質疑応答集の発出に貢献した。

公定書関連では、日本薬局方原案検討委員会生薬等委員会等において、第17改正日本薬局方第二追補に関する審議に参画し、生薬及び漢方処方エキス等の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、2018年の発出を目指し、日本薬局方外生薬規格の改訂のためのWGを組織し、単味生薬エキスの新規収載原案を含む改訂原案の作成に貢献した。

生薬・漢方製剤の安全性確保関連では、一般用生薬製剤製造販売承認基準発出に伴う一般用生薬製剤の添付文書等に記載する使用上の注意の作成に際し、医薬品審査

管理課及び医薬安全対策課に協力した。また、漢方製剤の安全使用に資するwebサイト「漢方セルフメディケーション」の整備に取り組んだ。

違法薬物関連では、監視指導・麻薬対策課に協力して、新たな指定薬物の指定に貢献し、これらの標準分析法を作成し、分析用標品の交付を行うとともに、都道府県の担当者等を対象に指定薬物分析研修会議を開催した。さらに、違法ドラッグデータ閲覧システムについて、新たに指定された化合物の更新作業を行い、平成30年4月時点で746化合物2128製品の情報を持つ同システムを、引き続き国内外の公的機関を中心にアクセス制限付きで公開した。

生薬部では、所掌にないが、国立衛研のミッションのひとつと考え、科学的な知見に基づく食薬区分の見直し、食薬区分への量的規制導入の考え方に関する検討、及び「医薬品の成分本質に関するWG」への参画を通じて監視指導・麻薬対策課に協力した。また、袴塚は、日本東洋医学会及び日本漢方生薬製剤協会の主催する「国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会」の世話人として研究会に参画した。

生薬の国際調和、国際交流関連において、当部はWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)「生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議」の日本事務局としてFHHの活動に寄与するとともに、平成29/30年度の幹事国として常任委員会(平成29年10月、東京)を主催し、さらに、袴塚・政田は第2分科会(同年6月、ベトナム・ハロン)に参加した。また、国際標準化機構(ISO)のTC249(中国伝統医学専門委員会)において、古代中国医学を源とする東洋伝統医学の生薬、処方、鍼灸関連器具・機器及び用語についての国際標準化が進みつつあり、袴塚・内山は全体会議(同年6月、中国・香港)に参加した。さらに、当部は日中薬局方委員会(生薬部門)の情報共有に資する日中薬局方(生薬)検討会の日本側拠点であり、本年は同検討会(同年11月、京都)を主催した。一方、花尻は我が国の違法薬物関連研究者の権威として、UNODC/WHO Expert Consultation on New Psychoactive Substances(新規精神賦活物質に関する専門家会議)(同年10月、オーストリア・ウィーン)、台湾・英国・日本危険ドラッグ専門家会合(同年11月、台湾・台北)及び国連麻薬委員会(平成30年3月、オーストリア・ウィーン)に参加した。

また、その他の海外出張として、内山は、APEC不法薬物国際検討会(平成29年6月、台湾・台北)に参加し、花尻・緒方は第14回欧州産業大麻カンファレンス(平成29年6月、ドイツ・ケルン)に参加した。また、丸山は、ハンピおよびケイヒの資源調査のため、平成29年6月上

海、同年8月ベトナムにそれぞれ出張した。

平成29年度は人事面の異動は無かった。

なお、袴塚は、「生薬及び生薬製剤の標準化及び品質保証に関する研究」において、平成29年日本生薬学会学術貢献賞を受賞した。

業務成績

1. 日本薬局方外生薬規格2018の作成に向け、WGを組織すると共に、厚生労働省が主催する検討委員会に委員として参画した。
2. サイコ、ケイヒ、ケイシ及びサイコ・ケイヒ・ケイシを含む漢方処方製剤（柴胡桂枝湯）10検体について重金属に関する分析試験を行った。
3. 厚生労働省が買い上げた危険ドラッグ製品2種類について、含有化合物を分析するとともに、含有植物の基原種を同定した。
4. 各都道府県より買い上げられた強壯用健康食品156製品（重複2製品）及び瘦身系健康食品24製品について分析を行い、前者の1製品から医薬品成分を検出した。
5. 厚生労働省インターネット買い上げの強壯用健康食品116製品及び瘦身系健康食品60製品について分析を行った。
6. 税務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」38試料について含有成分を分析するとともに、植物試料については遺伝子分析を実施した。
7. 3種のタダラフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した。
8. あへん（国産あへん7件、輸入あへん30件、計37件）中モルヒネ含量について試験を行った。
9. 鑑識用麻薬標品として、平成29年度に新たに麻薬に指定された11化合物を大量確保し、これら標品について各種定性試験（NMR, TOFMS, GC-MS, LC-PDA-MS測定）及び品質試験（HPLCによる純度測定）を行った。なお、平成30年3月時点で鑑識用標準品として137化合物を管理し、依頼に応じて全国の鑑識機関に交付した。
10. 平成29年度に医薬品医療機器等法下、新たに指定薬物として個別指定された19化合物について、分析用標品を調製し品質試験を行った。なお、平成30年3月時点で指定薬物分析用標品として428化合物2植物を管理し（包括指定化合物の一部を含む）、依頼に応じて全国の分析機関に交付した。
11. 平成29年度に医薬品医療機器等法下、新たに指定薬物として個別指定された19化合物についてGC-MS及

びLC-MSによる標準分析法を作成した。また、本標準分析法は、厚生労働省より全国に配布された。

12. 麻薬であるレミフェンタニル及びその構造類似である合成オピオイドについて、定性・定量分析並びに各薬物の解説を記した分析法マニュアルを作成した。
13. 違法ドラッグデータ閲覧システムについて、今年度に新たに指定された化合物について順次データベースに追加して更新し、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。平成30年4月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは746化合物2128製品の情報を掲載し、国内281機関、国外53機関が登録している。
14. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集に協力した。特に、平成29年度に指定薬物及び麻薬として緊急に対応すべき薬物をリスト化し（指定薬物部会5回、依存性薬物検討会2回）、これらの薬物について有害性情報を収集整理して報告した。本報告は、厚生労働省が開催した薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、問題となる薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。
15. 46都道府県、麻薬取締部鑑定課等53名の担当者を対象として、平成29年度指定薬物分析研修会議を国立衛研で開催した。
16. 税関及び地方厚生局麻薬取締部等の公的分析機関から送付された未同定危険ドラッグ成分を含む危険ドラッグ製品について含有成分分析を実施した。
17. 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
18. 平成28年3月から平成29年12月末までに届出のあった機能性表示食品製品について、届出書類を基に分析方法の妥当性を検証するとともに、昨年度の追試験として市場流通品1製品の関与成分の定量を行った。
19. 食品衛生法改正に備えて、特別の注意を必要とする成分等の指定の考え方の整理及び具体的な候補物質のリスト化を行った。
20. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会等の委員や独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の改訂作業、動物用医薬品の承認審査、指定薬物の指定等に協力した（袴塚、花尻、丸山、内山、政田、徳本）。また、厚生労働省医薬食品局長等が主催する各種検討会等の委員として、審議に参画した（袴塚、花尻）。
21. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

研究業績

1. 生薬・生薬製剤・漢方処方及び植物薬の規格、品質評価及び分析方法に関する研究

- 1) 漢方処方の局方収載のための原案作成WG会議を実施し、第17改正日本薬局方第二追補収載をめざす漢方処方について、各種試験法の検討を行うとともに、原案のとりまとめ、修正等を行った。
- 2) 日本産及び中国産オウレンについて、色彩計を用いて色調の数値化し、LC/MS定量による主アルカロイド成分含量との関連性を検討した。
- 3) 日本薬局方に収載される漢方エキスのうち、当帰芍薬散、半夏瀉心湯、乙字湯、葛根湯加川芎辛夷、大柴胡湯及び麻黄湯の六種140検体を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
- 4) 日本薬局方 (JP) 重金属試験法の特長について改めて検証する目的で、分光光度計及び分光測色計による測定について検討した。
- 5) 生薬の国際調和に関する研究として、第15回FHH Standing Committee会議を主催、参加するとともに、Sub-Committee I及びIIの活動を行った。
- 6) 漢方製剤の同等性評価に関する研究の一環として、日本人健康成人のクロスオーバー臨床試験において、葛根湯の湯剤及び細粒、並びに、葛根湯の2剤形（顆粒及び同等のエキス粉末で製した錠剤）の臨床生物学的同等性試験を行った。
- 7) ソウハクヒ市場品の5S rDNA IGS領域の塩基配列解析を行い、同生薬で確認された成分多様性は、遺伝的背景の違いに起因する可能性が高いことを確認した。
(以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 8) 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討として、ボウフウのペウケダヌム・レデボウリエルロイデスに対する純度試験法をまとめ、日本薬局方参考情報「遺伝子情報を利用する生薬の純度試験」の改定原案を作成した。
- 9) 遺伝子情報を利用したテンナンショウのピネリア・ペダチセクタに対する純度試験法案を作成し、追試を行った。
- 10) 局外生規収載候補生薬、ハンピ、ロクジョウの基原動物を、塩基配列解析により同定した。また、同候補生薬、ジョテイシの確認試験法の指標成分をnuzhenideと同定した。
- 11) 配合生薬製剤製造販売指針の策定を目指し、承認前例のある製品の配合生薬に関する情報を収集、整理し、各生薬の分析法に応用し得る各国公定試験法の調査を行った。

- 12) エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) 製剤の医薬品化に向けて、作製した本製剤の安定性試験を実施し、その安定性について検討を行った。
- 13) 漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベースの構築のため、市場に流通するサンソウニンの遺伝子情報を解析した。
(以上、医療研究開発推進事業補助金・創薬基盤推進研究事業)
- 14) 「生薬エキス製剤の製造販売承認申請に係るガイドラインについて (薬生審査発1225第6号通知、平成27年12月)」に収載されていない単味生薬及び単味生薬エキス計11品目について、承認基準原案の作成に向けてバリデーション等の検討を行った。
(医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業及び創薬基盤推進研究事業)
- 15) ISO TC249 (中国伝統医学標準化専門委員会) における東アジア伝統医学に関する国際標準の作成作業に参画し、製造工程管理の考え方を加味した生薬及び処方の品質確保に関する国際標準案の最終案を作成した。
(医療研究開発推進事業委託費・「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業)

2. 生薬及び生薬資源の開発と利用に関する研究

- 1) 漢方製剤の安全使用を目的として、情報提供補助ツール「安全に使うための漢方処方の確認票」と「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」を基礎として作成、公開した一般向け情報提供サイト「漢方セルフメディケーション」のアクセス状況を分析した。
- 2) 一般用漢方エキス製剤のGL含量やpH、またエフェドリン系アルカロイド含量 (エフェドリン含量及びプソイドエフェドリン含量) を測定し、市場品の甘草あるいは麻黄配合製剤の安全性について検討した。
(以上、厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

3. 麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究

- 1) 平成29年度に入手した危険ドラッグ製品中から新規流通危険ドラッグ成分として9化合物を同定した。内訳としては、カチノン類、フェネチルアミン類、トリプタミン類、オピオイド類などである。今回検出された9化合物のうち、1化合物は、平成29年度に指定薬物として規制された。
- 2) Methamphetamine *tert*-butyloxycarbonyl誘導体 (*t*-BOC-MA)、3,4-methylenedioxymethamphetamine *tert*-butyloxycarbonyl誘導体 (*t*-BOC-MDMA) 及

び*N*-methoxycarbonyl-MDA (MOC-MDA) の酸性条件下での経時的变化をNMRで観測した。BOC-MA, BOC-MDMAについては、平成29年度に指定薬物として規制された。

- 3) 平成26-29年度に入手したLSD類縁体と推定されるシート状危険ドラッグ4製品の成分をHR-MSおよびNMR等を用いて同定した。その結果、それぞれの成分をLSD類縁体のALD52, ETH-LAD, AL-LAD, 1P-LSDと同定した。今回検出された4化合物のうち、1P-LSDは、平成28年度に指定薬物として規制された。
- 4) 平成26年8月から平成27年2月に入手した危険ドラッグ1176製品について、GC-MS及びLC-MSを用いて、指定薬物・危険ドラッグ成分を対象とした分析調査を実施した。その結果、危険ドラッグ成分64化合物、うち指定薬物等規制化合物17化合物を検出した。
- 5) 構造に2つの不斉炭素有するメチルフェニデート構造類似9化合物について、キラルカラム及び円二色性検出器 (CD) を用いたLC-CDによる光学異性体分離分析法を検討し、さらに危険ドラッグ製品中化合物の異性体分析を行った。
- 6) 前年度のTHCA種の大麻草に引き続き、平成29年度はCBDA種の各部位・器官に含有されるカンナビノイド類のプロファイル分析をLC-Q-TOF-MSで行い、部位特異的な大麻成分を検討した。
- 7) オンラインSFE-SFC-MS/MSを用いてヒト頭髮中の合成カンナビノイド類麻薬4化合物及び代謝物の抽出・分離分析法について検討を行った。
- 8) 向精神薬ベンゾジアゼピンに構造類似の危険ドラッグ計7化合物についてマウスの自発運動量に及ぼす作用を検討した。その結果、6化合物はマウスの行動を抑制することが示され、特にDiclazepamは、陽性対照Diazepamと比較して、約3倍もの長時間にわたり抑制作用が持続し、また、Flubromazolam及びClonazolamの投与後には、痙攣様の症状が見られた。
- 9) ジメチルトリプタミンが検出される危険ドラッグ4製品の基原植物種の同定を行い、マメ科ネムノキ亜科 *Acacia confusa* のDNAが4製品から検出された。
- 10) 蛍光プライマー-PCRによるキャピラリー電気泳動を用いたサイジング解析を行い、微量DNAからの大麻由来DNAの解析を行った。
- 11) 大麻草の成分について文献調査を行ない、これまでに単離が報告されているカンナビノイドについて、また大麻草の各部位ごとにおけるカンナビノイド成分の含量などについてまとめた。
- 12) 欧州における産業用大麻の現状を把握するために、欧州産業大麻協会国際会議に参加し、市場動向などを調査した。欧州では、産業用大麻としてテトラヒドロ

カンナビノール0.2%以下の栽培種を利用し、食品、オイル、サプリメント、電子タバコ、繊維、飼料、バイオ複合素材、建材など多岐にわたる製品を製造・販売していた。

(以上、厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

- 13) 危険ドラッグの危険性を迅速・低コストでスクリーニングするシステムを開発することを目的とし、ゼブラフィッシュを用いて、合成カンナビノイドが及ぼす影響を評価した。
- 14) マウスを用いて、カンナビノイド受容体の選択的阻害薬を投与した際の行動量及び脳波を測定し、カンナビノイドの睡眠調節因子への関与について検討した。
(以上、日本学術振興会・科学研究費助成事業)

4. 天然有機化合物及び無承認無許可医薬品等に関する研究

- 1) 依頼のあった新規な植物由来1品目、動物由来2品目及び化学的等2品目について専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) であるかどうか調査を行った。
- 2) 強壮用健康食品に混入されるED治療薬及びその類縁体の監視業務のため、*N*-phenylpropenyltadalafilの理化学データ及び分析法をまとめた。
- 3) 「非医薬品リスト」に掲載されるカツアバについて、国内及び米国市場品の基原種を、塩基配列解析により調べた結果、米国市場品より、*Erythroxylum*属及び*Trichilia*属植物由来と思われる配列を検出した。
- 4) 専ら医薬品である何首烏と誤用されやすい白首烏、異葉牛皮消として流通する生薬の基原種について、中国及び韓国市場品について、その成分と遺伝子の両面から実態を調査した。
- 5) 非医薬品として分類されているセンナ茎およびハネセンナ (キャンドルブッシュ) を含む製品中のSenosideの検出・定量を目的として、LC-MSを用いた分析法の検討を行った。
- 6) 食薬区分の判断に量的概念を加えるため、ゲニポシド・ゲニピン、センノシドについて、規制のあり方を検討し、前者について、改正案を作成した。
- 7) 「非医薬品リスト」の見直しのため、掲載品目の学名、標準和名を整理し、同一植物の重複や同一項目に含まれる異種植物の分割などの整理を行うとともに、使用部位の誤りなどの修正を加えた改正案を作成した。

(以上、厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

5. 生薬の形態学的試験及び検査に関する研究

- 1) 日本薬局方記載の生薬の性状、内部形態等について検討した。
- 2) *Cassia*属植物ハネセンナ及びセンナを鏡検により明確な鑑別ができる特徴の模索検討を行った。
- 3) 動物生薬である全蝎について、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、蛍光指紋を用いた鑑別法を確立し、蟬退、桑螵蛸、白僵蚕（全蝎同様、節足動物に由来する生薬）との鑑別点を明らかにした。

（以上、一般試験研究費及び厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

再生・細胞医療製品部

部長 佐藤 陽 治

概要

平成29年は、山中らによりヒトiPS細胞樹立が報告されてから10年目の節目の年であり、理化学研究所や神戸市立医療センター中央市民病院などにより、世界で初めて患者以外のドナーすなわち同種に由来するiPS細胞から製造された移植細胞を眼疾患患者に移植する臨床研究も開始された。

わが国では、ヒトiPS細胞の樹立が契機の一つとなり、再生医療や細胞治療（再生医療等）の研究と実用化の促進について、国を挙げた取り組みがなされてきた。特に、再生医療等での使用を目的として加工を施した細胞（細胞加工製品）に関しては、従来の医薬品・医療機器とは極めて性質を異とするものであり、既存の規制をそのまま適用することが合理的ではない場合が多い。このため近年、再生医療等を支える医事・薬事の各種規制の抜本的改革が精力的に進められてきた。すなわち、平成26年の薬機法の成立後は、不均一性が高く、有効性評価に長期間が必要となるなど、製品の特性を鑑みたくえ、細胞加工製品を遺伝子治療用製品と併せて「再生医療等製品」という、医薬品からも医療機器からも独立した製品カテゴリーとすることになっている。また、再生医療等製品に対しては、安全性が確認され有効性が推定された段階で、条件及び期限付きの製造販売承認を与えることができる特別な制度が適用されることにもなっている。「再生医療等製品」という製品カテゴリーが設けられた理由には、細胞加工製品は、複雑かつ動的、かつ滅菌や精製がほぼ不可能な生細胞を製品中に含む先端製品であり、従来の医薬品とは全く異なる品質・安全性評価の考え方・評価方法が必要とされる点が多いという

背景がある。しかしながら、そうした新しい品質・安全性評価に関する考え方に関するコンセンサスと具体的試験法は、まだ整備がなされていない。

再生医療等製品のうち、ヒト細胞加工製品及び動物細胞加工製品の品質・有効性・安全性の評価のためのサイエンスをミッションとする再生・細胞医療製品部は、こうした状況を改善し、有効で安全な細胞加工製品の迅速な実用化の促進を目指し、関連する研究・開発の進展とともに登場してくるリスクの合理的な評価法をはじめとした新たな基盤技術を世に先駆けて開発するとともに、これらをすべてのステークホルダーで共有するためのガイドライン案の作成に貢献してきた。今後もこのような活動を通じ、細胞加工製品の品質・安全性確保のための厚生労働行政が、科学的根拠に基づいて合理的に遂行されることに貢献することを目指している。

人事面では、平成29年4月1日付で黒田拓也研究員が主任研究官に、同年8月1日付けで河野健主任研究官が第四室長に昇任した。

海外出張は以下の通りであった。平成29年5月3日から8日まで、佐藤が英国・ロンドン市に渡航し、国際細胞治療学会2017年会（ISCT2017）にて、多能性幹細胞加工製品の安全性及び品質に関する講演を行った。また同年6月12日から19日まで、三浦、澤田、河野、黒田が米国・ボストン市に渡航し、国際幹細胞研究学会2017年会ISSCR 2017 Annual Meetingに参加した。同学会で三浦は安全で効果的な再生医療のためのES細胞やiPS細胞の品質に関する評価法開発について、澤田はパターンニングゲル上で培養した間葉系幹細胞の網羅的な遺伝子発現解析について、黒田はヒトiPS細胞における分化指向性予測マーカー同定について発表した。8月25日から26日まで、佐藤は中国・昆明市に渡航し、2017年世界幹細胞及び免疫療法リーダーサミットにて、幹細胞治療の開発に関する講演を行った。また10月1日から6日まで、佐藤、三浦、安田は英国・ロンドン市に渡航し、国際幹細胞イニシアチブによるワークショップISCI Workshopに参加した。同学会で佐藤はiPS細胞及びES細胞の遺伝的不安定性のリスク評価に関する講演を行った。10月25日から29日まで、遊佐は米国・ロックビル市に渡航し、国際バイオリジクス連盟（IABS）の次世代シーケンサーによる生物製剤に偶発的に混入するウイルス検出に関する会議に参加した。また11月17日から19日まで、佐藤がシンガポールに出張し、細胞治療円卓会議にて、細胞加工製品の品質及び安全性確保に関する講演を行った。さらに11月23日から24日まで、佐藤が韓国に出張し、韓国組織工学再生医療学会第8回チュートリアルシンポジウムにて、細胞加工製品の臨床応用に際しての承認プロセスに関する講演を行った。平成30年1月22日から27日ま

で、佐藤、安田は米国・マイアミ市に渡航し、世界幹細胞サミットWSCS2018に参加した。同学会で佐藤はグローバルな細胞加工製品の開発における製品の品質・安全性及び医療経済学的側面に関する講演を行い、安田は細胞治療製品の原材料としてのヒトiPS細胞の造腫瘍性についての発表を行った。また2月12日から16日まで、佐藤は英国・ロンドン市も渡航し、CGT Catapult/HESI CT-TRACS Workshopに参加し、日本で行っている細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究CoNCEPT-MEASUREの取り組みについての発表を行った。

業務成績

1. 革新的医療機器等国際標準獲得促進事業

平成29年度から厚生労働省で、革新的な医療機器・再生医療等製品の有効性・安全性に係る試験方法を策定し、その国際標準化を進め製品の早期実用化とともに、グローバル市場における日本発の製品の普及を推進する事業が始まった。当部は大阪大学大学院医学研究科とともに、再生医療等製品等のヒト・動物由来原料等のウイルス等安全性のあり方検討班を立ち上げ、委員選定を行い、第一回会議を実施した。また、次世代シーケンサーの性能の分析学的評価及び安定したin vivo造腫瘍性試験法開発の前準備を行った。

2. シンポジウム開催

バイオリジクスフォーラム主催の第15回バイオリジクスフォーラム学術集会「先端バイオ医薬品開発をブレイクスルーするためのレギュラトリーサイエンス」(平成30年1月10日、於：文京シビックホール 小ホール)の事務局を務めるとともに、日本医薬品等ウイルス安全性研究会主催の第18回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム「ウイルス安全性に関する最近のトピック」(平成30年2月10日、於：北里大学大村記念ホール)の世話人を務めた。

3. 学会活動

日本再生医療学会の理事として、同学会の推進戦略委員会委員としての活動を行うとともに、同学会データベース委員会委員長として、再生医療の臨床研究レジストリシステムの構築を行った。

4. 各種委員会等への参画

- ①厚生労働省薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会委員及び医療機器・再生医療等製品安全対策部会委員を務めた。
- ②医薬基盤・健康・栄養研究所医薬推進研究評価委員会

専門委員を務めた。

- ③日本医療研究開発機構「再生医療の実現化ハイウェイ」の課題運営委員会委員を務めた。
- ④日本医療研究開発機構「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム」の課題運営委員会委員を務めた。
- ⑤日本医療研究開発機構「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」研究開発課題評価委員会外部専門家を務めた。
- ⑥日本医療研究開発機構「立体造形による機能的な永代組織製造技術の開発」課題POを務めた。
- ⑦京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区(殿町地区)連携協議会ワーキンググループのメンバーを務めた。
- ⑧農林水産省の「動物用再生医療等製品の安全性試験等開発事業」検討委員会委員を務めた。
- ⑨日本医療研究開発機構「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」採択課題における有識者会議の委員を務めた。
- ⑩医薬品医療機器総合機構の専門委員を務めた。
- ⑪ISO/TC194及びISO/TC276国内委員を務めた。

5. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環として従来行われてきた連携大学院におけるレギュラトリーサイエンスの教育活動については、平成28年度も引き続き、名古屋市立大学大学院薬学研究科(医薬品質保証学講座)、大阪大学大学院薬学研究科(レギュラトリーサイエンス大講座)、九州大学大学院薬学府(創薬産学官連携講座)において実施されている。また、群馬大学医学部非常勤講師、東京大学大学院非常勤講師としても、レギュラトリーサイエンスの教育活動を行っている。

さらに、東京医科歯科大学、東北大学、慶應義塾大学および東海大学の特定認定再生医療等委員会に再生医療の有識者として参加し、再生医療等提供計画の審査を行った。

新聞・テレビ等での記事掲載としては、日経バイオテクOnline Vol.2655(平成29年4月5日)で、当部が中心となって製薬企業や再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)などと共同で行っている「造腫瘍性関連試験の標準化に向けた多施設比較研究(MEASUREプロジェクト)」についての紹介記事が掲載された。また平成29年6月5日の日経産業新聞で、米国の「21世紀の治療法案」についての佐藤の解説記事が掲載された。さらに日経バイオテクOnline(平成30年3月29日)では、第17回日本再生医療学会総会についての記事の中で、河野が発表した選択的細胞傷害性ウイルスベクターを利用した

ES/iPS細胞加工製品中の未分化ES/iPS細胞の高感度検出法についての紹介記事が掲載された。

研究業績

1. 細胞・組織加工製品の特性と品質評価に関する研究

①ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究：

がん関連遺伝子変異ヒトiPS細胞株に由来する形成腫瘍の組織学的評価を行い、悪性形質転換細胞の有無等を検討した。またヒトiPS細胞株の造腫瘍性に関して国際科学雑誌への論文投稿を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②小児難病患者及び成人疾患患者由来iPS細胞の樹立と薬剤スクリーニング系の確立：

iPS細胞由来分化細胞を用いた小児難治性疾患に対する創薬シーズ探索と薬剤候補物質の安全性評価における戦略を検討し、疾患iPS細胞由来モデル細胞を利用した効果的な創薬スクリーニングアッセイ系構築に資する重要技術を提案した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

③新たな戦略に基づく造腫瘍性未分化ES/iPS細胞の高感度検出法の開発：

これまでに作製した細胞傷害性を有するヒトES/iPS細胞には傷害性を示さない選択的ウイルスベクターは、検討により得られた最適な感染条件によりiPS細胞由来心筋細胞や神経細胞の加工製品中に残存するiPS細胞及びiPS細胞から目的細胞に分化する途中の細胞も濃縮できる可能性を示すことができた。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

④日本人由来細胞の同一性・ゲノム安定性評価法の確立：

新規日本人ゲノムリファレンスを活用して、日本人6人のゲノム配列に存在する繰り返し配列の中から、異なるヴァリエントを抽出し、日本人特有の新規マイクロサテライト配列の候補を20箇所同定した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑤再生医療等製品用生物由来原料のウイルス安全性確保のための試験法開発：

iPS細胞等のフィーダー細胞として用いられるSNL76/7株が産生している内在性レトロウイルスの遺伝子の全構造を明らかにし、それらのRT-PCRによる簡便なアッセイ系を確立した。また、次世代シーケンサーによるウイルス検出時に利用するデータベースを改善した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑥最終製品の特性に応じた原材料の適切な品質評価のための分析ツールの開発：

ヒトiPS細胞株の分化プロペンシティブ評価マーカーの解析をさらに進め、探索・同定と分子メカニズム解明に関するデータをまとめ、国際科学雑誌への論文投稿を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑦不死化RPE細胞マーカーIRM1の機能解析：

不死化RPEマーカーIRM1の機能解析を目的に、IRM1過剰発現株を作成し、細胞増殖能（不死化能）、テロメラーゼ活性、細胞周期等への影響を調べた。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑧再生医療研究における品質及び安全性の評価に係る調査研究：

昨年度と同様のアンケート形式で、再生医療等製品／細胞加工物の品質管理および安全性評価に関する調査を行った。調査対象となった研究課題全般に渡って、科学論文などで公表されていない試験が多く採用されていたことから、各種製品に適った新たな試験法の開発が整備されつつあることが示唆された。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑨再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現：

臨床研究で使用可能な共通の基本となる品質・非臨床試験のためのガイドライン案の作成を目的とした品質・非臨床安全性評価ガイドラインWGを立ち上げ、その基本となる考え方及び内容について話し合いを行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑩ヒト多能性幹細胞のゲノム不安定性誘導機構の解明とその統合的品質評価系構築への応用：

ゲノム不安定性評価系検討の前準備として、体外での継続的な培養、及び、分化誘導などの人工的な刺激により、ゲノム変化が起こりやすいモデル細胞の樹立を試みた。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

2. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

①再生医療等製品の評価指標に関する研究：

ヒト（同種）皮膚組織加工製品のうち特に皮膚疾患の治療を目的として皮膚に適用される再生医療等製品であるヒト（同種）表皮細胞シートについての評価指標案を作成した。また、表皮細胞以外の細胞製品の動向に関する調査も行い、海外製品について担当した。評価指標案及び調査内容を再生医療WGとして報告書に纏めた。（医薬品審査等業務庁費）

3. 細胞・組織加工製品等のウイルス安全性に関する研究

①細胞組織加工製品における「ウイルス安全性実現のた

めの基本スキーム」に関する研究：

新規ウイルス試験法で想定される問題点を踏まえ、効率的なウイルス検出のパイプラインを構築し、新規細胞基材等にも対応可能なものにした。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

②バイオ医薬品製造に用いる細胞基材の新規ウイルス試験法の開発：

RNA-seqデータを用いた新規ウイルス試験法を実用化するために従来法であるNAT法と比較した。非感染細胞で検出される擬陽性の問題を解決するための方策についても検討した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

③異種由来再生医療等製品のウイルス安全性評価に関する研究：

ブタ細胞からRNAを抽出し、逆転写PCRによってブタ内在性レトロウイルスA、B及びC型(PERV-A,B,C)のEnv領域をクローニングした。クローニングしたEnvからin vitro transcription反応によってRNAを合成し、モデルウイルスを得ることに成功した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

4. 幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発に関する研究

①間葉系幹細胞の幹細胞性の総合的評価および簡易評価系の確立：

新規のパターニングゲル上で培養することにより、間葉系幹細胞(MSC)の非定住運動について確認することができた。さらに細胞運動や増殖、細胞周期などに影響を及ぼす遺伝子の発現が有意に上昇する事を見出し、メカニクス挙動と増殖・分化関連代謝をつなぐ可能性が示唆された。また、MSCの骨分化能を予測できるマーカー候補遺伝子を探索したところ、増殖因子やサイトカインレセプターに関わる遺伝子など複数の遺伝子を見出した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

5. 細胞・組織加工製品における品質評価の国際標準化に関する研究

①細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究：

細胞加工製品の安全性や品質の考え方について、関連ガイドライン等について調査・議論を行い、その内容をまとめた。造腫瘍性関連の各種試験法について、予備試験を多施設で実施した。成果については国際学会等で発表することにより情報発信を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

②革新的医療機器等国際標準獲得推進事業：

再生医療等製品等のヒト・動物由来原料等のウイルス等安全性のあり方検討班会議を立ち上げた。また次世代シーケンサーの性能の分析的評価および安定したin vivo造腫瘍性試験法開発の前準備を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

遺伝子医薬部

部長 内藤 幹彦

概要

研究業務として7つの大課題、遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究、核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究、分子標的薬の安全性評価と創薬への応用に関する研究、診断用医薬品の品質・有効性に関する研究、細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究、腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究、タンパク質の安定化機構の解明と創薬への応用に関する研究を中心に行った。

人事面では、昨年度に引き続き、平成29年4月1日付けで国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)に出向中の井上貴雄博士、大阪大学大学院薬学研究科の佐々木澄美博士を協力研究員として迎え、核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する共同研究を行った。井上貴雄博士は平成29年6月1日付けで第2室長に復職した。また、昨年度に引き続き、青山学院大学理工学部化学・生命科学科客員教授の降旗千恵博士を客員研究員として迎え、次世代シーケンサー(NGS)の診断応用に関する基礎研究及びNGSを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究に対する支援を受けた。中央大学商学部西川可穂子教授を客員研究員として迎え、NGSを用いたメタゲノム解析による環境水中の薬剤耐性菌に関する共同研究を行った。

海外出張は以下の通りである。内藤幹彦部長は米国癌学会2017年会に参加し、抗がん剤開発におけるレギュラトリーサイエンスの重要性等についての新しい知見を得るため、米国ワシントンDCに出張した(平成29年4月1日～4月8日)。2017年中国薬物化学学会会議に参加し、欧州薬物化学連合との共催で行われたタンパク質分解の合同セッションで、「SNIPERによるプロテインノックダウン法」について招待講演を行うため中国北京市に出張した(平成29年8月27日～8月30日)。ユビキチンとSUMOに関するEMBO conferenceに参加して「SNIPERによる標的タンパク質の分解」について講演を行うと共に研究打合せと特別講義を行うため、クロアチア国ドブロブニク市とオーストリア国ウィーン市に

出張した（平成29年9月12日～9月21日）。またがん分子標的治療に関するAACR-NCI-EORTC国際会議に参加し、がん分子標的治療薬開発の最新動向についての情報を得るため、米国フィラデルフィア市に出張した（平成29年10月25日～11月1日）。井上貴雄室長、吉田徳幸研究員は13th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Societyに参加し、核酸医薬品に関する最新情報の収集と「スプライシング制御型アンチセンスのオフターゲット効果」に関する研究成果の発表のため、フランス・ボルドー市に出張した（平成29年9月23日～9月28日）。大岡伸通室長、柴田識人主任研究員はKeystone Symposia “Ubiquitin Signaling”に参加し、がんの分子標的治療薬に関する最新情報の収集と「プロテインノックダウン法による標的タンパク質分解」および「ユビキチン・プロテアソーム系を利用したタンパク質発現量調節薬開発」に関する研究成果の発表のため、アメリカ・タホ市に出張した（平成30年1月28日～2月3日）。鈴木孝昌室長は、「機能的遺伝子変異の理解のためのゲノミクスと生物物理学の統合に関するワークショップ」に参加し、「臨床シーケンシングのための癌関連遺伝子パネルに対する標準変異細胞株の調製」に関する研究成果の発表のため、イタリア・トリノ市に出張した（平成29年9月7日～9月12日）。また、第12回国際環境変異原学会に参加し、超迅速マウス大腸発癌モデルにおけるNGSを用いた変異シグニチャー解析に関する研究成果の発表、および「環境変異原研究へのNGSのインパクト」について招待講演を行うため、韓国、仁川市に出張した（平成29年11月12日～11月16日）。また、国際がん研究機関（IARC）からの要請を受け、「IARCモノグラフ会議第121巻」へ専門家として参加し、キノリン、スチレン、スチレンオキシドのヒトに対する発がん性評価文書の作成に協力するため、フランス・リヨン市に出張した（平成30年3月18日～3月29日）。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

厚生労働省厚生科学審議会専門委員として、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会及び遺伝子治療等臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会の審議に協力した。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員として、血液事業部会安全技術調査会の審議に協力した。

内閣官房健康・医療戦略推進本部ゲノム医療実現推進に関するアドバイザーボードの参考人として、遺伝子治療の研究開発の推進についての議論に協力した。

（独）医薬品医療機器総合機構専門委員として、遺伝子治療用製品のカルタヘナ法に基づく第一種使用規程承

認申請及び第二種使用等拡散防止措置確認申請に関する専門協議に協力した。

（国研）日本医療研究開発機構課題評価委員として、難治性疾患実用化研究事業課題評価委員会の審議に協力した。

大阪大学第二特定認定再生医療等委員会審査委員として、第一種再生医療等に係る提供計画のうち遺伝子治療に関するものの審査に協力した。

日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会の幹事として、核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウムを主催し、今年度は平成29年7月、平成30年1月の計2回実施した（平成29年7月は日本核酸医薬学会第3回年会内でのシンポジウム内にて開催した）。

（独）医薬品医療機器総合機構の専門委員として、体外診断薬の承認申請に関わる専門協議への協力を行うとともに、医療機器承認基準等審議委員会の委員として、審議に協力した。

研究業績

1. 遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究

1) 核酸・遺伝子を用いた医薬品、ナノテクノロジーを応用したDDS製剤等の品質及び安全性評価に関する研究：AAVベクターの定量法を検討し、ドロップレットデジタルPCR（ddPCR）法はゲノムの二次構造や標的配列に関わらず、ほぼ一定の値が得られることを明らかにした。また、qPCRでは測定できない活性のあるAAVベクターを定量可能な二次元ddPCR法を開発した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

2) 遺伝子治療におけるカルタヘナ法の第一種使用規程の考え方に関する研究：昨年度確立したアデノウイルスベクターの高感度定量検出系及び感染性の高感度測定系を用いて、ウイルスベクターの排出シグナルと感染性の関係を検討し、qPCRシグナルは必ずしも感染性と相関しない場合があることを確認した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

3) ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究：昨年度樹立した特異性の低いガイドRNAを用いたiPS細胞及び293T細胞のゲノム編集株のNGS解析により、これら細胞株ではオフターゲット変異が高頻度で確認され、ガイドRNAの特異性の重要性が示された。また、非クローン化細胞のオフターゲット評価系として、Digenome-seq、SITE-seqの条件検討を実施した（医療研究開発推進事業費補助金

(国研)日本医療研究開発機構)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。

- 4) ゲノム編集技術を取り入れた遺伝子治療臨床研究における品質、安全性等に関する研究：「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の改正に関する検討として、指針にゲノム編集技術を取り入れるためのゲノム編集の定義とその範囲を定めた。また、遺伝子治療等臨床研究計画書の記載事項や品質及び安全性に関する評価項目について、ゲノム編集技術を考慮した改正案を作成した(厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働省))。
- 5) 血液製剤のウイルス安全性向上に関する研究：パルボウイルスB19の感染性の迅速検出のため、インターフェロンベータをノックアウトした複数の細胞株を樹立し、ウイルス感染により増殖能の低下を示すクローンを見出した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 6) 日本薬局方試験法に関する研究：マイコプラズマ否定試験NAT法の日局17改正後の対応として、NBRCから新たに分譲が開始された*Mycoplasma arginini* NBRC 111899を日局に収載するための共同研究に協力した(一般試験研究費)。

2. 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) 毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム構築-デュアル修飾型人工核酸の創製・探索・評価-に関する研究として、Gapmer型アンチセンスによる肝毒性を軽減できる塩基誘導体(C, G, T)および塩基誘導体を同定した。また、肝毒性を低減の要因となる候補分子の同定に向けた検討を行った(委託研究開発費 日本医療研究開発機構)／革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業)。
- 2) オリゴ核酸の細胞内動態に関する研究として、オリゴ核酸の細胞内動態を規定する候補分子の選定(RNAiスクリーニング)を実施して選定した候補遺伝子について、遺伝子破壊細胞株の作製を進めた(一般試験研究費)。
- 3) アンチセンス医薬品の相補配列依存的オフターゲット効果に関する研究として、実際に開発品で用いられている糖部修飾型核酸を搭載したアンチセンスを用いてオフターゲット効果を評価し、異なる糖部修飾型核酸を用いた際のオフターゲット効果に及ぼす影響を整理した(一般試験研究費)。
- 4) 核酸医薬品による肝毒性評価手法の構築に向けた基盤研究として、マウスを用いたマイクロアレイ解析により、予備的結果ではあるもののGapmer型アンチセ

ンスにより肝毒性を誘導する責任分子の候補を数種類同定した(科学研究費補助金(文部科学省))。

- 5) 核酸・遺伝子を用いた医薬品、ナノテクノロジーを応用したDDS製剤等の品質及び安全性評価に関する研究として、意図的に不純物(N-1塩基長のオリゴ核酸)を目的物質に一定濃度ずつ添加したスパイク実験を行い、不純物が活性を示す混入限度値の設定に資する基盤データを取得した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 6) 分子標的薬のオフターゲット作用の評価法開発と標準化に関する研究として、1) Gapmer型アンチセンスをPXBマウスに投与する際の投与条件の設定を完了した。2) TLR9非依存的経路を介したアンチセンスによる自然免疫活性化の評価指標の候補となるサイトカインを同定した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／創薬基盤推進研究事業)。
- 7) 核酸薬の安全性確保のための評価技術開発に関する研究として、細胞と個体で認められるオフターゲット効果を比較することで、①どこまでの不適合性を持つ遺伝子をオフターゲット候補遺伝子と考えればよいか②発現変動が認められた「相補性のない遺伝子」は評価対象にすべきかを判断できることを明らかとした(受託研究／創薬基盤推進研究事業)。

3. 分子標的薬の安全性評価と創薬への応用に関する研究

- 1) プロテインノックダウン法の開発と創薬に関する研究では、新規標的として、慢性骨髄性白血病の原因となるBCR-ABLに対するSNIPER化合物をデザイン・合成し、BCR-ABLを効果的に分解するSNIPERを2種類開発した(一般試験研究費)。
- 2) タンパク質相互作用に基づくペプチドリガンドの設計とプロテインノックダウンへの応用に関する研究では、転写因子Notch/CSL複合体に結合する転写共役因子MAMLの結合構造由来のヘリカルペプチドをリガンドとしてSNIPERをデザイン・合成し、このSNIPERにNotch1タンパク質をプロテアソーム依存的に分解する活性があることを明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 3) プロテインノックダウン法の特性を活かした新しいがん分子標的薬の開発に関する基礎的研究ではBRD4に対するSNIPERが効果的な抗がん活性を示すがん種を探索し、SNIPER(BRD4)がある種のメラノーマに対して選択的な抗がん活性を示すことを明らかにした(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療

研究開発機構) / 次世代がん医療創生研究事業)。

- 4) 次世代分子標的薬 (低分子薬) の安全性確保のための、オフターゲット作用評価法の開発に関する研究では、標的タンパク質のユビキチン化の原理を応用したオフターゲット評価系に関してその信頼性を評価し、ユビキチン化タンパク質を効率良く検出できる系であることを確認した (医療研究開発推進事業費補助金 (国研) 日本医療研究開発機構) / 創薬基盤推進研究事業)。

4. 診断用医薬品の品質・有効性に関する研究

- 1) 次世代シーケンサーを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究として、海外の次世代シーケンサー (NGS) による遺伝学的検査に関するガイドライン及びNGSを用いた診断薬の承認事例に関して調査を行った。FDAにおける癌パネル遺伝子検査の評価文書を精査し、分析学的妥当性評価に関する要件をまとめた。また、NGSによる遺伝子配列解析におけるエラー発生の要因を検討し、分析学的妥当性評価のために検討すべき項目を抽出した (医療研究開発推進事業費補助金 ((国研) 日本医療研究開発機構) / 医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 2) トランスレトーム解析による分子標的薬の効果予測因子の探索的研究では、ゲノム編集技術を用いて作製した肺がんのドライバー変異 (EGFR変異) 導入細胞を用い、リボソームプロファイリングを行った。その結果、ドライバー変異を導入した細胞で特異的に発現上昇する遺伝子群を同定した。これらの中には分泌タンパクをコードする遺伝子も多数あり、肺がんのバイオマーカーとして利用が期待できる (科学研究費補助金 (文部科学省))。
- 3) 次世代低分子薬のプロテオミクスを用いた網羅的オフターゲット解析として、分子標的薬のオフターゲット作用による副作用事例に関して調査した。今年度はモデル実験として、標的タンパク質のユビキチン化の原理を応用した分子標的薬に関して、オフターゲット効果を評価するために、LC/MS/MSを用いたユビキチン化タンパク質の網羅的検出法の確立を行ない、検出されたペプチド同定のためのデータベース検索条件の最適化を行った (医療研究開発推進事業費補助金 ((国研) 日本医療研究開発機構) / 創薬基盤推進研究事業)。
- 4) 都市河川・湖沼への抗生物質拡散と環境微生物生態系への影響を評価する研究においては、各種水試料中から単離した抗生物質耐性菌に関して、16SrRNAシーケンス解析等により菌の種類を特定した。また、NGSを用いたショットガン解析により、水環境中

に存在する薬剤耐性遺伝子の検出を行なうとともに、ナノポア型次世代シーケンサー (MINION) のメタゲノム解析への応用の可能性を検討した (科学研究費補助金 (文部科学省))。

5. 細胞死阻害タンパク質及び細胞機能制御に関する研究

- 1) Apollonをロックダウンすると、TRIM21やMcl-1の発現が上昇すること、Mcl-1のE3リガーゼであるParkinと結合することを明らかにした (一般試験研究費)。
- 2) 細胞膜受容体タンパク質のCRABP2融合タンパク質を発現させる実験系を構築し、SNIPER (CRABP) 処理によってこの融合タンパク質の内在化が誘導されることを明らかにした (科学研究費補助金 (文部科学省))。

6. 腸管出血性大腸菌の毒性物質に関する研究

- 1) 志賀毒素感受性のTHP1細胞から独自に単離した志賀毒素耐性重細胞株の耐性化獲得機構を解析し、この耐性重株では細胞膜表面上で志賀毒素の受容体として機能するとされているCD77の発現が極めて少なくなっていることを明らかにした (科学研究費補助金 (文部科学省))。

7. タンパク質の安定化機構の解明と創薬への応用に関する研究

- 1) がん特異的融合タンパク質の安定化機構を標的とした新規抗がん剤の開発に関する研究では、BCR-ABLのタンパク質安定化機構に関与する因子の阻害剤を探索し、候補化合物を複数見出した。また他のがん特異的融合タンパク質についても同様の安定化機構を持つものが存在することを明らかにした (医療研究開発推進事業費補助金 (国研) 日本医療研究開発機構 / 次世代がん医療創生研究事業)。

医療機器部

部長 薮 島 由 二

概要

生体と接触する医療機器の薬事申請には、非臨床試験として生物学的安全性試験の実施が求められる。現在改訂作業が進められているISO 10993-1 (医療機器の生物学的安全性試験の基本的考え方) では、評価に要求される試験パッケージが大幅に見直されている。ま

た、10993-1の引用規格である10993-17（曝露量評価）や10993-18（化学的特性）等も改訂作業が進められており、毒性学的懸念の閾値（TTC）を考慮した化学分析を併用して生物学的安全性を評価する手法が国際標準となりつつある。10993シリーズは医療機器規制と密接に関連する規格の一つであり、国内で適切に運用するための環境を早期に整備する必要があることから、ISO/TC 194国内委員会の中に国内ガイダンス改訂準備特別作業班を設立し、10993シリーズの改訂動向、日本としての要求事項、並びに国内ガイダンスの改訂方針等に関する情報を産官学関係者全員で共有している。

医療機器促進法に基づく基本計画に掲げられた重点5分野（実用化を見据えた医療機器開発の総合的支援、医療機器開発関係者の相互協力の推進、レギュラトリーサイエンスの普及・拡充や適正使用に係る情報提供、医療機器の輸出等の促進と国際協力及び展開、医療ビッグデータを活用するクリニカル・イノベーション・ネットワークの構築）に関する国家戦略は関係府省の連携のもと、着実に進められている。また、オール厚労省によるベンチャー支援策のほか、産官学連携による実用的な評価法の開発と国際標準獲得推進に係る施策も推進されている。

これらの国際情勢や国家戦略等を踏まえて、平成29年度も引き続き、産官学連携のもとに医療機器・医用材料の安全性規格及び新規試験法の開発と標準化、医療機器開発支援ネットワークを介した情報提供、国際標準化支援活動、並びに安全性評価研究から展開した医療機器・医用材料の試験的製造等に関する研究業務を推進した。中でも、化学分析を併用した生物学的安全性評価については、非臨床試験結果の更なる有効活用を目指して、ハザード解析の概念の再構築、並びにハザード解析及びリスク評価に必要な分析パッケージの戦略的開発に関する検討を開始した。また、我々が開発した刺激性試験用陽性対照材料は刺激性試験に関する国際規格であるISO 10993-23に収載することが決定され、その性能を検証した論文は米国毒性学会（2018年3月）において最優秀論文賞（SOT Medical Device and Combination Products Specialty Section Best Published Paper Award）に選定された。

人事面では、若手育成型5年任期付き職員の野村祐介氏が任期満了をもって退職した（平成30年4月1日付けで第一室長として新規採用された）。

海外出張は以下のとおりであった。平成29年9月にブラチスラヴァ（スロバキア）で開催されたEuroTox2017に宮島が参加し、ナノ材料の二次粒子径と細胞毒性及び免疫応答に関する研究成果を発表した。平成29年10月にソウル（韓国）で開催されたISO/TC 194総会に中岡、

加藤が出席し、医療機器の生物学的評価手法に関する国際標準化文書策定に参画した。迫田は、第8回超高分子量ポリエチレン会議（平成29年10月、トリノ、イタリア）及び米国整形外科学会（平成30年3月、ニューオリンズ、米国）に参加し、人工関節用材料の耐久性評価等に関する研究発表を行った。植松は、平成30年1月にロンドン（イギリス）で開催された「Joint UK-Japan symposium on medical imaging and artificial intelligence」に参加し、腹部大動脈人工血管置換術を対象としたナビゲーションシステムに関する研究成果を発表した。

平成29年9月29日に「発展する人工知能（AI）」をテーマとした第15回医療機器フォーラムを開催した。AIを利用した画像診断支援装置等の医療機器は様々な技術革新により急速に進化している分野であり、当該フォーラムでは、AI技術の医療応用の最新動向、実用化支援、並びに医療機器規制の考え方等を産官学の関係者全員で共有した。

業務成績

1. 医療機器及び細胞組織医療機器関係国際調和・国内基準等作成事業

ISO/TC 106（歯科材料）国内委員会、ISO/TC 150（外科用インプラント）国内委員会、ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）国内委員会、ISO/TC 210（医療機器の品質管理と関連する一般事項）国内委員会、ISO/TC 261（積層造形）国内委員会、IEC/TC 62（医用電気機器）国内委員会及び関連SC国内委員会等に参加し、国内における医療機器の標準化作業に関する業務を行った。なお、ISO/TC 150国内委員会では、日本が幹事国を務めるISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）の運営及び業務も行った。また、工業団体が作成した3件のJIS原案（制定1、改正2）、8件の医療機器承認基準原案（改訂）及び34件の医療機器認証基準原案（改正）について国際規格との整合性評価を行った。（医薬品審査等業務庁費）

研究業績

I. 医用材料等の生体適合性評価に関する研究

I-1 プラスチック製医療機器の化学物質影響評価法の開発：医用材料の生体適合性を評価する一次スクリーニング法として広く利用できる可能性を有する細胞毒性／炎症誘導能ハイスループット試験法の性能を検証した。（一般試験研究費）

I-2 代替可塑剤の特性評価に関する研究：DOTH/DINCH及びDOTH/DL9TH配合PVCシートを利用したSAGM血液バッグの血液保存能を評価するフィージビリティ臨床試験を実施した。（一般試験研究費）

I-3 種々の表面特性を制御可能なモデル医用材料の調製に関する研究：双性イオン構造表面における蛋白質動的吸着挙動を新規手法で検討したが、従来方法と同等の結果を得たことから、表面における蛋白質吸着挙動は高分子主鎖の運動性により増強される可能性が示唆された。（一般試験研究費）

I-4 ドナー細胞の免疫反応に着目した安全性評価に関する研究：多指症軟骨組織由来細胞のリンパ球細胞増殖抑制効果と相関のあるバイオマーカー候補の探索をプロテオミクス解析等により実施した。（医療研究開発推進事業費補助金）

II. 革新的医療機器で用いられる医療材料の生体への安全性等の評価方法等に関する研究

II-1 材料表面吸着蛋白質を指標とした血栓性評価法の開発に関する研究：空気非接触／拍動循環閉鎖系血液回路を利用して血栓性評価マーカーの有用性を検証した。また、国内ラウンドロビンテストを実施して評価マーカーの再現性・頑健性を検証したと共に、国内ガイダンスの改訂作業に着手した。（医療研究開発推進事業費補助金）

II-2 水和状態を予測する分子動学的シミュレーション解析法の確立に関する研究：中間水を含む材料としてPMEAの他、PMC3Aをあげ、これまでに検討した評価法により中間水の存在可能性を示しうるかシミュレーションを施行した。他の材料との比較において明らかな差を見出すことが難しかったことから、今後材料の実測値との相関を示しながら、シミュレーション法を改良することが期待される。（医療研究開発推進事業費補助金）

II-3 蛍光顕微鏡を利用した新規血小板吸着評価法の開発に関する研究：血小板表面マーカーであるCD41に対する抗体（abcam社：63983）と血小板活性化表面マーカーであるCD63に対する抗体（MX-49.129.5）の至適染色条件を決定した。さらに蛍光顕微鏡BZ-X710での撮像の手順を含めた諸条件及びハイブリッドセルカウントソフト解析による画像データからの各数値情報（血小板の数、面積、蛍光輝度）の抽出条件を絞り込んだ。これらの情報を統合評価することで、血小板の活性化度を客観的に評価できることが示唆された。（医療研究開発推進事業費補助金）

II-4 医療材料の血栓性評価マーカーの検証に関する研究：PMEA、PMPCを含む血液適合性の異なる10種類の高分子材料をそれぞれ内面コーティングした拍動循環閉鎖系血液回路を用いて、血適合性試験を実施した結果、開放実験系で選定したマーカーが利用できることが示唆された。また、国内ラウンドロビンテストを実

施して検証を行い、国内ガイダンスの改訂作業に着手した。（医療研究開発推進事業費補助金）

III. ナノマテリアルのリスク評価に関する研究

III-1 新規in vitro評価系とマーカーの開発によるナノマテリアルのリスク評価及びリスク低減化に関する研究：再構築ヒト皮膚モデルLabCyteを用いた評価系により、2種類のZnOナノマテリアル及び二次粒子径が異なる3種類のNiOナノマテリアルの細胞毒性について検討した結果、陽性対照では毒性が観察されたが、ナノマテリアルでは最高濃度の暴露においても毒性が観察されず、ナノマテリアルに対する皮膚バリアが示唆された。（厚生労働科学研究費補助金）

IV. 医療機器の適正使用に関する研究

IV-1 医療機器QMSの現状及び監査手法に関する研究：ISO 13485改定版の内容及びその適合に向けた企業の現状を調査し、現在の問題点を整理した。また、副主任として薬事衛生管理研修の運営に携わった。（一般試験研究費）

V. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

V-1 ホウ素中性子捕捉療法用小型加速器の評価指標に関する研究：陽子線及び重粒子線療法に次ぐ、新規選択的がん治療法として期待されているホウ素中性子捕捉療法のために使用する小型加速器に関する評価指標案の作成に向けた各種調査・討議を行った。（医薬品審査等業務費）

V-2 人工知能を利用した医療機器の評価指標に関する研究：人工知能を利用した画像診断機器を対象として関連分野の有識者からなるWGを立ち上げ、調査及び討議を行い当該機器の承認審査時における留意点を取りまとめた評価指標案を作成した。（医薬品審査等業務費）

V-3 血流シミュレーションソフトウェアの評価指標に関する研究：昨年度に引き続き、血流シミュレーションソフトウェアに関して、専門家で構成されたWGによる調査及び討議を行い、安全性と性能を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案を作成すると共に、活動内容を報告書に取りまとめた。（医薬品審査等業務費）

VI. 医療機器の規格・基準等原案作成及び国際標準化に関する研究

VI-1 JIS規格及び適合性認証基準等原案作成に関する研究：平成29年度JIS規格及び適合性認証基準等原

案作成事業を実施したと共に、各種JIS原案作成委員会及び医療機器承認基準等原案検討委員会に参画することにより、総計45件の規格を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

VI-2 医用材料規格の新規提案に向けた検証実験に関する研究：刺激性試験用陽性対照材料(Genapol X-080含有PVCペレット)の国内ガイダンス記載及び国際標準化(ISO 10993-23)を推進した。また、ヒト三次元培養皮膚モデルの新規炎症マーカーを探索した。(医療研究開発推進事業費補助金)

VI-3 国際標準化を支援する体制構築に関する研究：再生医療等製品、医療機器ソフトウェア、医療機器評価法分野、積層造形分野の国際標準化現状調査を行い、収集した情報をインターネット上に公開、更新した。また、アジア連携構築を試行するためのワークショップをTC 150名古屋総会と並行して開催した。(医療研究開発推進事業費補助金)

VI-4 ソフトコンタクトレンズの新規安全性評価法の開発に関する研究：カラーコンタクトレンズの細胞毒性を評価する新規試験系(ゲル重層法)の性能をGenapol X-080含有PVCシート、ZDBC含有レンズ及びアゾ系顔料塗布シートを利用して評価した。(一般試験研究費)

Ⅶ. 新規機能性医用材料の創製に関する研究

Ⅶ-1 骨再生を促進する新規医用材料開発に関する研究：意図した機能を発揮することが判明したBMP2捕捉型RNAアプタマー含有材料を用いたラット背部皮下及び頭蓋埋植試験により、当該材料の有効性及び安全性評価を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅶ-2 新規創傷被覆材の開発に関する研究：生理活性を保持した状態でVEGF-Aを捕捉可能なRNAアプタマーの最適化に成功すると共に、同アプタマーを固定化した材料がVEGF-Aを捕捉可能なことが確認できた。(文部科学省科学研究費補助金)

Ⅶ-3 組織再生を促す医用材料の評価に関する研究：bFGF捕捉型RNAアプタマーがaFGF等は捕捉せず、bFGFに高特異的であることが判明した。また、同アプタマー固定化材料を用いたラット背部皮下埋植試験により、有効性及び安全性評価を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅷ. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

Ⅷ-1 医用材料の生体内劣化に対する臨床的対策の構築：抜去インプラントと関節液を対象とし、含まれる脂質の量を測定した。その結果、インプラントの酸化

劣化との関連性が疑われているスクアレンはほとんど含まれないことがわかった。ブロック片を用いた微小硬度計による抜去インプラントの力学特性評価を行った。インプラントへの脂質浸入に対する親水性表面処理の影響を評価した。(文部科学省科学研究費補助金)

Ⅷ-2 股関節インプラント・手術支援ガイドの生物学的安全性評価：セミカスタムメイドインプラント作製に使用するチタン合金粉末の細胞毒性試験を実施し、10 mg/mLの高濃度でも毒性が見られないことを確認した。術中に手術支援ガイドから粉体の発生する可能性について検討し、試作した粉体の粒度分布測定を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅸ. 医療機器の材質における薬剤との相互作用に関する研究

Ⅸ-1 プラスチック製医療機器の化学的及び物理化学的特性に及ぼす薬剤の影響評価：種々の疑似溶媒と一般プラスチックとの相互作用を曲げ浸漬試験により評価し、不具合を発生する可能性のある組み合わせを網羅的に検索した。また、相互作用に基づく毒性発現の有無を確認すると共に、実製品を利用した検証試験を開始した。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅹ. 医療機器の性能評価に関する研究

X-1 フローダイバーターの省資源非臨床評価システムの構築：臨床現場にてフローダイバーターを留置した際の形状の解析方法について基礎的な検討を実施した。三次元画像における血管形状の変化についての評価では、形状変化の度合いは小さいことが判明した。病態血管モデルの検討においては、その構造および材質について検討を実施した。(文部科学省科学研究費補助金)

X-2 血管塞栓物質によるカテーテルの抜去困難等の不具合原因の解明と対策の検討：NBCA等の血管塞栓物質使用時のカテーテル抜去困難例を再現可能な非臨床の評価系を構築し、抜去困難時の要因について解析を実施した。抜去困難の要因としては、カテーテル先端からの塞栓物質の逆流長さが大きく、血管径が細かい場合に接着力が大きいことが判明した(一般試験研究費)

Ⅺ. 革新的医療機器等の国際標準獲得推進に関する研究

Ⅺ-1 革新的医療機器等の国際標準獲得推進に関する研究：革新的事業において早稲田大学と連携して作成した各種ガイドラインの国際標準化活動を行った。また、血栓回収デバイス及び静脈ステントに関する新規性能試験法の開発を開始した。(医薬品等審査迅速化

事業費)

Ⅶ. 手術リスクを低減するための支援システムに関する研究

Ⅶ-1 AI技術を用いた手術支援システムの基盤を確立するための研究：SCOT評価科学WGとして、アカデミアから構成される検討委員会及び関連企業から成る原案作成委員会をそれぞれ正式に設立した。第1回原案作成委員会では、SCOTに組み込まれる各要素中、新たな医療機器に該当すると考え得る対象機器／システムについて議論を行った。（厚生労働科学研究費補助金）

Ⅷ. 医師の暗黙知を可視化する研究

Ⅷ-1 脳血管内手術時の医師の手技及び視線情報をデータベース化するための研究：脳血管内手術時の医師の暗黙知として、手術手技に係る動画及び医師の視線情報の動画を収取してデータベース化を実施するためのハードウェア及びソフトウェアの検討を実施した。また、取得する画像情報を基に、脳血管内治療時における各種デバイスのマーカの動きを認識することによる警報システムの検討を実施した。（医療研究開発推進事業費補助金）

生活衛生化学部

部 長 五十嵐 良 明

概 要

生活衛生化学部は、室内空気の化学物質汚染に係る調査・研究、化粧品・医薬部外品の品質・安全性確保と基準策定に関する研究、上水・水道用薬品等の基準策定に関する研究と水質汚染の原因究明、家庭用品中の有害物質の分析と基準策定に関する研究ならびに生活環境化学物質による曝露評価に関する調査・研究を行っている。

室内空気関連では、第21回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（平成29年4月19日）において、我が部が継続的に実施している室内空気汚染化学物質全国実態調査の結果をもとに、2-エチル-1-ヘキサノール、テキサノール、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート（TXIB）について室内濃度指針値案が、キシレン、エチルベンゼン、フタル酸ジ-*n*-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシルについて室内濃度指針値の改定案が示された。室内濃度指針値の新規提案には全国の室内空気汚染化学物質の曝露実態のデータが重要であり、本調査には全国26機関の地方衛生研究所に継続

的に多大な協力を頂いている。

化粧品・医薬部外品関連では、昨年度に続き医薬部外品原料規格の一部改正を行い、通知発出に協力した。また、医薬部外品原料規格の大改正に向けた作業を本格化させた。研究面では、引き続き、化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法の開発やタンパク質性成分の安全性確保に資する研究を行った。

水道水質関連では、水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法に、我が部が水業事業者と意見調整してとりまとめたいくつかの改正提案が採用された。昨年度に115農薬の一斉分析法等の水質管理目標設定項目の検査法の開発及び妥当性評価では、我が部が引き続き中心となって実施した。

家庭用品関連では、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（有害物質含有家庭用品規制法）」において規制当初から改正されていない物質について、平成29年度より厚生労働行政推進調査事業として基準と試験法の改正に向けた研究を開始した。家庭用品中の有害物質の健康被害状況について、厚生労働省担当局に情報提供した。また、皮膚科医より接触皮膚炎症例の原因究明依頼があり対応した。

人工芝グラウンドゴムチップに関しては、先行研究をもとに健康リスク評価に関する研究を継続した。

人事面では、平成30年1月1日より第四室主任研究官として田原麻衣子氏が採用された。西村哲治氏（帝京平成大学薬学部）、鹿庭正昭氏（日本医薬情報センター）、手島玲子氏（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、神野透人氏（名城大学薬学部）、香川聡子氏（横浜薬科大学）、及び伊佐間和郎氏（帝京平成大学薬学部）を引き続き客員研究員として受け入れた。また、中島晴信氏（元大阪府立公衆衛生研究所）を協力研究員として引き続き受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。小林憲弘第三室長は、第27回欧州環境毒性学会（平成29年5月、ベルギー・ブリュッセル）、第38回環境毒性化学会北米年会（平成29年11月、アメリカ・ミネアポリス）、リスク研究学会2017年会（平成29年12月、アメリカ・アーリントン）、第57回米国毒性学会年会（平成30年3月、アメリカ・サンアントニオ）に参加し、研究成果の発表を行った。

業務成績

1. 室内空気関係

1) 国内市場に流通する子ども用ラグマット等を対象として、超小形チャンバーを用いた放散試験を実施し、VOC放散量を定量的に評価した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

- 2) 全国28邸宅(居間)の室内空気を季節毎に年4回採取し、一般居住環境における室内空気汚染化学物質濃度の季節変動を解析した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)
- 3) 東京都内3カ所(霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園)の国設自動車排出ガス測定局において、二酸化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した。(環境省水・大気環境局自動車環境対策課)

2. 化粧品・医薬部外品関係

- 1) 医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、紫外線吸収剤ビスエチルヘキシルオキシフェノールメトキシフェニルトリアジンの配合表示記載及び配合制限量が守られているかどうか調査した。(厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課)
- 2) 医薬部外品原料の規格に関する調査：医薬部外品原料規格の一般試験法の改訂並びに各条改正について検討委員会の審議運営に協力し、3月の通知発出に貢献した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課)

3. 水道関係

- 1) LC/MSを用いた140農薬の一斉分析法および固相抽出-GC-MSを用いたプロチオホスオキシソンの分析法のバリデーションを実施し、試験結果を評価するとともに通知法原案を作成した。(厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部水道課)
- 2) 登録検査機関213機関、水道事業者176機関、公的研究機関50機関に対して、フッ素及びその化合物、ホルムアルデヒドの2項目について統一試料外部精度管理調査を実施し、水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。(厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部水道課)

4. 家庭用品関係

- 1) 有害物質含有家庭用品規制法における多環芳香族炭化水素類の規制に関して、欧州等で規制されている多環芳香族炭化水素類の一斉分析に向けたGC-MS条件を検討した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)
- 2) 欧州等で規制されている多環芳香族炭化水素類について、我が国の流通製品について予備調査を実施するとともに、それらの諸外国における分析法及び基準値の現状について調査した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)

- 3) 家庭用芳香、脱臭、消臭剤等に使用されている抗菌・防腐剤の種類や量等について文献調査を行うと共に、市販製品の噴霧粒子径分布を調査した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)
- 4) 化学物質安全対策部会、家庭用品安全対策調査会及び繊維製品中の特定芳香族アミン類に関する試験方法JIS L 1940改正原案作成委員会に協力した。

研究業績

1. 室内空気関係

- 1) 生活環境化学物質の分析化学的研究
 - (1) 室内濃度指針値見直しスキーム・曝露評価情報の収集に資する室内空気中化学物質測定方法の開発：2-エチル-1-ヘキサノールの固相吸着-加熱脱離-GC-MS法による測定について、3種の市販捕集管の適用性を評価した。グリコールエーテル類20種と環状シロキサン類4種を測定する固相吸着-溶媒抽出-GC/MS法の開発を行った。固相吸着-溶媒抽出-GC-MS法に用いる捕集管5種にVOCs 44物質を添加し、相対湿度を調整した清浄空気を通気したときの回収率を比較した。(厚生労働科学研究費補助金)
 - (2) 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究
 - (1) 人工芝グラウンド用ゴムチップの健康リスク評価に関する研究：人工芝グラウンド用ゴムチップの健康リスク評価における曝露評価に資するため、人工芝グラウンドにおける大気中VOCsの測定方法を開発し、予備調査を実施した。また、人工芝グラウンドから採取したゴムチップ中の金属類及びSVOCsの成分分析を行うと共に溶出試験について検討した。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)
 - (2) 簡便かつ迅速な食物アレルギー検知法の開発と外食・中食オンサイト分析への利用：抗原抗体反応を基盤とする食物アレルギー簡易定性検知法として、磁気ビーズ固相化抗体と複合抗原溶液を用いたマルチプレックス分析の適応性について検討した。(科学研究費補助金)
- 3) 生活環境化学物質の曝露評価に関する研究
 - (1) 生活環境関連化学物質の曝露評価に関する研究：室内環境中化学物質濃度の実態調査並びに家庭用品・建材からの放散状況を基に曝露評価データを集積した。(一般試験研究費)

2. 化粧品・医薬部外品関係

- 1) 化粧品・医薬部外品の試験法に関する研究
 - (1) 化粧品成分の分析法に関する調査：紫外線吸収剤トリスピフェニルトリアジンを他の紫外線吸収剤と

分離定量するHPLCを用いた多成分一斉分析法を検討し、検討した検査法の妥当性評価試験の結果より、妥当性が確認された。（医薬品審査等業務庁費）

(2) 医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究：酸加水分解コムギに対するキメラIgE抗体を作製し、加水分解コムギ製品の抗原性を評価した。乳及び卵由来成分のSDS-PAGE、サイズ排除クロマトグラフィー及びLC-MS/MSを用いた加水分解タンパク質の分子プロファイル解析を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

(3) 化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法開発と原料規格の設定に関する研究：シャンプー等に含まれるジエタノールアミンの分析法について複数機関でバリデーションを行った。水銀の加熱気化測定法を化粧品分析用に改良した。ICP-MSによる微量重金属分析法における前処理法の妥当性を、複数種類のマトリックスを用いて確認した。経口摂取する可能性がある化粧品について、金属類の含有実態調査を行った。日本薬局方記載のクラス2の溶媒についてGC-MSによる定性分析を行った。法定色素に含まれる不純物としての特定芳香族アミン類の分析法を開発し、それらが不純物として含有されることが想定される色素について実態調査を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

2) 化粧品・医薬部外品の安全性評価に関する研究

(1) 過酸化脂質の生成機序、疾病への関与機構および食品成分による抑制効果の解明に関する研究：過酸化に伴う細胞障害を抑制すると思われる成分について、血管内皮細胞を用い、グルタチオン合成阻害剤であるブチオニンスルフォキシミン共存下過酸化脂質による細胞毒性に対する防御効果を指標として活性評価を行った結果、ビタミンEに高い防御効果を見出した。（科学研究費補助金）

(2) 美白成分の安全性評価法の策定に関する研究：ロドデノール等の4置換フェノールや類似フェノールのヒトチロシナーゼとの反応性を検討した。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

(3) 医薬品等の原材料や製造工程に使用されるアレルギー物質を含む食品成分の情報提供の在り方に関する研究：医薬品等に含まれる食物アレルギー原因物質に関する諸外国の規制状況及び症例について調査した。化粧品・医薬部外品成分の成分表示、注意喚起表示、製品表示以外の情報提供及び食物アレルギーの原因となりうる成分について現状を調査した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業

費補助金）

3. 水道関係

1) 水道水の安全性評価に関する研究

(1) 環境水中農薬の動態予測シミュレーションとモニタリングに関する研究：環境水中における化学物質の動態シミュレーションモデルを改良し、モデルパラメータを見直すとともにパラメータの感度解析を行った。改良したモデルを用いて河川における各農薬の残存率を算出したところ、水道統計における検出実態と概ね一致したことから、モデルの有用性が示された。（厚生労働科学研究費補助金）

(2) 水道水質の評価及び管理に関する総合研究：GC-MSスクリーニング分析法を用いて水道原水および水道水中の農薬の実態調査を行ったところ、水道原水においてこれまで検査されていなかった農薬が複数検出された。（厚生労働科学研究費補助金）

(3) 水環境中汚染物質の常時監視・記録のための時間加重平均型サンプリング法の確立と適用：実験室内でのパッシブサンプラーを用いたキャリブレーション試験を実施し、適切なサンプラーの浸漬日数とサンプリングレートの算出を行った。また、実環境（河川）でのパッシブサンプラーを用いたサンプリング等を実施し、実験室内の結果との比較を行った。（科学研究費補助金）

(4) 構造活性相関手法に基づいたヒト用医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究：LC-MS/MSによる医薬品の一斉分析法の妥当性評価を行い、高い精度が得られた55医薬品を対象に全国の河川70地点においてモニタリング調査を実施し、対象医薬品の存在実態を明らかにした。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

4. 家庭用品関係

1) 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究

(1) 家庭用品に使用される化学物質の分析法に関する研究：欧州等で規制されている8種類の多環芳香族炭化水素類のGC-MS条件について、複数のカラムやオープン昇温条件などを検討した。（家庭用品等試験検査費）

(2) 家庭用品規制法における試験法に関する研究：家庭用品規制法において規制されている家庭用エアゾル製品中の3種類の溶剤（メタノール、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン）の試験法改正に向けて、ヘッドスペースGC-MSによる分析条件を検討した。（厚生労働行政推進調査事業費）

2) 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究

- (1) 家庭用品に使用される化学物質による健康被害の防止に関する研究：欧州等で規制されている多環芳香族炭化水素類について、我が国の流通製品について予備調査を実施し、一部の家庭用品からそれらが検出されることを確認した。（家庭用品等試験検査費）
- (2) 芳香、脱臭、消臭剤等に使用される抗菌・防腐剤に関する研究：家庭用芳香、脱臭、消臭剤等に使用される抗菌・防腐剤について、その種類等について特許情報や文献情報を調査し、第四級アンモニウム塩やイソチアゾリノン系防腐剤が主に使用されている可能性があることを明らかにした。市販製品について、噴霧粒子径分布を測定し、一部製品では10 μm 以下の微粒子が一定量存在することを明らかにした。
- (3) 接触皮膚炎の要因物質の探索：前年度より継続して留置針外套に関する原因物質の探索に協力した。手術用手袋によると考えられる接触皮膚炎について、病院より原因物質の探索依頼があり、GC-MS及びLC-MS/MS等を用いて当該製品を分析し、得られた情報を医師に提供した。（一般試験研究費）
- (4) 気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究：DPPRAを用いて、室内空気からの検出が報告されている化合物や香料化合物を中心に、33化合物についてDPPRAによる感作性試験を実施し、14化合物を陽性と判定するとともに、それらについてLys-peptideへの結合性に違いが認められることを明らかにした。（厚生労働科学研究費補助金）
- (5) 家庭用品規制法における基準に関する研究：家庭用品規制法で規制されている溶剤3種類について、ハザード及び曝露に関する情報を収集し、基準値について検討した。諸外国で規制されている有害物質について、その違反率等を調査した。（厚生労働行政推進調査事業費）

5. ナノマテリアル関係

- 1) ナノマテリアルの健康影響評価手法に関する研究
 - (1) ナノマテリアル曝露による慢性及び遅発毒性評価手法の開発に関する研究：多層カーボンナノチューブの分散状態を変えた投与液を気管内投与した母動物の肺組織の病理検査やサイトカイン測定等を行い、胎児への影響の差異が母動物の肺の炎症反応性と相関していることを明らかにした。（厚生労働科学研究費補助金）
 - (2) 新規in vitro評価系とマーカーの開発によるナノマテリアルのリスク評価及びリスク低減化に関する

研究：一次粒子径が異なり、二次粒子径が同程度の酸化ニッケルナノ粒子懸濁液を調製し、懸濁液中のニッケルイオン濃度の測定を行い、それらのA549細胞に対する細胞毒性への影響について検討した。（厚生労働科学研究費補助金）

食 品 部

部 長 穂 山 浩

概 要

食品部では食品中の残留物質、有害物質等の試験検査及びその信頼性確保、及びそれらの摂取量推定に係わる研究、並びに生化学的試験研究を通して、食品の品質、安全性に関する研究を行っている。第一室では、食品中の残留農薬、動物用医薬品、飼料添加物の分析法に関する調査研究、第二室では、放射線照射食品の検知法開発、食品中の放射性物質調査及び食品中のダイオキシン類等の難分解性有害物質に関する調査研究、第三室は、食品中の天然有害物及び異物に関する研究、第四室は、食品中の重金属・有害元素に関する研究及び食品中の有害物質の摂取量の推定に必要な研究を行っている。研究の実施には、全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関から多大な協力を頂いている。平成23年度からは福島第一原発事故による食品の放射性物質汚染に対応する業務を開始し、平成29年度にも継続して実施した。

人事面では、平成29年10月1日に第四室の増室が認められ、第三室の渡邊敬浩室長及び片岡洋平主任研究官が第四室に配置換えとなり、空席となった第三室に平成30年1月1日付で田口貴章第三室長が採用された。平成30年4月1日付で第四室の渡邊敬浩室長が安全情報部の第一室長に異動した。平成29年9月30日付で非常勤職員の長尾なぎさ氏が、平成29年12月19日付で非常勤職員の林智子氏が退職した。平成29年6月1日付で非常勤職員として佐藤由紀子氏を、平成30年4月1日付で非常勤職員（研究補助員）として大倉知子氏、縄田裕美氏及び前田朋美氏を、非常勤職員（研究助手）として塩野弘二博士を、非常勤短時間職員として原朋子氏を採用した。平成30年5月1日付で非常勤職員（研究補助員）の林恭子氏が安全情報部に異動した。派遣職員の採用・退職は以下の通りである。平成29年8月31日付で小堀さとみ氏が、平成30年3月31日付で小池みひろ氏が退職した。平成30年4月1日付で成島純平氏及び柏原奈央氏を、平成30年5月1日付で近藤翠氏を採用した。

また昨年度に引き続き、松山大学薬学部の天倉吉章教授を客員研究員として、立命館大学薬学部の井之上浩一

准教授及び慶應義塾大学薬学部の植草義徳助教を協力研究員として受け入れた。平成30年4月1日付で、穂山は大阪大学大学院薬学研究科の招聘教授、東京農工大学工学部の客員教授として、鍋師裕美主任研究官は大阪大学大学院薬学研究科の招聘准教授として就任した。

海外出張としては、穂山は、The 2nd Food Allergen Management Symposium (FAMS2017) & the Second Asia Pacific Food Allergen Management Workshopで招待講演のためオーストラリア・シドニー（平成29年5月20日～25日）に、International Conference of Nutrition and Food Safetyにおいて招待講演のため台湾・台北（平成29年12月3日～5日）に出張した。穂山、堤智昭室長及び今村正隆研究員は、37th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2017)における研究発表のためカナダ・バンクーバーに出張した（平成29年8月20日～26日）。菊地博之主任研究官は、8th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (RAFA 2017)における研究発表のためチェコ・プラハに出張した（平成29年11月7日～10日）。渡邊敬浩室長は、第49回コーデックス残留農薬部会に出席するため中華人民共和国・北京（平成29年4月24日～29日）に、第38回コーデックス分析サンプリング法部会に出席するためハンガリー・ブタペスト（平成29年5月6日～14日）に、残留農薬データの評価を通じたアジア地域における最大残留基準値設定過程の整合に関するワークショップに出席するためタイ・バンコク（平成29年11月5日～11日）に、MRL勧告とリスク評価のための残留農薬データの評価におけるJMPR手順に関するFAO/AAFCワークショップに出席するためカナダ・オタワ（平成29年11月26日～12月3日）に出張した。

業務成績

- 食品中の残留農薬等公示試験法を審議する残留農薬等試験法開発事業評価会議において、1) 個別試験法（新規）：アピラマイシン試験法（畜産物）等23試験法（19品目）、2) 一斉試験法（新規）：LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜産物）及び3) 個別試験法（継続）：フルトラニル試験法（畜産物）等21試験法（29品目）について審議し、このうち26試験法については公示された。
- 平成29年度に告示された農薬関係のプロファム告示試験法等3試験法及び動物薬関係の酢酸メレンゲステロール告示試験法等3試験法の告示試験法案及び留意事項通知案を作成した。
- 平成29年度に通知された農薬関係のフルトラニル試験法等13試験法及び動物薬関係のアピラマイシン等7試験法の通知試験法案を作成した。
- 平成29年6月23日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性ストロンチウム及びプルトニウムの測定結果（平成28年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
- 平成29年6月23日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性セシウムから受ける放射線量の調査結果（平成28年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
- 平成29年8月25日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性ストロンチウム及びプルトニウムの測定結果（平成28年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
- 平成29年12月15日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性セシウムから受ける放射線量の調査結果（平成29年2・3月調査分）」文章作成に協力した。

研究業績

1. LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物：茶）の改良法の検討（食品等試験検査費）

LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物）の改良法の検討を、茶を対象に農薬等約80化合物を用いて行った。

2. 一斉試験法への適用検討（食品等試験検査費）

- LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）への適用性を、新たに基準値が設定された16農薬を対象に検討した。
- 新規LC/MS一斉試験法（畜産物）：国衛研法への適用性を、新たに基準値が設定された農薬等16化合物を対象に検討した。

3. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）

- 酢酸メレンゲステロール試験法（畜産物）の開発
昨年度開発した当該試験法について、不検出基準が適用される食品への適用拡大について検討した。
- クロルプロマジン試験法（畜産物）の開発
不検出基準が適用される動物用医薬品クロルプロマジンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- フロルフェニコール試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品フロルフェニコールについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。

4. 食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

- 農産物中のアシベンゾラル-S-メチル等7品目の個別試験法開発を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 畜産物中のジカンバ等7品目の個別試験法開発を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して

実施した。

5. 食品中の残留動物用医薬品試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) アルベンダゾール等5品目の個別試験法開発を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) GC/MS及びLC/MSによる農薬等の系統試験法（畜水産物）の妥当性評価試験〔①GC-MS/MS法（当該試験法別表1の化合物）、②LC-MS/MS法（当該試験法別表2の化合物）、③LC-MS/MS法（当該試験法別表3の化合物）〕（各10化合物）を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 3) 新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）〔国衛研法〕の妥当性評価試験結果（平成24～25年度）を解析して結果をまとめ、LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜水産物）として通知案を作成した。
- 4) ゲンチアナバイオレットの分析対象化合物に関する情報収集を行った。

6. 告示試験法の英訳（食品等試験検査費）

プロファム告示試験法（農産物・畜水産物）の英訳版を作成した。

7. 食品に含有される天然ホルモンに関する調査研究（食品等試験検査費）

食品一般の成分規格8の規定に係る物質であるプロゲステロンについて、牛の筋肉・脂肪・肝臓・乳、豚の筋肉・脂肪・肝臓及び鶏の筋肉・卵中の含有量を調査した。

8. 食品中残留農薬等の分析法に関する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 食品中の残留農薬分析法の開発方針等について、欧米等（OECD, Codex, EU, 米国, オーストラリア等）のガイドラインを調査し、分析法開発における考え方・方針等についてまとめた。
- 2) アミノグリコシド系抗生物質について、畜産食品からの効率的な抽出方法を検討した。
- 3) スクリーニング分析法の性能評価方法を確立し、性能基準を設定するため、海外のスクリーニング分析法に関するガイドラインを調査し、検討すべき性能評価項目を選択した。また、液体クロマトグラフ・高分解能質量分析計を用いて迅速・簡便なスクリーニング分析法を確立した。
- 4) 日本において、残留抗生物質のモニタリング検査法として用いられているバイオアッセイ法について、

LC-MS/MSを用いる機器分析法と比較し、バイオアッセイ法による検査の信頼性を評価した。

9. 食品中の放射性物質実態調査等（食品等試験検査費）

- 1) 福島第一原子力発電所周辺の17都県を産地とする流通段階の一般食品（計715試料）を買い上げ、放射性セシウム濃度を調査した。また、市販の乳児用食品（25試料）についても放射性セシウム濃度を調査した。
- 2) PCBs暫定的規制値への適合を判定するための試験法として、GC-MS/MSを用いた総PCBs分析法の性能評価データを拡充した。
- 3) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として、魚4種（80試料）におけるPCBs指標異性体濃度の総PCB濃度に対する割合を明らかにした。

10. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品等試験検査費）

- 1) 年2回作製した15地域のトータルダイエット（TD）試料（計420試料）を分析し、該当地域における放射性セシウムの年間預託実効線量を推定した。また、一部の地域については、放射性ストロンチウムの年間預託実効線量も推定した。
- 2) 放射性セシウム濃度が高かったTD試料について、放射性ストロンチウムとプルトニウム分析を実施した。
- 3) 年度内に2回、全国15地域のTD試料（420試料）を作製した。

11. 放射線照射された食品の検知法開発（食品等試験検査費）

クロレラを原料とする種々の健康食品（計16試料）について、熱ルミネッセンス法の適用性を確認するため、放射線照射の検知が可能となるような鉱物が採取可能か検討した。

12. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 全国8～10機関で調製したTD試料を分析し、ダイオキシン類及びPCBs摂取量の全国平均値を推定した。
- 2) GC-MS/MSを用いた魚介類中のダイオキシン類分析法を検討するため、GC-MS/MS測定条件を検討した。
- 3) 全国10地域で調製したTD試料（計140試料）を分析し、有害な重金属を含む17種の元素類の全国・全年齢層平均摂取量を推定した。
- 4) 塩素系難燃剤（計7化合物：デクロラン類）の摂取

量をTD試料の分析を通じて推定した。

13. 自動前処理装置を用いた食品中のPCBs分析法の開発に関する研究（（公）日本食品化学研究振興財団研究助成金）

自動前処理装置のPCBs分析への適用性を検討するため、PCBsを含有する魚介類試料を用いて自動前処理装置の性能を評価した。

14. 残留農薬等の毒性試験の概要作成（食品等試験検査費）

農薬オリザリンの米国企業による毒性試験の報告15報を翻訳し、概要としてまとめ報告した。

15. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業（消費者政策調査費）

流通していた機能性表示食品9商品中11種の機能関与成分の分析法を検討し、定量を行った。

16. コメ中の無機ヒ素濃度の実態調査（食品等試験検査費）

コメ（玄米および精米）に含まれる可能性のある無機ヒ素（亜ヒ酸ならびにヒ酸）および有機ヒ素化合物（メチルアルソン酸ならびにジメチルアルシン酸）を対象とする妥当性確認した分析法を用い、玄米（60製品）とその玄米をとう精して得られた精米（60製品）から調製した計120試料における無機ヒ素濃度の実態を調査した。

17. ミネラルウォーター類中の化学物質濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通するミネラルウォーター類製品（150製品）における水銀、鉄、カルシウム、マグネシウム、硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素、フッ素、亜硝酸態窒素、クロロ酢酸類（クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸）の濃度実態を調査した。

18. ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水のヒ素・鉛の分析法開発およびヒ素・鉛濃度の実態調査（食品等試験検査費）

ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水中のヒ素・鉛を対象とする定量分析法を開発し、性能評価結果を踏まえ妥当性を確認した。また、妥当性確認した分析法を用い、市場流通するミネラルウォーター類以外の清涼飲料水製品（150製品）におけるヒ素・鉛濃度の実態を調査した。

19. 食品に残留する農薬等の検査データの集計と解析（食品等試験検査費）

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課により収集された平成27年度および平成28年度に全国の自治体等で実施された検査の結果（総検査件数：約600万件）をデータとして集計、解析した。

20. 蓄水産食品の残留有害物質モニタリング検査のための検査計画策定と検査で採用するサンプリングのガイドライン検討（食品等試験検査費）

蓄水産食品に残留する各種有害物質をモニタリングするための検査および当該検査において採用すべきサンプリングプランと手順の策定のための指針となる文書を、Codex委員会やEU、米国が発行する関連文書の解析結果を踏まえ開発した。

21. 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（厚生労働行政推進調査事業費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

Codex委員会に設置されている分析・サンプリング法部会（CCMAS）ならびに残留農薬部会（CCPR）における議論を精査し、その背景にある科学的な原理・原則を踏まえ考察した。また、国際整合のために今後我が国が採るべき行動について、各部会における議論への貢献の仕方も含め提言した。

22. 食品に残留する農薬管理における方法論の国際整合に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

1) FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）のFAOパネルが農薬の最大残留基準値（MRL）案の導出に使用する原則と方法論をまとめた文書を詳細に解析し、我が国におけるMRLの導出に使用可能な手順を示す文書案を開発した。

2) Codex委員会における考え方を踏まえ、我が国のMRL設定の対象となる食品の分類案を検討した。

23. 食品衛生検査を実施する試験所における品質保証システムに関する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

食品衛生検査を実施する試験所による品質保証を含む取組を求めた文書であり、厚生労働省が示す業務管理要領の改訂を、同分野における国際的な要求水準を明らかにしたうえで整合させることを目的に検討した。

食品添加物部

部長 佐藤 恭子

概要

食品添加物部では、食品添加物（指定添加物、既存添加物、一般飲食物添加物、天然香料）及び食品用器具・容器包装等の品質と安全性を確保するために、食品添加物の規格基準の設定、食品中の食品添加物等分析法の開発、食品添加物の一日摂取量調査等に関する研究、既存添加物の成分の解明等及び食品用器具・容器包装、玩具、洗浄剤の規格基準の設定、試験法の開発、製品中の残存物質や溶出物の解明及びモニタリング等に関する研究を実施している。

平成29年度は、規格基準の設定に関与した、ステアリン酸マグネシウム、炭酸カルシウム等3品目の規格基準が改正された。さらに、編纂に大きく関与した「第9版食品添加物公定書」が平成30年2月1日に公表された。器具・容器包装関連では、平成29年7月10日に通知された食品用器具及び容器包装の製造等における安全性確保に関する指針（ガイドライン）の作成に貢献した。

人事面では、平成29年4月1日付けで西川真寿美氏が非常勤職員として、高林三千代氏が短時間非常勤職員として、5月1日付けで石綿肇氏及び山田隆氏が特任研究員（非常勤職員）として採用された。6月30日付けで非常勤職員鈴木一平氏が、8月31日付けで非常勤職員鐘熙寧氏及び古庄紀子氏が退職した。また、10月1日付けで古庄紀子氏が、11月1日付けで長尾なぎさ氏が短時間非常勤職員として採用された。昨年に引き続き、客員研究員として、河村葉子元部長及び山崎壮博士（実践女子大学教授）を、協力研究員として、伊藤裕才博士（共立女子大学准教授）、大槻崇博士（日本大学専任講師）及び張替直輝博士（日本大学准教授）を受け入れた。阿部裕主任研究官は、乳幼児用玩具および食品用器具・容器包装に含まれる化学物質の実態調査に関する研究において、平成29年度日本食品衛生学会奨励賞を受賞した。

海外出張としては、佐藤恭子部長は第50回コーデックス食品添加物部会に出席のため中国福建省廈門市に出張した（平成30年3月22日～31日）。多田敦子第一室長はFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第84回会議に出席のためイタリア・ローマに出張した（平成29年6月5日～17日）。

杉本直樹第二室長は、131st AOAC Annual Meeting（平成29年9月24日～27日、米国・アトランタ）において研究成果の発表を行うと共に、イリノイ大学シカゴ校（平成29年9月28日、米国・シカゴ）及び米国薬局方協

会（USP）（平成29年9月29日、米国・ロックビル）においてqNMRの国際標準化に関する意見交換のために出張した。

阿部裕主任研究官は第13回国際シンポジウムWorld Regulation of Food Packagingに出席のため、米国・ボルチモアに出張した（平成29年6月13日～18日）。

建部千絵主任研究官、阿部裕主任研究官、西崎雄三研究員は第254回アメリカ化学学会年会で研究成果を発表するため、米国・ワシントンDCに出張した（平成29年8月19日～26日）。

なお、阿部裕主任研究官は、器具・容器包装に含まれる化学物質のDART-MSを用いた迅速分析法に関する研究を行うため、米国（米国食品医薬品局の食品安全栄養応用センター）へ出張した（米国・カレッジパーク、平成30年1月23日～7月22日）。

業務成績

1. 食品添加物の規格基準の設定

- (1) 平成29年11月30日に「食品、添加物等の規格基準」の告示改正がされ、平成30年2月1日に「第9版食品添加物公定書」が公表された。「第9版食品添加物公定書」には、一般試験法や成分規格の見直し、既存添加物の規格設定、記載方法の改良等について検討された内容が反映され、前回の改正以降に設定された食品添加物規格が収載された。また、公表後において散見された誤植等について調査しそれをまとめた（食品等試験検査費）。
- (2) 「食品添加物公定書管理・検索システムの検討」を構築し試験運用を行った（食品等試験検査費）。
- (3) 第9版食品添加物公定書の英文化のため、英文校正を行うと共に作成した英文公定書英文版ファイルとして保存管理した（食品等試験検査費）。
- (4) 第9版食品添加物公定書の微生物限度試験法が円滑に運用されるように具体的な試験操作等を調査した（食品等試験検査費）。
- (5) 添加物等の指定に向けた調査研究として、指定要請された9品目及び成分規格の検討が必要とされた1品目について、規格基準に関わる試験等を実施し、規格基準原案及び試験法原案を策定した（食品等試験検査費）。
- (6) 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として、国内規格（局方、JIS規格等）との一般試験法の比較により見直しが必要と考えられた溶状試験法及び硫酸塩試験法に係る検討を行った。また、タルク原料中のアスベストの分析法に関する実証実験を行った（食品等試験検査費）。

2. 食品中の食品添加物分析法の開発

- (1) 食品中の食品添加物分析法設定に関する研究として計55項目の分析法案について、最新の科学的知見に基づいた見直しを行い、分析法原案の検討・開発・検証、及び分析法改正原案の作成・検証を行った（食品等試験検査費）。

3. 食品添加物の一日摂取量調査等に関する研究

- (1) 食品添加物一日摂取量調査として、地方衛生研究所6機関の協力により、成人の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による酸化防止剤、防かび剤、品質保持剤及び結着剤の一日摂取量調査を実施した（食品等試験検査費）。

4. 既存添加物の成分の解明等

- (1) 成分規格が未設定である既存添加物12品目の試験法案及び公定書既収載1品目の改正試験法案を作成し、第三者検証試験を行った（食品等試験検査費）。
- (2) 既存添加物3品目につき成分分析を行い、規格試験法作成のための基礎情報とした（食品等試験検査費）。
- (3) 第4次消除対象品目リストを作成し、流通・販売等の調査を開始した（食品等試験検査費）。

5. 食品用器具・容器包装の規格基準の設定

- (1) 合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理及び品質管理に関する調査として、米国及び国内の業界団体で合成樹脂製品への使用が認められている化学物質についての情報を収集した（食品等試験検査費）。

6. 食品用器具・容器包装、玩具の試験法の開発

- (1) 器具・容器包装およびおもちゃにおける金属類の試験法に関する研究として、規格試験法としての妥当性確認や改良法の開発等を行った（食品等試験検査費）。

7. 指定等手続きの相談業務

- (1) 食品添加物の指定要請及び使用基準の改正などに必要な要請資料に関して、食品添加物指定等相談センターにおいて、要請者からの事前相談に応じ、相談業務を行った（食品等試験検査費）。

研究業績

1. 食品添加物に関する研究

- (1) 生産統計を基にした摂取量調査
食品添加物製造・輸入業者を対象に、指定添加物

の平成28年度の生産量等について調査を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

- (2) 香料化合物及び天然香料物質の使用量調査
香料化合物及び天然香料物質について、食品香料製造会社を対象に行った国内使用量調査の集計、過去の使用量調査との比較考察及び追加調査を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

- (3) マーケットバスケット方式による香料の摂取量調査の検討

マーケットバスケット試料中に含まれるエーテル及びアルコール系香料を分析し、20歳以上の成人の喫食量データを基に、摂取量推計を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

- (4) 香料化合物規格の国際整合化に関わる調査研究
香料化合物規格につき、食糧農業機関／世界保健機関合同食品添加物専門家会議（JECFA）の香料規格との整合性を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

- (5) 食品添加物公定書一般試験法の改良に関する調査研究

JECFA規格や米国のFCC等との比較検討により国際整合の点から公定書の一般試験法に追加すべきと考えられた、質量分析計を用いる試験法について検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

- (6) 赤外スペクトル測定法に関する調査研究

食品添加物の赤外スペクトルについて、国内外の規格基準の比較調査を行った。また、近年普及著しい減衰全反射法（ATR法）について検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

- (7) 鉛及びヒ素の同時分析法の検討

前年度確立した鉛及びヒ素の同時分析のための前処理法について、食品添加物試料を用いてカリウム塩、ナトリウム塩及びアンモニウム塩への適用可能性を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

- (8) 既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究

既存添加物について、自主規格、公定書規格案を整理し、一部の品目について検証結果に基づき規格案を改正した。香辛料抽出物の基原の調査、酵素の基原解析法の検討、相対モル感度（RMS）を利用した分析法を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

- (9) qNMRに基づく相対感度係数を利用した新しい食品品質評価法の確立

qNMRを利用する、クロマトグラフィーにおける、物質あたり基準物質に対する分析対象物質の感度比（相対モル感度）を正確に求める方法を検

討した(文部科学研究費補助金)。

2. 器具・容器包装等に関する研究

(1) おもちゃにおける着色料試験の試験室間共同試験
着色料試験について、試験室間共同試験を実施し、判定結果に影響をおよぼす要因と判定結果を統合させるための方策について検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

(2) 蒸発残留物試験における残留物の乾燥操作に関する検討

残留物の乾燥操作について、試験室間共同試験を実施し、使用する乾燥器や操作条件などによる影響を検証した(厚生労働科学研究費補助金)。

(3) 紙製品中の蛍光物質の試験法改良に関する検討

紙製品中に含まれる蛍光物質の実態調査と試験における標準試料の作製を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

(4) 合成樹脂製器具・容器包装の製造に使用される化学物質の分析法に関する研究

合成樹脂製器具・容器包装の製造に使用される化学物質約100種の分析法を開発した(厚生労働科学研究費補助金)。

(5) 食品用ペットボトルから溶出する化学物質の摂取量の推定に関する研究

ペットボトルから溶出するアセトアルデヒド及びホルムアルデヒドの長期溶出試験の実施と市販製品の実態調査を行った(食品健康影響評価技術研究委託)。

(6) 合成樹脂製器具・容器包装のリスク評価における溶出試験法に関する研究

リスク評価のための溶出試験の試験条件及び溶出量から食事中濃度への換算方法の案を作成した(食品健康影響評価技術研究委託)。

食品衛生管理部

部長 朝倉 宏

概要

当部は食品等の製造工程における微生物及び有害物質の制御、安全性評価、規格基準その他の食品等の衛生管理に関する調査及び研究、並びに食中毒に関連する微生物の試験及び検査、並びにこれらに必要な研究を行っている。

平成29年度は、調査研究として(1)食中毒菌に関する基礎的研究、(2)食品の微生物学的リスク評価に関する研

究、(3)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究、(4)マリントキシンによる食中毒に関する研究、(5)食品媒介性ウイルスに関する研究、(6)食品中のバイオテロに関する研究を進展させた。業務関連では、常温保存可能な乳及び乳飲料中の微生物に関する試験調査、清涼飲料水の製造基準(高圧殺菌)に係るガイドラインの検討等に関する調査、冷凍流通食品の微生物規格基準の設定に関する調査、ミネラルウォーター類(殺菌・除菌有)等の微生物規格(大腸菌群)に関する調査、マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査、リステリア疫学情報のネットワーク化、食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化、生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法を行った。

また、保健医療科学院において開催された食肉衛生検査研修、食品衛生危機管理研修、食品衛生監視指導研修において朝倉宏部長、大城直雅第二室長、岡田由美子第三室長、野田衛第四室長、上間匡主任研究官が副主任を務めコースの運営に参加したほか、朝倉部長は細菌検査研修での講義を担当した。

人事面では、平成29年7月1日付で中山達哉博士が主任研究官として採用された。非常勤職員として山本詩織博士、短時間非常勤職員として宮下多美枝氏、國吉杏子氏の2名を採用した。リサーチレジデントとして永田文宏博士、客員研究員として五十君静信博士、協力研究員として梶川揚申博士、鈴木穂高博士を受け入れた。その他に大学等から研究生2名、実習生3名を受け入れた。なお、食品媒介性ウイルスに関する研究を担当してきた野田衛第四室長は、平成30年3月31日をもって定年退職した。

海外出張では、朝倉部長は、佐々木室長、上間主任研究官とともに平成29年5月15日から19日の間、米国・ワシントンDCで開催された、天然資源の開発利用に関する日米会議(UJNR)有毒微生物専門部会第51回合同部会・第12回国際シンポジウムにて研究発表を行うと共に日米関連分野の研究者間で食品安全に関する意見・情報交換を行った。また、朝倉部長は、平成29年9月25日から29日の間にイタリア・ローマで開催されたFAO/WHO合同食品微生物専門家委員会(JEMFA)に出席し、食肉における腸管出血性大腸菌の制御に関する議論を行った。大城室長は、平成29年10月2日から7日にかけて、仏領ポリネシアで開催された第10回インド・太平洋魚類国際会議(IPFC)に参加し、日本産バラハタのシガトキシン分析について口頭発表を行ったほか、平成29年10月20日から27日の間には、スペイン・バイヨナで開催された第6回海産および淡水産毒素の分析に関する国際シンポジウムに参加し、西太平洋産魚類のシガトキシン分析について口頭発表し、各国研究者と情報交換

を行った。

業務成績

1. 常温保存可能な乳及び乳飲料中の微生物に関する試験調査

常温保存可能な牛乳製造施設における工程管理調査ならびに当該製品の保存試験等の調査研究を行った。

2. 清涼飲料水の製造基準（高圧殺菌）に係るガイドラインの検討等に関する調査

高圧殺菌を用いて製造される清涼飲料水に係るガイドライン作成に資する試験及び情報収集を行った。

3. 冷凍流通食品の微生物規格基準の設定に関する調査

冷凍流通食品の分類体系を整理すると共に、今後、微生物規格基準に検討が必要となりうる食品群及び試験法を抽出し、取り纏めた。

4. ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）等の微生物規格（大腸菌群）に関する調査

ミネラルウォーター類等の微生物規格について、各国の規制状況や国内水道法の間で試験項目・試験法の比較整理を行った。

5. マリントキシン検査外部精度管理事業

対EU向け輸出用ホタテガイの検査実施施設3機関4施設に対し、検査の品質保証に関する検証を行った。

6. 食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化

全国の地方衛生研究所との連携の下で、食中毒事例由来ウイルス株のシーケンス解析を行い、データベースに収載した。

7. リステリア疫学情報のネットワーク化

新たに入手した臨床・食品分離リステリア株の疫学情報をデータベースに収載した。

8. 生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法

生食用カキのノロウイルス汚染を回る代替検査法として、糞便系ファージ型別法等の有用性を示した。

研究業績

1. 食中毒菌に関する基礎的研究

1) 我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

患者・食品由来リステリア株約400株のデータベースを作成し、集団事例の検出と原因食品推定を行った。

2) 乳児用調製粉乳汚染細菌*Cronobacter*属菌の新分類と病原性機構に関する研究（日本学術振興会・科研費）

スナネズミを用いて食品由来*Cronobacter*属菌の病原性評価を行うと共に、MLST解析を行った。

3) *Listeria monocytogenes*におけるバイオフィーム形成を支えるコアゲノム構造に関する研究（一般試験研究費）

*L. monocytogenes*のバイオフィーム形成関連遺伝子群を網羅的に同定した。

4) ゲノムのゆらぎを基盤とするカンピロバクターの宿主適応及び病原性変動に関する研究（日本学術振興会・科研費）

食中毒事例由来ヒト臨床分離株のゲノム多様性を比較検討した。

5) 食品製造環境におけるリステリアのバイオフィーム形成機構の探知と制圧に向けた研究

様々な由来・血清型のリステリア分離株間でのゲノム多様性を検討した。

6) 食事摂取に起因するヒト薬剤耐性遺伝子保有に関する解析（エディテージ研究費）

ヒト由来ESBL産生大腸菌の特性を解析した。

7) 食中毒細菌の比較ゲノム解析（一般試験研究費）

カンピロバクター等の食中毒関連病原細菌を対象にゲノム解析を行い、疫学情報として集積した。

2. 食品の微生物学的リスク評価に関する研究

1) 食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

食鳥肉におけるバンコマイシン耐性腸球菌等の汚染分布を調査した。

2) 食鳥肉におけるカンピロバクター汚染のリスク管理に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

応用的制御手法を適用した際の鶏肉の品質影響について評価し、事例集として取り纏めた。

3) 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

低温加熱調理による、鹿肉中でのウイルス低減挙動を評価した。

4) 小規模事業者等におけるHACCP導入支援に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

カット野菜の製造工程管理実態を把握し、HACCP導入にあたっての課題を整理し、取り纏めた。

5) 食品微生物試験法の国際調和に関する研究（厚生労働

働科学研究費補助金)

食品衛生管理に必要となる指標菌試験法について国際動向を踏まえ、妥当性を評価した。

6) 畜産食品の生物学的ハザードとその低減手法に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

衛生的採材を行った牛約100頭の肝臓内の細菌汚染実態を把握し、放射線殺菌等の低減効果を評価した。

3. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究

1) 子宮頸癌に対する粘膜免疫を介したヒトパピローマウイルス (HPV) 分子標的免疫療法の臨床応用に関する研究 (一般試験研究費)

発癌性HPVエピトープ発現乳酸菌の生体内動態について検討した。

2) バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク管理及び国民受容に関する研究 (一般試験研究費)

乳酸菌モデル遺伝子組換え体における遺伝子発現変動に関する検討を行った。

3) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究 (一般試験研究費)

生体外における微生物間での薬剤耐性遺伝子の伝達性に関する検討を行った。

4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

1) マリントキシンのリスク管理に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

コモンフグの毒性解析, dcSTXによる麻痺性貝毒の標準化を検討した。

2) 魚類食中毒シガテラの原因物質シガトキシン類標準品調製の検討 (食品化学財団)

有毒魚の探索とシガトキシン類調製法について検討した。

3) 麻痺性貝毒検査法の標準化に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

麻痺性貝毒の検査法標準化に関して検討を行い、取り纏めた。

4) シガトキシン類標準試料調製法に関する研究 (一般試験研究費)

シガテラの原因物質シガトキシン類の標準試料調製方法に関して検討した。

5. 食品媒介性ウイルスに関する研究

1) 食品のウイルス検査の精度管理体制に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

地方衛生研究所等と共同で食品のウイルス検査の外部精度管理を実施し、評価した。

2) ウイルス性食中毒の予防法や制御法の確立に向けた

研究 (厚生労働科学研究費補助金)

食品製造施設等において実用性のあるウイルス不活化法として、特にエタノール系消毒剤の有効性について検討した。消毒剤評価標準方法についてガイドライン作成にむけ、評価に用いるノロウイルス代替ウイルスの選定を行った。

3) 網羅的ゲノム解析を用いた食品中のウイルスの解析に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金)

ノロウイルスの型別に有効となりうる遺伝子領域を決定し、代表検体についてNGS解析を進めた。

6. 食品中のバイオテロに関する研究

1) 食品防御の対策法と検証に関する研究 (一般試験研究費)

ボツリヌス疑い症例について、食品対応を行った。

衛生微生物部

部長 工藤 由起子
前部長 寺嶋 淳
前部長 (併任) 奥田 晴宏

概要

衛生微生物部は、食品、医薬品、医薬部外品、医療用具、環境等に及ぶ広い分野における有害微生物およびその代謝産物に係る試験および検査並びにこれらに必要な研究を行っている。

食品微生物関連では、主に細菌、真菌、寄生虫等を取扱い、広域食中毒事件における共通原因食品ならびに食中毒菌の究明、寄生虫汚染による食中毒の原因物質および発症機構の究明を行うとともに、これらの検査法の開発および試験法策定に寄与する試験研究を行っている。平成29年度は、細菌分野では、食品からの腸管毒素原性大腸菌検出方法に関して、培養法、遺伝子検出法の検討を行った。また、水産食品中のヒスタミン生成菌に関する研究を実施し、機能性表示食品に係る機能性関与成分(微生物)に関する検証を実施した。真菌分野では、食品汚染真菌の迅速検出法および新規分類法の開発を行った。また、それらの方法を活用してマイコトキシン産生菌の分布状況に関する検討を行った。

食品中のマイコトキシンでは、汚染の実態調査に基づく、規格基準策定に必要な科学的根拠を集積するとともに、分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等に関する試験研究を行っている。

医薬品、医薬部外品、医療用具関連では、マイコプラズマ否定試験に適用可能な参照品の調整、エンドトキシ

ン試験法に用いる組換え試薬使用の妥当性やエンドトキシンの不活化に関する検討を行うとともに、日本薬局方一般試験法記載の無菌試験や微生物限度試験に関する調査・研究を行っている。

環境微生物関連では、主に真菌を対象として、アレルギー性の健康影響と誘発要因の解明および予防法に関する調査・研究業務を行っている。特に、一般住宅や被災住宅の住居における真菌汚染とアレルギー発症の関連性を明らかにするため、医学・建築学分野の専門家と継続的な共同調査研究を実施した。

人事面では、平成29年3月23日付けで新井沙倉研究員を採用し、第四室に配属した。また、当部の部長を平成25年7月より務めた寺嶋淳部長は、平成29年9月30日付けで退職し岩手大学教授に就任した。窪崎敦隆主任研究員は、平成29年10月1日付けで出向し内閣府食品安全委員会事務局課長補佐に就任した。

客員研究員として小西良子麻布大学教授、鎌田洋一甲子園大学教授、天野富美夫大阪薬科大学教授、山口照英日本薬科大学教授、三瀬勝利（独）医薬品医療機器総合機構専門委員、高鳥浩介NPO法人カビ相談センター理事長、小沼博隆公益社団法人日本食品衛生協会学術顧問、協力研究員として高橋治男元千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師、豊田淑江日本薬科大学助教、湯之前雄太東京医科歯科大学技術補佐員、河合充生一般財団法人日本食品分析センター彩都研究所 薬事試験部 微生物試験課長、小沼ルミ東京都立産業技術研究センター主任研究員、大波純一独立行政法人科学技術振興機構バイオデータベースセンター研究員を迎え、さらに研究生2名、実習生5名とともに、精力的に共同研究を進展させた。

海外出張は、以下のとおりである。寺嶋前部長および渡辺麻衣子第三室長は、平成29年5月14日から19日の間、米国・ワシントン市で開催された第49回UJNR日米合同部会・有毒微生物専門部会に出席し意見交換を、さらに引き続き開催された12th International Symposium on Toxins, Pathogens, and Foods: Challenges and Opportunities for Public Healthに出席し、寺嶋前部長はニホンジカにおけるリアルタイムPCR法による*Cryptosporidium*および*Giardia*の検出に関して、渡辺室長は日本産発酵食品から分離された黒麹菌および近縁菌のフモニシン産生性に関する分子系統学的検討に関する研究発表を行った。また、菊池裕第一室長は、平成29年10月9日から13日の間、フランス・ストラズブル市で開催されたInternational Microbiology Symposiumに出席し、日本薬局方における微生物迅速試験法に関する研究発表を行った。

所外業務として、寺嶋部長、渡辺第三室長、大西第四

室長は国立保健医療科学院の研修講師を務めた。

その他、薬事・食品衛生審議会委員、日本薬局方生物試験法委員会委員、国際調和検討委員会委員、製剤委員会無菌医薬品包装の完全性評価WG専門委員、日本薬局方溶出試験WG専門委員、ISO/TC194国内委員会委員、ISO/TC198国内委員会委員、ICCR Microbial Contaminants Working Group、ICCR Product Preservation Working Group、内閣府食品安全委員会微生物・ウイルス専門調査会委員、かび毒・自然毒等専門調査会委員として、試験法評価、規格基準審査等に係る専門協議に従事した（寺嶋、菊池、窪崎、工藤、渡辺、大西、吉成）。

業務成績

1. エンドトキシン国際標準品検定の実施および同試験法候補の調査研究

カプトガニ血球由来Factor Cの組換え試薬3種類で各種菌株由来精製LPSのエンドトキシンパネル測定し、それらの性能を評価した。

2. 食中毒に関する調査研究

地方衛研で行う収去検査に用いる試験法を提示し、H29年度の食中毒菌汚染実態調査のとりまとめおよび菌株の保存を行った。

3. 広域散発食中毒事件等の原因究明および予防のためのガイドライン確立に関する研究

病原大腸菌の食品からの検出に優れる選択剤を見い出した。その結果、腸管性毒素原性大腸菌の主要血清群の食品検査に有用な分離培地を確立した。

4. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業

流通している機能性表示食品の6商品中の機能性関与成分（微生物）2菌種の分析法を検証し、定量試験を行った。

5. 平成29年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：食品中のかび毒に係る試験検査（フモニシン、デオキシニバレノール、アセチル化デオキシニバレノール、ニバレノール、オクラトキシンA及び麦角アルカロイドの含有実態調査）

トウモロコシ加工品50検体、小麦とその加工品238検体について、フモニシン、デオキシニバレノール、アセチル化デオキシニバレノール及びニバレノールの汚染調査を行った結果、国産小麦粉において2 mg/kgを超える高いDON汚染が生じている検体が認められた。ライ

麦、そば、ワイン、ビール、ドライフルーツ及びコーヒー計180検体についてオクラトキシンAの汚染調査を行った。そばとコーヒーにおいて高頻度の汚染が確認されたが、ヨーロッパで設定されている基準値を超える汚染が生じている検体は認められなかった。麦角アルカロイドについては固相カラムを使った分析法を開発し、ライ麦粉、小麦粉と小麦玄麦190検体について調査を行った。その結果、麦角アルカロイドはライ麦粉と輸入小麦で主に検出され、最高濃度（6種の麦角アルカロイドの合計値）はライ麦粉における168 µg/kgであった。これらの情報は我が国において今後規制を設定するかどうかの判断材料として重要と考えられる。

6. 平成29年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等：水産食品中のヒスタミン生成菌に係る試験検査

日本で主に消費されている魚種を供試し、鮮魚及びその加工品の長期保存を検討したところ、4℃下では食中毒の危険性は低いが、10℃ではヒスタミン生成が起り食中毒の発生の可能性があることが示された。

7. 平成29年度生鮮魚介類を原因食とする原因物質不明食中毒の原因究明に関する研究

自治体から事例残品の収集を行い、原因微生物の推定を行った。20事例の情報・検体の収集を行い、寄生虫の同定及び解析を行った。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

- (1) マイコプラズマ否定試験に用いるマイコプラズマ参照品確保と供給に関する研究（一般試験研究費）

第十七改正日本薬局方 参考情報 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験に適用可能なマイコプラズマ参照品の培養と供給に関する環境整備を目的として、新たに（独）製品評価技術基盤機構 バイオテクノロジーセンター（NBRC）が分譲を開始したATCC 23838に由来する*Mycoplasma arginini* NBRC 111899を含むマイコプラズマ参照菌株（アコレプラズマを含む）の培養と力価の測定、NATによる評価を行い、本株はマイコプラズマ否定試験に適用可能であることを見出したことから、本株を用いて参照品を調整した。

- (2) 微生物由来核酸の多項目検出に関する研究（一般試験研究費）

医薬品等に混入する可能性のある細菌と真菌の同時網羅検出法として、次世代シーケンサーの活用を試みた。昨年度構築した検出技術を住宅室内採取検体につ

いて適用したところ、高感度な同時検出が可能であったことが示された。

- (3) CD133由来MMP-9陽性細胞の血管新生促進作用に関する研究（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

培養したCD133細胞をマウスに投与し虚血部位に浸潤することを示した。遺伝子発現解析やフローサイトメーターの解析からメタロプロテアーゼ-9（MMP-9）に着目すると、細胞表面にMMP-9を発現するCD133細胞由来MMP-9陽性細胞は強い浸潤能とサイトカイン産生能をもち、血管新生を促進するものと考えられた。

- (4) エンドトキシン及び制がん剤等化学物質の液相下不活化法並びに滅菌法の開発（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

乾熱処理（250℃、2時間）より低温で乾燥条件下の発熱性物質を不活化する方法の開発を目的とし、エンドトキシン不活化能を有するオゾン過酸化水素混合ガスを暴露してその有効性を検証した。オゾン過酸化水素混合ガス暴露による液相中で制がん剤としてシクロホスファミドの不活化、気相中で短波長紫外線照によるエンドトキシンの不活化を確認した。

- (5) エンドトキシン国際標準品検定の実施及び同試験法候補の調査研究（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

カプトガニ血球由来Factor Cの組換え試薬3種類で各種菌株由来精製LPSのエンドトキシンパネル測定し、それらの性能を評価した。

2. 食品微生物に関する研究

- (1) 食品での新たな病原大腸菌のリスク管理に関する研究（厚生労働科学研究費）

腸管毒素原性大腸菌の食品での検出に優れた方法を組み合わせることでコロボレイティブスタディを実施した。その結果、増菌培養、分離培養、免疫磁気ビーズ法、遺伝子検出法を見い出した。

- (2) ヒスタミンの簡易検出に関する研究（一般試験研究費）

魚肉中でのヒスタミン生成菌の増殖にともない生成されたヒスタミンを簡易に迅速に測定することを目的に、クロマトグラフィー法およびアミン染色法を組み合わせることで検討した。

3. 真菌に関する研究

- (1) 国内流通食品におけるマイコトキシン産生菌の検出法の開発に関する研究（厚生労働科学研究費）

ステリグマトシスチン産生菌を多菌種含む*Aspergillus* section *Versicolores*群の検出方法の開発を行った。平成28年度までに作出したステリグマトシ

スチン産生菌特異的検出PCR法を、玄米洗浄液に適用し、分子生物学的手法を用いた培養法によらない迅速な検出法の確立を行った。

- (2) 東日本大震災後に発生した小児へのアレルギー性健康被害への対応に関する研究（厚生労働科学研究費）

震災後に見られた小児のアレルギー疾患の増加が、住環境の真菌汚染と関連したものである可能性について検討した。同一の寝具付着物検体について、ダニアレルゲン汚染量調査および真菌叢の解析を並行して行い、真菌とダニ増殖の関連性についての知見を得た。また、寝室の環境整備介入方法の検討を行い、寝具の真菌汚染に対して一定の軽減効果が得られることを示した。

- (3) 住宅室内真菌叢におけるアレルゲンの多様性に関する真菌の系統分類学的検討（一般試験研究費）

室内真菌叢における高検出菌種について、遺伝的・生化学的な多様性および共通性を認識することを目的とし、分子分類学的手法を用いた検討を行った。室内真菌叢における高検出菌種について、遺伝的・生化学的な多様性および共通性を認識することを目的とし、分子分類学的手法を用いた検討を行った。優占菌でありかつアレルギー性が強い*Aspergillus*属菌を多数分離収集し、分子系統解析を行った。また、アレルゲン遺伝子アミノ酸配列の比較解析を行い、アレルゲン性の多様性を予測した。

- (4) 住宅の断熱性能等と居住者のアレルギー性健康影響に関する研究（科学研究費）

国内各地の住宅から採取した室内空気およびハウスダストの真菌叢解析を行い、検出された真菌と住宅性能の関連性について考察した結果、総真菌数と断熱性との間にある一定の相関性が有ることが確認された。

- (5) 国産農作物への*Fusarium oxysporum*が寄与するフモニシン汚染潜在リスクの解明（一般試験研究費）

*F. oxysporum*の国産農作物由来菌株を用いて、農作物ごとに分布する*F. oxysporum*の系統の傾向、およびフモニシンCの産生性の傾向を検討した。その結果、本菌種からはフモニシン産生性を持つ株は1株も確認されなかった。一方で、コムギおよびコメから検出された*Fusarium verticillioides*および*Fusarium proliferatum*において、フモニシンCの産生性が確認された。

4. 真菌産生毒素に関する研究

- (1) 国際的に問題となる食品中のカビ毒の安全性確保に関する研究（厚生労働科学研究費）

ステリグマトスチン（STC）については、9食品目計182検体の調査を行った。その結果、小麦粉、ハ

ト麦、ソルガム、米、ライ麦、大麦及びインスタントコーヒーにおいてSTC陽性検体が認められた。陽性率が最も高かったのは国産小麦粉の90%、次いでハト麦の42%であった。最高濃度はハト麦における4 µg/kgであった。4,15-DASについては、8食品目165検体の調査を行った。その結果、4,15-DASはハト麦、ソルガム、小豆及びコーングリッツの4食品目において検出された。ハト麦で陽性率67%、平均値が9 µg/kgと汚染レベルが最も高かった。以上の結果から、日本に流通する食品にSTCとDASが混入している実態が明らかになった。特にSTCは小麦やコーヒーといった日本人において摂取量が高い食品に混入していることから、重点的に調査を行っていく必要性が示唆された。

- (2) アフラトキシン生産阻害物質の作用機構の解析（一般試験研究費）

キチン合成阻害剤であるポリオキシン類のアフラトキシン生産阻害活性を調べた結果、5種のポリオキシン全てに活性が認められた。特にポリオキシンDがIC50値9 µMと非常に強い活性を示した。ポリオキシンは農薬として国内外で使用されており、アフラトキシン生産阻害剤としての実用化が期待される。

5. 寄生虫に関する研究

- (1) *Kudoa septempunctata*の駆虫薬候補物質の検索に関する研究（一般試験研究費）

*K. septempunctata*を死滅させるためには凍結するのが最も効果的であるが、ヒラメの肉質が低下するため利用されていない。そこで*K. septempunctata*を駆虫するために360種の候補物質をスクリーニングしたところ、クドアに対して殺虫効果のある物質を32種類発見した。

- (2) 新規寄生虫に対する検査法の開発（一般試験研究費）

近年、マグロの生食に伴う有症苦情事例が増加している。これに対応するためにマグロの生食を原因とする有症苦情事例に関連する*Kudoa hexapunctata*および*Kudoa neothunni*に対するマルチプレックスPCR検査法を確立し汚染実態調査を行った。

- (3) 天然物に含まれる抗寄生虫物質の探索（一般試験研究費）

*K. septempunctata*に対する駆虫法を確立するために、韓国国立生物工学研究院と共同研究を行い、天然物由来成分の抗寄生虫作用を検討したところ強い抗クドア作用のある物質を15種類発見した。

- (4) 寄生虫性食中毒の発症機構の解明（一般試験研究費）

*K. septempunctata*の病原因子を明らかにするために*K. septempunctata*のRNA解析を行い、病原性に関連する遺伝子の推定を行ったところ、プロテアーゼ遺伝子を3種類同定した。

6. 新興感染症に関する研究

(1) 異常型プリオンの新規検出法に関する試験研究

ヒト膠芽腫細胞株T98Gからゲノム編集により転写因子DEC1/DEC2欠損株を樹立し、プリオン蛋白質産生能を解析した。

有機化学部

部長 出水庸介

概要

有機化学部では医薬品等の各種化学物質の有効性及び安全性に関する有機化学的試験及び研究を行うとともに、生理活性物質の合成、構造と機能、反応性、構造活性相関並びに生体分子との相互作用に関する有機化学的研究を実施している。

当部は、厚生労働省管轄の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野としている部である。有機化学、有機合成化学、計算機化学、メディシナルケミストリー、ケミカルバイオロジー、機器分析化学を基盤として、基礎的研究分野からレギュラトリーサイエンスに関する諸研究を推進すると共に所内の他の研究部門への研究支援、共同研究を積極的に推進している。遺伝子医薬部とはプロテインノックダウン法等の共同研究を行っている。生薬部、薬理部とは危険ドラッグに関する共同研究を行っている。食品添加物部とは既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究を行っている。

人事面では、平成29年5月に正田卓二第一室長が辞職し、同年9月に辻巖一郎研究員が着任した。

平成29年度の研究業務として1) 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究、2) 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究、3) 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究、4) 医薬品の品質確保に関する研究などを行った。

研究員の受け入れに関しては、栗原正明博士(国際医療福祉大学薬学部教授)、西尾俊幸博士(日本大学生物資源科学部教授)、福原潔博士(昭和大学薬学部教授)に客員研究員として参画いただいた。協力研究員として袴田航博士(日本大学生物資源科学部准教授)、大庭誠博士(長崎大学薬学部准教授)、山口潤一郎博士(早稲田大学理工学部准教授)、谷口陽祐(九州大学薬学部准

教授)、牛島健太郎(自治医科大学医学部講師)と共同研究を行った。

厚生労働省の共同利用型大型機器の管理に関しては、高分解能核磁気共鳴装置(バリアン400MHzNMR及び高感度プローブ付600MHzNMR)及びリガク単結晶X線結晶構造解析装置の管理・運営を行った。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)専門委員(医薬品名称委員会、化学薬品委員会)として、日本薬局方の改正作業に協力した。

PMDA専門協議において医薬品一般名称(JAN)の作成に協力した。

危険ドラッグ等の乱用薬物の規制に関して、MDMA, MDA, メタンフェタミン類縁体の標品を合成し関係機関に供給した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

- 1) 特殊な立体構造を形成する中分子ペプチドの設計・合成を行った。また、その一部を用いてDDSキャリア開発を行った。(文科科研費)
- 2) グラム陰性菌、グラム陽性菌に対して強い抗菌作用を持つペプチドの開発を行った。
- 3) エストロゲン受容体のリガンドであるラロキシフェンに修飾長鎖アルキル基を導入した化合物のタンパク質分解誘導作用を評価した。(文科科研費)
- 4) 既存添加物の規格試験設定をおこなうために、化学合成による既存添加物の定量用標品および内部標準物質の供給に関する研究を行なった。(厚労科研費)

2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

- 1) 新規流通危険ドラッグ成分の生物活性予測法について、その適用の妥当性について検討した。(厚労科研費)
- 2) 開発した構造類似性のみに基づいた毒性予測法を新規な化合物群に適用した。(厚労科研費)
- 3) CBI受容体と合成リガンドのドッキングシミュレーションを行った。(厚労科研費)
- 4) 重要なDNAアダクトの合成を行った。

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) キナーゼ阻害薬のオフターゲット作用の評価法開発を行うためにキナーゼに共有結合できるリガンドの合

成を行った。(AMED-HS研究事業)

- 2) 核内受容体のリガンドとして、ジアリールメタン構造を有する分子の合成を行った。
- 3) post-modificationが可能な機能性ペプチドの合成を行った。(文科科研費)
- 4) 核内受容体を標的とした転写活性化阻害ペプチドの開発を行った。(文科科研費)

4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 日本薬局方への不純物情報の収載に関して、記載方法の整備を行った。(厚労科研費)
- 2) 日局データベースの記載事項・内容の拡充を行った。
- 3) 薬局方各条における有害試薬の可及的排除に関する研究を行なった。

以上の研究は、小林寛幸、江藤諒の研究生及び所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

国際学会では、Lindau Nobel Laureate Meeting、国内学会では、第15回次世代を担う有機化学シンポジウム、ケミカルバイオロジー第12回年会、第69回ビタミン学会、第32回DDS学会、日本法中毒学会第36回年会、第3回Neo Vitamin D workshop、第48回若手ペプチド夏の勉強会、第61回日本薬学会関東支部大会、第46回複素環化学討論会、第34回メディシナルケミストリー学会、第53回ペプチド討論会、第42回反応と合成の進歩シンポジウム、日本薬学会第137回年会等で発表した。また論文及び総説・解説等は、*MedChemComm*, *Mol. Pharmacol.*, *Bioorg. Med. Chem.*, *Vitamin, Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Org. Biomol. Chem.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, *Nucleic Acids Res.*, *J. Org. Chem.*, *Chem. Eur. J.*, *Bioconj. Chem.*誌等に発表した。

生 化 学 部

部 長 近 藤 一 成

概 要

生化学部では、食品、医薬品および医薬部外品等の業務関連物質の生化学的試験研究として、放射線安全管理と医薬品等品質安全性に関連する研究、遺伝子組換え食品等の公定検知法開発および安全性評価に関する基盤研究、食品等のアレルギーおよびアレルギー表示に関する試験研究および、生体の生化学的機能制御に関する研究を行っている。

平成29年度は、主に以下の5つの課題について研究業務を実施した。(1)食物アレルギーに関わる免疫系細胞の機能や脂質代謝機能に及ぼす影響に関する生化学的研究、(2)食物中アレルギー物質の表示に関する研究、(3)遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する分析化学および生化学的研究、遺伝子組換え食品と添加物の主要国における法制度に関する調査研究、(4)自然毒のリスク低減のための生化学分析に関する研究、(5)放射線安全管理及び放射性抗体医薬品の品質等に関する研究である。

人事面では、平成29年5月1日付けで曾我慶介研究員は第二室研究員として配置換えされた。研究協力では、独立行政法人農研機構食品研究部門佐藤里絵研究員を協力研究員として受け入れた。外国出張は、以下の通りである。曾我慶介研究員は米国保健物理学会にて食品中自由水のトリチウム分析法について発表した(米国、ノースカロライナ・ローリー、平成29年8月17日~22日)。また、欧州共同研究センター(JRC)主催の遺伝子組換え作物規制に関するワークショップに参加した(ベルギー・ヘール、平成30年3月5日~平成30年3月10日)。安達玲子室長は第57回米国毒性学会で抗原経皮感作におけるナノマテリアルの影響に関する研究成果を発表した(米国・サンアントニオ、平成30年3月11日~17日)。

放射線管理業務では、移転に伴う用賀庁舎の閉鎖と川崎新庁舎の立ち上げに関連する検査、法改正に伴う所内規程の改訂、設備整備などを行った。

また、曾我らの論文が、食品衛生学雑誌第57巻論文賞を受賞した。

業務成績

1. 新開発食品関係

- 1) 遺伝子組換え食品検査法の各試験検査機関における技能確認のため、多機関による遺伝子組換えバレイシヨの検査法(DNA検体調製法、リアルタイムPCR法)を対象として外部精度管理試験を実施した。また、主要な国及び地域における遺伝子組換え食品及び添加物(GM食品等)の規制に関する法律、規制に関わる審査制度等の調査を実施した(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室)。
- 2) 安全性未承認遺伝子組換え食品監視対策のため、遺伝子組換えバレイシヨY9系統とX17系統の特異的検知法の開発、遺伝子組換えバレイシヨ加工食品と海外産冷凍パパイヤの実態調査、ならびにナス内在性遺伝子特異的検知法の開発を行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費、医薬食品局食品安全部監視安全課)。
- 3) 安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と

標準化のため、意図しない混入率引き下げの場合の試験法への影響調査、主要機種におけるトウモロコシ内標比の調査、コーンフレーク中のトウモロコシ由来DNA検知法の検討を行った。また、次年度に向けた検査法の確立と標準化に必要な研究試験の計画案を作成した(消費者政策調査費, 消費者庁食品表示課)。

2. 食物アレルギー関係

医師および患者向けの食物アレルギー関連資料(加工食品のアレルゲン含有量早見表, 食物アレルギーひやりはっと事例集)の改訂を行った(消費者政策調査費, 消費者庁食品表示課)。

3. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

- 1) 平成28年度放射線業務従事者21名(他一時立入者登録13名), 取扱等業務従事者12名, 1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者21名の登録があった。放射線管理業務としては食品中放射性セシウム, ストロンチウム等の分析等所内の業務対応可能な施設の構築及び維持のほか, 所内の放射線使用に関する教育指導も含めた全般に対応した。また, 移転に伴う放射線施設の立上げおよび旧施設の廃止に関し, 放射線障害防止法及び原子炉規制法に関する各種手続き並びに現場対応を関係者と協力し, 年度内の作業完了に努めた。
- 2) 食品等試験検査(食品中の放射性物質の摂取量等調査)のため, トータルダイエットスタディ調査を食品部と行った(食品・添加物等規格基準に関する試験検査費, 医薬食品局食品安全部基準審査課)。

4. その他

- 1) 国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース(平成29年10月18日)で, きのこによる食中毒について講義を行った。
- 2) 薬事・食品衛生審議会の放射性医薬品基準改正検討委員会及び薬事分科会動物用医薬品等部会動物用医薬品残留問題調査会, 内閣府食品安全委員会遺伝子組換え専門調査会及びアレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ, 内閣府消費者委員会食品表示部会に協力を行った。
- 3) 2017年度国別研修モンゴル「遺伝子組換え食品分析能力向上(第2年次)」コースで, 遺伝子組換え食品検査法開発に関わる講義を行った。

研究業績

1. 食物アレルギーの関わる免疫系細胞の機能および脂質の代謝機能に及ぼす影響に関する生化学的研究

- 1) 「医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のため

の規格等に関する研究」として, 医薬部外品・化粧品等に使用されるタンパク質性原材料について, 動物モデル実験系を用いて経皮感作性の検討を行った(医療研究開発推進事業費補助金)。

- 2) 「食品用途となるナノマテリアルの暴露による毒性評価に関する研究」として, マウスを用いる*in vivo*評価系を用いて, 酸化チタン及び酸化亜鉛ナノマテリアルが抗原タンパク質による経皮感作に及ぼす影響について検討した。(厚生労働科学研究費補助金)。
- 3) 「バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク管理及び国民受容に関する研究」として, 導入タンパク質のアレルゲン性予測に必要なとされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で, アレルゲンデータベース(ADFS)のアレルゲンデータの整備, エピトープ情報の追加を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 4) 「食物アレルギーにおけるアレルゲン経皮感作のメカニズム解析及びマーカー分子の探索」として, 食物アレルゲンタンパク質による経皮感作について, 動物モデルを用い, 所属リンパ節の免疫系細胞等に関する検討を行った(科学研究費補助金(日本学術振興会))。
- 5) 「マスト細胞を介するアレルギー反応を制御する食品由来機能性分子の探索」として, 食品成分化合物ライブラリーから活性分子のスクリーニングを行った(科学研究費補助金(日本学術振興会))。
- 6) 「ナノマテリアルの慢性毒性評価研究」において, 各種カーボンナノチューブによるインフラマソーム活性化と炎症応答増幅の機構を解析した(厚生労働科学研究費補助金)。また内因性結晶性異物によるインフラマソーム活性化の制御薬物について研究を行った(科学研究費補助金(日本学術振興会))。
- 7) 「美白成分の安全性評価法の策定に関する研究」において, ロドデノールおよび白斑誘導性物質の代謝と細胞傷害の検出法を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 8) 「パンにおける食の安全確保のための小麦アレルギー発症メカニズムの解析」として, 新規食物アレルギー自然発症モデルマウスの血清成分について解析を行った((公財)エリザベスアーノルド富士財団)。

2. 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究

- 1) 「新開発バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク管理と国民受容に関する研究」で, 遺伝子組換え並びに新育種技術により開発された動植物の開発状況, 主要国の規制制度を調査整理した。また, その検知技術開発と安全性に関する知見の取集法に関する検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 「遺伝子組換え食品の検査に及ぼす食品添加物の複合影響に関する基盤的研究」で、食品添加物が添加されたコメ加工食品を供試検体に、食品添加物が遺伝子組換えコメ由来DNAの検知に及ぼす影響を評価した((公財)日本食品化学研究振興財団)。

3. 自然毒のリスク低減に関する研究

1) 「我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究」において、高等植物およびきのこ毒の中毒被害低減と中毒発生時の原因種特定のための簡易および確定遺伝子検査法開発とバリデーションに関する研究を行った。野外でも可能な検査法の検討も行った。(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 「急性脳症解明のための細胞核とミトコンドリアにおける細胞死制御分子の機能解析」において、細胞死制御分子の核での役割をゲノム編集で作製した変異体で解析した(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

4. 食物中アレルギー物質に関する研究

1) 「各種食物アレルゲンの解析並びにアレルゲンを含む食品の検査法の応用及び改良等」として、各種食物アレルゲン(アワビ、甲殻類、鶏肉、大豆、オレンジ等)に関する解析を行った。また、現行のアレルゲンを含む食品の検査法について、確認検査法の改良に関する検討を行った(消費者政策調査費)。

5. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

1) 「食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究」において、より効率的な検査法に資するため非破壊式放射能測定装置の性能評価を行った。また、食品への汚染が懸念される放射性物質の調査及び食品中放射性セシウム検査報告の解析を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 「食品に含まれる α/β 線放出核種の分析と哺乳動物における体内動態の解析」において、有機結合型トリチウムを単離するために、共沸蒸留の残渣から燃焼水を得る方法を検討した。ポロニウム210の体内動態に関して調査した(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

3) 「抗体等放射性医薬品の品質リスク評価・製造品質管理に関する研究」として、評価に用いるモデル標識抗体の作成及び放射性医薬品の品質規格における問題点の抽出を行った(医療研究開発推進事業費補助金)。

4) 「新たな治療手法に対応する医療放射線防護に関する研究」において、ヨウ素-125シード線源の放射線安全確保に関する検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

5) 「安全・安心・スマートな長寿社会実現のための高度な量子アプリケーション技術の創出」の短寿命治療用RI製剤の臨床応用に向けての基盤整備研究において、問題点の整理及び検討を行った(JST産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラムOPERA)。

6) 「短寿命 α 核種等のRI利用における合理的な放射線安全管理のあり方に関する研究」において、今後、医療用として開発が見込まれる α 線核種の管理について検討した(環境省原子力規制庁 放射線安全規制研究戦略的推進事業)。

安全情報部

部長 畝山 智香子

概要

安全情報部は、医薬品、食品の安全性確保のための安全性情報の科学的、体系的な情報の集積、解析、評価、提供及びそれらに係わる研究業務を行っている。平成29年度の業務としては、前年度に引き続き、医薬品及び食品の安全性に関する海外の最新情報、緊急情報及び学術情報を調査し、「医薬品安全性情報」、「食品安全情報」として定期的に発行するとともにwebサイトにおいて提供した。さらに、図書情報サービス、及び国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務等を行った。

海外出張としては、窪田室長が厚生労働省医薬食品局監視安全課からの依頼で、世界保健機関太平洋地域事務局(WHO PAHO)主催の、国際食品安全行政ネットワークと国内食品安全システム(INFOSAN)会合(フィリピン・マニラ、平成29年5月7日~11日)に参加し、食品安全における情報提供及び情報収集を行った。青木主任研究官が、第33回国際薬剤疫学会年次総会(カナダ国・モントリオール市、平成29年8月26日~30日)に参加し、薬剤疫学手法を用いた医薬品規制判断などについて最新情報の収集、調査を行った。

業務業績

1. 医薬品の安全性情報に関する業務

WHO、米国FDA、EU EMA、英国MHRA、Health Canada、豪州TGA、ニュージーランドMEDSAFEなどの海外公的機関から発信される医薬品の安全性に関する最新情報、規制情報、評価情報等を収集、評価し、「医薬品安全性情報」として隔週で行政、PMDAなどの関連部署に配信した。また研究所のwebサイトを通じて一般にも情報提供を行った。

2. 食品の安全性情報に関する業務

食品の安全性に関わる国際機関（WHO, FAO, Codex委員会, IARC等）や各国担当機関（EUのDGSANCO及びEFSA, 米国FDA, USDA, CDC, 英国FSA, カナダCFIA等）の最新情報, 規制情報, 評価情報等, 及び主要な学術雑誌を調査し, 重要な情報を要約した「食品安全情報」(隔週刊)を定期的に発行した。また, 国内外で新たに生じた食品安全上の課題について詳細な調査を行い, 行政のリスク管理に反映させると共に, 関連機関における情報共有をはかった。「食品の安全性に関する情報」webサイトを作成し, 調査した情報を一般にも提供した。

3. 図書・情報サービス

1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌は, 78タイトル(和雑誌:14, 洋雑誌:64)を購入した。また, 図書は, 約600冊を受け入れ, 単行本は約11,000冊, 製本雑誌は約32,000冊となった。

文献の相互貸借事業に関しては, 外部から74件の依頼を受け, 外部へ96件を依頼した。

2) 図書情報検索サービス

電子ジャーナル及び有料Web情報検索ツール4件を前年に引き続き導入した。

3) 国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務

国立医薬品食品衛生研究所報告(平成29年, 第135号)の作成と配布に関し, 当所の国立衛研報告編集委員会に協力した。

研究業績

1. 医薬品の安全性に関する研究

1) 医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集, 解析, 評価に関する研究

医薬品の安全性に関する海外公的機関の最新の勧告や規制情報等について, 根拠となった公表文献等を調査・検討した上で情報提供した(26号発行, 総ページ数311ページ)。血管新生阻害薬と腸管穿孔及び骨壊死, 糖尿病治療薬と足指切断, ヨード造影剤の甲状腺機能低下症リスク, 小児でのコデイン使用のリスクと使用制限, 免疫チェックポイント阻害薬と免疫関連有害事象, 三環系抗うつ薬とドライアイ, オピオイドと心血管有害反応, 局所用ステロイドによる全身性有害事象などに関する最新情報の提供を行った(一般試験研究費)。

2) 次世代シーケンサーを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究

国内での次世代シーケンサー(NGS)の臨床応用に関して規制科学的な評価手法を確立するため, 米国

FDAのNGSによる遺伝学的検査に関するガイドラインの調査を行い, 評価指標を抽出した。海外の病的バリエーションデータベース(ClinVerなど)が, このFDAガイドラインの要件を満たしているか調査した。

2. 食品の安全性に関する研究

1) 食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集, 解析, 評価に関する研究

食品の安全性に関する国際機関や各国担当機関の最新情報, 規制情報, アラート情報及び文献等を調査・収集し, 「食品安全情報」(隔週刊)を26報発行した。「食品安全情報」はwebで一般公開している。また, 国内外で新たに生じた食品安全上の問題や健康への影響が懸念される課題等について, 網羅的に情報を収集し, 検討した(例:カナダにおける小麦粉製品に関連して発生した大腸菌O121感染アウトブレイク, 米国におけるメキシコ産マラドールパイや喫食により発生したサルモネラ感染アウトブレイク, フランスにおける乳児用調整粉乳に関連したサルモネラアウトブレイク等)。食品添加物及び農薬・動物用医薬品データベース及びwebサイトで提供している食品関連情報について, 情報の追加・更新を行った。また各種アウトブレイクや関心の高い事項に関する食品関連情報webサイトの更新を適宜行った(一般試験研究費)。

2) 食鳥肉におけるカンピロバクター汚染のリスク管理に関する研究(カンピロバクター症をはじめとする食品媒介感染症被害実態の推定)

急性下痢症疾患による被害実態推定のモデル研究として, M県の臨床検査機関における積極的サーベイランス及び全国を対象とした民間検査機関からのデータを電話住民調査データと組み合わせた被害実態推定を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 小規模事業者等におけるHACCP導入支援に関する研究

小規模事業者等に対するHACCP導入支援に関して, 海外における各種制度の運用状況, HACCPに係る運用状況の調査, 分析等を行い, 国内の小規模食品製造施設等における衛生指導方法等を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

4) 食中毒関連情報調査

食中毒調査支援システム(NESFD)データベースへの食中毒事件調査結果詳細の新規データの入力及び更新を行った。また隔週で発行している「食品安全情報」のデータベースへの入力を行った。食中毒関連のメディア情報を収集し, 毎日関係者に配信するとともにNESFDデータベースへの入力を行った(食品等試験検査費, 医薬食品局食品安全部監視安全課)。

5) 諸外国における乳及び乳製品に係る製造基準等に関する調査

諸外国等（Codex委員会，米国，EU，豪州やニュージーランド等）における諸外国で採用されている乳及び乳製品に係る規制等の情報収集調査を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

6) 輸出国における食品の病原微生物等による汚染状況等調査

2016年9月～2017年9月に発信された食品及び飼料に関する早期警告システム（RASFF）の通知及び米国FDA，米国農務省食品安全検査局（USDA FSIS），カナダ食品検査庁（CFIA）の回収情報の内容を検討することで，特にアジア及びTPP関連諸国を原産国とする食品の微生物に関する情報を収集し，汚染実態を検討した（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

7) 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究

先行する研究課題で食品中放射性物質の検査結果とその意味についての周知が不足していることが示唆され，適切なリスク管理を可能にする情報提供のありかたについて検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

8) 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究の分担研究

国境を越えた食品事故への対応事例として欧州を中心に発生した卵のフィプロニル汚染について，情報を収集し整理して報告した（厚生労働科学研究費補助金）。

9) テキーラのメタノールに関する調査

テキーラ中の不純物であるメタノールのリスクプロファイルシート作成と文献収集を行った（食品等試験検査費，医薬食品局食品安全部基準審査課）。

10) 輸出国における農薬等の使用状況等調査

諸外国の残留農薬・動物用医薬品モニタリング計画を調査し，検査対象項目，検出・違反頻度の多い品目・生産国・農薬／動薬等をまとめ，我が国と比較した。また，我が国と諸外国で設定されたADI・ARfDの一覧を作成した（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

11) 諸外国における魚介類等に係る水銀規制に関する調査

諸外国における魚食によるメチル水銀暴露に関する公的機関の対応，リスク評価及び疫学調査の情報を調査した（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

12) 「いわゆる健康食品」の安全性の確保に関する制度等の基礎的な国際比較調査

米国，EU及び韓国における健康食品の規則，安全性評価及び有害事象報告の制度を調査した（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

13) 食品中の汚染物質に関する調査

かび毒4種，カフェイン，メチル水銀の関連情報を網羅的に調査・整理し，リスクプロファイルを作成した（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

14) 食品に残留する農薬管理における方法論の国際的整合性に関する研究の分担研究

食品中の残留農薬の検査部位に関して，Codex委員会と我が国の設定内容を整理・比較し，国際的な整合性の観点から，今後の我が国の課題について検討した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

医薬安全科学部

部長 齋藤嘉朗

概要

条件付早期承認制度の創設や患者レジストリを活用した臨床試験のデザイン提案などに伴い，製造承認販売後のリアルワールドデータの活用が目まぐるしく集まっている。「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（GPSP症例）」も改訂され，MID-NETの利用開始等により，新たに「製造販売後データベース調査」も規定された。医薬品開発環境およびこれに伴う規制は時代と共に変化している。研究所の役割としては，このような規制環境の変化を円滑に進めることだけでなく，5年後～10年後の規制をリードする研究を行っていく必要があると考えている。新たな地に移転し，部員一同，初心に返って業務に邁進しており，かわらぬご指導，ご鞭撻をお願いしたい。

現在，当部では，医薬品の開発効率化及び適正使用推進に資することを目的に，1) 医療情報データベース等を用いる副作用同定アルゴリズム構築及び副作用発現要因の解明等の薬剤疫学研究，2) アジア地域における臨床試験の活性化のための医薬品の有効性・安全性に関する民族差研究，3) 医薬品の有効性・安全性バイオマーカーの探索，検証及び評価に関するオミックス・分析化学（バイオアナリシス）的研究，4) 特異体質性重篤副作用の発症機構の解明や発症予測系の確立に関する免疫生化学的研究を主として行っている。重症副作用に関するバイオマーカー探索・検証研究では，AMED研究として開始した官民共同研究の3年目が終わり，マイクロRNA，タンパク質，内在性代謝物に関し，有望なバイ

オマーカー候補を見いだしつつある。またその分析の検証法確立・標準化に関しても、新たに官民共同研究を開始した。

人事面では、平成29年8月1日付けで齊藤公亮博士が第二室長に昇任した。また平成29年12月1日付けで研究員として孫雨農博士が採用され、第二室に配属された。

海外出張は以下の通りである。齊藤嘉朗部長はバイオアナリシス関係の国際学会での発表のため米国に（平成29年4月、9月）、またICH出席のためカナダ（同年5月）に出張した。今任拓也主任研究官は、第16回国際薬剤疫学会での発表のため、カナダに出張した（同年8月）。中村亮介室長は、第1回CICM国際会議に招聘され、タイに出張した（同年8月）。佐井君江室長は医薬品辞書の国際規格策定に関する会議（ISO/TC215 W6）へ出席のため、英国へ出張した（同年11月）。また、薬剤疫学研究の共同研究打合せのため、韓国に出張した。中村亮介室長、荒川憲昭主任研究官は、重篤副作用に関する症例の集積・遺伝子解析に関する調査のため、厚生労働省医薬食品局医薬安全対策課の鉄橋正士専門官と英国に出張した（同年10月）。

業務成績

1. 日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発

医薬品名称委員会及び医薬品名称専門協議と連携し、有機化学部と共同で日本薬局方及び日本医薬品一般的名称データベースの開発を行った。

2. 医薬品使用実態調査・安全対策推進事業

研究用医療情報データを用いて、抗腫瘍薬1種、3レジメンを対象に、副作用の発症頻度を、先発品全体と後発品全体で試行的に比較評価した。発症頻度の差の程度は比較的小さく、実臨床下で観察されるばらつきの範囲内であるものと推定された。

3. 遺伝子多型探索調査事業

重篤副作用の症例集積ネットワークや研究方法の改善等を目的として、欧州医薬品庁を訪問し、医薬品安全対策へのゲノム情報の反映について調査した。また、英国リバプール大学における横紋筋融解症研究の研究体制、診断基準、試料収集方法および解析手法の調査を行った。また薬物性肝障害について、16症例（累計251症例）の集積を行うと共にゲノム解析を行った。遺伝子マーカーの調査に関しては、抗生物質や抗がん剤等の報告を追加した。

研究業績

1. 医薬品の国内安全性情報の解析及び評価に関する研究

1) 個別症例安全性報告の国際標準規格の円滑な国内導入に向けた課題の調査・整理等に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

国際的な安全性情報交換に必要な国際標準医薬品辞書の円滑な国内実装に向け、各国の医薬品辞書国際規格の実装状況並びに検討課題等について調査を行い、国内の既存コードの利活用性や、国内標準の導入における課題について検討した。

2) 医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースの利活用方法に関する薬剤疫学研究（一般試験研究費）

厚労省・PMDAが進めている医療情報データベース（MID-NET）を用いた薬剤疫学解析のための研究である。共同研究機関の医療情報データベースを用いて、薬剤性低カルシウム血症の検索式を構築し、これを用いたリスク要因の同定、ならびに行政施策の影響について解析した。

3) 東アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意事項に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

低分子分子標的薬を対象に、東アジア諸国の医薬品添付文書等に記載された臨床試験での有効性・安全性のデータを比較し、民族差の可能性をもたらす要因の検討を行った。また、東アジア諸国を含む国際共同治験が実施された国内既承認薬より、民族差の要因解析の候補医薬品を選定し、各種評価項目を検討した。

4) 薬物動態（薬物相互作用及びマイクロサンプリグ）に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

検討していたICH S3A「トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）」に関するガイダンスにおけるマイクロサンプリグに関するQ&Aは、平成29年11月のICH総会でStep 4に達し最終化された。その日本語訳案を作成すると共に、パブリックコメントへの回答案を作成した。またICH M10（生体試料中薬物濃度分析法バリデーション）の技術文書案の作成に貢献した。

5) 薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

副作用発現頻度の民族差に関する文献調査と共に、各国連携施設との調整により、レセプトデータベースを用いた重症薬疹の解析プロトコルを最終化し、各国にて解析を開始し、予備解析を概ね終了した。

- 6) 国際保健規則に基づく合同外部評価に向けた実施体制と評価手法に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

改正国際保健規則に基づき、公衆衛生危機に対するコアキャパシティについての合同外部評価実施に関する国際的動向を明らかにすると共に、本邦における評価体制と評価手法を取りまとめて外部評価への案を作成した。

- 7) 医療ビッグデータを用いた免疫機序による重篤副作用の発症リスク要因の同定及び評価（日本学術振興会・科研費）

各国の副作用報告データベースを用いて、免疫機序の関わる副作用について、対象医薬品群別の免疫修飾要因の寄与率を解析し、ハイリスク医薬品と免疫修飾要因の組合せ候補を選定した。

- 8) 新機序糖尿病治療薬の副作用に関する薬剤疫学研究とその応用（日本学術振興会・科研費）

福岡県下の後期高齢者の医科・調剤・DPCレセプトデータを用い、DPP4阻害薬と高齢者に好発する尿路感染症との関連について、薬剤疫学的研究を実施した。

2. 医薬品の安全性等に関するゲノム薬剤疫学・バイオマーカー研究

- 1) 複数の免疫学的重篤副作用に関する遺伝学的要因及び感染症要因の同定と安全対策への応用に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

重篤な副作用であり、医薬品の適正使用にとって大きな問題となっている横紋筋融解症、薬物性間質性肺疾患、重症薬疹の3種に関して、厚生労働省医薬食品局安全対策課、医薬品医療機器総合機構安全第二部、及び日本製薬団体連合会の協力の下、全国から副作用患者資試料（ゲノムDNA及び臨床情報）の集積を行った。これまでに横紋筋融解症では累計215症例（確定例200例）、薬物性間質性肺疾患では累計300症例（確定例136例）、重症薬疹では累計319症例（疑い例を含む確定例）に達した。重症薬疹に関し、SJS/TENの発症との関連が疑われたHLAについて、ペプチドの結合性及び被疑薬の直接的結合性に関する解析を行った。また、上記副作用及び薬物性肝障害について、日本の副作用報告データベースを用いて、副作用発症のリスク因子となる感染症及び薬効群を明らかにした。

- 2) 新規低分子安全性バイオマーカー探索における標準的評価法構築（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

見出した非臨床における薬物性肝障害及び腎障害バイオマーカー候補に関して検証すると共に、新規低分子安全性バイオマーカー探索における標準的評価法を構築した。

- 3) 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

薬物性肝障害、間質性肺炎、重症薬疹に関し、発症患者等の血液・尿・臨床情報収集を継続すると共に、主として重症薬疹試料に関し、マイクロRNA、プロテオーム、メタボローム解析を行い、病勢及び重症化と関連するバイオマーカー候補の探索を行った。複数の有力なバイオマーカー候補を見いだした。また既報の薬物性肝障害マーカー候補分子に関し、検証を行った。

- 4) 多層的オミックス解析による、がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

昨年度までに構築した疎水性メタボローム解析系を用いて、がん、精神疾患、腎疾患試料を追加して受け入れ、測定・解析を行った。

- 5) 精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業）

がん分子標的治療薬を始めとする医薬品投与患者の投与前血漿を用いて、内在性代謝物（約1,000種の分子）を対象にした網羅的メタボローム解析（LC-MS/MS法）を行った。

- 6) 性差に基づく薬物療法の有効性・安全性の評価研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・女性の健康の包括的支援実用化研究事業）

抗がん剤を投与された患者及び健康成人の保存血液に関してメタボローム解析を行い、その代謝物レベルの性差を明らかにした。また保存血液の品質評価も併せて行った。

- 7) 小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・難治性疾患実用化研究事業）

小児・周産期領域難治性疾患の疎水性メタボローム解析拠点体制を、本研究班の統合オミックス解析センターと連携して構築した。また、小児・周産期領域難

治性疾患の疎水性メタボローム解析を行った。

- 8) 卵巣明細胞腺がんの血液凝固異常・抗がん剤耐性に着目したトランスレーショナルリサーチ (日本学術振興会・科研費)

がん患者の術前と術後、再発における卵巣がんバイオマーカー候補タンパク質の変化についての調査を継続した。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

- 1) 分子軌道法を用いた副作用機序の解析 (一般試験研究費)

フラグメント分子軌道法および非経験的分子軌道法を用いて、医薬品と副作用関連分子との相互作用を予想する方法を精緻化した。

- 2) マイクロサンプリングに関する生体試料中薬物濃度分析 (バイオアナリシス) 手法の標準化 (日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業)

マイクロサンプリング基盤技術 (低分子医薬品) に関し、採血による毒性影響評価を、中分子 (核酸) 医薬品及び低分子バイオマーカーに関し、抽出方法の検討を主とする測定系の構築とバイオアナリシス的評価を行った。

- 3) アレルゲンの力価評価に関する研究 (日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業)

購入したアレルギー患者血漿について、培養細胞を用いる試験法によりその生物活性を評価した。さらに、ELISA/ウェスタンブロット等の免疫化学的手法による結合性の評価を行った。さらに、アレルゲンでマウスを免疫し、IgEを含む血清を作成した。

- 4) EXiLE法を用いた舌下免疫療法の機序解明と奏効性予測バイオマーカーの探索 (日本学術振興会・科研費)

共同研究機関において治療の前後に採血された、舌下免疫療法実施患者の血清を用いて、血清中IgEの生理活性および同IgGの中和活性を評価した。

- 5) メタボロミクス解析を用いた薬剤性間質性肺炎の発症メカニズムの解明 (日本学術振興会・科研費)

動物モデルを用いたメタボロミクス解析を行い、薬剤性間質性肺炎の病態に関連する代謝物を検証した。

- 6) 新規卵巣がん診断マーカーTFPI2の基礎的性状解析 (日本学術振興会・科研費)

卵巣明細胞がん由来のTFPI2に提示される異常糖鎖構造の責任合成酵素を明らかにするために、様々ながん細胞株や胎盤絨毛栄養膜細胞中の糖転移酵素遺伝子の発現をリアルタイムPCR法により調べた。一部の糖

転移酵素が明細胞がん特異的に発現していることを明らかにした。

- 7) HLAの関与する解熱鎮痛薬誘因性重症薬疹の初期発症メカニズムの解明 (日本学術振興会・科研費)

内在性HLAの発現を欠くヒトB細胞株に解析するHLA-Aタンパク質を発現させ、アセトアミノフェン等被疑薬の有無により提示されるペプチドを解析した。

- 8) 食物アレルゲンの架橋活性に及ぼす環境中マイクロプラスチックの影響 (日本学術振興会・科研費)

ポリスチレン性のマイクロビーズにモデル食物抗原を吸着させ、吸着前の状態とIgE架橋活性を比較した。

4. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する情報工学的研究

ラジカル消失過程の解明 (一般試験研究費)

p-メチルチオベンゾイルオキシラジカルの分子構造を決定し、脱炭酸の活性化障壁を求め、消失過程の要因について考察した。

5. 全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

所内基盤ネットワークシステムの維持管理

川崎庁舎への移転に伴い、研究情報ネットワークシステムを更新するなど、国立医薬品食品衛生研究所ネットワークシステム (NIHS-NET) の維持管理を引き続き行うと共に、ネットワークセキュリティ監査を実施し、セキュリティ強化のための対策を行った。また、国立衛研ホームページにおける試験研究業務の成果発信に関するホームページ改定作業を継続して行った。

安全性生物試験研究センター

センター長 平 林 容 子
前センター長 西 川 秋 佳

概要

安全性生物試験研究センター (安全センター) の試験・研究業務は、1) 医薬品・医療機器 (麻薬・劇毒物等ならびにワクチン等を含む)、2) 食品・食品添加物、3) 農薬・残留農薬および4) 新規ならびに既存の化学物質 (生活化学物質を含む) に関連する殆どの環境中化学物質の安全性評価 (リスクアセスメント) と、それら全般に亘る試験手法の開発・改良やリスク管理に関する諸処の業務によって構成されている。

安全センターの各業務の目的は一言にしていえば、

種々の環境化学物質の安全性評価とリスク管理である。このため安全センターの各部では、先端技術の導入をも含む安全性評価手法の改善の努力が不断に続けられている。因みにマイクロアレイを応用した一般化学物質に標的をあてたトキシコゲノミクス研究などもその1例であり、これに伴って日々新たな進展が展開している。なお平成25年度より、新規試験法に係わる日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）の体制を強化するため、安全センターが主体的に運営委員会に参画している。

試験・研究業務

医薬品・医療機器関連については、平成16年4月に発足した医薬品医療機器総合機構（PMDA）の審査担当各部門の事前審査等に、安全センターは過去12年にわたって内部審査の形で協力してきた。Good Laboratory Practice（GLP）適合調査については、平成26年11月25日の薬事法改正に伴う医薬品・医療機器等法の施行と期を一にして、安全センター内に設置されていたGLP評価委員会がPMDAのGLP専門協議として生まれ変わった。PMDAにおいて、医薬品GLPと医療機器GLPのそれぞれで適合性調査が進んでおり、医薬品GLPで調査成績が向上していることと相俟って、医療機器GLPについても漸次普及が進んできた。さらに、再生医療等製品についても、平成26年11月以降に調査申請された試験実施施設に対する適合性調査が開始されている。

食品・食品添加物の安全性評価については、指定添加物（L-システイン塩酸塩、パントテン酸ナトリウム、ジベンゾイルチアミン、ジベンゾイルチアミン塩酸塩、チアミンナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩、およびビスベンチアミン）の評価を終了した。消除品目をのぞく品目については、引き続き報告書の作成が進んでいる。また、本年度より食品添加物安全性評価検討会の事務局を安全センターが担当することになった。本年度の検討会において、指定添加物（18類香料）8品目（ヘキシルアセテート、2-エチルブタナール、 δ -ドデカラクトン、アセトアルデヒドジエチルアセタール、1,3,5-ウンデカトリエン、5-ヘキセニルイソチオシアネート、trans-2-ヘキセノール及びジメチルスルフィド）の審議を行った。また、平成8年度に「基原・製法・本質からみて、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないもの」と分類された既存添加物109品目についての再評価を行った。

農薬・残留農薬関連での安全性評価業務（いわゆる農薬安評）は、平成15年7月に内閣府に設置された食品安全委員会の所掌に移行したが、安全センターの専門家は引き続き、日夜これに協力している。西川センター長は農薬専門調査会の幹事会座長を務めている。その他、食品安全委員会の評価の対象とならない街路樹などに用い

られる非食用農薬の安全性評価業務は、環境省の所掌として別途審査が行われており、引き続き安全センターの専門家が協力して進められている。

生活・化学物質関連では、平成15年4月より行われている経済・環境・厚労の三省による化学物質の化審法合同評価が順調に進行しており、分解性・蓄積性、遺伝毒性および生態毒性にかかる（Q）SARのデータの試行的提示を継続している。ナノマテリアルの安全性評価については、本省試験研究費、厚生労働科学研究費補助金などによる研究が引き続いて進行中である。平成26年度より、シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会にも主体的に参画している。

調査業務としては、種々の国際評価機関、委員会および活動（OECD、WHO、ICH、JECFA、JMPR、IPCS、ICCR、いわゆるVAM組織等）での各々の行政関連国際活動に対応したリスクアセスメントに係る業務が行われている。宇宙航空研究開発機構（JAXA）が仲介する宇宙空間に打ち上げて実験される物質の安全性に関する文書評価（助言）については、平成22年度より安全センターの非公式所掌業務として受け入れ、協力している。

人事と研究交流等の行事

安全センターの人事では、西川秋佳センター長が平成22年4月より8年の在任期間をもって、平成30年3月31日付にて定年退官した。西川秋佳センター長は在職期間における功勞に対して、名誉所員の称号が授与された。また翌4月1日付けで、病理部の客員研究員となった。後任には平林容子毒性部長が就任し、毒性部長事務取扱併任となった。安全センターの構成は現在、5部、20室となっており、平成30年5月末現在の在籍者数は、センター長1、部長4（欠員1）、室長19（欠員1）、主任研究官14、研究員0、客員研究員18名を合わせると56名である。加えて、協力・流動研究員9、研究生・実習生4および技術・事務補助員41名の他、6名の短時間勤務職員等が在籍しており、総勢116名である。当センターは、平成27年4月より、総合評価研究室が4室体制の安全性予測評価部となり、現在の状態に至った。しかし、毒性部動物管理室の省令室化やさらなる増員などに課題を残しており、昭和53（1978）年1月の創設から40年の節目を迎え、引き続いてセンターの希求する将来へ向けてこれらの実現が期待されている。

訃報として、当センター第4代センター長を務められ退官後も審査会等での審議に尽くしてこられた林裕造先生におかれては平成29年5月23日に逝去された。

当センターへの訪問・研究交流等については、Latin American Toxicology Association（ALATOX）会長、José María Marucci博士の訪問をうけ、センター内各

部と研究交流を行ったほか、「Insights about toxicology in Argentina and Latin America」と題する講演を頂いた(4月17日)。また、Health and Environmental Sciences Institute (HESI) のExecutive DirectorであるSyril D Pettit氏の表敬訪問を受けた(8月28日)。

当所動物実験施設に対して、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 動物実験実施施設認証センターによる適合性評価を受け、継続認証を取得した(平成20年に当該認証センターの認証第一号を取得後、3年ごとに更新している)。

当センターからの海外出張・国際会議への出席については、今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算により、種々の国際機関での行政関連会議(ICH, OECD, JECFA, JMPR, IPCS等)あるいは各種学術関連集会等に対して、当センターを構成するメンバーによる積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する。なお、西川センター長はカナダ・モントリオールのHESIワークショップ「Advances and Roadblocks for use of Genomics Data in Cancer Risk Assessment for Drugs and Chemicals」に出席し、医薬品と化学物質に関する日本の現状を報告するとともに意見交換に努めた(平成29年4月25日~26日)。同じくモントリオールで開催されたがん原性試験の見直しに関するICH S1専門家会議に厚生労働省代表として出席した(5月29日~6月1日)。また、イタリアのパルマで開催されたWHO主催の化学物質リスク評価ネットワーク会議に出席し、意見交換した(6月20日~22日)。さらに、カナダのウィンザーで開催されたカナダ代替試験法評価センターの開所式に出席した(10月2日~3日)。

毒 性 部

部 長 平 林 容 子

概 要

安全性生物試験研究センター毒性部においては、化学物質、食品、医薬品等の業務関連物質の生体影響とその毒性(有害性)評価に関連する試験・基盤研究・応用研究及び実験動物の飼育管理とこれらに必要な研究を行っている。

特に化学物質リスク評価の基盤整備として、これまでのトキシコゲノミクス研究の成果を受け継ぎ拡充しつつ、毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの構築と、その迅速化、高精度化を進めている。また、化学物質及び食品などによる健康リスク評価として、ナ

ノマテリアルなど新規化学物質に対する毒性試験法の開発、食品添加物の毒性試験や安全性評価に係る資料整備、毒・劇物指定調査のための毒性試験、化学物質審査規制法(化審法)に係る化学物質の安全性評価、農薬の各種毒性試験に関する文献収集等を行った。更に、受容体原性毒性など、恒常性維持に関わる高次機能の障害性に関する研究や、生殖発生毒性に関する基盤研究の他、レギュラトリーサイエンスの一環として、医薬品規制に係る国際調和の推進を踏まえた医薬品等の安全性に関する研究、などを推進した。

人事面では、平成30年度4月1日付けで平林容子部長が安全性生物試験研究センター長への配置換え及び毒性部長併任となった。大久保佑亮主任研究官は日本学術振興会海外特別研究員として派遣されたカリフォルニア大学バークレー校での2年間にわたる業務を終了し、2月に復職した。また、客員研究員として種村健太郎氏(東北大学大学院農学系研究科教授)、協力研究員として壺井功氏(日本大学医学部准教授)を昨年度に引き続き受け入れている。

業務関連での海外出張では、平林容子毒性部長が、International Agency for Research on Cancer (IARC) の招聘を受けIARC Monograph Working Group (Carcinogenicity of benzene) の一員として当該のモノグラフ案作成に携わった(2017年10月9日~19日、フランス・リヨン)。また、DIA(2017年10月24日~29日、米国・ワシントンDC)及び第57回米国毒性学会(2018年3月10日~16日、米国・サンアントニオ)への出席と発表を行った。

北嶋 聡第二室長は、2017年オープントックス アジア会議(5月16日~5月18日、韓国・テジョン)及び、第57回米国毒性学会(SOT2018, 3月11日~3月16日、米国・サンアントニオ)での国際シンポジウムにおいて招聘講演を行った。

高橋祐次第三室長は、日米EU医薬品規制調和国際会議(S11) モントリオール会議(2017年5月27日~6月1日、カナダ・モントリオール)及びジュネーブ会議(2017年11月12~16日)出席、第57回米国毒性学会(SOT2018, 3月11日~3月16日、米国・サンアントニオ)の出席と発表を行った。

山本雅也主任研究官は、第32回OECD GLP作業部会(2018年3月7日~8日、フランス・パリ)に出席した。

小野竜一第五室長は、Precision Genome Engineeringに関するKeystone Symposia Conference(2017年1月8~12日、米国・ブリッケンリッジ)への出席と発表を行った。

安彦行人主任研究官は、第18回国際発生生物学会(ISDB2017, 6月18日~6月22日、シンガポール)への

出席と発表を行った。

試験業務

1. 既存化学物質の毒性試験

毒性プロファイルを精査する為の遺伝子発現変動解析を実施し、もって健康被害の未然防止の観点から「タール色素」の安全性確保を図ることを目的として、平成29年度は「だいたい色403号」(オレンジSS)について、マウスに単回経口投与した際の肝における遺伝子発現変動を網羅的に解析した結果、特定の核内受容体を強く活性化する事が示唆された(医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課)。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

食品添加物に関して、6品目(2-プトキシエチルアセテート、S-メチルメタンチオスルフォネート、スカトール、p-サイメン、 γ -テルピネン、ブチル2-ナフチルエーテル)の90日間反復投与毒性試験を継続実施あるいは開始した。(食品安全部基準審査課)。

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

フッ化アンモニウムの毒劇物指定のための情報を得るため、*in vitro*眼刺激性試験を実施した。(化学物質安全対策室)。

調査業務

1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

1) 内分泌かく乱化学物質

内分泌かく乱化学物質検討会拡張試験スキームに則り、*in vitro*および*in silico*スクリーニング情報をもとに選択した化学物質約100物質について、順次、子宮肥大試験及びハーシュバガー試験を実施し、ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している。平成28年度は3品目(Dicyclopentenloxyethyl Methacrylate, 4,4'-Dihydroxybiphenyl, 4-heptyloxybenzoic acid)について試験を実施した。

2) 化学物質の安全性評価

化学物質審査規制法(化審法)に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち、これまで我が国で製造、輸入が行われたことがない新規化学物質、または生産量が多いにもかかわらずこれまでに十分な安全性評価が行われていない既存化学物質について、ラットにおける28日間試験、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験及び簡易生殖試験の結果における毒性の有無と無影響量をもとに、優先評価化学物質に相当するかの如何について評価するための調査を行った。ま

た、新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため、試験実施施設の化学物質GLP査察を行った。

3) 食品添加物の安全性評価に関する調査研究

食品添加物のうち指定された時期の古いもの等、安全性の再確認をする必要があるものについて、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験が順次実施されている。これらの試験成績と文献情報等を活用し、3品目(ジメチルスルフィド、1,3,5-ウンデカトリエン、グレープフルーツ種子抽出物)について安全性評価に係る資料整備を行った。また、「平成8年度既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究」において、基原、製法等から安全性の検討を早急に行う必要がないとされた109品目について、再評価を実施するための資料整備を行った。

4) 農薬の各種毒性試験に関する文献収集事業

3品目の農薬(チアベンダゾール、ピンドン、プロモプロピレート)について、国際機関及び諸外国の評価書及び当該評価書の参照文献の入手、評価書発行以降の新たな知見の収集を実施した。

研究業務

1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

1) 化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく、基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている。

毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの構築を目標に実施した13年間の先行研究に引き続き、平成27年度から、その迅速化、高度化を進めることを目的とした「化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究-新型反復暴露実験と単回暴露実験の網羅的定量的遺伝子発現情報の対比による毒性予測の精緻化と実用版毒性予測評価システムの構築-」(厚生労働行政推進調査事業費補助金)を進めている。平成29年度はアセフェート及び五塩化フェノールをとりあげ、反復ばく露毒性の分子毒性機序の解明と、その応用による毒性予測評価システムの拡充を進めている。また、化学物質の反復ばく露による基線反応成立へのエピジェネティクス機構について、ヒストン修飾解析(ChIP-Seq)・アセチル化解析及びノンコーディングRNA、特に成熟型マイクロRNA発現変動解析を行った。網羅的DNAメチル化・アセチル化解析では具体的には、クロマチン免疫沈降(ChIP) アッセイと次世代シーケンサを組み合わせ、クロマチン免疫沈降シーケンス(ChIP-Seq)

法を利用して、四塩化炭素を14日間反復投与した際のマウス肝サンプルにおけるヒストン修飾の解析を進めた。ChIPアッセイの際の抗体は以下の4種、すなわち抗H3K4me3, 抗H3K27Ac, 抗H3K27me3, 及び抗H3K9me3抗体を用いた。併せてこれまでの成果を基に、既存化学物質の毒性評価・予測の試行を行った。

2) ナノマテリアルの安全性評価手法に関する開発研究

「ナノマテリアル曝露による生体毒性の慢性移行及び遅発性に関わる評価手法の開発研究」では、多層カーボンナノチューブ(MWCNT)をモデル物質として独自開発したTaquann直噴全身吸入装置を、サイズ、形状、組成が多彩で、異なった物理化学的特性を有する未検討の各種ナノマテリアル検体へ適用する際の具体的な微調整法を確立し、吸入毒性が評価可能であることを示すことを目的として、繊維長が揃った二層カーボンナノチューブのエアロゾル化の検討、全身曝露吸入実験を実施し病理組織評価を実施した。

「ナノマテリアルの吸入曝露によるヒト健康影響の評価手法に関する研究－生体内マクロファージの機能に着目した有害性カテゴリー評価基盤の構築－」では、マクロファージのin vivo生体内反応に着目したナノマテリアルの生体影響を評価するため、多層カーボンナノチューブの一つであるMWNT-7についてTaquann法処理検体を用いた全身曝露吸入実験(2h/日, 1回/週×5週間, 合計10時間)を実施し、病理組織評価、免疫機能評価を行った。「カーボンナノチューブ等の肺、胸腔及び全身臓器における有害性並びに発癌リスクの新規高効率評価手法の開発」では気管内投与用の検体として、多層カーボンナノチューブの一つであるMWCNT-NについてTaquann法処理による高分散検体の調製を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

3) シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究

平成29年度より、「シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究－シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」が新たに指摘した室内汚染化学物質の、ヒトばく露濃度におけるハザード評価研究－(厚生労働科学研究費補助金)を開始した。平成29年度は、第20回「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された3物質のうち、2-エチル-1-ヘキサノール(2E1H)について指針値(案)を参考に、目標通りに、人のシックハウス症候群(SH)レベルの極低濃度下(0, 0.02, 0.07, 0.2 ppm)でのトキシコゲノミクスの為の22時間/日×7日間反復吸入ばく露実験を成熟期マウスに実施し、解析した結果、海馬において神経活動の指標となるImmediate early gene (IEG)

の発現の抑制が、指針値(案)レベルの濃度から、先行研究で曝露したSH化学物質と同程度に観測され、この物質についても海馬神経活動の抑制を示唆する所見が得られた。この抑制は、ばく露終了24時間後には回復していた。

遺伝子発現変動解析において示唆された、海馬神経活動の抑制という有害性を実証するため、成熟期マウスに、指針値(案)の10倍濃度の2E1Hを反復吸入ばく露(7日間)し、情動認知行動を3種類の試験により解析した結果、空間-連想記憶及び音-連想記憶の低下が認められ、ばく露3日後ではこれらの低下は回復し、可逆的であることが示唆された。これにより、海馬に対する有害性が実証され、かつ、遺伝子発現変動データがこの異常に対する予見性を持つことを確認したものと考える。また本研究成果により、2E1HがSHの誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を提供できたものとする。

4) 受精卵培養液中のフタル酸類の受精卵及び出生児に対する影響評価研究

平成20-22年度に実施された厚生労働科学研究(H20-化学-一般-002)において、ヒト体外受精で用いられる培養液中から正常妊娠の妊婦の血清中平均濃度の10倍以上のフタル酸類(DEHP及びMEHP)が検出されたとの報告があったため、体外受精中のDEHP及びMEHPばく露が受精卵及び出生児に及ぼす影響の評価に資する科学的情報を、マウスを用いた各種の実験により取得すると共に、それらの方法を基に初期胚の化学物質ばく露に対する短期間且つ高感受性の安全性評価手法を開発することを目的として研究を行ったところ、MEHPばく露受精卵を母胎に移植して生まれたマウスの12~13週齢時に情動認知行動試験において、音-連想記憶異常が見られ、同マウスの海馬における網羅的遺伝子発現解析では海馬における学習機能に関わる遺伝子や、神経細胞の情報伝達機能に関わる遺伝子の発現への影響が見出された。これらの動物実験結果のヒトへの外挿を検討する一助とするために、論文等の既知情報を収集した。

2. 恒常性維持機構に関わる内分泌系・免疫系・神経系に関する研究

1) シグナル毒性として考察可能な有害作用の検出系の確立に関する研究

(1) 発生発達期における化学物質の低用量ばく露が成熟後に誘発する情動認知行動異常について、定量的に捕捉し、毒性学的な意味づけを明確にできる評価系を作出し、もって行政施策へ反映する目的で、

「発生-発達期における低用量の化学物質ばく露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と、その毒性学的評価系構築に資する研究」(厚生労働科学研究費補助金)を開始した。平成29年度は、モデル化学物質としてビスフェノール類、農薬類を選択し、胎生期ないし幼若期のマウスに低用量投与することによって成熟後に顕在化する中枢行動毒性誘発メカニズムの解明を目的として、ネオニコチノイド系農薬である10 mg/kgアセタミプリドあるいは8 mg/kgイミダクロプリドを、2週齢あるいは11週齢のマウスに単回経口投与後、13週齢時の海馬における網羅的遺伝子発現変動解析を行った結果、投与群では、いずれも神経細胞あるいは樹状突起が増加し、軸索誘導あるいは神経伝達が活性化していることが示唆された。

- (2) CRISPR/Casシステムを代表とするゲノム編集は、ゲノムの任意部分を改変することを可能としたが、目的部位以外の位置で意図せず遺伝子変異が起こるオフターゲット効果を持つ。マウス受精卵にゲノム編集を実施した際、およそ10%のマウスの遺伝子改変目的部位に内在性レトロウイルスやゲノム編集のベクターDNA断片などの非意図配列が挿入されることを2015年に報告しており、ゲノム編集を行ったヒトiPS細胞においても“非意図配列の挿入”という新たなオフターゲット効果が起こることを明らかにした。(日本医療推進事業費補助金医薬品等規制調和・評価研究事業)ゲノム編集による二重鎖DNA切断を修復する際にレトロトランスポゾンなどの挿入が起こることを明らかにし、そのメカニズム解析を行っている。(科学研究費助成事業基盤研究(C))

3. 胎児、新生児、子供の健康に関する研究

1) 胎児・発生障害に関する基礎的研究

- (1) Shhシグナルの制御因子Rab23を原因遺伝子とし、脊椎骨の異常を示す*Open brain 1 (opb1)*変異体マウスを用いて、脊椎骨の形成過程を解析した。*opb1*ホモ胚において、椎間板の形成異常と神経弓の異常な分離・結合パターンが観察された。また軟骨及び椎間板マーカー遺伝子、Shhシグナル標的遺伝子の発現パターンの観察から、正常胚の脊椎骨形成過程では予定椎間板領域でShhシグナルが活性化していることを明らかにした。*opb1*ホモ胚の椎間板/椎体の分化異常は、Shhシグナル活性化領域および椎間板原基の異常な形状に起因すると考えられた。Uncx-LacZトランスジェニックマウスの利用によって、神経弓の形成には硬節の再分節化が関与してい

ること、*opb1*ホモ胚では前後パターンは形成されるが、再分節化に異常があることが示された。また硬節に発現する転写因子Zic1とShhシグナル標的遺伝子Patched1の発現パターンが乱れていることを明らかにした。さらに*opb1*ホモ胚は高頻度で肩甲骨の形成異常を示すことを見出した。肩甲骨の発生に重要なPax1やEmx2の発現解析から、肩甲骨の形成は保たれているが部分的に乱れていると思われた。*opb1*ホモ胚では、肩甲骨原基と硬節におけるShhシグナル活性の関与に異常があると考えられた。

- (2) 体節特異的に発現する転写因子であるMesp2遺伝子の発現が、転写因子Tbx6依存的に制御されていること、またそれに対する抑制的なシグナルとしてT (Brachyury)、Mesogeninといった遺伝子が作用していることを明らかにした。この機構の概略は、魚類から哺乳類まで共通していた。この解析も含め今後の遺伝子組み換え動物作製に役立てるため、新しい遺伝子ターゲティング手法であるCRISPR法の導入を行った。ES細胞、マウス受精卵において簡便かつ非常に高率な遺伝子ターゲティングが行えることを確認した。血管形成因子Etv2の上流配列にTbx6結合配列が存在し、これを破壊することでEtv2の発現が低下することを培養細胞系のレポーターアッセイで確認した。

2) 遺伝子改変マウスを用いたネフローゼ症候群の病因解明

東邦大学・関根孝司教授ほかとの共同研究として、変異型ミオシンを腎臓特異的に発現するトランスジェニックマウスを作成し、変異型ミオシン発現依存的にタンパク尿を呈するネフローゼモデルマウスとして利用できることを確認した。腎機能異常の分子機序解明を目指す基礎研究のほか、化学物質への高感受性モデルとしての利用も視野に研究を進める。(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究B)

4. 発がん性研究や幹細胞系を含む分裂細胞系関連の研究

1) ラットがん原性試験の省略化に資するトキシコゲノミクス/エピゲノム研究

国際協調会議(ICH-S1)における「ラットがん原性試験(2年間)」の省略可能性を検討するために、エピゲノムのエビデンスを新たに提供し、トキシコゲノミクス/エピゲノムによるラットがん原性予測の精度の向上を目指す。平成29年度はトキシコゲノミクスプロジェクト(平成14~23年度)で実施したタモキシフェン、シスプラチン、ドキシソルビシン、フェニトイン、フェノバルビタール、アセトアミノフェン、クロ

フィブラート、バルプロ酸ナトリウムの28日間反復曝露実験にて採取された肝臓組織片を用いて全ゲノム網羅的DNAメチル化解析を実施し、がん原性を反映すると推測されるDNA領域を抽出した。

2) 生体異物相互作用の場としてのいわゆる造血幹細胞ニッチを介した造血幹細胞動態制御と加齢影響に関する研究

低酸素状態で維持される造血幹・前駆細胞の静止期[dormancy]の維持機構や、細胞周期内における自己複製性増殖の調節機構に対する、生体異物相互作用の場としての所謂ニッチの役割に着目して、造血幹・前駆細胞の細胞周期静止機構の成立並びにこれにかかる新生児期の造血動態変化の分子機構や、ストレス蓄積過程としての加齢・老化に伴う細胞周期静止期分画の変化、といった項目を中心に逐次検討を進めている。

5. 医薬品規制に係る国際調和の推進を踏まえた医薬品等の安全性に関する研究

(1) 幼若動物試験に関する研究

小児医薬品への関心が高まっているが、小児医薬品開発においては各極が要求する試験デザインが異なること、幼若動物試験(JAS)を必要とする判断基準が不明確であることから不必要な遅延につながる可能性を孕んでいる。小児医薬品開発における安全性の確保と効率化のため、ICH S11「小児医薬品開発をサポートする非臨床試験」のガイドライン案の作成に携わり国際調和を推進している。現在のプロセスはステップ1である。

(2) バイオ/核酸医薬品の安全性に関する研究

バイオテクノロジー応用医薬品について、ICH S6(R1)ガイドラインのさらなる改訂の必要性にかかる新規薬剤の開発や経験の蓄積など、実例に基づく情報の収集を進めている。また、オリゴヌクレオチド製剤(核酸医薬品)の非臨床安全性評価については、このものに特化したガイドラインが国内外共に制定されていない実情に照らし、指針原案の作成を進めている。

薬 理 部

部 長 諫 田 泰 成

概 要

薬理部では、医薬品や化学物質がもたらす有害作用から国民の健康を守るために、医薬品の薬効薬理や安全性薬理、化学物質の体内動態、毒性発現メカニズムなどに

関する研究業務を行っている。特に、ヒトiPS細胞技術などイノベーションをもとにして、ヒトに対する予測性を高めた新たな薬理試験法の開発と国際標準化を目指している。

人事面では、入江智彦主任研究官が研究休職より復職した。昨年度に引き続き日本薬理評価機構の井出吉紀研究員、国際医療福祉大学の林真理子講師が協力研究員となった。客員研究員として、関野祐子東京大学薬学部特任教授を迎え入れた。井上和秀九州大学特命教授、小澤正吾岩手医科大学教授、小泉修一山梨大学教授を昨年度引き続き客員研究員として迎え入れた。

諫田泰成部長は人事院国家公務員採用I種試験(薬学)試験専門委員、日本薬学会代議員、日本動物実験代替法学会国際委員、第7回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ運営委員、JaCVAM運営委員、Scientific Reports編集委員、The Journal of Toxicological Sciences編集委員、Fundamental Toxicological Sciences編集委員、第136回日本薬理学会関東部会運営委員を、佐藤薫第一室長は薬事・食品衛生審議会委員、化粧品・医薬部外品部会員、安全対策調査会委員(医薬品等安全対策部会)、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品名称専門協議会委員、同 新薬三部専門委員、日本医療研究開発機構再生医療実用化研究事業評価委員、CSAHi 専門委員、日本神経化学会助成金等候補者選考委員、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員を、石田誠一第三室長は薬事・食品衛生審議会専門委員、日本実験動物代替法評議委員、CBI学会2018年大会実行委員長を任命された。

国際協力については、諫田部長は包括的インビトロ催不整脈アッセイ(CiPA)運営委員として、山崎大樹主任研究官とともにCiPA定例電話会議ならびにCiPAの国際ブラインド試験に参加した。諫田部長はOECD AOP外部評価委員、OECD Good In Vitro Test Method Practice (GIVIMP) 専門委員、OECD in vitro DNT専門委員、OECD PBK modelling専門委員、佐藤第一室長はOECD AOP外部評価委員、OECD in vitro DNT専門委員、山崎主任研究官はHESI・Framework for Intelligent Non-Animal Alternative Methodsの運営委員、石田第三室長はOECD PBK modelling専門委員に任命された。

会議関連として、諫田部長はCiPA Steering Team In-Person Meeting(ワシントン、米国)に出席した。第17回国際安全性薬理学会(SPS 17th annual meeting; ベルリン、ドイツ)では諫田部長がCiPAのパネルディスカッションをオーガナイズして議論した。また、諫田部長、佐藤第一室長、山崎主任研究官がHESI NeuTox MEAサブチームの対面会議に出席した。

国際学会等には、諫田部長が国際プロテオミクス分析会議（リスボン，ポルトガル），SPS 17th annual meeting，第6回米国細胞および数理毒性学会（6th ASCCT，ゲイザースバーグ，米国），62th Biophysics meeting（サンフランシスコ，米国），Keystone Symposia（レイクタホ，米国）に参加して講演・成果発表・情報収集した。佐藤第一室長はSPS 17th annual meeting，GLIA2017（エジンバラ，英国）に参加した。山崎主任研究官は第6回中国安全性薬理学会（四川，中国）において招待講演を行い，10th World Congress on Alternatives and Animal Use（シアトル，米国）において講演し，SPS 17th annual meetingに参加し，成果発表を行った。また，山崎主任研究官はヒトiPS心筋細胞を用いた3Dモデルの構築に関する技術移転のため，ワシントン大学（シアトル，米国）に出張した。石田第三室長は10th World Congress on Alternatives and Animal Useにおいて発表した。

諫田部長は第5回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2018合同公開シンポジウム，第60回日本神経化学大会シンポジウム，日本動物実験代替法学会第30回大会シンポジウム，日本薬学会第138年会シンポジウムをオーガナイズして講演した。また諫田部長はAMEDシンポジウム2017，AMED第3回レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム，第44回日本毒性学会シンポジウム，第10回アジア太平洋不整脈学会学術集会（APHRS2017）第64回日本不整脈心電学会学術大会（JHRS2017）合同学術集会，第38回日本臨床薬理学会シンポジウム，第17回日本再生医療学会シンポジウム，神奈川工科大学，静岡県立大学，豊橋科学技術大学，徳島大学などで講演した。石田第三室長は，第24回クロマトグラフィーシンポジウム，日本動物実験代替法学会第30回大会で講演した。山崎主任研究官は熊本大学，第95回日本生理学会大会で講演した。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) AMED補助研究費（創薬基盤推進研究事業）「三次元培養基材を用いた胆汁排泄機構を備えた肝障害評価系の構築・検証と統合系評価」において，各種三次元培養基材上での細胞培養の準備を進めた。PXB-cellsをad-MEDビトリゲル，Cellableプレートで培養し，微小胆管を観察するための条件を検討した。実験動物中央研究所よりヒト肝キメラマウス由来肝細胞を受け入れ，培養と薬物代謝能の検討を行った。
- 2) AMED補助研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS細胞由来神経細胞等を用いた新規in

vitro医薬品安全性評価法の開発」において，ヒトiPS細胞由来神経細胞による神経ネットワーク活動の記録に成功した。また，毒性試験における使用可能性を示した。

- 3) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「薬物動態・安全性試験用organ(s)-on-a-chipに搭載可能な臓器細胞／組織の基盤作成」において，organ(s)-on-a-chipに用いる細胞のパフォーマンススタンダードの作成に着手した。製薬企業ユーザーと意見交換を実施し，パフォーマンススタンダードとその評価法のたたき台を作成した。
- 4) 「神経突起伸長を指標とした，化学物質リスク評価法の開発」において分化PC12細胞の突起伸長に対する，金属ナノマテリアルの濃度依存的阻害作用を検討した所，酸化チタンナノ粒子と酸化亜鉛ナノ粒子の両方が細胞毒性閾値より低濃度でも突起伸長を阻害する事を見いだした。
- 5) 文部科学省科学研究費補助金「リアノジン受容体による，新規な神経細胞自発発火パターン調節機構の統合的解明」において，リアノジン受容体を介した細胞内カルシウム上昇がカルシウム感受性カリウムチャンネルを活性化して活動電位発生様式をコントロールする事を見いだした。
- 6) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「中枢神経系の薬物動態・安全性試験を可能にする血液脳関門チューブネットワークデバイスの開発」において，BBB灌流デバイスの機能評価と薬物動態試験への実効性の検証を行うため，BBB機能パラメーター候補を定めた。市販のin vitro BBBモデルのBBB機能パラメーター値を測定した。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）「発達期における統合的な遅発性神経毒性試験法の開発」に関する研究において，遅発性の神経毒性が懸念されるバルプロ酸，トリブチルスズ，有機リン系農薬クロルピリホスなどの化学物質を使用し，in vitro神経毒性の評価指標を選定した。特に，ヒトiPS細胞の神経分化能を指標に評価系を確立し，その予測性を検証している。またHESI MEA NeuToxサブチームの国際バリデーション試験に参加して，データ取得を開始した。
- 2) 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）「危険ドラッ

グ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」において、ラット海馬初代培養神経細胞を使って開発したNMDA型グルタミン酸受容体阻害作用を持つ危険ドラッグスクリーニング法によって得られたデータが2化合物の指定薬物としての指定の根拠となった。

- 3) 文部科学省科学研究費(基盤研究C)「ミクログリアによる血液脳関門バリア機能成熟機構の解明」において、血液脳関門のバリア機能成熟にVEGFとfractalkineが関与していることを明らかとした。これらのサイトカイン類の調節にミクログリアが重要であることを明らかとした。

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) AMED補助研究費(医薬品等規制調和・評価研究事業)「ヒトiPS細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコツールの開発」において、ヒトiPS心筋細胞のインシリコモデルを構築した。インシリコモデル構築にあたり細胞内ナトリウム濃度やカリウム濃度が重要である可能性を見出した。
- 2) 成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用に関する研究において、ヒトiPS細胞から作成した心筋細胞を用いて、電気生理学的に成熟化する方法を開発し、hERG阻害剤などの薬理データを取得した。また、iPS心筋細胞シートを用いて、抗癌剤の長期暴露による心毒性が多電極および動きベクトル法により新たに評価できる可能性を見出した。
- 3) AMED補助研究費(再生医療実用化補助事業)「ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた医薬品の肝毒性を予測・評価するin vitro試験法の開発研究」において、市販iPS細胞由来肝細胞を用い、長期培養条件を検討した。蛍光基質を用い胆汁排泄を観察する系の検討を行った。肝細胞への脂肪蓄積を観察するためのOil-redによる染色法を検討した結果、脂肪蓄積が認められた。国立成育医療研究センターよりiPS細胞から分化誘導された肝細胞を受け入れ、代謝活性、薬物代謝関連酵素の遺伝子発現、微小胆管形成の観察を行った。
- 4) AMED補助研究費(再生医療実用化補助事業)「医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いたin vitro安全性薬理評価法開発に関する研究」において、MEAで使用する高密度ヒトiPS細胞由来神経細胞に最適化した神経毒性プロトコルを確立した。MEAによる痙攣誘発リスク評価に適したヒトiPS細胞由来神経細胞は前シナプス部と後シナプス部が会合し、自発発火を示すことを確認した。

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) AMED補助研究費(医薬品等規制調和・評価研究事業)「ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」において、心筋細胞に関しては、Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) からエーザイおよびLSIメディエンスがCiPAの国際ブラインド試験に参加して検証試験データを提供し、データ解析方法に関して議論を行った(現在、論文を投稿中)。また、iCell心筋以外のヒトiPS心筋細胞株を用いて催不整脈リスク作用を評価できることを明らかにし、論文を投稿した。神経細胞に関しては、興奮毒性を精度よく検出するための候補となるヒトiPS細胞由来神経細胞株を見いだした。BrainPhys培地が評価期間の短縮に有効である可能性を見いだした。肝細胞に関しては、iPS細胞由来肝細胞と凍結肝細胞の遺伝子発現を検討し、iPS細胞由来肝細胞において発現が低い分子を明らかにした。東京工業大学が作製したiPS細胞由来肝細胞細胞の評価を行い、活性が低い代謝酵素や発現が低いトランスポーターを明らかにした。また、培養基材により成熟化が誘導できることを見出した。
- 2) 医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究として、CiPAに関してイオンチャネルデータを用いたインシリコモデルの可能性、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の未成熟性などに関して引き続き議論した。
- 3) OECD Good In Vitro Method Practices (GIVIMP)のガイダンス案の修正作業を行い事務局に提出した。また、OECDのbiotransformation assaysの電話会議に参加し、ドラフトの修正作業を行った。

5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) リボゾームに結合したmRNA断片を次世代シーケンスにより網羅的に解析するリボソームフットプリント法を新たに立ち上げて、ヒト乳癌幹細胞における翻訳制御の検討を開始した(文部科学省科研費基盤研究(B))。ヒト乳癌幹細胞の増殖に関わる脂質を新たに見出した(挑戦的萌芽)。また、ヒト肺癌幹細胞のモデルを用いてニトロソアミンによる増殖作用を明らかにした。
- 2) 医薬品による副作用発現に関する研究として、副作用発現を評価するための心臓特異的Tric-b欠損マウスを作製し、評価系の検討を開始した(文部科学省科研費基盤研究(B))。

6. その他 共同研究など

AMED補助研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」において、米国FDAを中心とするCiPA, HESI Cardiac Safetyチーム, 日本安全性薬理研究会, ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム（CSAHi）, 山下潤京都大学iPS細胞研究所教授, 吉田善紀京都大学iPS細胞研究所准教授, 澤田光平エーザイ株式会社部長／東大薬学部客員教授, 黒川洵子静岡県立大学教授, 杉山篤東邦大学教授, 内藤篤彦東邦大学准教授らと共同研究を行っている。

厚生労働科学研究費ならびにAMED補助研究費（再生医療実用化研究事業）において、化学物質による発達神経毒性評価系に関して、HESI Neutox MEAサブチーム, 太田茂広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授, 古武弥一郎准教授, 上野晋産業医科大学教授, 吉田祥子豊橋技術科学大学講師, 秦健一郎国立成育医療研究センター部長らと、また麻薬関連物質の薬効とその作用メカニズムを評価するin vitro実験系に関して、合田幸広薬品部長, 袴塚高志生薬部長, 花尻（木倉）瑠理生薬部第三室長らと共同研究を行っている。

その他、海外との共同研究は、ヒトiPS細胞のGood Cell Culture PracticeについてThomas Hartung ジョンズ・ホプキンス大学教授らと、グリア細胞による神経細胞分化誘導法開発についてジェームズ E. ゴールドマンコロンビア大学神経病理部教授と、癌幹細胞を標的とする創薬についてTigvy Gabor 米国テネシー大学教授と、医薬品による副作用発現に関する研究に関してJianjie Ma オハイオ州立大学教授およびKiHo Park研究員と、ヒトiPS心筋細胞を用いた3Dモデルの作製と医薬品評価に関してMichel Regnier ワシントン大学教授と行っている。

7. 業績数

論文発表：10件

学会発表：69件

その他：総説, 著書7件

病 理 部

部 長 小 川 久 美 子

概 要

病理部では、実験動物を用いた病理組織学的解析および臓器や細胞の局在を考慮した分子生物学的解析を手法

とした化学物質の安全性評価に係る研究を実施している。特に環境中の化学物質の各種毒性・発がん性とその機序に関する安全性評価に寄与する新手法・生体指標に関する研究、化学発がんモデルや各種トランスジェニック動物を用いたリスクアセスメントに資する研究等を中心に業務を遂行した。

人事面では、平成29年4月1日付で梅村隆志前第一室長に客員研究員として研究協力を依頼することとなり、廣瀬雅雄元部長および小野寺博志元主任研究官には引き続き客員研究員としてご指導を仰ぐこととなった。平成29年4月1日付で赤木純一研究員が主任研究官に昇格し、平成29年8月1日付で、石井雄二主任研究官が第一室長に昇格した。また、内閣府食品安全委員会事務局評価第一課評価技術企画室の課長補佐として出向していた井上薫元主任研究官は、平成29年9月30日付で安全性予測評価部第一室長への就任に伴い協力研究員の解除となり、国立国際医療研究センター病院中央検査部臨床病理室の額賀明子博士は転勤にあたり、平成29年11月30日付で協力研究員解除となった。さらに、平成30年3月31日付で、前病理部長である西川秋佳安全性生物試験研究センター長が定年退職された。

短期海外出張として、小川久美子部長はカナダ・モントリオールで開催された医薬品規制調和国際会議（ICH）（平成29年5月29日～6月1日）のがん原性試験に関する専門家・実施作業部会に出席し、S1ガイドラインの改訂に関する議論に参画した。フランス・リヨンの国際がん研究機関（IARC）で開催されたモノグラフ119巻ワーキンググループ（平成29年6月6日～13日）では、Some Chemicals That Cause Tumours of the Urinary Tract in Rodentsの評価において、実験動物発がんの評価を担当した。イタリア・パルマの欧州食品安全機関（EFSA）で開催された第2回WHO化学物質リスク評価ネットワーク会合（平成29年6月19日～24日）では、開発途上国を含めた各国のリスクアセスメントに関するディスカッションに参加した。さらに、スイス・ジュネーブで開催された第85回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）（平成29年10月17日～26日）に出席し、残留動物用医薬品の一日許容摂取量（ADI）の設定、急性参照用量（ARfD）設定の必要性などの安全性評価に関する議論に参加した。

また、石井雄二第一室長および高須伸二主任研究官はフランス・リヨンで開催された第15回欧州毒性病理学会（平成29年8月30日～9月2日）に、曹永晩第三室長、豊田武士第二室長、石井雄二第一室長および高須伸二主任研究官は米国・サンアントニオで開催された第57回米国毒性学会（平成30年3月11日～15日）に参加し、それぞれ発表および情報収集を行った。

研究業績

1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

1) 肝再生プログラミング破綻とNrf2の意義に関する研究

IL-6/STAT3経路の関与を検討した結果、細胞増殖活性が収束していない部分肝切除後7日のNrf2ホモ欠損マウスにおいて、STAT3 (Try705)のリン酸化亢進が認められたことから、Nrf2の肝再生の収束過程への関与はIL-6/STAT3経路を介して行われている可能性が示唆された(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

2) 腎臓の代償性肥大の分子メカニズムに関する研究

10週齢雌雄F344ラットに片側腎摘出を施し、残存腎における細胞増殖関連因子について検討した結果、雌雄ともに残存腎のKi67およびBrdU陽性細胞が増加し、細胞周期関連遺伝子のmRNA発現が亢進した(一般試験研究費)。

3) 腎線維化における再生尿管の役割に関する研究

Gentamicinを300, 450, 600 mg/kgの用量で3日間反復皮下投与した結果、450および600 mg/kg群においてそれぞれ2/5例および4/5例が死亡したが、投与終了後28日時点において明らかな線維化は600 mg/kgの生存した1例においてのみみられ、gentamicinによる腎障害は線維化に進展しにくいことが示唆された(一般試験研究費)。

4) 薬物性肝障害におけるネクロプトーシスの関与に関する研究

薬物性肝障害におけるネクロプトーシスの関与を検索するため、concanavalin A誘発肝障害モデルマウスを用いて、ネクロプトーシス関連因子であるRIPK3およびMLKLの検出系を確立し、肝障害物質thioacetamideを投与したマウス肝臓ではこれらの因子の発現は亢進しないことを確認した(一般試験研究費)。

2. 食品添加物、農薬、医薬品の安全性に関する研究

1) 食品添加物の安全性に関する研究

指定添加物(香料)の安全性評価として、5-Methylfurfuralのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量(NOEL)は雌雄ともに150 mg/kg体重/日と判断した(食品等試験検査費)。2-(1-メントキシ)エタノールのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量は雌雄ともに60 mg/kg体重/日と判断した(食品等試験検査費)。2,4ジメチル4フェニルテトラヒドロフランのラットにおける90日間反復経口投与試験を

実施し、病理組織学的検索を終了した。無毒性量は雌雄とも24 mg/kg体重/日と判断した(食品等試験検査費)。ヘキサナルプロピレングリコールアセタールのラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、病理組織学的検索を終了した。無毒性量は雌雄とも25 mg/kg体重/日と判断した(食品等試験検査費)。(5 or 6)-デセノックアシドの毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、投与用量を設定し、90日間反復投与毒性試験の動物実験を行った(食品等試験検査費)。リナロールオキシドの毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、投与用量を80, 250, 800 mg/kg体重/日に設定し、90日間反復投与毒性試験の動物実験を行った(食品等試験検査費)。4-メチルベンズアルデヒドの毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、投与用量を100, 300, 1,000 mg/kg体重/日に設定し、90日間反復投与毒性試験の動物実験を行った(食品等試験検査費)。4-エチル-2-メトキシフェノールの毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、投与用量を100, 300, 1,000 mg/kg体重/日に設定し、90日間反復投与毒性試験の動物実験を行った(食品等試験検査費)。

2) フェニルプロペノイド系化合物の突然変異誘発機序に関する研究

フェニルプロペノイド系化合物の細胞増殖活性機序を明らかにするため、網羅的遺伝子発現解析の結果から、eugenol (EG), methyleugenol, safrole (SA) およびestragole (ES) の4剤に共通する遺伝子を抽出したが、これらの遺伝子とPP2Aのリン酸化との明らかな関連はみられなかった(科学研究費補助金(日本学術振興会))。Mirocystinをラットに10, 20および40 μg/kg体重の用量で週3回、2週間投与したが、肝臓の病理組織学的変化や細胞増殖活性の変化はみられなかった(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

3) 医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究

がん原性評価文書(CAD)およびがん原性試験報告概要の国内審査会議における評価を継続した。その内容について、米国、EU、カナダおよびスイスの規制当局ならびに各国の企業代表と電話会議において協議し、今後のガイドライン改訂の方向性を検討した(医療研究開発推進事業費補助金)。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1) ナノマテリアルの経口曝露による免疫毒性に対する影響に関する研究

皮膚感作におけるアジュバント陽性対照としての cholera toxin subunit B の有効性を検討した結果, cholera toxin subunit B は陽性対照物質として有効であることが認められた (厚生労働科学研究費補助金). また, ナノ銀の急性毒性のサイズによる違いについて, 酸化的ストレスによる影響を検討した結果, 現在の実験系ではその影響を明らかにすることができなかった (厚生労働科学研究費補助金).

2) 室内環境中の化学物質リストに基づく優先取組物質の検索とリスク評価に関する研究

室内環境から検出される難燃剤に関する情報を精査し, (5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphorinan-5-yl) methyl methyl phosphonate を用いた反復投与毒性試験のための用量設定試験を実施した (厚生労働科学研究費補助金).

3) Acrylamide の遺伝毒性と発がん性に関する研究

雄性 6 週齢の *gpt delta* マウスに発がん用量の acrylamide を 4, 8, 16 週間飲水投与後, 発がん標的臓器である肺およびハーダー腺を採取し, 病理組織学的検索を行い, 各臓器に投与による影響がないことを明らかにした (厚生労働科学研究費補助金).

4) 芳香族アミンの膀胱に対する *in vivo* 遺伝毒性および細胞動態の短期解析に関する研究

染料・顔料の製造原料として汎用される 5 種類の芳香族アミン (*o*-トルイジン, *o*-アニシジン, 2,4-キシリジン, *p*-トルイジン, アニリン) をラットに反復経口投与し, 膀胱の病理組織学的・免疫組織化学的解析を実施した. その結果, *o*-トルイジンおよび *o*-アニシジンはともに膀胱に対し *in vivo* 遺伝毒性を発揮するものの, その粘膜傷害機序は互いに異なることが明らかとなった (厚生労働科学研究費補助金). 膀胱がんと関連が指摘される 5 項目の遺伝子群 (細胞増殖・DNA 損傷・Hedgehog 経路・クロマチン修飾・クロマチン再構築関連因子) について, *o*-トルイジンおよび *o*-アニシジン投与ラット膀胱粘膜における遺伝子発現動態を解析した. その結果, 細胞周期・DNA 損傷・Hedgehog 経路関連遺伝子が, 曝露初期に特徴的に変動することが明らかとなった (厚生労働科学研究費補助金).

4. 有害性評価の生体指標に関する研究

1) 酸化的ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究

Piperonyl butoxide を投与した *Nrf2* ホモ欠損マウスの結節性再生性肝細胞過形成に関し, 網羅的遺伝子発現解析を開始した (科学研究費補助金 (文部科学省)). フェニルプロペノイド系化合物の細胞増殖活性化作用における酸化ストレスの寄与と突然変異誘発性への影響を明らかにするため, EG, ES および SA を 13 週間投与した *Nrf2* 欠損 *gpt delta* マウスの肝臓について病理組織学的検索を行った (一般試験研究費).

2) 化学物質の有害性評価の迅速化・高度化・標準化に関する研究

化学物質の有害性評価にあたって, 膀胱に対する発がん性早期検出指標としての γ -H2AX の有効性を検証するため, 膀胱発がん物質 5 種 (4-Amino-2-nitrophenol (ANP), Disperse blue 1, *N*-Bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine, *N*-Ethyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine, Cyclophosphamide monohydrate) をラットに投与する動物実験を実施した. その結果, ANP を除く 4 物質が γ -H2AX 形成の有意な増加を誘導することが明らかとなった (厚生労働科学研究費補助金). 膀胱粘膜における γ -H2AX 形成の用量依存性を確認するため, ラットに遺伝毒性 (BBN) および非遺伝毒性 (Melamine) 膀胱発がん物質を複数用量で 2 日間または 4 週間投与する動物実験を開始した (厚生労働科学研究費補助金). 幹細胞マーカーを用いた膀胱発がん物質の早期検出法を開発するため, 膀胱粘膜の組織幹細胞マーカーの一つとされる KRT14 による免疫組織化学的検索を開始した (厚生労働科学研究費補助金).

3) 細胞内損傷乗り越え複製アッセイを用いたアクリルアミド誘発遺伝毒性の分子機構に関する研究

アクリルアミドの活性代謝産物 glycidamide 付加体の安定型アナログを特定の部位に挿入したシャトルベクターを用いて, 野生型および *Xpc*^{-/-} マウス胚性線維芽細胞内での損傷乗り越え複製アッセイを行った. その結果, glycidamide 付加体は DNA 複製を強く阻害する一方で突然変異頻度は低いことが示された (科学研究費補助金 (日本学術振興会)).

4) ラット前がん病変の生物学的特徴に基づいた新たな肝発がんバイオマーカーの探索に関する研究

Diethylnitrosamine (DEN) または furan 投与と異なる機序の肝発がん物質により発生した肝前がん病変の動態を検討するために, 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline (IQ) を用いた動物実験を行った (厚生労働科学研究費補助金). GST-P 陽性細胞巢の生物学的特徴の furan 類香料における共通性を検討するために, 2-methylfuran ま

たは2-pentylfuranを用いた動物実験を終了した（一般試験研究費）。

5) AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立に関する研究

細胞毒性をキーイベントとした鼻腔発がんに関するadverse outcome pathway (AOP) 案の作成を目標として、文献検索によって実験動物の鼻腔発がん誘発化学物質をリストアップし、遺伝毒性ならびに異形成、過形成、化生、炎症など初期病変の性格および発生するがんの組織型等に関するデータの関連性を解析した（厚生労働科学研究費補助金）。

5. 動物発がんモデルの確立に関する研究

1) 遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の確立と香料の安全性評価への応用に関する研究

Elemicinの*in vivo*変異原性の検索と網羅的DNA損傷解析を実施した結果、elemicinはラット肝臓において特異的DNA付加体の形成と突然変異誘発性を有することを明らかにした。以上よりelemicinはラットにおける遺伝毒性肝発がん物質であることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。雄性F344系*gpt delta*ラットにfurfuryl acetateを13週間投与し、*in vivo*変異原性ならびに肝発がん性を検討した結果、いずれにおいても有意な変化は見られなかったことから、furfuryl acetateはラット肝臓において*in vivo*変異原性および肝発がん性を示す可能性は低いと考えられた（厚生労働科学研究費補助金）。4種のfuran誘導体を対象として、*gpt delta*ラットを用いた肝短期遺伝毒性・発がん性試験法により得られたサンプルの肝細胞増殖活性を検討した結果、いずれのfuran誘導体投与群も有意な変化は認められなかったことから、発がんプロモーション機序に対する細胞増殖の関与は否定的であった（厚生労働科学研究費補助金）。

変異遺伝部

部長 本間正充

概要

変異遺伝部は、食品関連物質、医薬品、農薬、工業化学物質等、我々の生活環境中に存在する化学物質の安全性を評価するための一環として、これら化学物質の変異原性、遺伝毒性を微生物、ほ乳類培養細胞あるいは動物個体を用いて試験・研究することを所掌業務とする。研究業務としてはこれまでに引き続き、遺伝毒性の評価と

解釈に関する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発機構に関する基盤的研究、化学物質の遺伝毒性予測のための構造活性相関に関する研究等に取り組んだ。

人事面では、平成29年4月1日付けで防衛大学の山田雅巳博士を客員研究員として受け入れた。また、東京医療保健大学の清水雅富博士と、千葉大学の佐々彰博士を協力研究員として受け入れた。同じく4月1日付けで安東朋子を非常勤職員（研究補助員）として採用した。9月1日付けで安井学主任研究官が第一室長に昇格した。10月1日付けで独立法人医薬品医療機器総合機構の福地準一博士と平林啓司博士を引き続き協力研究員として受け入れた。平成30年3月31日付けで非常勤職員（研究補助員）の森田博子と、短時間勤務非常勤職員（事務補助員）の木間昌子が退職した。

短期海外出張としては、本間部長は平成29年5月6日～11日まで米国・アレキサンドリアに出張し、健康環境科学研究所・遺伝毒性試験専門家部会の会議に出席した。8月21日～25日まで米国・シアトルに出張し、第10回国際動物代替法学会に出席し、QSARによるエームス試験結果の予測に関する国際共同研究の成果についてポスター発表を行うと共に、ワークショップの座長を務めた。9月9日～15日まで米国・ローリーに出張し、第48回米国環境変異原ゲノミクス学会に出席した。11月12日～17日まで韓国・仁川に出張し、第12回国際環境変異原学会／第5回アジア環境変異原学会合同会議に出席し、QSARによる遺伝毒性予測に関する招待基調講演を行った。11月28日～12月2日までフランス・パリに出張し、第14回OECD/QSARツールボックススマネジメント会議に出席し、日本における遺伝毒性QSARモデルの開発に関して口演を行った。12月5日～12月8日まで中国・上海に出張し、第17回中国環境変異原学会年次大会に出席し、遺伝毒性評価に関する招待講演を行った。平成30年1月23日～1月28日までインド・ムンバイに出張し、第42回インド環境変異原学会に出席し、放射線によるDNA損傷とその修復機構に関する招待講演を行った。3月12日～3月17日まで米国・サンアントニオに出張し、第57回米国毒性学会に出席した。安井第一室長は11月12日～16日まで韓国・仁川に出張し、第12回国際環境変異原学会／第5回アジア環境変異原学会合同会議に出席し、遺伝子座位特異的なDNA二本鎖切断の遺伝子変異機構に関するポスター発表を行った。杉山第二室長は9月9日～15日までに米国・ローリーで開催された第48回米国環境変異原ゲノミクス学会に出席し、新たに開発したレポーター化したエピジェネティック変異原検出系に関する研究内容で口頭発表並びにポスター発表を行った。増村第三室長と堀端主任研究官は11月12日～16日ま

で韓国・仁川に出張し、第12回国際環境変異原学会／第5回アジア環境変異原学会合同会議に出席し、増村第三室長は生殖細胞突然変異と次世代影響に関するポスター発表、堀端主任研究官は*Pig-a*アッセイの性差および週齢差に関するポスター発表を行った。

研究概要としては、第一室では主として(1)遺伝毒性メカニズムの研究、(2)遺伝毒性評価試験系の開発に関する研究を行った。(1)遺伝毒性メカニズムの研究としては、魚肉類の焼け焦げに含まれるヘテロサイクリックアミン類の一つであるPhIPのDNA付加体(dG-C8-PhIP)を細胞ゲノム内に導入し、そこで起きる突然変異誘発性と変異スペクトルをTracing DNA Adducts in Target Mutagenesis (TATAM) 実験系を用いて調べた。その結果、dG-C8-PhIP付加体は、その実験系の自然突然変異頻度(合計1.7%)よりも約3倍高く、塩基置換や大きな欠失(合計5.6%)を誘発させることが分かった。また、ヒトリンパ芽球細胞TK6、ならびにCRISPER/CAS9により作出されたCSBあるいはXPC欠損変異株を用いて、ヘテロサイクリックアミンであるMeIQx及びPhIPにより誘発されるDNA損傷の修復経路について検討した。MeIQxは野生株に比較してCSB欠損株の生存率を顕著に低下させた。一方、PhIPの処理では野生株に比較してCSBとXPCの両変異株でより強い細胞毒性を示した。これらのことから、MeIQxによるDNA損傷はCSB、PhIPによるDNA損傷はCSBとXPCの両方が関与する機構でDNA修復されることが分かった。さらに、DNAに誤って取り込まれた8-オキシリボグアノシン(8-oxo-rG)が引き起こすゲノム不安定性について、ヒト細胞において、DNA中のリボヌクレオチドがどのような突然変異を引き起こし、またどのようなDNA修復機構によってそれらの変異が抑制されているのかを解析した。その結果、rG及び8-oxo-rGは細胞内で高い突然変異誘発能を持ち、それぞれ異なる突然変異スペクトラムを示すこと、また8-oxo-rGによる突然変異はヌクレオチド除去修復及び損傷乗り越えDNA合成機構によって抑制されることが分かった。(2)新しい遺伝毒性評価試験系として、ヌクレオチド除去修復に関与するXPA、ならびに塩基除去修復に関与するXRCCIの両遺伝子を破壊したTK6二重破壊変異株を作製し、Ames試験では陽性反応を示すが、マウスリンフォーマ試験では陰性であるジアリルメタン色素系のオーラミンについてチミジンキナーゼ遺伝子変異試験を行った。その結果、野生型であるTK6細胞のオーラミン処理群では突然変異頻度のわずかな増加が観察されたが、一方、二重破壊変異株のオーラミン処理群では、突然変異頻度の顕著な増加が確認された。このことは、二重破壊変異株を用いたチミジンキナーゼ遺伝子変異試験がAmes試験陽性の化学物質のフォローアップ

に有用であることを示唆している。

第二室では、前年度に引き続き(1)酵母をプラットフォームとしたエピジェネティック変異原スクリーニング試験法の開発と、(2)Ames試験を用いたアジ化物の突然変異誘発機構に関して研究を行った。(1)酵母をプラットフォームとしたエピジェネティック変異原試験法については、ヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母(ヒトDNMT酵母)において顕在化した表現型である細胞凝集反応がDNAメチル化酵素阻害剤に加えヒストンを作用点とするエピジェネティック変異原に反応することを報告しているが、本凝集反応に関与すると推測される遺伝子*FLOI*のプロモーター領域を用いたレポーター活性を指標としてもエピジェネティック変異原の検出が可能であることを明らかにした。このことは、エピジェネティック変異原を半定量測定法に相当する凝集試験から定量化可能なレポーターアッセイに改善できる可能性を示している。ヒトDNMT酵母をプラットフォームとしたエピジェネティック変異原試験系の評価により高い客観性を付与しうる点に加えて、本試験系の妥当性を検証する上でも、今回得られた成果は重要と考える。(2)アジ化物による突然変異誘発機構については、長年にわたり研究はされていたが依然として不明な点が多い。そこで微生物において明確に遺伝毒性陽性を示すアジドグリセロール(AG)を用い、突然変異機構の中心的な役割を担うYファミリーDNAポリメラーゼ(Ypol)と、AGの突然変異誘発の関連性を詳細に解析するために、Ames試験法により精査した。その結果、AGはG:CからA:Tのトランジション型変異を特異的に誘導する変異原性物質であった。更にYpolのうちPol RIもしくはPol Vを高発現することにより、AGによる突然変異誘発頻度は有意に抑制されることを見出した。この結果はAGによる突然変異機構がSOS応答を伴わないものであることを示唆している。なお、Ames試験株等の遺伝毒性試験関連株の頒布業務についても、前年度同様に継続的に実施しており、川崎新庁舎移転後も分与対応を速やかに再開している。

第三室では主として(1)遺伝毒性物質の次世代影響に関する研究、(2)アクリルアミドの生殖細胞変異原性に関する研究、(3)*Pig-a*試験に関するバリデーション研究、(4)DNAトポロジジーおよび転写と関連するDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究を行った。(1)遺伝毒性の次世代影響を評価するため、次世代シーケンサーを用いて次世代個体のゲノム上の*de novo*変異を検出し、次世代遺伝子突然変異頻度の測定を行った。エチルニトロソ尿素(ENU)を腹腔内投与(週1回×2週)した雄*gpt delta*マウスを無処理の雌と交配して次世代個体を得た。雄*gpt delta*マウスの精子DNAにおける*gpt*点突然

変異体頻度と、エキソーム解析によって測定した次世代個体ゲノムの*de novo*変異頻度を比較した。また、エキソーム解析では次世代突然変異頻度の測定が困難であった陰性対照群および低用量群 (ENU 10 mg/kg×2) 各1家族について、全ゲノムシーケンシングを実施した。得られたデータから、一塩基変異の親子間比較によって次世代個体の*de novo*変異を検出した。その結果、ENU投与群の子のゲノムにおいて、ENUに特徴的なA:T塩基対置換型変異が増加した。全ゲノム解析を用いることで遺伝毒性の次世代影響の評価が可能になると考えられた。(2)アクリルアミドの体細胞および生殖細胞における遺伝毒性評価のためTGR試験を行った。雄*gpt delta*マウスにアクリルアミドを3用量群 (30, 100, 300 ppm) で28日間飲水投与し、投与終了の3日後 (短期群) および49日後 (長期群) に無処理雌個体と交配して次世代個体を得た。また、無交配群を設けて、投与終了3日後に組織採取を行った。投与雄個体の肝臓、肺、精巣、精巣上体および次世代個体の肝臓を採取した。投与終了3日後の無交配群において、用量依存的な精巣重量減少および最高用量群での体重増加抑制が認められた。投与終了14週後の交配群においては精巣重量と体重変化は認められず、アクリルアミドの毒性影響からの回復がみられた。肝臓、精巣、精子DNAを用いて*gpt*点突然変異頻度の測定を開始した。(3)新規遺伝毒性試験である*Pig-a*試験はその有益性から、現在米国を中心にOECDガイドライン化に向けた取り組みが進められており、米国をリード国としたStandard Protocol Submission Form (SPSF) がOECDに提出され、承認された。これらの動向に対する日本国内の取り組みが評価され、本SPSFには日本からの貢献と協力が明記されている。*Pig-a*試験のOECDガイドライン化達成に向け、今年度は現在米国に協力する形でDetailed Review Paperの作成と過去のデータを再検証する後ろ向き解析に取り組んでいる。(4)DNAトポロジー解消において中心的な役割を果たすDNA topoisomerase I の相互作用タンパク質を同定し、昨年度に引き続きそれら各因子の過剰および抑制発現条件を検討した。また、転写介在型突然変異誘発機構を解析するための新規試験系を設計した。

上記の研究以外に、部長を中心として以下の研究も実施した。(1)食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価のための新戦略法に関する研究：発がんのAdverse Outcome Pathwayの分子初期事象である遺伝毒性の階層型試験系として、DNA付加体検出と、DNA付加体の突然変異誘発に関する試験系の構築を行った。ヘテロサイクリックアミンのDNA付加体の突然変異誘発の定性・定量的解析に当研究部で開発したTATAM法を適用した。また、修復機構の解析のためXPC、および

ERCC6変異細胞からなるTATAM法の開発を行った。(2)化学物質のヒト健康リスク評価におけるQSARの実用化に関する研究：約12,000化合物の新規エームス変異原結果の大規模データベースを完成させ、これを利用したQSAR予測性向上のための国際共同研究を継続した。共同研究には世界7カ国12の研究機関が参画している。(3)医薬品の品質、安全性確保のための国際調和に係わる研究：医薬品中に含まれる変異原性不純物の国際ガイドライン (ICH-M7) に関してQSARによるエームス変異原性評価のための専門家判断の基準作りを行った。(4)ナノ物質の遺伝毒性評価に関する研究：カーボンナノチューブの*in vivo*遺伝毒性を評価するために、マウスを用いた*in vivo/in vitro*肺小核試験法を確立し、カーボンナノチューブの遺伝毒性評価を行った。カーボンナノチューブのマウスへの全身暴露は肺での小核を有意に誘発した。

研究業績

1. 医薬品の品質、有効性および安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究

医薬品中の遺伝毒性不純物の評価と管理に関する国際ガイドライン (ICH-M7) の実用化に向けて、QSARによるエームス変異原性評価のための専門家判断の基準作りと、新たな変異原性不純物に関して、許容値の設定を行った (医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業)。

2. AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立

国際的に認知された遺伝毒性試験のうちOECDガイドライン「チミジンキナーゼ遺伝子を用いた哺乳類細胞の*in vitro*遺伝子突然変異試験」に記載のTK6試験のデータを蓄積する目的で共同研究を実施した。5種類の発がん物質を用いてTK6試験を実施した。(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

3. ナノ物質曝露による生体毒性の慢性移行および遅発性に関わる評価手法の開発研究

ナノ物質の*in vivo*遺伝毒性を評価するために、マウスを用いた肺小核試験法を確立し、カーボンナノチューブの遺伝毒性評価を行った。カーボンナノチューブをマウスに全身暴露させると、肺での小核頻度が有意に増加することを確認した (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

4. 化学物質のヒト健康リスク評価における（定量的）構造活性相関、およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

エームス試験予測QSARツールの向上を目指した国際共同研究を2014年から実施している。日本で実施された安衛法に基づくエームス試験データから、QSARツールの開発に有用と考えられる12,140化学物質をデータベース化した。平成29年度はこのうち4,409化合物を用いて、エームス試験結果の予測精度を競うPhase IIIトライアルを行った。全てのQSARモデルの予測性の向上が確認された（厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業）。

5. 食品香料についての遺伝毒性評価予測システムの研究

食品香料化合物データベース2015年版掲載物質4,549物質から、混合物や構造式が記載されていない物質を除き、3,942物質を電子データ化した。この3,942物質について、Lhasa Limited (UK) のDEREK NexusとMultiCASE Inc. (USA) のCASE Ultraを用いてエームス試験結果のQSAR予測計算を行った。このうち58化合物は両者のQSARモデルで陽性と判断され、変異原性が疑われた（厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業）。

6. DNA付加体1分子が関わる遺伝子変異誘発機構の緻密性に関する研究

HPRT遺伝子座に部位特異的なDNA二本鎖切断を誘発させるために、HPRT遺伝子座にI-SceI制限酵素の認識配列をノックインさせた細胞を作製した（文部科学省科学研究費）。

7. 食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価法に関する研究

発がんプロセスの分子初期事象である遺伝毒性の階層型試験系として、DNA付加体検出と、付加体の突然変異誘発に関する試験系の構築を行った。後者では、TATAM法を用いてヘテロサイクリックアミンのDNA付加体の突然変異誘発能の定性・定量的解析を試みた。また、DNA修復を欠損したXPC、ERCC6等の改変細胞を用いて調べた（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

8. 化審法で規定された変異原性検出試験（チミジンキナーゼ試験）を改善する手法の開発

ヒトリンパ芽球細胞株TK6とそのDNA修復欠損株を用いて、オーラミンに対するチミジンキナーゼ遺伝子変

異試験を実施した（厚生労働科学研究費・食品医薬品等リスク分析研究事業）。

9. DNA二本鎖切断（DSB）モデルの構築とそれを用いた修復と低線量影響に関する研究

ゲノム編集技術により、BLMヘリケースをノックアウトした細胞にI-SceIを用いてDSBを導入し、その修復機構を解析した。BLMノックアウト細胞ではDSBは正常細胞と同様の頻度で組換え修復が起こるが、組換え中間体が不安定であるため容易に崩壊し、広範なゲノム変異が誘発されることが明らかとなった（文部科学省科学研究費）。

10. DNA構造位相変換制御と修復・転写・クロマチン構造変換のカップリング

TOP1を介在するDNA損傷と修復の分子メカニズムを分子生物学的な研究手法を用いて明らかにするために、相互作用因子の細胞生物学的解析のための試験を実施し、各因子の過剰および抑制発現条件を決定した（文部科学省科学研究費）。

11. エピ変異可視化システムの創成に関する研究

ヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母（ヒトDNMT酵母）が示す可塑的凝集性誘発機構に関わるFLOI遺伝子プロモーターを用いて、エピジェネティック変異原検出が可能なレポーターアッセイ系の開発に成功した（文部科学省科学研究費）。

12. ヒトゲノム編集細胞を使った化学物質の薬理作用・有害性を解析するシステムの構築

ヒトリンパ芽球細胞株TK6とそのDNA修復欠損株を用いて、マラカイトグリーンに対するチミジンキナーゼ遺伝子変異試験を実施した（文部科学省科学研究費）。

13. 突然変異生成におけるDNA構造位相と転写・修復・クロマチン構造変換の共役

転写介在型突然変異生成機構を解析するため、転写を自在に制御する新規突然変異解析系の設計を行い、樹解析を開始した（文部科学省科学研究費）。

14. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物についてエームス試験7試験、染色体異常試験8試験、*in vivo*小核試験2試験、マウスを用いたTGR試験1試験を実施した（食品等試験検査費）。

15. 既存化学物質安全性再評価・変異原性試験

既存化学物質についてエームス試験7試験、染色体異

常試験11試験を実施した（既存化学物質点検）。

16. 器具・容器包装関連物質に関する遺伝毒性評価

欧州委員会規則（EU）No 10/2011に記載されている器具・容器包装関連化学物質計193剤について、遺伝毒性評価を行った。

安全性予測評価部

部長 広瀬 明彦

概要

安全性予測評価部は、毒性評価手法の開発研究や厚生労働省・OECD等の化学物質評価に関する行政支援を主な研究業務とする第一室、新規の動物実験代替法のバリデーションやOECDテストガイドライン化を推進し、日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）の事務局機能を執り行っている第二室、化学物質に関するWHO等国際協力や毒劇物関連物質の毒性情報調査を執り行っている第三室、インシリコ評価技術を用いた化学物質のリスク評価手法開発研究を行っている第四室から構成されている。人事面では、第一室に井上薫室長が10月1日付けで食品安全委員会事務局より異動し着任した。また、大野彰子主任研究官が6月1日付けで有機化学部から安全性予測評価部に異動し、足利太可雄氏が8月1日付けで主任研究官として採用された。

研究面では、化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリーアプローチに関する研究、環境化学物質や水道水汚染物質等の毒性評価に関する研究、ナノマテリアルの健康影響評価法に関する研究、新規の安全性評価試験法を開発し、国際的なガイドラインにするために関する研究、医薬品製剤に含まれる不純物等のリスク評価に関する研究、インビボ毒性試験成績のデータベース化に関する研究、構造活性相関手法に基づいた医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究等を行っている。

行政支援業務としては、国内では食品安全委員会専門委員、医薬品医療機器総合機構専門委員、水質基準逐次改正検討会、化学物質安全性評価委員会、毒物劇物調査会、家庭用品専門家会議、GHS分類検討委員会、国連危険物対応部会委員、固体ばら積み貨物査定検討ワーキンググループ委員、国際的にはOECDやICH、ICCR、ICATM等の各種専門委員会等に参画し、工業化学物質や医薬品、食品関連物質等の安全性確保のための厚生労働行政に協力している。

研究業績

1. 化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリーアプローチに関する研究

本研究では、化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性予測評価手法研究において、定量的構造活性相関予測やカテゴリーアプローチ手法の開発や検証研究を行っている。平成29年度は、関連する下記3つの研究を行った。

(1) 化学物質のヒト健康リスク評価における（定量的）構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

構築した広範なデータベースに対し、3種のQSARモデルを適用することにより、*in vitro*染色体異常試験に対するQSAR予測性を比較検証し、その感受性/特異性を明らかにした。H28年度に改良したKNIMEワークフロー（肝毒性予測モデル）にMIP-DILIプロジェクトの結果を統合した。また、ワークフローを適用して得られるプロファイルを一覧表示できる可視化ツールを作成した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

(2) インビボ毒性試験のデータベース化とそのインシリコ解析・評価への応用に関する研究

食品健康影響評価書収載の反復投与毒性試験のデータベースを完成させ、新しいカテゴリーやアラートの同定、TTCアプローチの閾値検討や除外構造の設定に適用した。[食品健康影響評価技術研究委託費]

(3) 構造活性相関手法に基づいたヒト用医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究

H28年度に引き続き医薬品の環境影響に関わる試験データを収集してデータベースを構築するとともに、既存の生態毒性QSARモデルの適用性と予測性能を評価した。[医療研究開発推進事業費補助金]

2. 水道水質に係わる毒性情報評価に関する研究

本研究は、「水道水質の評価及び管理に関する総合研究」のリスク評価に関する分担研究として、飲料水中の化学物質の基準値設定及び改定に資するために、化学物質の毒性情報や安全性評価手法に関する最新知見を収集し整理することと、得られた知見の基準値設定等への適用の妥当性について検証することを目的としている。29年度は、水質管理目標設定項目等の8化学物質について、亜急性参照値を設定した。また国際的なリスク管理上、関心の高い物質として有機スズ化合物の毒性情報収集、評価を行なった。[厚生労働科学研究費補助金]

3. ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験法に関する研究

ナノマテリアルは、その新機能や優れた特性により開発が進められているが、ナノマテリアルの生体影響に関する情報は依然不足している。本研究では、このナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査、開発検討を行っている。「ナノマテリアル曝露による慢性及び遅発毒性評価手法の開発に関する研究」では、本研究班の取り纏めを行うと共に、MWCNTの気管内投与時の投与液の分散状態の違いに基づくマウスの肺を中心とした炎症反応性の違いを検証した結果、MWCNT曝露による発生毒性は、炎症惹起による2次的なものである可能性が示唆された。[厚生労働科学研究費補助金]

また、「食品用途となるナノマテリアルの曝露による毒性評価に関する研究：曝露評価（食品等を含む）に関する国際動向調査」では、EFSAが2011年のガイダンスの改訂版として「食品および飼料連鎖におけるナノサイエンスおよびナノテクノロジーのリスクアセスメントに関するガイダンス」の公開に向けた検討を行っていることが明らかとなった。[厚生労働科学研究費補助金]

4. 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究

(1) AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立

免疫毒性に関するAOP案に関し、OECDでの内部評価の指示に従い、採択に向け改訂した。鼻腔発がんに関するAOP案の作成を目標として、文献検索によって実験動物の鼻腔発がん誘発化学物質をリストアップし、遺伝毒性並びに異形成、過形成、化生、炎症など初期病変の性格および発生するがんの組織型等に関するデータの関連性を解析した。OECDテストガイドライン（TG）に関しては、平成29年10月に*in vitro*皮膚感作性試験TG442Eの中にIL-8 Luc アッセイが採択された。また、ROSアッセイについては、パブリックコメントに対応しTG案を改定した。新たに、ADRAバリデーション研究を終了し、バリデーション報告書の取りまとめを行うと共に、OECDにTGを提案した。AR STTAについては、細胞利用におけるライセンス料の問題への対応のためのTGの修正と性能標準案をOECDに提案した。[厚生労働科学研究費補助金]

(2) 安全性試験公定化にかかる検証・評価のための研究開発

JaCVAM評価会議が認めた以下の5つの試験法を行政機関に提案した。1) 皮膚腐食性試験代替法 ヒト表皮モデル法、2) *in vitro*膜バリア試験を用いた

皮膚腐食性試験代替法、3) 経皮電気抵抗試験を用いた皮膚腐食性試験代替法、4) 眼刺激試験試験代替法再構築ヒト角膜上皮モデル法、5) SHE質質転換試験法 [一般試験研究費]

(3) 医薬品などの安全性評価に関する*in vitro*試験（代替法）の開発、国際標準化及び普及促進に関する研究

1) *in vitro*試験の改良：眼刺激性試験代替法BCOP（牛摘出角膜混濁及び透過性試験）による弱い刺激性を評価するための改良を行った。OECD TG437であるBCOPの従来法と病理観察の併用による改訂をOECDに申請した。

2) 試験法のバリデーション：*in chemico*皮膚感作性試験ADRAおよびヒト表皮モデルLabCyte EPI-MODELを用いた腐食性試験代替法ではいずれも、施設内および施設間の再現性が確認できた。

3) バリデーション後の第三者評価：眼刺激性試験代替法Vitrigel-EIT、ヒト角膜モデルLabCyte CORNEAL-MODELを用いる眼刺激性試験代替法、発生毒性試験代替法Hand1-Luc ESTおよび*in chemico*皮膚感作性試験ADRAについて、国内外の専門家による第三者評価を実施した。ADRAを除き、OECD WNTの作業計画に認められた。

4) 動物実験代替法に関する国際情勢調査に基づいたガイダンス開発と普及に関する研究：産官学の協力で作成してきた皮膚感作性試験ガイダンスが平成30年1月に厚生労働省から発出された。引き続き、眼刺激性試験代替法ガイダンスおよび皮膚刺激性ガイダンスの検討を継続している。[厚生労働科学研究費補助金]

(4) ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究

新たな*in vitro*免疫毒性評価試験法（Multi-ImmunoTox assay：MITA）のOECD試験法ガイドラインとしての公定化を目指し、国際バリデーションを開始し、施設内再現性を確認できた。[厚生労働科学研究費補助金]

(5) ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究

胚性幹細胞またはヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）を用いた試験系において、国際標準化を見据えて行っている研究の動向とその方法を調査した。[医療研究開発推進事業費補助金]

5. 医薬品中の不純物のリスク評価・管理に関する研究

平成29年度は、「医薬品の安全性および品質確保のた

めの医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究」において、医薬品中に混在する可能性のある不純物に関する毒性評価手法や基準値の設定等に関する研究として、金属不純物および残留溶媒等に関する研究を行った。

医薬品における元素不純物のQ3Dガイドラインの追補として、経皮曝露のPDEの設定に向けて、調整係数の適用や接触アレルギー金属を別途評価するという方針を合意できた。残留溶媒ガイドラインQ3Cの追補 (R7) においては、対象となった3溶媒の毒性評価の概要が固まった。また、シングルユース製品からの溶出する可能性のある化学物質に関する毒性情報を精査・解析し、品質管理の一部として必要な一般毒性の閾値設定についての学会発表を行った。〔医療研究開発推進事業費補助金〕

6. 人工芝グラウンド用ゴムチップの成分分析及びその発がん性等に関する研究

前年度の研究において「発がん性の懸念あり」と判断された37物質中31物質の許容濃度等の情報を得た。また、今後の曝露量推定の参考となるノルウェー及びオランダにおける曝露シナリオや曝露量の推定法の具体的方法を確認した。多環芳香族炭化水素類については、既存の曝露情報から暫定リスク評価を試みた。〔厚生労働科学研究費補助金〕

7. 既存化学物質の反復投与毒性及び生殖発生毒性に関する研究

既存化学物質の*N*-フェニル-1-ナフチルアミン、アセナフチレン、*N*-(2-エチルヘキシル)-1-イソプロピル-4-メチルピシクロ [2,2,2] オクタ-5-エン-2,3-ジカルボキシミド、4-ヒドロキシジフェニルメタンの人健康影響に関する毒性試験について論文投稿を行った。〔一般試験研究費〕

業務成績

1. 化審法の審査に関する支援業務

(1) 既存化学物質安全性点検支援

既存化学物質点検により試験を実施する候補化合物の選定を行うと共に、外部委託試験の試験計画や試験結果のレビューを行い、試験結果の点検支援システムへの登録を行った。

(2) 新規化学物質の評価に関する支援

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果を基にした評価作業のサポートを行った。新規化学物質の審査の補助とするため、平成29年度は、459物質の新規化学物質の審査に必要な調査及び資料作成を行った。

(3) 一般化学物質に係る評価 (スクリーニング評価) 資

料の整理、分析

化審法におけるスクリーニング評価において、曝露クラス4までの物質のうち、平成29年度は、159物質について評価に必要な情報収集を行った。

(4) 優先評価化学物質に係る評価資料 (リスク評価Ⅱの有害性評価書) の整理、分析

化審法のリスク評価Ⅰとして、50物質について国際機関等による評価情報等を収集し、詳細評価の定量的優先順位付けを実施した。また、リスク評価Ⅱにおいて、有害性評価書作成が必要とされた物質について、5物質の有害性評価書案の作成を行った。

2. 既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集

既存点検化学物質の試験報告書のうち5物質についての概要を英文化し、IUCLID形式のロバストサマリを作成した。平成29年度は、脂肪族アルコール化合物の遺伝子発現情報を収集し、解析した。

3. 化学物質の安全性に関する国際協力

WHOのIPCS (国際化学物質安全性計画) に参画し、5物質の国際化学物質安全性カード (ICSC) 国際英語版を作成し、ILO webサイトにおける64物質のICSC日本語版の作成・整備を行った。また、国際的的化学物質評価文書提供として、7件のEURISK評価書 (ナフタレン、硫酸ニッケル、4クロロ-*o*-クレゾール、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、1-プロパノール、酢酸ビニル、*N*-シクロヘキシルベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド) および3件のOECDテストガイドライン (TG) を翻訳し、webサイトで提供した：刺激性試験 (TG491)、感作性試験 (TG442E)、内分泌攪乱試験 (TG493)。

4. 毒物劇物の指定に係る情報収集および評価

厚生労働省の依頼を受け、国連危険物輸送勧告においてClass 6.1 (毒物) あるいはClass 8 (腐食性物質) に分類されている物質 (ジデシル (ジメチル) アンモニウム = クロリド、2-イソブトキシエタノール、(2*R*)-2-(クロロメチル) オキシラン、トリクロロ (フェニル) シラン、ビス (4-イソシアナトフェニル) メタン、1-ビニル-2-ピロリドン、メチルシクロヘキサ-1 (2,3又は4) -エン-1,2-ジカルボン酸無水物、テレフタル酸クロライド) について、物性、急性毒性、刺激性及び既存規制分類に関する情報を収集・評価し、毒劇物指定に係る評価原案を提供した。

5. 化学物質に関する知識情報基盤の整備

化学物質による緊急危害対策への対応として、25物質の急性曝露ガイドラインレベル（AEGL）最終化文書について、日本語版文書を作成し、webサイトで提供した。また、webサイトで提供している毒物劇物取締法データベースのデータの追加・更新を行った。

6. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査

平成29年度は米国においてポジティブリスト化されている化学物質を対象として、変異原性（AMESとそれ以外の遺伝毒性）、一般毒性、生殖発生毒性、慢性発癌性の各種毒性情報を収集した。また、平成28年度に情報収集した欧州のポジティブリスト掲載化学物質の一部について、遺伝毒性に関する情報整理及び内容の精査を行った。

平成29年度所外研究員等の受け入れ名簿

Researchers List in Fiscal Year 2017

平成29年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 76名

平成30年3月31日現在

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
小沼博隆	公益社団法人日本食品衛生協会学術顧問	衛生微生物部	15.4.1	30.3.31	男	
井上和秀	九州大学大学院薬学研究院特命教授	薬理部	17.3.1		男	
熊谷健夫	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17.4.1		男	
吉松嘉代	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17.4.1		女	
測野裕之	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17.4.1		男	
菱田敦之	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17.4.1		男	
河野徳昭	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	17.4.1		男	
小泉修一	山梨大学大学院医学工学総合研究部教授	薬理部	19.1.1		男	
渋谷淳	東京農工大学大学院教授	センター	19.4.1		男	
高鳥浩介	NPO法人カビ相談センター理事長	衛生微生物部	19.5.1		男	
小澤正吾	岩手医科大学薬学部教授	薬理部	19.5.1		男	
小木美恵子	金沢工業大学基礎教育課程教授	遺伝子医薬部	20.4.1		女	
天野富美夫	大阪薬科大学生体防御学研究室教授	衛生微生物部	20.4.1		男	
竹村玲子	国立看護大学校教授	安全情報部	20.4.1	30.3.31	女	
江馬眞	国立研究開発法人産業技術総合研究所安全科学研究部門招聘研究員	安全性予測評価部	20.7.1		男	
今井俊夫	国立がんセンター研究所実験動物管理室長	センター	20.12.1		男	
海老塚豊	東京大学大学院薬学系研究科名誉教授	生薬部	21.2.1		男	
緒方宏泰	明治薬科大学薬学部名誉教授	薬品部	21.4.1		男	
澤田純一	独立行政法人医薬品医療機器総合機構嘱託	医薬安全科学部	21.4.1		男	
川原信夫	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター長	生薬部	21.4.1		男	
降旗千恵	青山学院大学理工学部化学・生命科学科名誉教授	遺伝子医薬部	21.12.1		女	
長谷川隆一	(独)医薬品医療機器総合機構新薬審査第3部嘱託	医薬安全科学部	22.4.1		男	
三瀬勝利	元当所副所長((独)医薬品医療機器総合機構専門委員)	衛生微生物部	22.5.1		男	
檜山行雄	元当所薬品部室長	薬品部	23.4.1		男	
頭金正博	名古屋市立大学大学院薬学研究科教授	医薬安全科学部	23.4.1		男	
関田清司	(独)医薬品医療機器総合機構GLPエキスパート	センター	23.4.1		男	
種村健太郎	東北大学大学院農学系研究科教授	毒性部	23.7.1		男	
西尾俊幸	日本大学生物資源科学部教授	有機化学部	23.11.1		男	
能美健彦	元当所変異遺伝部長	センター	24.4.1		男	
鹿庭正昭	一般財団法人日本医薬情報センター事業部門・医薬文献情報担当	生活衛生化学部	24.4.1		男	
鈴木和博	(独)医薬品医療機器総合機構専門委員	再生・細胞医療製品部	24.4.1		男	
西村哲治	帝京平成大学薬学部教授	生活衛生化学部	24.4.1		男	
山崎壮	実践女子大学生活科学部教授	食品添加物部	24.4.1		男	
廣瀬雅雄	元当所病理部長	病理部	24.7.1		男	
荒戸照世	北海道大学大学院医学研究科連携研究センター教授	再生・細胞医療製品部	25.10.31		女	
天倉吉章	松山大学薬学部教授	食品部	25.4.1		男	
鎌田洋一	甲子園大学栄養学部教授	衛生微生物部	25.4.1		男	
黒瀬光一	東京海洋大学大学院食品生産科学部門教授	医薬安全科学部	25.4.1		男	
小野寺博志	(独)医薬品医療機器総合機構毒性領域テクニカル・エキスパート	病理部	25.4.1		男	
小西良子	麻布大生命・環境科学部食品生命科学科教授	衛生微生物部	25.4.1		女	
福原潔	昭和大学薬学部教授	有機化学部	25.4.1		男	
四方田千佳子	神戸薬科大学特任教授	薬品部	25.4.1		女	
安食菜穂子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター研究員	生薬部	25.11.1		女	
岩崎清隆	早稲田大学理工学術院教授	医療機器部	25.6.3		男	
児玉幸夫	元当所毒性部主任研究官	センター	26.4.1	30.3.31	男	
片倉健男	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 プログラムオフィサー	薬品部	26.4.1		男	
鹿庭なほ子	一般財団法人日本医薬情報センター嘱託	医薬安全科学部	26.4.1		女	
黒澤努	鹿児島大学客員教授	医療機器部	26.7.1		男	
神野透人	名城大学薬学部教授	生活衛生化学部	27.4.1		男	
香川聡子	横浜薬科大学薬学部教授	生活衛生化学部	27.4.1		女	
手島玲子	(独)医薬品医療機器総合機構新薬審査第5部・再生医療等審査部併任 テクニカルエキスパート	生活衛生化学部	27.4.1		女	
山口照英	金沢工業大学加齢医学先端技術研究所所長	衛生微生物部	27.6.1		男	
西川可穂子	中央大学商学部教授	遺伝子医薬部	27.7.1		女	
三森国敏	東京農工大学名誉教授	センター	28.1.1		男	
中垣俊郎	京都府立大学大学院医学研究科教授	医薬安全科学部	28.2.1		男	
知久馬敏幸	昭和薬科大学名誉教授	薬品部	29.2.28		男	
伊佐間和郎	帝京平成大学薬学部教授	生活衛生化学部	28.4.1		男	
河村葉子	元当所食品添加物部長	食品添加物部	28.4.1		女	
森川馨	帝京大学大学院・薬学研究科教授	安全情報部	28.4.1	30.3.31	男	

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
菅野 純	(独)労働者健康安全機構日本バイオアッセイ研究センター所長	安全性予測評価部	28.4.1		男	
五十君 静信	東京農業大学教授	食品衛生管理部	28.4.1		男	
春日 文子	国立研究開発法人国立環境研究所特任フェロー	安全情報部	28.5.1		女	
森本 和滋	日本薬史学会 常任理事	生物薬品部	28.8.1		男	
小野 敦	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授	安全性予測評価部	28.8.1		男	
関野 祐子	東京大学薬学部特任教授	薬理部	29.1.16		女	
中村 高敏	元(独)医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部部長	生薬部	29.2.1		男	
松田 りえ子	公益社団法人食品衛生協会技術参与	安全情報部	29.4.1		女	
梅村 隆志	学校法人ヤマザキ学園ヤマザキ学園大学動物看護学部教授	病理部	29.4.1		男	
栗原 正明	国際医療福祉大学薬学部教授	有機化学部	29.4.1		男	
前川 京子	同志社女子大学薬学部教授	医薬安全科学部	29.4.1		女	
簾内 桃子	元当所薬理部主任研究官	薬理部	29.4.1	30.3.31	女	
山田 雅巳	防衛大学校理工学専攻応用化学科教授	変異遺伝部	29.4.1		女	
天沼 喜美子	一般財団法人日本医薬情報センター非常勤嘱託職員	安全情報部	29.6.1		女	
羽田 紀康	東京理科大学薬学部教授	生薬部	29.10.1		男	
寺嶋 淳	岩手大学農学部共同獣医学科教授	衛生微生物部	29.12.1		男	
松岡 厚子	(独)医薬品医療機器総合機構テクニカルエキスパート	医療機器部	30.3.1		女	

(協力研究員) 55名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
壺井 功	日本大学医学部准教授	毒性部	11.4.1		男	
清水 雅富	東京医療保健大学准教授	変異遺伝部	16.7.1		男	
糸数 七重	日本薬科大学講師	生薬部	18.4.1		女	
平澤 祐介	星薬科大学生薬学教室講師	生薬部	18.5.1		男	
細野 哲司	横浜薬科大学講師	生物薬品部	19.4.1		男	
安藤 剛	(独)医薬品医療機器総合機構規格基準部課長	生物薬品部	20.4.1		男	
高橋 治男	元千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師	衛生微生物部	22.2.1		男	
佐藤 里絵	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構上級研究員	生化学部	22.8.1		女	
鳥谷 貴祥	(独)医薬品医療機器総合機構安全第二部調査専門員	医薬安全科学部	24.4.1		男	
児玉 進	東北大学大学院薬学系研究科助教	医薬安全科学部	24.10.1	29.9.30	男	
中村 孝司	北海道大学大学院薬学研究科特任研究員	薬品部	24.11.1	29.10.31	男	
齋藤 充弘	大阪大学大学院医学系研究科未来細胞医療学講座特任准教授	再生・細胞医療製品部	24.11.1	29.10.31	男	
伊東 絵望子	大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学特任助教	再生・細胞医療製品部	24.11.1		女	
若菜 大悟	星薬科大学薬化学教室助教	生薬部	25.1.1		男	
栗林 亮佑	(独)医薬品医療機器総合機構一般等審査部審査専門員	生物薬品部	25.4.1		男	
大庭 誠	長崎大学大学院医歯薬総合研究科准教授	有機化学部	25.4.1		男	
熊田 秀文	神奈川歯科大学准教授	医療機器部	25.6.3		男	
中島 晴信	元大阪府立公衆衛生研究所主任研究員	生活衛生化学部	25.8.1	30.3.30	男	
伊藤 裕才	共立女子大学家政学部准教授	食品添加物部	26.4.1		男	
張替 直輝	日本大学薬学部准教授	食品添加物部	26.4.1		男	
奥平 桂一郎	徳島大学医歯薬学研究部准教授	遺伝子医薬部	26.7.1		男	
額賀 明子	国立国際医療研究センター病院医師	病理部	26.12.1	29.11.30	女	
佐々木 澄美	大阪大学大学院特任研究員	遺伝子医薬部	27.4.1		女	
井上 貴雄	国立研究開発法人日本医療研究開発機構規制科学・臨床研究支援室長	遺伝子医薬部	27.4.1	29.5.31	男	
豊田 淑江	日本薬科大学非常勤職員	衛生微生物部	27.6.1		女	
林 真理子	国際医療福祉大学講師	薬理部	27.6.1		女	
白畑 辰弥	北里大学薬学部講師	生薬部	27.7.1		男	
大嶋 直浩	国際医療福祉大学薬学部助教	生薬部	27.10.1		男	
関澤 信一	東京大学大学院農学系研究科准教授	薬理部	27.10.1		男	
福地 準一	(独)医薬品医療機器総合機構レギュラトリーサイエンス推進部審査専門員	変異遺伝部	27.10.1		男	
平林 啓司	(独)医薬品医療機器総合機構新薬審査第二部審査専門員	変異遺伝部	27.10.1		男	
川崎 淳史	(独)医薬品医療機器総合機構安全第二部調査専門員	医薬安全科学部	27.11.1		男	
湯之前 雄太	東京医科歯科大学再生医療研究センター技術補佐員	衛生微生物部	28.1.1		男	
梶川 揚申	東京農業大学応用生物科学部准教授	食品衛生管理部	28.2.1		男	
三枝 大輔	東北大学東北メディカル・メガバンク機構講師	医薬安全科学部	28.2.1		男	
井之上 浩一	立命館大学薬学部准教授	食品部	28.4.1		男	
小沼 ルミ	(地独)東京都立産業技術研究センター主任研究員	衛生微生物部	28.4.1		女	
大波 純一	(独)科学技術振興機構バイオデータベースセンター研究員	衛生微生物部	28.4.1		男	
井出 吉紀	一般財団法人日本薬理評価機構研究開発部主任研究員	薬理部	28.4.1	30.3.31	男	
井上 薫	内閣府食品安全委員会事務局評価第一課課長補佐	病理部	28.4.1	29.9.30	女	
大槻 崇	日本大学生物資源科学部専任講師	食品添加物部	28.5.1		男	
中森 俊輔	北里大学薬学部助教	生薬部	28.7.1		男	
植草 義徳	慶應義塾大学薬学部助教	食品部	28.7.1		男	
河合 充生	一般財団法人日本食品分析センター彩都研究所薬事試験部課長	衛生微生物部	28.10.1		男	

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
村部麻由	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部主任専門員	生物薬品部	29.4.1	30.3.31	女	
平井孝昌	昭和薬科大学薬学部特任助教	再生・細胞医療製品部	29.4.1		男	
佐々彰	国立大学法人千葉大学大学院理学研究科特任助教	変異遺伝部	29.4.1		男	
最上由香里	山梨大学医学部薬理学講座医学研究員	薬理部	29.4.1		女	
鈴木穂高	茨城大学農学部准教授	食品衛生管理部	29.5.1		男	
谷口陽祐	九州大学大学院薬学府准教授	有機化学部	29.5.1		男	
牛島健太郎	自治医科大学医学部講師	有機化学部	29.6.1		男	
正田卓司	国立研究開発法人日本医療研究開発機構創薬戦略部医薬品等規制科学課室長	有機化学部	29.6.1		男	
山口潤一郎	早稲田大学理工学術院准教授	有機化学部	29.10.1		男	
窪崎敦隆	内閣府食品安全委員会事務局課長補佐	衛生微生物部	29.11.1		男	
袴田航	日本大学生物資源科学部准教授	有機化学部	29.12.1	男		

(リサーチ・レジデント) 2名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
五十嵐友香	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	再生・細胞医療製品部	29.4.1	30.3.31	女	
永田(玄)文宏	公益財団法人日本食品衛生学会	食品衛生管理部	28.7.1	30.3.31	女	

(日本学術振興会特別研究員) 1名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
森下裕貴	(独)日本学術振興会	医療機器部	27.4.1	30.3.31	男	

(研究生) 23名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
藤巻日出夫	一般財団法人民生科学協会理事長	生活衛生化学部	25.4.1	30.3.31	男	
藤澤彩乃	東京大学大学院工学系研究科教授	医療機器部	25.6.3		女	
平田直	昭和大学薬学部教授	病理部	25.11.1	29.10.31	男	
土屋卓磨	岐阜大学大学院連合獣医学研究科長	病理部	26.4.1	30.3.31	男	
竹山麻由	東北大学大学院薬学研究科教授	医薬安全科学部	27.4.3		女	
成田和人	横浜国立大学大学院工学研究院教授	安全性予測評価部	27.5.1	30.3.31	男	
九十九英恵	横浜国立大学大学院工学研究院教授	安全性予測評価部	27.5.1		女	
小林寛幸	工学院大学学長	有機化学部	28.4.14	30.3.31	男	
大橋文哉	大阪大学大学院薬学研究科長	再生・細胞医療製品部	28.6.1	29.4.28	男	
村上亮	一般社団法人食品衛生登録検査機関協会専務理事	食品部	28.10.1		男	
時亮	筑波大学実験病理研究室客員研究員	医療機器部	28.10.1	29.9.22	女	
豊島裕樹	一般財団法人日本冷凍食品検査協会理事長	食品衛生管理部	29.4.1		男	
西村秀郷	東海大学海洋学部水産学科副主任	衛生微生物部	29.4.1	29.12.28	男	
藤井宇希	共立女子大学大学院教授	生化学部	29.4.1	28.4.1	女	
照屋慶太	星薬科大学教授	薬品部	28.4.1		男	
竹田名菜水	麻布大学生命・環境科学部教授	衛生微生物部	29.4.1	30.3.27	女	
城島光司	大阪大学薬学研究科長	安全性予測評価部	29.4.1	29.7.28	男	
江藤涼	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授	有機化学部	29.6.12		男	
小笠原勝	富山県薬事研究所所長	生物薬品部	29.7.3	29.7.28	男	
鎌田敦音	明治薬科大学薬学教育研究センター教授	再生・細胞医療製品部	29.8.1	29.10.1	女	
山田貴宣	東京農工大学教授	病理部	29.10.1		男	
牧野有希	一般財団法人日本食品検査理事長	食品衛生管理部	29.10.2	30.3.30	女	
高橋洋武	一般財団法人日本食品検査理事長	食品部	29.10.10	30.3.31	男	

(実習生) 17名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
馬場 楓	慶応義塾大学薬学部准教授	薬理部	28. 1.15	30. 3.22	女	
梅園 誠	北里大学薬学部教授	薬理部	28. 2.16	30. 3.22	男	
関口 敬洋	北里大学薬学部教授	薬理部	28. 2.16	30. 3.22	男	
鈴木 綾乃	麻布大学生命・環境科学部長	食品添加物部	28. 4. 1	30. 3.27	女	
小山 遥子	麻布大学生命・環境科学部長	食品添加物部	28. 4. 1	30. 3.27	女	
竹内 諒	東京工科大学応用生物学部長	衛生微生物部	28.10. 1	30. 2. 8	男	
本田 洗樹	武蔵野大学薬学部教授	薬品部	29. 4. 1		男	
伊藤 未来	麻布大学生命・環境科学部教授	食品衛生管理部	29. 4. 1	30. 2.23	女	
永嶋 俊樹	麻布大学生命・環境科学部教授	食品衛生管理部	29. 4. 1	30. 2. 8	男	
宮田 晃一	東海大学海洋学部水産学科副主任	衛生微生物部	29. 4. 1	30. 3.30	男	
青木 渉	麻布大学生命・環境科学部教授	衛生微生物部	29. 4. 1	30. 3.31	男	
関 沙和子	東海大学海洋学部水産学科副主任	衛生微生物部	29. 4. 1	30. 3.31	女	
古屋 晶美	東海大学海洋学部水産学科副主任	衛生微生物部	29. 4. 1	30. 3.30	女	
大久保 博英	帝京科学大学生命環境学部教授	食品衛生管理部	29. 4. 1	30. 3.22	男	
石黒 結唯	ヤマザキ学園大学動物看護学部教授	病理部	29. 5.15	30. 3.31	女	
中村 くるみ	ヤマザキ学園大学動物看護学部教授	病理部	29. 5.15	30. 3.31	女	
原田 直弥	東京バイオテクノロジー専門学校校長	変異遺伝部	29. 9.28		男	

Yoshida H, Shibata H, Izutsu K, Goda Y: Comparison of dissolution similarity assessment methods for products with large variations: f2 statistics and model-independent multivariate confidence region procedure for dissolution profiles of multiple oral products.

Biol Pharm Bull, 2017;40:722-5

The current Japanese Ministry of Health Labour and Welfare (MHLW)'s Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products uses averaged dissolution rates for the assessment of dissolution similarity between test and reference formulations. This study clarifies how the application of model-independent multivariate confidence region procedure (Method B), described in the European Medical Agency and U.S. Food and Drug Administration guidelines, affects similarity outcomes obtained empirically from dissolution profiles with large variations in individual dissolution rates. Sixty-one datasets of dissolution profiles for immediate release, oral generic, and corresponding innovator products that showed large variation in individual dissolution rates in generic products were assessed on their similarity by using the f2 statistics defined in the MHLW guidelines (MHLW f2 method) and two different Method B procedures, including a bootstrap method applied with f2 statistics (BS method) and a multivariate analysis method using the Mahalanobis distance (MV method). The MHLW f2 and BS methods provided similar dissolution similarities between reference and generic products. Although a small difference in the similarity assessment may be due to the decrease in the lower confidence interval for expected f2 values derived from the large variation in individual dissolution rates, the MV method provided results different from those obtained through MHLW f2 and BS methods. Analysis of actual dissolution data for products with large individual variations would provide valuable information towards an enhanced understanding of these methods and their possible incorporation in the MHLW guidelines.

Keywords: bootstrap analysis, dissolution similarity, multivariate ANOVA

Yoshida H, Kuwana A, Shibata H, Izutsu K, Goda Y: Comparison of Aerodynamic Particle Size

Distribution Between a Next Generation Impactor and a Cascade Impactor at a Range of Flow Rates.

AAPS PharmSciTech. 2017;18:646-53

Wide variation in respiratory flow rates between patients emphasizes the importance of evaluating the aerodynamic particle size distribution (APSD) of dry powder inhaler (DPI) using a multi-stage impactor at different flow rates. US Pharmacopeia recently listed modified configurations of the Andersen cascade impactor (ACI) and new sets of cut-off diameter specifications for the operation at flow rates of 60 and 90 L/min. The purpose of this study was to clarify the effect of these changes on the APSD of DPI products at varied flow rates. We obtained APSD profiles of four DPIs and device combinations, Relenza®-Diskhaler® (GlaxoSmithKline Co.), Seebri®-Breezhaler® (Novartis Pharma Co.), Pulmicort®-Turbuhaler® (Astrazeneca Co.), and Spiriva®-Handihaler® (Nippon Boehringer Ingelheim Co.) using Next Generation Impactors (NGIs) and ACIs at flow rates from 28.3 to 90 L/min to evaluate the difference in the use of previous and new sets of cut-off diameter specifications. Processing the data using the new specifications for ACI apparently reduced large differences in APSD obtained by NGI and ACI with the previous specifications at low and high flow rates in all the DPIs. Selecting the appropriate configuration of ACI corresponding to the flow rate provided comparable APSD profiles of Pulmicort®-Turbuhaler® to those using NGIs at varied flow rates. The results confirmed the relevance of the current US Pharmacopeia specifications for ACI analysis in obtaining APSD profiles of DPI products at wide flow rates.

Keywords: Next Generation Impactor, Andersen cascade impactor, aerodynamic particle size distribution

Bera TK*¹, Abe Y, Ise T*², Oberle A*³, Gallardo D*¹, Liu XF*¹, Nagata S*², Binder M*³, Pastan I*¹: Recombinant immunotoxins targeting B-cell maturation antigen are cytotoxic to myeloma cell lines and myeloma cells from patients.

Leukemia. 2018;32:569-72

B cell maturation antigen (BCMA), a member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, is exclusively and highly expressed on normal

and malignant plasma cells. Therefore, BCMA is a promising antigen for targeted therapy to treat multiple myeloma. Recombinant immunotoxins are chimeric proteins in which an Fv or Fab is fused with *Pseudomonas* exotoxin A (PE). To develop immunotoxin targeting BCMA expressing cells, we have generated a panel of monoclonal antibodies against BCMA. Two of them, BM24 and BM306, were used to make recombinant immunotoxins targeting BCMA, by genetically attaching their Fabs to a 24 kDa form of PE. The Fab immunotoxins specifically killed BCMA expressing cell lines and malignant plasma cells isolated from multiple myeloma patients. The immunotoxins are very potent and act rapidly, a 10 minute treatment of H929 cells was sufficient to kill almost all cells. Immunotoxin alone produced partial regressions of H929 tumors in mice and when combined with Abraxane produced complete and prolonged regressions.

Keywords: immunotoxin, BCMA, multiple myeloma

^{*1} National Cancer Institute, National Institutes of Health

^{*2} Cancer Biology Research Center, Sanford Research

^{*3} University Medical Center Hamburg-Eppendorf

Sasaki T.^{*1}, Sakamoto T., Otsuka M.^{*2}: Detection of impurities in organic crystals by high-accuracy terahertz absorption spectroscopy.

Anal. Chem. 2018;90:1677-82

Quantitative detection of impurities in organic crystals was demonstrated by accurately measuring absorption frequencies using a continuous wave gallium phosphide terahertz spectrometer. THz spectra of l-asparagine monohydrate doped with l-aspartic acid at 0.05 to 12.5 wt % were obtained at 10 K. The three lowest frequency absorption peaks were baseline-resolved, allowing them to be examined independently. Using a least-squares curve fitting technique, impurities were detected at levels as low as 500 ppm. The sensitivity and detection limits of the technique depended strongly on the nature of both the host and the impurities. The projected limit of detection using the current system, given optimal materials, was estimated to be 51.7 ppm. In addition to quantitative assessments, impurities may also be identified by comparing frequency shifts of multiple

absorptions.

Keywords: terahertz spectroscopy, qualitative analysis, organic impurity

^{*1} Shizuoka University

^{*2} Musashino University

Hattori Y.^{*1}, Seko Y.^{*1}, Peerapattana J.^{*2}, Otsuka K.^{*3} Sakamoto T., Otsuka M.^{*1}: Rapid identification of oral dosage forms of counterfeit pharmaceuticals by discrimination using near-infrared spectroscopy.

Bio-Medical Materials and Engineering, 2018;29:1-14

Since it can take an enormous amount of time and cost to discriminate counterfeit medicines by using conventional methods, counterfeit medicines has been spread in the world markets. The purpose of this study was to develop a rapid and simple analytical method to discriminate counterfeit drugs using near infrared (NIR) spectroscopy. Seven types of brand name tablet and generic tablets containing atorvastatin calcium sesquihydrate (AT) preparations were used as simulated counterfeit medicines. NIR spectra of 35 AT tablet products were measured using a diffuse reflection method. The NIR spectral data were analyzed by principal component analysis (PCA). The PCA results suggested that the model had sufficient accuracy to discriminate the 7 types for AT tablets. The NIR spectral data were also analyzed using a soft independent modeling of class analogy (SIMCA) method. Predicting the classification of the AT tablet samples was performed based on all the validated AT tablet data using the SIMCA model, and the probability of classification of 7 types was 100%. The discrimination power spectrum of the SIMCA model indicated significant patterns based on diluents. The PCA and SIMCA classification of the AT tablets were depended on the major excipient combinations.

Keywords: counterfeit drugs, atorvastatin calcium sesquihydrate, near infrared spectroscopy

^{*1} Musashino University

^{*2} Khon Kaen University

^{*3} Yokohama University of Pharmacy

Onuki Y^{*1}, Funatani C^{*2}, Yamamoto Y^{*3}, Fukami T^{*4}, Koide T, Hayashi Y^{*1}, Takayama K^{*2}: Stability of Mixed Preparations Consisting of Commercial

Moisturizing Creams with a Steroid Ointment Base Investigated by Magnetic Resonance Imaging.

Chem. Pharm. Bull., 2017;65:487-91

A moisturizing cream mixed with a steroid ointment is frequently prescribed to patients suffering from atopic dermatitis. However, there is a concern that the mixing operation causes destabilization. The present study was performed to investigate the stability of such preparations closely using magnetic resonance imaging (MRI). As sample preparations, five commercial moisturizing creams that are popular in Japan were mixed with an ointment base, a white petrolatum, at a volume ratio of 1 : 1. The mixed preparations were stored at 60° C to accelerate the destabilization processes. Subsequently, the phase separations induced by the storage test were monitored using MRI. Using advanced MR technologies including spin-spin relaxation time (T2) mapping and MR spectroscopy, we successfully characterized the phase-separation behavior of the test samples. For most samples, phase separations developed by the bleeding of liquid oil components. From a sample consisting of an oil-in-water-type cream, Urepearl Cream 10%, a distinct phase-separation mode was observed, which was initiated by the aqueous component separating from the bottom part of the sample. The resultant phase separation was the most distinct among the test samples. To investigate the phase separation quantitatively and objectively, we conducted a histogram analysis on the acquired T2 maps. The water-in-oil type creams were found to be much more stable after mixing with ointment base than those of oil-in-water type creams. This finding strongly supported the validity of the mixing operation traditionally conducted in pharmacies.

Keywords: mixed external preparation, magnetic resonance imaging, emulsion stability

*1 Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science for Research, University of Toyama

*2 Hoshi University

*3 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

*4 Meiji Pharmaceutical University

Yamamoto Y*1, Onuki Y*2, Fukami T*3, Metori K*4, Suzuki T*4, Koide T: Comparison of pharmaceutical

properties among clobetasol propionate cream formulations: Considerations from near infrared spectra.

Vib. Spectrosc. 2017;93:17-22

The purpose of this study is to verify the usefulness of near infrared (NIR) spectroscopy for evaluation of pharmaceutical properties of cream formulations. The present study examined in detail the pharmaceutical properties of clobetasol propionate (CLB) cream formulations using NIR spectroscopy. The characteristic NIR spectrum of Dermovate1 (DRM), the original CLB cream formulation displayed a shoulder around 4800 cm⁻¹ as well as absorption around 5200 cm⁻¹. A high concentration of propylene glycol (PG) in DRM was thought to be the main contributing factor to this characteristic aspect of the spectrum. Only a peak with absorption around 5200 cm⁻¹ was obtained from the generic CLB creams, except for Myalone1 (MYA), suggesting a lower concentration of PG in those generic formulations compared to the original formulation. The spectrum obtained from the analysis of MYA was significantly different from the other formulations. The fact that it contained macrogol and a high PG concentration were likely the major factors that accounted for the spectral differences. High concentrations (25-30%) of PG were found in DRM and MYA by gas chromatography-mass spectrometry. Thus, even cream formulations with the same active pharmaceutical ingredients can have significantly different pharmaceutical properties. And it is suggested usefulness of NIR spectroscopy for evaluation of pharmaceutical property of cream formulation.

Keywords: steroidal formulation, cream, near infrared spectroscopy

*1 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

*2 Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science for Research, University of Toyama

*3 Meiji Pharmaceutical University

*4 School of Pharmacy, Nihon University

Inoue M*1, Hisada H*1, Koide T, Carriere J*2, Heyler R*2, Fukami T*1: Real-time formation monitoring of cocrystals with a different stoichiometry using probe-type low-frequency Raman spectroscopy.

Ind. Eng. Chem. Res. 2017;56:12693-7

In the cocrystallization process, real-time monitoring is effective for obtaining cocrystal products with consistent quality. Low-frequency Raman spectra reflect the lattice vibrations derived from crystalline differences; therefore, it is expected to be useful for the monitoring of pharmaceutical cocrystals that are difficult to distinguish by Raman spectroscopy in the fingerprint region. In this work, we attempted to monitor the formation of cocrystals with 1:1 and 2:1 cocrystals consisting of carbamazepine and 4-aminobenzoic acid using probe-type low-frequency Raman spectroscopy. Real-time measurements were performed during stirring of a composition known to form 1:1 and 2:1 cocrystals by the reaction crystallization method, and the spectra derived from the cocrystals were confirmed after 5 min. To monitor the transition of the cocrystals toward a stoichiometry of 2:1 from 1:1 and toward a stoichiometry of 1:1 from 2:1, specified amounts of raw materials were added to the cocrystals suspended in ethanol. The cocrystals with different stoichiometries were transformed after 3 h.

Keywords: Raman spectroscopy, low-frequency, cocrystal

*¹ Meiji Pharmaceutical University

*² Ondax Inc.

加藤くみ子, 原矢佑樹: 脂質膜微小胞の特性解析手法の開発.

BUNSEKI KAGAKU 2018;67:1-9

医薬品に利用される脂質膜微小胞の物理的・化学的特性を解析するための手法を開発した。モノリス型キャピラリーカラムを用いたキャピラリー液体クロマトグラフィーシステムや原子間力顕微鏡法を活用する方法とその意義について概説した。

Keywords: lipid membrane vesicle, monolithic capillary column, atomic force microscopy

Takechi-Haraya Y, Goda Y, Sakai-Kato K: Imaging and size measurement of nanoparticles in aqueous medium by use of atomic force microscopy.

Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2018;410:1525-31

Size control of nanoparticles in nanotechnology-based drug products is crucial for their successful

development, since the in vivo pharmacokinetics of nanoparticles are size-dependent. In this study, we evaluated the use of atomic force microscopy (AFM) for imaging and size measurement of nanoparticles in aqueous medium. The height sizes of rigid polystyrene nanoparticles and soft liposomes were measured by AFM and were compared with the hydrodynamic sizes measured by dynamic light scattering (DLS). The lipid compositions of the studied liposomes were similar to those of commercial products. AFM proved to be a viable method for obtaining images of both polystyrene nanoparticles and liposomes in aqueous medium. For the polystyrene nanoparticles, the average height size observed by AFM was similar to the average number-weighted diameter obtained by DLS, indicating the usefulness of AFM for measuring the sizes of nanoparticles in aqueous medium. For the liposomes, the height sizes obtained by AFM differed depending upon the procedures of immobilizing the liposomes onto a solid substrate. In addition, the resultant average height sizes of the liposomes were smaller than those obtained by DLS. This knowledge will help the correct use of AFM as a powerful tool for imaging and size measurement of nanotechnology-based drug products for clinical use.

Keywords: atomic force microscopy, size measurement, liposome

Sakai-Kato K, Sakurai M, Takechi-Haraya Y, Nanjo K, Goda Y: Involvement of scavenger receptor class B type 1 and low-density lipoprotein receptor in the internalization of liposomes into HepG2 cells.

Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes. 2017;1859:2253-58

In this study, HepG2 cells, an in vitro model system for human hepatocytes, were used to evaluate the interaction of lipoprotein receptors with liposomes carrying fluorescently labeled cholesterol and their subsequent intracellular uptake. In these experiments, two lipoprotein receptors, scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) and low-density lipoprotein receptor (LDLR), accounted for approximately 20% and 10%, respectively, of the intracellular uptake of the labeled liposomes. These findings indicate that additional mechanisms contributed to liposomal internalization. Liposomes modified with both apolipoproteins A-I and E were internalized in HepG2 cells in FBS-depleted

culture medium at the same levels as unmodified liposomes in FBS-containing culture medium, which indicates that apolipoproteins A-I and E were the major serum components involved in liposomal binding to SR-B1 or LDLR (or both). These results increase our understanding of the disposition of liposomes, processes that can directly affect the efficacy and safety of drug products.

Keywords: liposome, lipoprotein receptor, apolipoprotein

Takechi-Haraya Y, Goda Y, Sakai-Kato K: Control of liposomal penetration into three-dimensional multicellular tumor spheroids by modulating liposomal membrane rigidity.

Molecular Pharmaceutics. 2017;14:2158-65

Effective penetration of drug-carrying nanoparticles into solid tumors is a major challenge in cancer therapy. Exploration of the physicochemical properties of nanoparticles that affect penetration efficiency is required to achieve maximum therapeutic effects. Here, we used confocal laser scanning microscopy to evaluate the efficiencies of penetration of fluorescently labeled liposomes into three-dimensional spheroids composed of HeLa cells. The prepared liposomes were composed of phosphatidylcholines and varying contents of cholesterol and/or a polyethylene glycol-modified phospholipid. We demonstrated that the efficiency of penetration into spheroids increased with the bending modulus (i.e., membrane rigidity) of the liposome, as determined by atomic force microscopy (correlation coefficient, 0.84). To clarify the mechanism by which membrane rigidity contributes to the penetration behavior of liposomes, we also analyzed the cellular uptake using monolayer cells. We showed that penetration efficiency was explained partially by cellular uptake efficiency, but that other factors such as liposome diffusion efficiency in the intercellular space of tumor spheroids contributed. Our results quantitatively demonstrate that the bending modulus of the liposomal membrane is a major determinant of liposomal penetration into three-dimensional spheroids. The present study will contribute to the understanding and control of tumor penetration of liposomal formulations.

Keywords: liposome, membrane rigidity, spheroid penetration

Takechi-Haraya Y, Sakai-Kato K, Goda Y: Membrane Rigidity Determined by Atomic Force Microscopy Is a Parameter of the Permeability of Liposomal Membranes to the Hydrophilic Compound Calcein.

AAPS PharmSciTech 2017;18:1887-93

We determined the permeability coefficient of a model hydrophilic drug, calcein, encapsulated within saturated lipid-based nano-sized liposomes of various lipid profiles. We demonstrated that the addition of cholesterol to liposomes containing saturated lipids increased the permeability of the liposomal membrane to calcein via a decrease in the membrane bending modulus, as determined by means of atomic force microscopy. We found an inverse correlation between the membrane bending modulus of saturated lipid-based nano-sized liposomes and the permeability coefficient of encapsulated calcein, demonstrating that bending modulus, as determined by means of atomic force microscopy, is a quantitative parameter describing the permeability of liposomal membranes to calcein.

Keywords: atomic force microscopy, liposomal membrane permeability, membrane rigidity

Krayukhina E^{*1,2}, Noda M^{*1,2}, Ishii K^{*3}, Maruno T^{*1,2}, Wakabayashi H^{*1}, Tada M, Suzuki T, Ishii-Watabe A, Kato M^{*4}, Uchiyama S^{*1,2,3}: Analytical ultracentrifugation with fluorescence detection system reveals differences in complex formation between recombinant human TNF and different biological TNF antagonists in various environments. *mAbs*. 2017;9(4):664-79.

A number of studies have attempted to elucidate the binding mechanism between tumor necrosis factor (TNF) and clinically relevant antagonists. None of these studies, however, have been conducted as close as possible to physiologic conditions, and so the relationship between the size distribution of TNF-antagonist complexes and the antagonists' biological activity or adverse effects remains elusive. Here, we characterized the binding stoichiometry and sizes of soluble TNF-antagonist complexes for adalimumab, infliximab, and etanercept that were formed in human serum and in phosphate-buffered saline (PBS). Fluorescence-detected sedimentation velocity analytical ultracentrifugation analyses revealed that adalimumab and infliximab formed a range of complexes with

TNF, with the major complexes consisting of 3 molecules of the respective antagonist and one or 2 molecules of TNF. Considerably greater amounts of high-molecular-weight complexes were detected for infliximab in human serum. The emergence of peaks with higher sedimentation coefficients than the adalimumab monomer as a function of added human serum albumin (HSA) concentration in PBS suggested weak reversible interactions between HSA and immunoglobulins. Etanercept exclusively formed 1:1 complexes with TNF in PBS, and a small amount of complexes with higher stoichiometry was detected in human serum. Consistent with these biophysical characterizations, a reporter assay showed that adalimumab and infliximab, but not etanercept, exerted FcγRIIa- and FcγRIIIa-mediated cell signaling in the presence of TNF and that infliximab exhibited higher potency than adalimumab. This study shows that assessing distribution profiles in serum will contribute to a more comprehensive understanding of the in vivo behavior of therapeutic proteins.

Keywords: TNF, monoclonal antibody, immune complex

*¹ Graduate School of Engineering, Osaka University

*² U-Medico Inc.

*³ Okazaki Institute for Integrative Bioscience, National Institutes of Natural Sciences

*⁴ Sysmex Corporation

日向昌司, 多田 稔, 橋井則貴, 石井明子: 宿主細胞由来タンパク質の試験法に関する研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;6:432-6.

Host cell proteins (HCP) is a kind of process-related impurities existing in biopharmaceuticals. A major safety concern of HCP is that HCP is not only induce anti-HCP antibody but also acting as adjuvant to enhance an anti-drug antibody development. To evaluate the amount of residual HCP, it is important to establish the purity test of the drug substance or the intermediates. Sandwich immunoassay (e.g. enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA), a highly sensitive and specific quantitation assay, has been frequently used for the test of residual HCP. Since HCP is a mixture of various proteins, there are many points to consider in the establishment of a quantitative assay

for HCP using sandwich immunoassay. In spite of the fact that there are many issues should be considered to establish appropriate HCP assay, the guideline of the assay has not been published. Recently US Pharmacopoeia and European Pharmacopoeia has published new chapters providing guidance on HCP assay, respectively. In order to prepare the draft of Japanese Pharmacopoeia general information for HCP assay, we assess the key points of the development of the HCP assay in reference to the Pharmacopoeias.

Keywords: host cell protein, biopharmaceutical, process-related impurity

Shiga Y^{*1}, Murata D^{*1}, Sugimoto A^{*1}, Oshima Y^{*1}, Tada M, Ishii-Watabe A, Imai K^{*2}, Tomii K^{*2}, Takeuchi T^{*3}, Kagaya S^{*4}, Sato A^{*1}: Hinge-Deficient IgG1 Fc Fusion: Application to Human Lactoferrin.

Mol Pharm. 2017;14(9):3025-35.

Fusion of therapeutic proteins with the antibody Fc domain is a strategy widely applied to increase protein half-life in plasma. In our previous study, we generated a recombinant human lactoferrin (hLF)-immunoglobulin G1 Fc fusion protein (hLF-hinge-CH2-CH3) with improved stability, biological activity, and pharmacokinetics (Shiga, Y. et al. *Eur J Pharm Sci.* 2015, 67, 136-143). However, the Fc domain in fusion proteins can potentially induce antibody-dependent and complement-dependent cytotoxicity and serious side effects. To overcome these drawbacks, we engineered an hLF-Fc fusion protein (hLF-CH2-CH3) without the Fc hinge region which is essential for engaging Fc receptors on immune cells and inducing complement-mediated cell lysis. The hLF-CH2-CH3 protein was stably expressed in Chinese hamster ovary (CHO) DG44 cells and compared for in vitro activities, thermal stability, pharmacokinetics, and attenuation of Fc-mediated immune effector functions with the conventional hinge-containing Fc fusion protein. Both hLF-hinge-CH2-CH3 and hLF-CH2-CH3 exhibited iron-binding activity, superior uptake by Caco-2 cells, similar thermal stability, and longer plasma half-life compared to recombinant hLF. However, in contrast to conventional hLF-hinge-CH2-CH3, hinge-deficient hLF-CH2-CH3 did not elicit Fc-mediated effector response potentially damaging for the target cells. Our findings demonstrate that conjugation of hinge-deficient Fc to therapeutic proteins is a promising strategy for

improving their pharmacokinetic properties without enhancing effector functions. Cell-expressed hinge-deficient hLF-CH2-CH3 is a potential drug candidate with improved plasma half-life for parenteral administration.

Keywords: lactoferrin, Fc-fusion protein, effector function

*¹ 東京工科大学

*² 産業技術総合研究所

*³ 鳥取大学

*⁴ (株) NRLファーマ

Kobayashi T, Kamada I^{*1}, Komura J^{*2}, Toyoshima S^{*1}, Ishii-Watabe A: Comparative study of the number of report and time-to-onset of the reported adverse event between the biosimilars and the originator of filgrastim.

Pharmacoevidemiol Drug Saf. 2017;26(8):917-24.

The objective of this study is to specify the most reported adverse events as preferred terms (PTs) and to compare the reported adverse events about some properties including the number of report and time-to-onset (TTO) distribution of the originator of filgrastim Neupogen® and its biosimilars in Europe, using VigiBase®. We identified the biosimilar which was reported as the suspected drug in more than 100 individual case safety reports (ICSRs) in Europe. Then we specified the top ranking 10 PTs in the cases reported with Neupogen® or each biosimilar as the suspected drug. We also compared the TTO of the most reported PTs using the data about the onset date of the PT and the start date of filgrastim. We used Kolmogorov-Smirnov method to detect significant difference. The total ICSR numbers with Neupogen® and 3 biosimilars, Zarzio®, Nivestim®, and Tenvagrastim® were 1,301, 295, 156, and 127, respectively, in Europe. The most reported PTs with Neupogen® were bone pain, pyrexia, and dyspnoea. The TTO of bone pain and pyrexia with Zarzio® (N: 22 and 16, median: 1 and 0.5 days) were significantly shorter than those with Neupogen® (P < 0.01, N: 72 and 33, median: 3.5 and 3 days), respectively. The most reported PTs with biosimilars were drug ineffective and neutropenia. The difference in the TTO was identified between originator filgrastim Neupogen and its biosimilar regarding some PTs, which may

suggest the difference in their safety profile.

Keywords: filgrastim, biosimilars, time-to-onset

*¹ 武蔵野大学

*² 摂南大学

蛭田葉子, 橋井則貴, 久保田浩樹, 鈴木琢雄, 佐藤恭子, 石井明子: 日本薬局方へパリンナトリウム各条のナトリウム定性試験及び定量試験に関する研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;11:780-87.

A qualitative test and an assay for sodium have been adopted in Heparin Sodium monographs of the United States Pharmacopeia (USP) and European Pharmacopoeia (EP), respectively. Although calcium assays have been adopted in Heparin Calcium monograph of Japanese Pharmacopoeia (JP) XVII, a sodium test has not yet been adopted in JP Heparin Sodium monograph. Therefore, a test for sodium is required to ensure the quality of pharmaceutical heparin sodium products that are distributed in Japan and to enhance international harmonization. Our study demonstrates the applicability of the JP General Test, Qualitative Test (sodium salt) <1.09>, and atomic Absorption Spectrophotometry <2.23> to the test for sodium of JP Heparin Sodium monograph.

Keywords: heparin sodium, qualitative test, JP Qualitative Test (sodium salt) <1.09>

Tagigawa M^{*1}, Iida M^{*1}, Nagase S^{*1}, Suzuki H^{*2}, Watari A^{*1}, Tada M, Okada Y^{*1}, Doi T^{*1}, Fukasawa M^{*3}, Yagi K^{*1}, Kunisawa J^{*2}, Kondoh M^{*1}: Creation of a Claudin-2 Binder and Its Tight Junction-Modulating Activity in a Human Intestinal Model.

J Pharmacol Exp Ther. 2017;363(3):444-451.

Disruption of the gastrointestinal epithelial barrier is a hallmark of chronic inflammatory bowel diseases (IBDs). The transmembrane protein claudin 2 (CLDN2) is a component of epithelial tight junctions (TJs). In the intestines of patients with IBDs, the expression of the pore-forming TJ protein CLDN2 is upregulated. Although CLDN2 is involved in these leaky barriers, whether it can be a target to enhance TJ integrity is unknown because a CLDN2-specific inhibitor has not been developed. Here, we used DNA immunization to generate a monoclonal antibody (mAb) that recognized an extracellular loop

of CLDN2. Treatment of epithelial cell monolayers with the mAb increased barrier integrity. In addition, the anti-CLDN2 mAb attenuated the decrease in TJ integrity induced by the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor- α (TNF- α), and cotreatment of cells with anti-TNF- α mAb and anti-CLDN2 mAb showed additive attenuating effects. These findings indicate that CLDN2 may be a target for enhancing TJ integrity, and CLDN2 binder may be an enhancer of mucosal barrier integrity and a potential therapeutic option for IBDs.

Keywords: claudin-2, monoclonal antibody, tight junction

*¹ 大阪大学薬学部

*² 医薬基盤・健康・栄養研究所

*³ 国立感染症研究所

Shibata H, Nishimura K, Miyama C, Tada M, Suzuki T, Saito Y, Ishii-Watabe A : Comparison of different immunoassay methods to detect human anti-drug antibody using the WHO erythropoietin antibody reference panel for analytes.

J Immunol Methods. 2018;452:73-77.

Development of an appropriate assay to detect anti-drug antibody (ADA) is important for assessing immunogenicity to therapeutic protein products. However, characterizing ADA assay methods is difficult because human ADA as a reference standard is not available in most cases. We compared the analytical performance of three ligand-binding assay methods for ADA, namely, surface plasmon resonance (SPR), electrochemiluminescence (ECL), and biolayer interferometry (BLI) methods, by using the anti-erythropoietin (EPO) monoclonal antibody reference panel developed by the World Health Organization (WHO) in 2015. Dose-dependent binding responses were observed for all nine anti-EPO antibodies in the anti-EPO panel by the SPR and BLI methods. In contrast, the ECL method did not clearly detect binding of low-affinity anti-EPO antibodies. Regarding IgG2 and IgM antibodies derived from the same clone, IgG2 exhibited a higher binding response in the SPR assay, whereas the IgM binding response was higher than that of IgG2 in the ECL assay. In the case of the BLI method, there was no consistent pattern observed in the binding responses of IgG2 or IgM. Results of

the anti-EPO antibody reference panel, which contains a variety of monoclonal antibodies, indicated that the ability to detect ADAs differed among these assay methods. Therefore, with ligand-binding assays, differences in assay platforms can affect the sensitivity and other characteristics of assays to detect ADAs. These results show that understanding the analytical performance of ADA assays is important for an appropriate assessment of immunogenicity. Our study also indicated the benefits of using the established human ADA reference panel to assess the assay methods for ADA detection.

Keywords: anti-drug antibody assay, anti-erythropoietin antibody reference panel, biolayer interferometry

Nakamori S^{*1,2}, Takahashi J^{*1,2}, Hyuga S^{*2}, Tanaka-Kagawa T^{*3}, Jinno H^{*4}, Hyuga M, Hakamatsuka T, Odaguchi H^{*2}, Goda Y, Hanawa T^{*2}, Kobayashi Y^{*1,2}: Ephedra Herb extract activates/desensitizes transient receptor potential vanilloid 1 and reduces capsaicin-induced pain.

J Nat Med. 2017;71(1):105-13.

Kampo medicines containing Ephedra Herb (EH) such as eppikajutsubuto and makyoyokukanto are used to treat myalgia, arthralgia, and rheumatism. The analgesic effects of these Kampo medicines are attributed to the anti-inflammatory action of EH. However, the molecular mechanism of the analgesic effect of EH remains to be clarified. In this study, the effects of EH extract (EHE) on transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), a nonselective ligand-gated cation channel, which plays an essential role in nociception on sensory neurons, were investigated using mTRPV1/Flp-In293 cells (stable mouse TRPV1-expressing transfectants). Administration of EHE increased the intracellular Ca²⁺ concentration in these cells, which was inhibited by the TRPV1 antagonist, N-(4-tert-butylphenyl)-1,2-dihydro-4-(3-chloropyridine-2-yl) tetrahydropyrazine-1-carboxamide (BCTC), indicating that EHE activated TRPV1. Examination of EHE-induced nociceptive pain in vivo revealed that an intradermal (i.d.) injection of EHE into the hind paw of mice induced paw licking, a pain-related behavior, and that the extract increased paw licking times in a dose-dependent manner. The EHE-induced paw licking was also inhibited by BCTC. An i.d. injection of EHE 30 min before administration of capsaicin decreased

capsaicin-induced paw licking times. Similarly, oral administration of the extract also suppressed capsaicin-induced paw licking, without affecting the physical performance of the mice. These results suggest that EHE suppresses capsaicin-induced paw licking by regulating TRPV1 activity. Thus, the antinociceptive effects of EHE seem to be produced by its direct action on sensory neurons through TRPV1.

Keywords: capsaicin, Ephedra Herb, TRPV1

*¹ 北里大学薬学部

*² 北里大学東洋医学総合研究所

*³ 横浜薬科大学

*⁴ 名城大学薬学部

Takemoto H^{*1,2}, Takahashi J^{*1,2}, Hyuga S^{*2}, Odaguchi H^{*2}, Uchiyama N, Maruyama T, Yamashita T^{*3}, Hyuga M, Oshima N^{*4}, Amakura Y^{*5}, Hakamatsuka T, Goda Y, Hanawa T^{*2}, and Kobayashi Y^{*1,2}: Ephedrine Alkaloids-Free Ephedra Herb Extract, EFE, Has No Adverse Effects Such as Excitation, Insomnia, and Arrhythmias.

Biol. Pharm. Bull. 2018;41:247-253.

Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE) has been developed to eliminate the adverse effects caused by ephedrine alkaloid-induced sympathetic hyperactivation. Previously, we reported that EFE possesses analgesic, anti-influenza, and cancer metastatic inhibitory effects at comparable levels to that of Ephedra Herb extract (EHE). However, it has not yet been demonstrated that EFE is free from the known side effects of EHE, such as excitation, insomnia, and arrhythmias. In this study, the incidence of these adverse effects was compared between mice administered EHE and those administered EFE. Increased locomotor activity in an open-field test, reduced immobility times in a forced swim test, and reduced sleep times in a pentobarbital-induced sleep test were observed in EHE-treated mice, when compared to the corresponding values in vehicle-treated mice. In contrast, EFE had no obvious effects in these tests. In electrocardiograms, atrial fibrillation (i.e., irregular heart rhythm, absence of P waves, and appearance of f waves) was observed in the EHE-treated mice. It was suggested that this atrial fibrillation was induced by stimulation of adrenaline β 1 receptors, but not by hypokalemia. However, EFE

did not affect cardiac electrophysiology. These results suggest that the abovementioned side effects are caused by ephedrine alkaloids in EHE, and that EFE is free from these adverse effects, such as excitation, insomnia, and arrhythmias. Thus, EFE is a promising new botanical drug with few adverse effects.

Keywords: Ephedra Herb, adverse effect, ephedrine alkaloid

*¹ 北里大学薬学部

*² 北里大学東洋医学総合研究所

*³ (株) 常磐植物化学研究所

*⁴ 東京理科大学薬学部

*⁵ 松山大学薬学部

Egashira Y^{*1,2}, Nagatoishi S^{*1,3}, Kiyoshi M, Ishii-Watabe A, Tsumoto K^{*1,3}: Characterization of Glycoengineered Anti-HER2 Monoclonal Antibodies Produced by Using a Silkworm-Baculovirus Expression System.

J Biochem. 2018;1-8.

Silkworm-baculovirus expression systems are efficient means for production of recombinant proteins that provide high expression levels and post-translational modifications. Here, we characterized the stability, glycosylation pattern, and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity activity of anti-HER2 monoclonal antibodies containing native or glycoengineered mammalian-like N-glycans that were produced by using a silkworm-baculovirus expression system. Compared with a monoclonal antibody produced by using a Chinese hamster ovary cell expression system, the glycoengineered monoclonal antibody had comparable thermal stability and a higher antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity activity. These results suggest that silkworm-baculovirus expression systems are potentially useful as next-generation expression systems for the cost-effective production of therapeutic antibodies.

Keywords: baculovirus, monoclonal antibody, N-glycosylation

*¹ School of Engineering, The University of Tokyo

*² Protein Development Center, Sysmex Corporation

*³ Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Kiyoshi M, Caaveiro JMM^{*1,2}, Tada M, Tamura H^{*1}, Tanaka T^{*3}, Terao Y^{*3}, Morante K^{*1}, Harazono A, Hashii N, Shibata H, Kuroda D^{*1}, Nagatoishi S^{*1}, Oe S^{*3}, Ide T^{*3}, Tsumoto K^{*1,4,5}, Ishii-Watabe A.: Assessing the Heterogeneity of the Fc-Glycan of a Therapeutic Antibody Using an engineered FcγReceptor IIIa-Immobilized Column. *Sci Rep.* 2018;8(1):3955.

The N-glycan moiety of IgG-Fc has a significant impact on multifaceted properties of antibodies such as in their effector function, structure, and stability. Numerous studies have been devoted to understanding its biological effect since the exact composition of the Fc N-glycan modulates the magnitude of effector functions such as the antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC), and the complement-dependent cytotoxicity (CDC). To date, systematic analyses of the properties and influence of glycan variants have been of great interest. Understanding the principles on how N-glycosylation modulates those properties is important for the molecular design, manufacturing, process optimization, and quality control of therapeutic antibodies. In this study, we have separated a model therapeutic antibody into three fractions according to the composition of the N-glycan by using a novel FcγRIIIa chromatography column. Notably, Fc galactosylation was a major factor influencing the affinity of IgG-Fc to the FcγRIIIa immobilized on the column. Each antibody fraction was employed for structural, biological, and physicochemical analysis, illustrating the mechanism by which galactose modulates the affinity to FcγRIIIa. In addition, we discuss the benefits of the FcγRIIIa chromatography column to assess the heterogeneity of the N-glycan.

Keywords: antibody isolation, purification, antibody therapy

Gotoh Y^{*1}, Niimi S, Matsuura T^{*2}, Ishizuka Y^{*3}: Improvement of hydroxyapatite-coated nonwoven fabrics by coating with silk fibroin for use as a scaffold for culture of human hepatocellular carcinoma-derived FLC-5 cells.

J Insect Biotechnol Sericology. 2017;86:29-33.

We modified hydroxyapatite (HA)-coated nonwoven polyethylene/polypropylene fabrics by coating with silk fibroin (SF) to improve them as a three-dimensional substrate for culturing human hepatocellular carcinoma-derived FLC-5 cells. After 25 days of culture, FLC-5 cells cultured on nonwoven fabrics coated with HA and HA plus SF (HA-SF) partially formed multicellular aggregates, whereas the cells cultured on tissue culture plates formed monolayers. FLC-5 cells cultured on nonwoven fabrics and tissue culture plates for 25 days were subjected to quantitative assay for cell number and albumin secretion. The lowest cell number and the largest amount of albumin were found for nonwoven fabrics coated with HA-SF. Normalizing albumin values to cell number data demonstrated that albumin secretory function per cell on 2 kinds of nonwoven fabrics was remarkably higher than that on tissue plates. Moreover, albumin secretory function per cell on nonwoven fabrics coated with HA-SF was twice as high as that on HA-coated nonwoven fabrics. These preliminary results suggest that modification of HA-coated nonwoven fabrics by SF coating induced functional improvement of FLC-5 cells.

Keywords: hepatic tissue engineering, nonwoven fabrics coating, silk fibroin coating

^{*1} National Agriculture and Food Research Organization

^{*2} The Jikei University School of Medicine

^{*3} BioFuture Technologies Ltd

^{*1} School of Engineering, The University of Tokyo

^{*2} Graduate school of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

^{*3} Tosoh Corporation

^{*4} Institute of Medical Sciences, The University of Tokyo

^{*5} Center for Drug Design Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

袴塚高志：英訳版日本薬局方各条における生薬関連用語の整理及び生薬各条英訳の抜本的見直し。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2017;48:788-793

日本薬局方(日局)は我が国の医薬品における公的・公共・公開の品質規範書であり、国際社会の中で先進性及び国際的整合性の維持・確保に貢献することが求められている。日局は日本語版が正式であり、英文版は海外向けの参考資料であるが、日局の内容を海外に提示できる英語資料は英文版日局に限られるため、日局に関連す

る、あるいは、日局を拠りどころとする対外活動において、英文版日局が果たす役割は極めて大きい。しかし、英文版日局の少なくとも生薬各条においては、各条間の用語の不整合が散見される。これは、生薬関連事項の英文版作成を担当する日局原案審議委員会生薬等A委員会及びB委員会が、英文版作成作業において指針とすべき作成要領を持たないことに一因があると考えられる。そこで、本研究では、生薬関連事項における英文版作成要領を作成する基礎資料とするため、英文版日局生薬各条において使用される生薬関連用語の和英対訳表を作成し、和英の用語の使用法について整理した。本研究の成果をもとに日局生薬関連事項英文版作成要領が作成されれば、現行の英文版日本薬局方生薬各条の抜本的見直しが可能となり、また、今後の大改正、追補発出に係る英文版作業においても、英語として正しく、かつ、全体の整合性、統一性が確保された英訳版を発出できることになり、日局の国際化及び国際的整合性の維持・確保に貢献し得るものと考えられる。

Keywords: 日本薬局方, 生薬, 和英対訳表

Maruyama T, Ezaki M^{*1}, Shiba M^{*2}, Yamaji H^{*2}, Yoshitomi T, Kawano N^{*1}, Zhu S^{*3}, Cheng X^{*4}, Yokokura T^{*5}, Yamamoto Y^{*6}, Fuchino H^{*1}, Sun H^{*4}, Komatsu K^{*2}, Kawahara N^{*1}: Botanical origin and chemical constituents of the commercial SAPOSHNIKOVIAE RADIX and its related crude drugs available in Shaanxi and around regions.

J Nat Med. 2018;72:267-273

Saposhnikoviae radix (SR) is described in the Japanese Pharmacopoeia as a crude drug derived from the root of *Saposhnikovia divaricata* Schischkin (Umbelliferae). According to Flora of China, the root of *Peucedanum ledebourielloides* K. F. Fu is used as a regional substitute for SR. Therefore, we surveyed the botanical origin of the drug used in China, especially Shaanxi and the surrounding regions, through nucleotide sequence analysis of the internal transcribed spacer region of rDNA. As a result, several samples from Shaanxi (陝西) and Shanxi (山西) provinces were identified as *Peucedanum ledebourielloides*. To prevent this substitute from being distributed as genuine SR, we developed a thin-layer chromatography analysis condition to enable a specific compound of this species to be easily detected. The specific compound was identified as xanthalin, based on 1D- and 2D-NMR and high-resolution mass spectrometry data. The established TLC conditions

were as follows-extraction solvent, *n*-hexane; applied volume, 5 µL; chromatographic support, silica gel; developing solvent, *n*-hexane:ethyl acetate:acetic acid (20:10:1); developing length, 7 cm; detection, UV (365 nm); R_f value, 0.4 (blue fluorescence; xanthalin).

Keywords: Saposhnikoviae radix, Shaanxi province, *Peucedanum ledebourielloides*

^{*1} National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*2} Tsumura & Co.

^{*3} Institute of Natural Medicine, University of Toyama

^{*4} Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Science

^{*5} Nippon Funmatsu Yakuhin Co., Ltd.

^{*6} Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

Yoshitomi T, Oshima N^{*1}, Goto Y, Nakamori S^{*2}, Wakana D^{*3}, Anjiki N^{*4}, Sugimura K^{*4}, Kawano N^{*4}, Fuchino H^{*4}, Iida O^{*4}, Kagawa S^{*5}, Jinno H^{*6}, Kawahara N^{*4}, Kobayashi Y^{*2}, Maruyama T: Construction of prediction models for the transient receptor potential vanilloid subtype 1 (TRPV1)-stimulating activity of ginger and processed ginger Based on LC-HRMS data and PLS regression analyses.

J Agric Food Chem. 2017;65:3581-3588

To construct a model formula to evaluate the thermogenetic effect of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) from the ingredient information, we established transient receptor potential vanilloid subtype 1 (TRPV1)-stimulating activity prediction models by using a partial least-squares projections to latent structures (PLS) regression analysis in which the ingredient data from liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry (LC-HRMS) and the stimulating activity values for TRPV1 receptor were used as explanatory and objective variables, respectively. By optimizing the peak extraction condition of the LC-HRMS data and the data preprocessing parameters of the PLS regression analysis, we succeeded in the construction of a TRPV1-stimulating activity prediction model with high precision ability. We then searched for the components responsible for the TRPV1-stimulating activity by analyzing the loading plot and s-plot of the model, and we identified [6]-gingerol (**1**) and hexahydrocurcumin

(3) as TRPV1-stimulating activity components.

Keywords: Ginger, TRPV1, PLS

*¹ Tokyo University of Science

*² Kitasato University

*³ Hoshi University

*⁴ National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

*⁵ Yokohama University of Pharmacy

*⁶ Meijo University

Uchikura T*, Tanaka H*, Sugiwaki H*, Yoshimura M*, Sato-Masumoto N, Tsujimoto T, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Amakura Y*: Preliminary quality evaluation and characterization of phenolic constituents in *Cynanchi Wilfordii Radix*.

Molecules 2018;23:656

A new phenolic compound, 2-*O*- β -laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone (1), was isolated from *Cynanchi Wilfordii Radix* (CWR, the root of *Cynanchum wilfordii* Hemsley), along with 10 known aromatic compounds, including cynandione A (2), bungeisides-C (7) and -D (8), *p*-hydroxyacetophenone (9), 2',5'-dihydroxyacetophenone (10), and 2',4'-dihydroxyacetophenone (11). The structure of the new compound (1) was elucidated using spectroscopic methods and chemical methods. The structure of cynandione A (2), including a linkage mode of the biphenyl parts that remained uncertain, was unambiguously confirmed using the 2D ¹³C-¹³C incredible natural abundance double quantum transfer experiment (INADEQUATE) spectrum. Additionally, health issues related to the use of *Cynanchi Auriculati Radix* (CAR, the root of *Cynanchum auriculatum* Royle exWight) instead of CWR have emerged. Therefore, constituents present in methanolic extracts of commercially available CWRs and CARs were examined using UV-sensitive high-performance liquid chromatography (HPLC), resulting in common detection of three major peaks ascribed to cynandione A (2), *p*-hydroxyacetophenone (9), and 2',4'-dihydroxyacetophenone (11). Thus, to distinguish between these ingredients, a thin-layer chromatography (TLC) method, combined with only UV irradiation detection, focusing on wilfosides C1N (12) and K1N (13) as marker compounds characteristic of CAR, was performed. Furthermore, we propose this

method as a simple and convenient strategy for the preliminary distinction of CWR and CAR to ensure the quality and safety of their crude drugs.

Keywords: *Cynanchum wilfordii*, phenolic glycoside, 2-*O*- β -laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone

* College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

内山奈穂子, 政田さやか, 細江潤子, 袴塚高志, 合田幸広: 定量NMRを利用した機能性関与成分の定量に用いる市販試薬の絶対純度.

食品化学学会誌 2017;24:125-130

The new system of Foods with Function Claims (FFCs) have been launched in April 2015. FFCs are foods submitted to the Secretary-General of the Consumer Affairs Agency as products whose labels bear function claims based on scientific evidence on food safety and effectiveness, under the responsibility of the manufacturers. More than 1,000 FFCs have been submitted as of November 2017. In a registered report to the Secretary-General, the manufacturers are required to describe in detail the analytical method for the quantitative determination of functional substances (FSs) to ensure the quality control of FFCs. Usually, the quantification of FSs are performed by HPLC analysis using commercial available laboratory grade agents as reference standards. Up to now, the purities of commercial available laboratory grade agents are also determined by an HPLC. Lately, a quantitative NMR (qNMR) have been developed as the absolute quantification method to determine the purities of organic compounds, including pure natural compounds, which are traceable to the International System of Units (SI). In this study, we determined the absolute purities of two commercial available laboratory grade agents, glabridin and cyanidin 3-*O*-glucoside, used for the quantification of FSs by ¹H-qNMR analysis. Glabridin is an ingredient of licorice, cyanidin 3-*O*-glucoside is one of the anthocyanins and an ingredient of bilberry and black currant etc. The absolute purities of glabridin and cyanidin 3-*O*-glucoside were 98.02% and 87.22%, respectively. It was revealed that their absolute purities determined by ¹H-qNMR analysis were lower than their purities estimated from area percentage of main peak under HPLC analysis (>99.7% and \geq 99%, respectively).

The lower absolute purities of the two natural compounds by ^1H -qNMR analysis might be caused by contamination of impurities including water and solvents which are difficult to detect by HPLC. Therefore, the ^1H -qNMR analysis would be a reliable method for the accurate purity determination of the commercial reagents used as reference.

Keywords: 定量NMR, グラブリジン, シアニジン-3-O-グルコシド

Malyshevskaya O*, Aritake K*, Kaushik MK*, Uchiyama N, Cherasse Y*, Kikura-Hanajiri R, Urade Y*: Natural (Δ^9 -THC) and synthetic (JWH-018) cannabinoids induce seizures by acting through the cannabinoid CB1 receptor.

Scientific Reports 2017;7:10516

Natural cannabinoids and their synthetic substitutes are the most widely used recreational drugs. Numerous clinical cases describe acute toxic symptoms and neurological consequences following inhalation of the mixture of synthetic cannabinoids known as "Spice." Here we report that an intraperitoneal administration of the natural cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol, one of the main constituent of marijuana, or the synthetic cannabinoid JWH-018 triggered electrographic seizures in mice, recorded by electroencephalography and videography. Pretreatment of mice with AM-251, a cannabinoid receptor 1-selective antagonist, completely prevented these cannabinoid-induced seizures. These data imply that abuse of cannabinoids can be dangerous and represents an emerging public health threat. Additionally, our data strongly suggest that AM-251 could be used as a crucial abortive therapy for cannabinoid-induced seizures or similar life-threatening conditions.

Keywords: cannabinoids, seizure, cannabinoid CB1 receptor

* International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIS), University of Tsukuba

内山奈穂子, 鎌倉浩之, 政田さやか, 辻本恭, 細江潤子, 徳本廣子, 丸山卓郎, 合田幸広, 袴塚高志: C型肝炎治療薬の偽造品に関する成分分析.

薬学雑誌 2017;137:1265-1276

In January 2017, counterfeits of the hepatitis C drug

'HARVONI[®] Combination Tablets' (HARVONI[®]) were found at a pharmacy chain through unlicensed suppliers in Japan. A total of five lots of counterfeit HARVONI[®] (samples 1-5) bottles were found, and the ingredients of the bottles were all in tablet form. Among them, two differently shaped tablets were present in two of the bottles (categorized as samples 2A, 2B, 4A, and 4B). We analyzed the total of seven samples by high-resolution LC-MS, GC-MS and NMR. In samples 2A, 3 and 4B, sofosbuvir, the active component of another hepatitis C drug, SOVARDI[®] Tablets 400 mg (SOVARDI[®]), was detected. In sample 4A, sofosbuvir and ledipasvir, the active components of HARVONI[®], were found. A direct comparison of the four samples and genuine products showed that three samples (2A, 3, 4B) are apparently SOVARDI[®] and that sample 2A is HARVONI[®]. In samples 1 and 5, several vitamins but none of the active compounds usually found in HARVONI[®] (i.e., sofosbuvir and ledipasvir) were detected. Our additional investigation indicates that these two samples are likely to be a commercial vitamin supplement distributed in Japan. Sample 2B, looked entirely different from HARVONI[®] and contained several herbal constituents (such as ephedrine and glycyrrhizin) that are used in Japanese Kampo formulations. A further analysis indicated that sample 2B is likely to be a Kampo extract tablet of Shoseiryuto which is distributed in Japan. Considering this case, it is important to be vigilant to prevent a recurrence of distribution of counterfeit drugs.

Keywords: counterfeit drug, hepatitis C drug, LC-MS

Oshima N^{*1,6}, Maruyama T, Yamashita T^{*2}, Uchiyama N, Amakura Y^{*3}, Hyuga S^{*4}, Hyuga M, Hakamatsuka T, Odaguchi H^{*4}, Hanawa T^{*4}, Goda Y: Two flavone C-glycosides as quality control markers for the manufacturing process of ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE) as a crude drug preparation.

J Nat Med. 2018;72:73-79

As part of our continuing study of ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE) in pursuit of its approval as a crude drug preparation, we identified two quantitative markers for the quality control of the manufacturing process of EFE and sought to establish cost-effective and simple methods for quantitative analyses. We analysed Ephedra Herb

extracts grown in different habitats and collection years by liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry (LC/HRMS) and detected two notable peaks common to each extract. These peaks were identified as vicenin-2 (**1**) and isovitexin 2"-O-rhamnoside (**2**). Quantitative analyses using the isocratic condition of LC/MS showed that the content percentages of **1** and **2** in EFE were 0.140–0.146% and 0.350–0.411%, respectively. We concluded that **1** and **2** were adequate quality control markers for quantitative analysis of EFE. Furthermore, we quantitatively analysed apigenin (**3**), an aglycon common to **1** and **2**, and found that the conversion factors of **1** to **3** and **2** to **3** were 1.3 and 1.5, respectively. Therefore, we concluded that **3** was a secondary standard for quantifying the contents of **1** and **2** in EFE. A series of results obtained from this study will be valuable for the quality control of EFE.

Keywords: Ephedra Herb, ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract, quality control markers

*¹ Department of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare

*² TOKIWA Phytochemical Co., Ltd.

*³ Department of Pharmacognosy, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

*⁴ Oriental Medicine Research Center, Kitasato University

*⁵ Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Kitasato University

*⁶ Present Address: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

Sato-Masumoto N, Uchikura T^{*1}, Sugiawaki H^{*1}, Yoshimura M^{*1}, Masada S, Atsumi T^{*2}, Watanabe M^{*3}, Tanaka N^{*4}, Uchiyama N, Amakura Y^{*1}, Hakamatsuka T: Survey on the original plant species of crude drugs distributed as *Cynanchi Wilfordii* Radix and its related crude drugs in the Korean and Chinese markets.

Biol Pharm Bull. 2017;40:1693-1699

Cynanchi Wilfordii Radix (CWR) is used in Korea as a substitute for *Polygoni Multiflori* Radix (PMR), which is a crude drug traditionally used in East Asian countries. Recently, the use of *Cynanchi Auriculati* Radix (CAR) in place of PMR and CWR has emerged a major concern in the Korean market. In Japan, PMR

is permitted to be distributed as a pharmaceutical regulated by the Japanese Pharmacopoeia 17th edition (JP17). Although CWR and CAR have not traditionally been used as medicines, CWR was recently introduced as a health food. The distribution of unfamiliar CWR-containing products could lead to the misuse of original species for PMR and CWR like in Korea. To prevent this situation, the original species of plant products distributed as PMR, CWR, and CAR in the Korean and Chinese markets were surveyed and identified by their genes and components. The results revealed that all two PMR in the Korean market were misapplied as CAR, and that CAR was incorrectly used in eight of thirteen products distributed as CWR in both markets. As PMR is strictly controlled by JP17, the risk of mistaking PMR for CWR and CAR would be low in Japan. In contrast, the less stringent regulation of health food products and the present situation of misidentification of CWR in the Korean and Chinese markets could lead to unexpected health hazards. To ensure the quality and safety of crude drugs, it is important to use the information about the genes and components of these crude drugs.

Keywords: *Cynanchum wilfordii*, *Cynanchum auriculatum*, *Polygonum multiflorum*

*¹ Department of Pharmacognosy, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

*² Department of Pharmacognosy, School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University of Health and Welfare

*³ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

*⁴ Department of Botany, National Museum of Nature and Science

Nose M^{*1}, Tada M^{*1}, Kojima R^{*1}, Nagata K^{*1}, Hisaka S^{*1}, Masada S, Homma M^{*2}, Hakamatsuka T: Comparison of glycyrrhizin content in 25 major kinds of Kampo extracts containing *Glycyrrhizae Radix* used clinically in Japan.

J Nat Med. 2017;71:711-722

To confirm the basis of the safety regulation, in this study we comprehensively determined the glycyrrhizin (GL) content of 25 major kinds of Kampo extracts compounding *Glycyrrhizae Radix*. We found that *Schisandrae Fructus* in Sho-seiryu-To decoction caused

a lowered pH condition and drastically decreased the extraction efficacy of GL from *Glycyrrhizae Radix*. Moreover, we were able to confirm that the extraction efficiency of GL from *Glycyrrhizae Radix* is dependent on the pH value of the extraction solvent. Furthermore, the GL contents are well correlated with pseudoaldosteronism incidence data obtained from the Japanese Adverse Drug Event Report database on the 25 kinds of Kampo extracts. This suggests that the GL content is a better index to consider to avoid the adverse effects of *Glycyrrhizae Radix*-containing Kampo formulas.

Keywords: Glycyrrhizin, Kampo extracts, pH

*¹ 名城大学薬学部

*² 筑波大学附属病院

Masada S, Uchiyama N, Hakamatsuka T: An analysis of isoflavones in "Foods with Functional Claims" containing *Puerariae thomsonii* flower extract.

日本食品化学学会誌 2018;25:39-44

We evaluated the amount of isoflavones in 8 FFCs of which functional components are *Puerariae thomsonii* flower-derived isoflavones (as tectorigenin derivatives). These FFCs contained tectorigenin derivatives (sum of tectorigenin 7-*O*-(6-*O*-xylosylglucoside), tectoridin, and tectorigenin), corresponding to 106 ~ 117% of the labeled values within a small margin of error. This result indicated that the tested FFCs have as high quality as herbal medicinal products for the chemical component level. Additionally, the aglycone content (tectorigenin equivalents) in 8 FFCs ranged from 25 to 31 mg/day. Since tectorigenin derivatives is thought to have strong estrogenic effects even though their binding affinities for estrogen receptors are weak, further investigation and discussion would be needed for ensuring the efficacy and safety of FFCs containing *Puerariae thomsonii* flower-derived isoflavones.

Keywords: *Puerariae thomsonii* flower extract, tectorigenin, foods with functional claims

Kawahara G*, Maeda H*, Kikura-Hanajiri R, Yoshida K*, Hayashi YK*: The psychoactive drug 25B-NBOMe recapitulates rhabdomyolysis in zebrafish larvae.

Forensic Toxicology 2017;35:369-375

N-Benzyl-substituted 2C class phenethylamines

(NBOMes) are psychoactive designer drugs, with strong hallucinogenic and stimulant effects, even at low doses. The designer drug, 2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-*N*-(2-methoxybenzyl) ethanamine (25B-NBOMe) is considered to be one of the most potent agonists of the serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor. Recently, we reported the first lethal case of 25B-NBOMe intoxication with severe rhabdomyolysis, concluded by clinical, pathological and toxicological analyses. There are currently no good animal models that closely recapitulate serotonin receptor-dependent rhabdomyolysis. In the present study, we created animal models of rhabdomyolysis using zebrafish larvae to study the pathomechanism of rhabdomyolysis, and demonstrated that 25B-NBOMe can simulate lethal rhabdomyolysis in this animal. Treatment of the larvae with 25B-NBOMe decreased their survival rate, locomotion, altered birefringence of the skeletal muscle and immunostainings for dystroglycan (a myoseptal protein) and myosin heavy chain (a myofibril protein), which were consistent with rhabdomyolysis. This 25B-NBOMe-induced rhabdomyolysis was inhibited by the 5-HT_{2A} receptor antagonists ritanserin and arpirazole, but not by the 5-HT_{1A} + 5-HT_{1B} receptor antagonist propranolol and the 5-HT₃ receptor antagonist granisetron, indicating 5-HT_{2A}-dependent rhabdomyolysis. The 25B-NBOMe-treated zebrafish is, therefore, a highly useful model of rhabdomyolysis for studying the pathomechanism of rhabdomyolysis as well as for therapeutic drug screening.

Keywords: 25B-NBOMe intoxication, 5-HT_{2A} receptor, zebrafish larvae

* Tokyo Medical University

Hashimoto T*^{1,2}, Hanajiri R, Yasuda N*¹, Nakamura Y*¹, Mizuno N*¹, Honda S*¹, Hayakawa S*^{1,3}, Nishiwaki Y*^{1,4}, Kimura S*¹: Single-crystal structure analysis of designer drugs circulating in the Japanese drug market by the synchrotron radiation X-ray diffraction.

Powder Diffraction 2017;32:112-117

Over the past 20 years, many designer drugs derived from controlled substances have been widely distributed as easily available psychoactive substances and have become a serious problem in

Japan. In order to determine the absolute structures of four new designer drugs derived from medicines (methylphenidate and phenmetrazine) X-ray single-crystal structure analyses were performed using the BL26B1 beamline of synchrotron radiation facility SPring-8. The results show that the molecular configuration of these designer drugs (having two asymmetric carbons), which were distributed in the illegal drug market had three-forms as found for methylphenidate and phenmetrazine.

Keywords: synchrotron XRD, designer drugs

*¹ Japan Synchrotron Radiation Research Institute

*² RIKEN SPring-8 Center

*³ Faculty of Engineering, Hiroshima University

*⁴ Faculty of Education, Kochi University

Maeda H*, Kikura-Hanajiri R, Kawamura M*, Nagashima E*, Yoshida K*: AB-CHMINACA induced sudden death from non-cardiogenic pulmonary edema.

Clinical Toxicology 2018;56:143-145

Despite widespread use of diverse synthetic cannabinoid (sCB) compounds, the pathophysiology associated with intoxication with many sCB compounds, including AB-CHMINACA, is poorly understood, as is their metabolism and distribution into blood and organs. A young man died shortly after ingesting an herb product containing sCB compounds. Toxicological analyses of blood samples revealed high levels of AB-CHMINACA (7.61 ± 0.59 ng/mL) and its metabolites (M2, 56.73 ± 4.16 ng/mL; M4, 2.29 ± 0.14 ng/mL) and trace amounts of 5-fluoro-AMB, FUB-PB-22, and AB-FUBINACA. The autopsy revealed severe pulmonary edema, and histology showed air bubbles in the alveolar effusion, suggesting rapid progression of edema. Low blood levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide excluded cardiogenic pulmonary edema. Histological examination revealed diffuse neuronal (brain) and myocardial (sub-endocardial) hyper-eosinophilia, indicating hypoxic encephalopathy and systemic hypoxemia, respectively. The findings show that AB-CHMINACA induced rapid progression of pulmonary edema resulting in hypoxic encephalopathy and systemic hypoxemia, possibly through severe seizures. The high blood ratio of the M2 metabolite to the parent compound, AB-

CHMINACA, demonstrates rapid metabolism. This highlights the usefulness of quantification of M2 in diagnosing AB-CHMINACA intoxication.

Keywords: synthetic cannabinoid, pulmonary edema, sudden death

* Tokyo Medical University

Kitajima M^{*1}, Yanagisawa T^{*1}, Tsukahara M^{*1}, Yamaguchi Y^{*1}, Kogure N^{*1}, Kikura-Hanajiri R, Goda Y, Iida O^{*2}, Sugimura Y^{*2}, Kawahara N^{*2}, Takayama H^{*1}: Biphenyl ether and biphenyl quinolizidine lactone alkaloids from *Heimia salicifolia*.

Tetrahedron 2018;74:441-452

Three new biphenyl ether quinolizidine lactone alkaloids and 13 new biphenyl quinolizidine lactone alkaloids were isolated from *Heimia salicifolia* (Lythraceae) together with seven known alkaloids. Their structures were determined by spectroscopic analyses and chemical conversions.

Keywords: alkaloid, quinolizidine, *Heimia salicifolia*

*¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

*² Research Center for Medicinal Plant Resources

Minakata K*, Hasegawa K*, Yamagishi I*, Nozawa H*, Kikura-Hanajiri R, Suzuki M*, Kitamoto T*, Suzuki O*, Watanabe K*: Sensitive quantification of 5F-PB-22 and its three metabolites 5F-PB-22 3-carboxyindole, PB-22 N-5-hydroxypentyl and PB-22 N-pentanoic acid in authentic urine specimens obtained from four individuals by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Forensic Toxicol. 2018;36:151-159

Urine is the most suitable specimen to collect from individuals because of noninvasiveness and relatively large volumes obtainable. In authentic urine specimens, however, synthetic cannabinoids having the structures of quinolinyl ester indoles, such as 5F-PB-22, PB-22 and BB-22, in unchanged forms as well as their metabolites, have not been quantified yet. Therefore, the aim of this study was to establish a sensitive analytical method for the quantification of 5F-PB-22 and its three metabolites 5F-PB-22 3-carboxyindole, PB-22 N-5-hydroxypentyl and PB-22 N-pentanoic acid in authentic urine samples in four cases. These compounds were extracted from

β -glucuronide-hydrolyzed and unhydrolyzed urine via liquid-liquid extraction. The identification and quantification were performed using the QTRAP type of a liquid chromatography-tandem mass spectrometer. The limits of detection were 3-30 pg/mL and their summed quantitation range was 10-10,000 pg/mL. The devised method was applied to quantify these compounds in authentic urine specimens obtained from four individuals. The levels of 5F-PB-22 were 5.1, 13.6, 94.7 and 470 pg/mL; those of 5F-PB-22 3-carboxyindole were 8.25, 3.39, 23.2 and 880 ng/mL; and those of PB-22 *N*-pentanoic acid were 12.0, 57.4, 959 and 2090 pg/mL, respectively, in four unhydrolyzed urine samples, and the levels of PB-22 *N*-5-hydroxypentyl could be quantified as 29.9 and 131 pg/mL in two unhydrolyzed urine samples. The 5F-PB-22 and its metabolites PB-22 *N*-5-hydroxypentyl have been detected from authentic human urine samples for the first time. Also, this is the first report dealing with the quantification of the three metabolites in human urine samples.

Keywords: 5F-PB-22, *in vivo* metabolites in urine, QTRAP mass spectrometry

* Department of Legal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Kuroda T, Yasuda S, Nakashima H, Takada N, Matsuyama S, Kusakawa S, Umezawa A^{*1}, Matsuyama A^{*2}, Kawamata S^{*3}, Sato Y: Identification of a Gene Encoding Slow Skeletal Muscle Troponin T as a Novel Marker for Immortalization of Retinal Pigment Epithelial Cells. *Scientific Reports*. 2017;7:8163-8174

Human pluripotent stem cells (hPSCs) are leading candidate raw materials for cell-based therapeutic products (CTPs). In the development of hPSC-derived CTPs, it is imperative to ensure that they do not form tumors after transplantation for safety reasons. Because cellular immortalization is a landmark of malignant transformation and a common feature of cancer cells, we aimed to develop an *in vitro* assay for detecting immortalized cells in CTPs. We employed retinal pigment epithelial (RPE) cells as a model of hPSC-derived products and identified a gene encoding slow skeletal muscle troponin T (*TNNT1*) as a novel marker of immortalized RPE cells by comprehensive microarray analysis. *TNNT1* mRNA was commonly

upregulated in immortalized RPE cells and human induced pluripotent stem cells (hiPSCs), which have self-renewal ability. Additionally, we demonstrated that *TNNT1* mRNA expression is higher in several cancer tissues than in normal tissues. Furthermore, stable expression of *TNNT1* in ARPE-19 cells affected actin filament organization and enhanced their migration ability. Finally, we established a simple and rapid qRT-PCR assay targeting *TNNT1* transcripts that detected as low as 3% of ARPE-19 cells contained in normal primary RPE cells. Purified hiPSC-derived RPE cells showed *TNNT1* expression levels below the detection limit determined with primary RPE cells. Our qRT-PCR method is expected to greatly contribute to process validation and quality control of CTPs.

Keywords: hiPSCs, retinal pigment epithelial, immortalization

^{*1} Department of Reproductive Biology, National Research Institute for Child Health and Development

^{*2} Platform of Therapeutics for Rare Disease, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*3} Foundation for Biomedical Research and Innovation

Ohtsuki S^{*}, Takahashi Y^{*}, Inoue T, Takakura Y^{*}, Nishikawa M^{*}: Reconstruction of Toll-like receptor 9-mediated responses in HEK-Blue hTLR9 cells by transfection of human macrophage scavenger receptor 1 gene.

Scientific Reports, 2017;7:13661.

We used human Toll-like receptor 9 (hTLR9)-expressing HEK-Blue hTLR9 cells, which release secreted embryonic alkaline phosphatase (SEAP) upon response to CpG DNA, to evaluate the immunological properties of nucleic acid drug candidates. Our preliminary studies showed that phosphodiester CpG DNA hardly induced any SEAP secretion in HEK-Blue hTLR9 cells. In the current study, therefore, we developed HEK-Blue hTLR9 cells transduced with human macrophage scavenger receptor-1 (hMSR1), a cell-surface DNA receptor, and determined whether HEK-Blue hTLR9/hMSR1 cells respond to phosphorothioate (PS) CpG DNA and phosphodiester (PO) CpG DNA. We selected PS CpG2006, a single-stranded PO CpG DNA (ssCpG),

and a tetrapod-like structured DNA (tetrapodna) containing ssCpG (tetraCpG) as model TLR9 ligands. Alexa Fluor 488-labeled ligands were used for flow cytometry. Unlike the mock-transfected HEK-Blue hTLR9 cells, the HEK-Blue hTLR9/hMSR1 cells efficiently took up all three CpG DNAs. SEAP release was almost proportional to the uptake. Treatment of HEK-Blue hTLR9/hMSR1 cells with an anti-hMSR1 antibody significantly reduced the uptake of ssCpG and tetraCpG. Collectively, reconstruction of TLR9-mediated responses to CpG DNA in HEK-Blue hTLR9 cells can be used to evaluate the toxicity of nucleic acid drug candidates with diverse physicochemical properties.

Keywords: hMSR1, hTLR9, CpG DNA

* 京都大学大学院薬学研究科

Shibata N, Nagai K*, Morita Y*, Ujikawa O*, Ohoka N, Hattori T, Koyama R*, Sano O*, Imaeda Y*, Nara H*, Cho N*, Naito M: Development of Protein Degradation Inducers of Androgen Receptor by Conjugation of Androgen Receptor Ligands and Inhibitor of Apoptosis Protein Ligands.

J Med Chem 2018;61:543-75.

Targeted protein degradation using small molecules is a novel strategy for drug development. We have developed hybrid molecules named specific and nongenetic inhibitor of apoptosis protein [IAP]-dependent protein erasers (SNIPERs) that recruit IAP ubiquitin ligases to degrade target proteins. Here, we show novel SNIPERs capable of inducing proteasomal degradation of the androgen receptor (AR). Through derivatization of the SNIPER(AR) molecule at the AR ligand and IAP ligand and linker, we developed 42a (SNIPER(AR)-51), which shows effective protein knockdown activity against AR. Consistent with the degradation of the AR protein, 42a inhibits AR-mediated gene expression and proliferation of androgen-dependent prostate cancer cells. In addition, 42a efficiently induces caspase activation and apoptosis in prostate cancer cells, which was not observed in the cells treated with AR antagonists. These results suggest that SNIPER(AR)s could be leads for an anticancer drug against prostate cancers that exhibit AR-dependent proliferation.

Keywords: androgen receptor, cIAP1, ubiquitin-

proteasome system

* 武田薬品工業 (株) 化学研究所

Shimasaki K^{*1}, Watanabe-Takahashi M^{*1}, Umeda M^{*2}, Funamoto S^{*1}, Saito Y^{*1}, Noguchi N^{*1}, Kumagai K^{*3}, Hanada K^{*3}, Tsukahara F^{*4}, Maru Y^{*4}, Shibata N, Naito M, Nishikawa K^{*1}: Pleckstrin homology domain of p210 BCR-ABL interacts with cardiolipin to regulate its mitochondrial translocation and subsequent mitophagy.

Genes Cells. 2018;23:22-34.

Chronic myeloid leukemia (CML) is caused by the chimeric protein p210 BCR-ABL encoded by a gene on the Philadelphia chromosome. Although the kinase domain of p210 BCR-ABL is an active driver of CML, the pathological role of its pleckstrin homology (PH) domain remains unclear. Here, we carried out phospholipid vesicle-binding assays to show that cardiolipin (CL), a characteristic mitochondrial phospholipid, is a unique ligand of the PH domain. Arg726, a basic amino acid in the ligand-binding region, was crucial for ligand recognition. A subset of wild-type p210 BCR-ABL that was transiently expressed in HEK293 cells was dramatically translocated from the cytosol to mitochondria in response to carbonyl cyanide m-chlorophenylhydrazone (CCCP) treatment, which induces mitochondrial depolarization and subsequent externalization of CL to the organelle's outer membrane, whereas an R726A mutant of the protein was not translocated. Furthermore, only wild-type p210 BCR-ABL, but not the R726A mutant, suppressed CCCP-induced mitophagy and subsequently enhanced reactive oxygen species production. Thus, p210 BCR-ABL can change its intracellular localization via interactions between the PH domain and CL to cope with mitochondrial damage. This suggests that p210 BCR-ABL could have beneficial effects for cancer proliferation, providing new insight into the PH domain's contribution to CML pathogenesis.

Keywords: BCR-ABL, pleckstrin homology domain, cardiolipin

*¹ 同志社大学生命医科学部

*² 京都大学大学院工学研究科

*³ 国立感染研究所

*⁴ 東京女子医科大学医学部

Shimokawa K*, Shibata N, Sameshima T*, Miyamoto N*, Ujikawa O*, Nara H*, Ohoka N, Hattori T, Cho N*, Naito M: Targeting the Allosteric Site of Oncoprotein BCR-ABL as an Alternative Strategy for Effective Target Protein Degradation.

ACS Med. Chem. Lett. 2017;8:1042-7.

Protein degradation technology based on hybrid small molecules is an emerging drug modality that has significant potential in drug discovery and as a unique method of post-translational protein knockdown in the field of chemical biology. Here, we report the first example of a novel and potent protein degradation inducer that binds to an allosteric site of the oncogenic BCR-ABL protein. BCR-ABL allosteric ligands were incorporated into the SNIPER (Specific and Nongenetic inhibitor of apoptosis protein [IAP]-dependent Protein Erasers) platform, and a series of *in vitro* biological assays of binding affinity, target protein modulation, signal transduction, and growth inhibition were carried out. One of the designed compounds, 6 (SNIPER(ABL)-062), showed desirable binding affinities against ABL1, cIAP1/2, and XIAP and consequently caused potent BCR-ABL degradation.

Keywords: BCR-ABL, allosteric site, ubiquitin-proteasome system

Erasers (SNIPER), which is designed to induce IAP-mediated ubiquitylation and proteasomal degradation of target proteins, and a couple of SNIPER(ABL) against BCR-ABL protein have been developed recently. In this study, we tested various combinations of ABL inhibitors and IAP ligands, and the linker was optimized for protein knockdown activity of SNIPER(ABL). The resulting SNIPER(ABL)-39, in which dasatinib is conjugated to an IAP ligand LCL161 derivative by polyethylene glycol (PEG) × 3 linker, shows a potent activity to degrade the BCR-ABL protein. Mechanistic analysis suggested that both cellular inhibitor of apoptosis protein 1 (cIAP1) and X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) play a role in the degradation of BCR-ABL protein. Consistent with the degradation of BCR-ABL protein, the SNIPER(ABL)-39 inhibited the phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) and Crk like proto-oncogene (CrkL), and suppressed the growth of BCR-ABL-positive CML cells. These results suggest that SNIPER(ABL)-39 could be a candidate for a degradation-based novel anti-cancer drug against BCR-ABL-positive CML.

Keywords: BCR-ABL, dasatinib, ubiquitin-proteasome system

* 武田薬品工業 (株) 化学研究所

Shibata N, Miyamoto N*, Nagai K*, Shimokawa K*, Sameshima T*, Ohoka N, Hattori T, Imaeda Y*, Nara H*, Cho N*, Naito M: Development of protein degradation inducers of oncogenic BCR-ABL protein by conjugation of ABL kinase inhibitors and IAP ligands.

Cancer Sci. 2017;108:1657-66.

Chromosomal translocation occurs in some cancer cells, which results in the expression of aberrant oncogenic fusion proteins that include BCR-ABL in chronic myelogenous leukemia (CML). Inhibitors of ABL tyrosine kinase, such as imatinib and dasatinib, exhibit remarkable therapeutic effects, although emergence of drug resistance hampers the therapy during long-term treatment. An alternative approach to treat CML is to downregulate the BCR-ABL protein. We have devised a protein knockdown system by hybrid molecules named Specific and Non-genetic inhibitor of apoptosis protein [IAP]-dependent Protein

* 武田薬品工業 (株) 化学研究所

Hattori T, Okitsu K, Yamzaki N, Ohoka N, Shibata N, Misawa T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M: Simple and efficient knockdown of His-tagged proteins by ternary molecules consisting of a His-tag ligand, a ubiquitin ligase ligand, and a cell-penetrating peptide. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27:4478-81.

We designed and synthesized hybrid molecules for a protein knockdown method based on the recognition of a His-tag fused to a protein of interest (POI). The synthesized target protein degradation inducers contained three functional moieties: a His-tag ligand (nickel nitrilotriacetic acid [Ni-NTA]), an E3 ligand (bestatin [BS] or MV1), and a carrier peptide (Tat or nonaarginine [R9]). The designed hybrid molecules, BS-Tat-Ni-NTA, MV1-Tat-Ni-NTA, BS-R9-Ni-NTA, and MV1-R9-Ni-NTA, efficiently degraded His-tagged cellular retinoic acid binding protein 2 via the ubiquitin-proteasome system (UPS). This system will become a useful tool for research into selective protein

degradation inducers that act via the UPS.

Keywords: His-tag, Ni-NTA, ubiquitin-proteasome system

Inoue Y*, Kawachi S*, Ohkubo T*, Nagasaka M*, Ito S*, Fukuura K*, Itoh Y*, Ohoka N, Morishita D*, Hayashi H*: The CDK inhibitor p21 is a novel target gene of ATF4 and contributes to cell survival under ER stress.

FEBS Lett. 2017;591:3682-91.

Activating transcription factor 4 (ATF4) is well known for its role in the endoplasmic reticulum (ER) stress response. ATF4 also transcriptionally induces multiple effectors that determine cell fate depending on cellular context. In addition, ATF4 can communicate both pro-apoptotic and pro-survival signals. How ATF4 mediates its prosurvival roles, however, requires further investigation. Here, we report that the CDK inhibitor p21 is a novel target gene of ATF4. We identified two ATF4-responsive elements, one of which directly binds ATF4, within the first intron of the p21 gene. Importantly, overexpression of p21 enhances cell survival following ER stress induction, while p21 knockdown increases cell death. These results suggest that p21 induction plays a vital role in the cellular response to ER stress and indicate that p21 is a prosurvival effector of ATF4.

Keywords: ATF4, ER stress, p21

* 名古屋市立大学薬学部

Ohoka N, Misawa T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M: Development of a peptide-based inducer of protein degradation targeting NOTCH1.

Bioorg Med Chem Lett. 2017;27:4985-8.

We previously developed a protein knockdown system by small-molecule hybrid compounds named SNIPERs (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Erasers). Here we report a peptide-based protein knockdown system for inducing degradation of a transcriptional factor NOTCH1. The molecules designed were composed of two biologically active scaffolds: a peptide that binds to the surface of the target protein NOTCH1 and a small-molecule MV1 that binds to the E3 ubiquitin ligase inhibitor of apoptosis protein (IAP), which are expected to cross-link these proteins in cells. Hybrid molecules specifically induced

the degradation of the NOTCH1 protein by the proteasome. This system could be a useful method to develop various degradation inducers against a large number of proteins to which small-molecule ligands have not been found.

Keywords: NOTCH1, proteasome, ubiquitin

Ohoka N, Morita Y^{*1}, Nagai K^{*1}, Shimokawa K^{*1}, Ujikawa O^{*1}, Fujimori I^{*1}, Ito M^{*1}, Hayase Y^{*1}, Okuhira K^{*2}, Shibata N, Hattori T, Sameshima T^{*1}, Sano O^{*1}, Koyama R^{*1}, Imaeda Y^{*1}, Nara H^{*1}, Cho N^{*1}, Naito M: Derivatization of inhibitor of apoptosis protein (IAP) ligands yields improved inducers of estrogen receptor α degradation.

J Biol Chem. 2018;293:6776-90.

Aberrant expression of proteins often underlies many diseases, including cancer. A recently developed approach in drug development is small molecule-mediated, selective degradation of dysregulated proteins. We have devised a protein-knockdown system that utilizes chimeric molecules termed specific and nongenetic IAP-dependent protein erasers (SNIPERs) to induce ubiquitylation and proteasomal degradation of various target proteins. SNIPER(ER)-87 consists of an inhibitor of apoptosis protein (IAP) ligand LCL161 derivative that is conjugated to the estrogen receptor α (ER α) ligand 4-hydroxytamoxifen by a PEG linker, and we have previously reported that this SNIPER efficiently degrades the ER α protein. Here, we report that derivatization of the IAP ligand module yields SNIPER(ER)s with superior protein-knockdown activity. These improved SNIPER(ER)s exhibited higher binding affinities to IAPs and induced more potent degradation of ER α than does SNIPER(ER)-87. Further, they induced simultaneous degradation of cellular inhibitor of apoptosis protein 1 (cIAP1) and delayed degradation of X-linked IAP (XIAP). Notably, these reengineered SNIPER(ER)s efficiently induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells that require IAPs for continued cellular survival. We found that one of these molecules, SNIPER(ER)-110, inhibits the growth of MCF-7 tumor xenografts in mice more potently than the previously characterized SNIPER(ER)-87. Mechanistic analysis revealed that our novel SNIPER(ER)s preferentially recruit XIAP, rather than cIAP1, to degrade ER α . Our results suggest that derivatized IAP ligands could facilitate

further development of SNIPERs with potent protein-knockdown and cytotoxic activities against cancer cells requiring IAPs for survival.

Keywords: ERalpha, protein knockdown, proteasome

*¹ 武田薬品工業 (株) 化学研究所

*² 徳島大学大学院医歯薬学研究所

Haishima, Y., Hasegawa, C., Todoki, K.^{*1}, Sasaki K.^{*2}, Niimi S., Ozono, S.: A biological study establishing the endotoxin limit of biomaterials for bone regeneration in cranial and femoral implantation of rats.

J Biomed Mater Res Part B 2017;105:1514-24.

The purpose of this study was to accurately quantify the risk of endotoxin contamination in biomaterials for bone regeneration in order to establish the acceptable endotoxin limit. The results suggest that endotoxins may affect the process of osteoanagenesis. Additionally, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was 9.6 EU/mg, corresponding to 255 EU/kg body weight in rats.

Keywords: endotoxin limit, bone regeneration, biomaterial

*¹ Kanagawa Dental University

*² NH Foods Ltd.

Morishita, Y., Nomura, Y., Fukui, C., Kawakami, T., Ikeda, T.^{*1}, Mukai, T.^{*2}, Yuba, T.^{*2}, Inamura, K.^{*2}, Yamaoka, H.^{*2}, Miyazaki, K.^{*3}, Okazaki, H.^{*1}, Haishima, Y.: Pilot study on novel blood containers with alternative plasticizers for red cell concentrate storage.

PLOS ONE 2017;12:e0185737.

A concern for the safety of Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on human health has led to the development of alternative plasticizers. We showed that two types of non-DEHP blood containers: polyvinyl chloride (PVC) blood bags containing diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) and di (2-ethylhexyl) 4-cyclohexene-1,2-dicarboxylate (DOTH), or 4-cyclohexene-1,2-dicarboxylic acid dinonyl ester (DL9TH) and DOTH, demonstrated the same quality of red cell concentrates storing as the DEHP blood containers. Since DOTH, DINCH, and DL9TH were reported to be safe, DOTH/DINCH and DOTH/

DL9TH blood containers are promising candidate substitutes for DEHP blood containers.

Keywords: di (2-ethylhexyl) phthalate, alternative plasticizer, blood container

*¹ University of Tokyo

*² Kawasumi Laboratories, Inc.

*³ New Japan Chemical Co., Ltd.

Nomura, Y., Hasegawa, C., Morishita, Y., Haishima, Y.: A biological study establishing the endotoxin limit for in vitro proliferation of human mesenchymal stem cells.

Regenerative Therapy 2017;7:45-51.

Human multipotent mesenchymal stem cells (hMSCs) have applications in tissue engineering, cell-based therapy, and medical devices. Although endotoxin testing is a requirement for evaluating the quality and safety of transplanted MSCs, there have been no reports on the dose response to endotoxins to establish limits for in vitro MSC culture systems. The present study aimed to accurately quantify the risk of endotoxin contamination in cell culture systems in order to establish the acceptable endotoxin limit for hMSC proliferation.

Keywords: endotoxin limit, regenerative medicine product, proliferative capacity

Nomura, Y., Yamazaki, K.^{*1}, Amano, R.^{*2}, Takada, K.^{*2}, Nagata, T.^{*3}, Kobayashi, N.^{*4}, Tanaka, Y.^{*5}, Fukunaga, J.^{*5}, Katahira, M.^{*3}, Kozu, T.^{*5}, Nakamura, Y.^{*6,7}, Haishima, Y., Torigoe, H.^{*1}, Sakamoto, T.^{*2}: Conjugation of two RNA aptamers improves binding affinity to AML1 Runt domain.

Journal of Biochemistry 2017;162:431-436.

The newly designed aptamer Apt14 was generated by the conjugation of two RNA aptamers (Apt1 and Apt4) obtained by SELEX against AML1 Runt domain, resulting in improvement in its binding performance. The residues of AML1 Runt domain in contact with Apt14 were predicted in silico and confirmed by mutation and NMR analyses. Conjugation of two aptamers that bind to different sites of the target protein is a facile and robust strategy to develop an aptamer with higher performance.

Keywords: aptamer, design, structure

- *¹ Tokyo University of Science
 *² Chiba Institute of Technology
 *³ Kyoto University
 *⁴ Osaka University
 *⁵ Saitama Cancer Center
 *⁶ RIBOMIC Inc.
 *⁷ University of Tokyo

Takada, K.^{*1}, Amano, R.^{*1}, Nomura, Y., Tanaka, Y.^{*2}, Sugiyama, S.^{*3}, Nagata, T.^{*4}, Katahira, M.^{*4}, Nakamura, Y.^{*5,6}, Kozu, T.^{*7}, Sakamoto, T.^{*1}: Characterisation of an aptamer against Runt domain of AML1 (RUNX1) by NMR and mutational analyses.

FEBS Open Bio 2018;8:264–270.

The aptamers have been reported that can bind to a wide range of target molecules with high affinity and specificity. Previously, we reported an RNA aptamer that shows high affinity to the Runt domain (RD) of the AML1 protein, a transcription factor with roles in haematopoiesis and immune function. In this study, we identified the secondary structure by nuclear magnetic resonance spectroscopy and performed a mutational study to reveal the residue critical for binding to the RD. It was suggested that the large contact area was formed by a DNA-mimicking motif and a multibranch loop, which confers the high affinity and specificity of binding.

Keywords: AML1, mutation, aptamer

- *¹ Chiba Institute of Technology
 *² Yokohama National University
 *³ Kochi University
 *⁴ Kyoto University
 *⁵ RIBOMIC Inc.
 *⁶ University of Tokyo
 *⁷ Saitama Cancer Center

Miyajima A, Sakemi-Hoshikawa K, Usami M, Mitsunaga K^{*1}, Irie T, Ohno Y^{*2}, Sunouchi M: Thyrotoxic rubber antioxidants, 2-mercaptobenzimidazole and its methyl derivatives, cause both inhibition and induction of drug-metabolizing activity in rat liver microsomes after repeated oral administration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;492:116–20.

We examined the effects of thyrotoxic rubber

antioxidants, 2-mercaptobenzimidazole (MBI, 0.3 mmol/kg/day) and its methyl derivatives, methyl-MBIs [4-methyl-MBI (4-MeMBI, 0.6 mmol/kg/day), 5-methyl-MBI (5-MeMBI, 0.6 mmol/kg/day), and 4 (or 5)-methyl-MBI (4(5)-MeMBI, 0.6 or 1.2 mmol/kg/day)], on the drug-metabolizing activity in male rat liver microsomes by 8-day repeated oral administration. The weight of liver and thyroid were increased by all the test chemicals; MBI was most potent, and there was no additive or synergistic effect between 4-MeMBI and 5-MeMBI. MBI decreased the cytochrome P450 (CYP) content, NADPH-cytochrome P450 reductase (POR) activity, 7-ethoxycoumarin O-deethylation (ECOD) activity, and flavin-containing monooxygenase (FMO) activity, but increased the 7-pentoxoresorufin O-depentylation (PROD) activity, suggesting inhibition of the drug-metabolizing activity on the whole but induce some activities such as the CYP2B activity. On the contrary, all the methyl-MBIs increased the CYP content, CYP5 content, ECOD activity, 7-ethoxycoumarin O-deethylation (EROD) activity, and PROD activity, indicating that they are mostly inducible of the CYP activity. However, the methyl-MBIs decreased the FMO activity, and 5-MeMBI and 4(5)-MeMBI appeared inhibitory for CYPs 2C11 and 2C13. Between 4-MeMBI and 5-MeMBI, there was no additive or synergistic effect on the drug-metabolizing activity, but was counteraction. It was concluded that MBI and methyl-MBIs had both inhibitory and inducible effects on the drug-metabolizing activity in rat liver microsomes at thyrotoxic doses. The effects of 4(5)-MeMBI indicated that the increased liver weight alone can be a hepatotoxic sign but not an adaptive no-adverse response in toxicity studies. The present results were related to the toxicokinetic profiles of MBI and 4(5)-MeMBI in the repeated toxicity studies.

Keywords: benzimidazole, cytochrome P450, drug-metabolizing activity

- *¹ School of Pharmaceutical Sciences, Toho University
 *² Kihara Memorial Yokohama Foundation for the Advancement of Life Sciences

De Jong WH^{*1}, Hoffmann S^{*2}, Lee M^{*3}, Kandárová H^{*3}, Pellevoisin C^{*5}, Haishima Y, Rollins B^{*6}, Zdawczyk A^{*7}, Willoughby J^{*8}, Bachelor M^{*9}, Schatz T^{*10}, Skoog S^{*11}, Parker S^{*12}, Sawyer A^{*13}, Pescio

P^{*14}, Fant K^{*15}, Kim KM^{*16}, Kwon JS^{*16}, Gehrke H^{*17}, Hofman-Hüther H^{*18}, Meloni M^{*18}, Julius C^{*19}, Briotet D^{*20}, Letasiova S^{*4}, Kato R, Miyajima A, De La Fonteyne LJJ^{*21}, Videau C^{*5}, Tornier C^{*5}, Turley AP^{*3}, Christiano N^{*22}, Rollins TS^{*3}, Coleman KP^{*23}. Round Robin study to evaluate the Reconstructed Human Epidermis (RhE) model as an *in vitro* skin irritation test for detection of irritant activity in medical device extracts.

Toxicol In Vitro, 2018 doi: 10.1016/j.tiv.2018.01.001.

Assessment of skin irritation is an essential component of the safety evaluation of medical devices. OECD Test Guideline 439 describes the use of reconstructed human epidermis (RhE) as an *in vitro* test system for classification of skin irritation by neat chemicals. An international round robin study was conducted to evaluate the RhE method for determination of skin irritant potential of medical device extracts. Four irritant polymers and three non-irritant controls were obtained or developed that had demonstrated their suitability to act as positive or negative test samples. The RhE tissues (EpiDermTM and SkinEthicTM RHE) were dosed with 100 µL aliquots of either saline or sesame oil extract. Incubation times were 18h (EpiDermTM) and 24h (SkinEthicTM RHE). Cell viability reduction > 50% was indicative of skin irritation. Both the EpiDermTM and SkinEthicTM RHE tissues were able to correctly identify virtually all of the irritant polymer samples either in the saline, sesame oil or both solvent extracts. Our results indicate that RhE tissue models can detect the presence of strong skin irritants at low levels in dilute medical device polymer extracts. Therefore, these models may be suitable replacements for the rabbit skin irritation test to support the biological evaluation of medical devices.

Keywords: medical devices, irritation, alternative testing

^{*1} National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands

^{*2} Seh consulting + services, Paderborn, Germany

^{*3} Nelson Laboratories, Inc., Salt Lake City, UT, USA

^{*4} MatTek In Vitro Life Science Laboratories, Bratislava, Slovakia

^{*5} EPISKIN, Lyon, France

^{*6} Arthrex, Inc., Naples, FL, USA¹

^{*7} NAMSA, Northwood, OH, USA

^{*8} Cyprotex US LCC, Kalamazoo, MI, USA²

^{*9} MatTek Corporation, Ashland, MA, USA

^{*10} American Preclinical Services LLC, Minneapolis, MN, USA

^{*11} US Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Silver Spring, MD, USA

^{*12} WuXi AppTec, St Paul, MN, USA

^{*13} Becton Dickinson, Research Triangle Park, NC, USA

^{*14} Eurofins Biolab Srl, Vimodrone, Milan, Italy

^{*15} SP Technical Research Institute of Sweden, Borås, Sweden

^{*16} Yonsei University, College of Dentistry, Seoul, South Korea

^{*17} Eurofins Biopharma, Planegg, Munich, Germany

^{*18} VitroScreen, Milan, Italy

^{*19} Envigo CRS GmbH, Rossdorf, Germany

^{*20} NAMSA, Chasse sur Rhône, France

^{*21} National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands.

^{*22} Arthrex, Inc., Naples, FL, USA

^{*23} Medtronic, plc, Minneapolis, MN, USA

追田秀行, 岡本吉弘, 菅野伸彦*: マイクロスラリーエロージョン法を用いた人工関節超高分子量ポリエチレンコンポーネントの劣化評価.

臨床バイオメカニクス 2017;38:223-228.

Lipids such as squalene (SQ) are absorbed in ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) components of joint prostheses during use *in vivo*. The degradation of UHMWPE induced by the absorbed lipids *in vivo* is suspected since the lipid-induced degradation of UHMWPE has been reported by *in-vitro* studies using SQ as a model lipid. However, direct evidence of the lipid-induced degradation of UHMWPE *in vivo* has not been reported.

In this study, the micro slurry-jet erosion (MSE) method, which can evaluate the strength of a material near the surface with a high resolution in the direction of the depth, was applied to *in-vitro* materials simulating lipid- and radical-induced degradation and nine retrieved UHMWPE components from hip joint prostheses.

Reductions in the strength of *in-vitro* materials due to simulated lipid- and radical-induced degradation

were successfully evaluated using the MSE method. The strength of specimens simulating lipid-induced degradation was the lowest at the surfaces, while that of specimens simulating radical-induced degradation was the lowest below the surfaces. The strength at the surfaces (0-50 μm) in the retrieved specimens was lower than that below the surfaces (100-150 μm) in all cases. Due to the similarity in the degradation profile between retrieved specimens and the *in-vitro* material with simulated lipid-induced degradation, it was considered that the reduction in strength in the retrieved specimens was due to lipid-induced degradation *in vivo*.

Since simulated lipid-induced degradation has been reported to increase the wear rate of UHMWPE *in vitro*, it was suggested that UHMWPE has a higher wear rate *in vivo* due to lipid-induced degradation than those reported by *in-vitro* wear simulator studies.

Keywords: joint prosthesis, UHMWPE, lipids, degradation, strength

* Osaka University, Graduate School of Medicine

Tranquet O^{*1}, Pineau F^{*1}, Lupi R^{*1}, Sakai S, Matsunaga K^{*2}, Teshima R, Larré C^{*1}, Denery S^{*1}

Relationship between deamidation intensity and allergenicity of acid hydrolysed wheat proteins preparations: from France to Japan

Clinical and Translational Allergy, 2017;7:18

Introduction: Hydrolyzed wheat proteins (HWP) were used as ingredients in food and cosmetics. From the 2000's severe food allergy to HWP has been reported in individuals elsewhere tolerant to native wheat proteins. Denery et al. demonstrated that deamidation of wheat proteins, a consequence of acid hydrolysis, generate essential neo-epitopes in these particular allergy to wheat. More recently in Japan, an acid-HWP preparation (a-HWP), named GluPearl 19S, elicited severe skin reactions and food allergy in more than 1800 individuals and was likely to contain deamidated gluten proteins. Level of deamidation depends on treatment intensity; a-HWP preparations with either low or high level of deamidation can be found as ingredient. This study aimed at exploring the impact of deamidation level of wheat proteins on the degranulation of basophils sensitized with IgE from patient allergic to a-HWP.

Methods: Impact of the deamidation level of gliadins and a-HWPs upon IgE reactivity of 8 a-HWP allergic patients was determined by ELISA. Impact of deamidation on basophil degranulation was also explored with humanized Rat Basophil Leukemia cells passively sensitized with IgE from patients and subjected to crosslinking with a set of deamidated samples. Finally IgE Repertoire specific to deamidated wheat protein was then explored by inhibition with INRA-DG1, a mouse monoclonal antibody specific for deamidated gliadins.

Results: Intensity of binding of patient IgE onto a-HWP and the degranulation potency were correlated with level of deamidation. Pre-incubation of deamidated gluten with INRA-DG1 mAb inhibited half of its degranulation capacity with patient IgE. These results suggested that the patient IgE repertoire specific for deamidated gluten proteins is likely to be limited to a very few specificities. GluPearl 19S, involved in the Japanese cases, was determined as highly deamidated. It was the most recognized sample among the 5 deamidated glutes tested in this study.

Conclusion: Although differences exist between French and Japanese cases (such as the tolerance of native wheat proteins), this result suggested that Japanese and French cases suffered from the same unconventional allergy to wheat.

Keywords: hydrolysed wheat proteins, allergenicity, deamidation

^{*1} Institut national de la recherche agronomique

^{*2} Fujita Health University School of Medicine

Kobayashi N, Izumi H*, Morimoto Y*

A review of toxicity studies of carbon nanotubes.

Journal of Occupational Health, 2017;59:394-407.

Objective: We reviewed studies on pulmonary, reproductive, and developmental toxicity caused by carbon nanotubes (CNTs). In particular, we analyzed how CNT exposure affects the several processes of pulmonary toxicity, including inflammation, injury, fibrosis, and pulmonary tumors. Methods: In pulmonary toxicity, there are various processes, including inflammation, injury, fibrosis, respiratory tumor in the lungs, and biopersistence of CNTs and genotoxicity as tumor-related factors, to develop the respiratory tumor. We evaluated the evidence for the

carcinogenicity of CNTs in each process. In the fields of reproductive and developmental toxicity, studies of CNTs have been conducted mainly with mice. We summarized the findings of reproductive and developmental toxicity studies of CNTs. Results: In animal studies, exposure to CNTs induced sustained inflammation, fibrosis, lung cancer following long-term inhalation, and gene damage in the lung. CNTs also showed high biopersistence in animal studies. Fetal malformations after intravenous and intraperitoneal injections and intratracheal instillation, fetal loss after intravenous injection, behavioral changes in offsprings after intraperitoneal injection, and a delay in the delivery of the first litter after intratracheal instillation were reported in mice-administered multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs). Single-walled carbon nanotubes (SWCNTs) appeared to be embryo-lethal and teratogenic in mice when given by intravenous injection; moreover, the tubes induced death and growth retardation in chicken embryos. Conclusion: CNTs are considered to have carcinogenicity and can cause lung tumors. However, the carcinogenicity of CNTs may attenuate if the fiber length is shorter. The available data provide initial information on the potential reproductive and developmental toxicity of CNTs.

Keywords: carbon nanotube, pulmonary toxicity, reproductive toxicity

* University of Occupational and Environmental Health

Kawakami T, Isama K^{*1}, Kagawa-Tanaka T^{*2}, Jinno H^{*3}: Analysis of glycols, glycol ethers, and other volatile organic compounds present in household water-based hand pump sprays.

J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng 2017;52:1204-10.

The aim of this investigation is to clarify the types and concentrations of VOCs present in various commercial household water-based hand pump spray products used in Japan, and to estimate their average concentrations in indoor air when the spray product is used. We selected glycol and glycol ethers as the main target compounds, as these chemicals were detected at high frequencies and concentrations in a national survey of Japanese indoor air pollution. The

extraction of these chemicals using graphite carbon cartridges was examined, with good recoveries and reproducibilities being obtained. Eighteen chemicals were analyzed in 54 commercial products and 8 chemicals were detected. More specifically, dipropylene glycol (DPG) was present in 44 samples (1.1×10^1 - 1.8×10^4 $\mu\text{g/mL}$); propylene glycol (PG) was present in 22 samples (1.5×10^1 - 2.9×10^4 $\mu\text{g/mL}$); diethylene glycol monoethyl ether (DGMEE) was found in 15 samples (trace amount- 1.9×10^3 $\mu\text{g/mL}$); diethylene glycol (DEG) was present in 9 samples (1.0×10^1 - 2.4×10^3 $\mu\text{g/mL}$); 1,3-butandiol (13BG) was found in 5 samples (trace amount- 7.4×10^3 $\mu\text{g/mL}$); 2-ethyl-1-hexanol (2E1H) was detected in 5 samples (3.2×10^1 - 4.4×10^1 $\mu\text{g/mL}$); diethylene glycol monobutyl ether (DGMBE) was present in 4 samples (2.1×10^1 - 7.1×10^1 $\mu\text{g/mL}$); and 3-methoxy-3-methylbutanol (MMB) was found in 2 samples (2.4×10^1 - 4.7×10^2 $\mu\text{g/mL}$). In addition, the average concentrations of these chemicals in indoor air were estimated using their maximum concentrations observed in the spray product. The estimated average concentrations of the chemicals in indoor air were determined to range between 1.0×10^{-2} and 1.0 mg/m^3 , with the exception of 2E1H and DGMBE. Furthermore, the estimated average concentrations of PG, 13BG, and DGMEE in indoor air were comparable to or higher than those reported in a national survey of Japanese indoor air pollution. It therefore appeared that household water-based hand pump sprays may contribute to the presence of these chemicals in indoor air. In contrast, estimated average concentrations of 2E1H in indoor air were low, its concentrations observed in a national survey of Japanese indoor air pollution are likely due to the use of plasticizers and paints.

Keywords: graphite carbon cartridge, glycol and glycol ether, household water-based hand pump spray

^{*1} Faculty of Pharmaceutical sciences, Teikyo Heisei University

^{*2} Faculty of Pharmaceutical sciences, Yokohama Pharmaceutical University

^{*3} Faculty of Pharmaceutical sciences, Meijo University

小林憲弘, 小坂浩司^{*1,2}, 浅見真理^{*1}, 中川慎也^{*3}, 木下輝昭^{*3}, 高木総吉^{*4}, 中島孝江^{*4}, 古川浩司^{*5}, 中村弘揮^{*6}, 工藤清惣^{*7}, 粕谷智浩^{*8}, 土屋かおり^{*9},

寺中郁夫^{*10}, 若月紀代子^{*11}, 加登優樹^{*12}, 小関栄一郎^{*13}, 井上智^{*14}, 村上真一^{*15}, 金田智^{*16}, 関桂子^{*17}, 北本靖子^{*18}, 堀池秀樹^{*19}, 米久保淳^{*20}, 清水尚登^{*21}, 高原玲華^{*22}, 齊藤香織^{*23}, 五十嵐良明

液体クロマトグラフィータンデム質量分析による水道水中の臭素酸分析条件の検討と妥当性評価.

水環境学会誌 2017;40:223-33.

水道水中の臭素酸イオン (BrO₃⁻) を既存の告示法よりも高精度かつ迅速・簡便に分析するために, LC/MS/MSによる測定方法を検討し, 臭素酸イオンを高感度に検出でき, さらに水道水中に含まれる他の陰イオンを良好に分離可能な測定条件を確立した. さらに, 本研究で確立した測定条件が全国の水道水に適用できるかどうかを検証するために, 水道事業体等の23機関において水道水に臭素酸イオンを基準値 (0.01 mg/L) およびその1/10 (0.001 mg/L) となるように添加した試料を調製し, 各機関で最適化した様々な測定条件で試験を行った. その結果, いずれの機関においても厚生労働省が示している「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」の真度, 併行精度および室内精度の目標を満たしたことから, 本分析法は水道水中の臭素酸イオンを基準値の1/10 (0.001 mg L⁻¹) まで高精度に分析可能であると評価した.

Keywords: bromate, drinking water, liquid chromatography

*1 国立保健医療科学院

*2 京都大学大学院

*3 東京都健康安全研究センター

*4 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所

*5 一般財団法人 三重県環境保全事業団

*6 一般財団法人 岐阜県公衆衛生検査センター

*7 一般社団法人 岩手県薬剤師会検査センター

*8 一般財団法人 千葉県薬剤師会検査センター

*9 東京都水道局

*10 埼玉県企業局

*11 福岡地区水道企業団

*12 広島市水道局

*13 仙台市水道局

*14 横浜市水道局

*15 福山市上下水道局

*16 八戸圏域水道企業団

*17 千葉県水道局

*18 大阪市水道局

*19 株式会社島津製作所

*20 日本ウォーターズ株式会社

*21 アジレント・テクノロジー株式会社

*22 ジーエルサイエンス株式会社

*23 サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

Tranquet O^{*1}, Gaudin JC^{*1}, Patil S^{*2}, Steinbrecher J^{*2}, Matsunaga K^{*3}, Teshima R, Sakai S, Larré C^{*1}, Denery-Papini S^{*1}

A chimeric IgE that mimics IgE from patients allergic to acid-hydrolyzed wheat proteins is a novel tool for *in vitro* allergenicity assessment of functionalized glutens

PLOS ONE, 2017;12:e0187415

BACKGROUND: Acid-hydrolyzed wheat proteins (acid-HWPs) have been shown to provoke severe allergic reactions in Europe and Japan that are distinct from classical wheat allergies. Acid-HWPs were shown to contain neo-epitopes induced by the deamidation of gluten proteins. However, products with variable rates of deamidation can be found.

OBJECTIVES: In this work, we studied the effect of the extent of wheat proteins deamidation on its allergenicity. A recombinant chimeric IgE was produced and compared to patients' IgE for its capacity to assess the IgE-mediated triggering potential of acid-HWPs.

METHODS: Sera from acid-HWP allergic patients were analyzed via ELISA and a functional basophil assay for their IgE reactivity to wheat proteins with different deamidation levels. A chimeric mouse/human IgE (chIgE-DG1) specific for the main neo-epitope, QPEEPFPE, involved in allergy to acid-HWPs was characterized with respect to its functionality and its reactivity compared to that of patients' IgE.

RESULTS: Acid-HWPs with medium (30%) and high (50-60%) deamidation levels displayed a markedly stronger IgE binding and capacity to activate basophils than those of samples with weak (15%) deamidation levels. The monoclonal chIgE-DG1 allowed basophil degranulation in the presence of deamidated wheat proteins. ChIgE-DG1 was found to mimic patients' IgE reactivity and displayed the same ability to rank acid-HWP products in a degranulation assay.

CONCLUSION: Increasing the deamidation level of products from 15% to 60% resulted in an approximately 2-fold increase in their antigenicity and a 100-fold increase in their eliciting potential. The chimeric ChIgE-DG1 may be a useful tool to evaluate functionalized glutens for their allergenic potential.

By mimicking patient sera reactivity, chIgE-DG1 also provided data on the patients' IgE repertoire and on the functionality of certain repeated epitopes in gluten proteins.

Keywords: hydrolysed wheat proteins, allergenicity, deamidation

*¹ Institut national de la recherche agronomique

*² Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School

*³ Fujita Health University School of Medicine

竹原友貴*, 庄田裕紀子*, 河上強志: 医療用弾性ストッキングに含まれる2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT)による接触皮膚炎の1例.

J Environ Dermatol Cutan Allergol 2017;11:326-32.

65歳男性. 下肢静脈瘤に対して弾性ストッキングを5年間着用し, 下腿に境界明瞭な紅斑を生じた. 弾性ストッキングによるパッチテストが陽性を呈し, 成分分析と成分パッチテストの結果, 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT)による接触皮膚炎と診断した. OITは, イソチアゾリノン系防腐剤であり, 海外では塗料, 接着剤, 木製製品, 皮革の防腐剤として使用され, 職業性接触皮膚炎の発生が散見されるが, わが国での報告は少ない. 医療用弾性ストッキングは下肢の静脈血, リンパ液の還流促進を目的とした医療機器であるが, 今回, OITは防臭目的で使用されていた. 弾性ストッキングは長期間, 肌に直接触れ, かつ, 着用者にはうっ滞性皮膚炎の合併率が高いことから, 感作されやすい. イソチアゾリノン系防腐剤の弾性ストッキングや衣類への使用には注意が必要と考え報告する.

Keywords: contact dermatitis, 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one, medical compression stocking

* 住友病院皮膚科

味村真弓*¹, 中島晴信, 河上強志, 伊佐間和郎*²: 繊維製品に含まれるトリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド(略称: APO)の分析法の改定に向けた検討. 大阪健康安全基盤研年報 2017;1:93-100.

「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」により, 繊維製品への使用が禁止されている防炎加工剤のトリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド(APO)の公定法を改定するために, APO-d₁₂をサロゲート物質として用いた GC/MS 分析法の検討を行った. SIM モードにおける定量・定性イオンを, APO では m/z 131, m/z 90, APO-d₁₂では m/z 139, m/z 95 とした. 設定

した分析条件で作成した検量線は, 0.25~10 µg/mL の間で相関係数 0.998 以上の良好な直線性が得られた. 検出限界は S/N=3として 0.075 µg/mL であった. また, フロリジルカラムを用いた試料の精製法を検討し, APO 及びサロゲート物質共に良好な回収率が得られる前処理法を確立した. 次に, 素材の異なる複数の繊維製品を用いて添加回収試験を行った. 綿製品では良好な回収率が得られたが, 化繊やその混紡製品では回収率が非常に低いものがあつた. そこで, 低回収率を示した製品のメタノール抽出液に標準品を添加し添加回収試験を行ったところ, APO 及びサロゲート物質共に低回収率となり, 製品からメタノール中に抽出された夾雑物質が影響していることが推測された. 今回作成した分析法は, サロゲート物質の使用により回収率が補正され, 製品中の正確な APO 残留量を知ることができる. 構築した方法は公定法の改良法として十分適用できる可能性があると考えられた. この方法で, 市販の防炎加工製品 8 製品を分析調査したが, いずれの製品からも APO は検出されなかった.

Keywords: tris (1-aziridinyl) phosphine oxide, textile product, GC-MS

*¹ 大阪健康安全基盤研究所

*² 帝京平成大学薬学部

Miyazaki H*¹, Yamashita K*¹, Uchino T, Takezawa T*², Kojima H :Development of a novel *in vitro* skin sensitization test method using a collagen vitrigel membrane chamber

AAATEX 2017;22:141-154.

Several *in vitro* cell-based methods for predicting the skin sensitizing potential have been reported; however, such methods are limited by the poor water solubility of many organic molecules. Therefore, we developed a novel test method using a collagen vitrigel membrane (CVM) chamber, termed the Vitrigel Skin Sensitization Test (Vitrigel-SST). We first determined the optimal concentration of dimethyl sulfoxide (DMSO) for test chemical solutions subjected to the Vitrigel-SST. When medium containing 10% DMSO was subjected to the Vitrigel-SST using THP-1 cells, cytotoxicity was not observed until the 3 h time point. Thus, we decided to use 10% DMSO for Vitrigel-SST. Test chemicals were dispersed or dissolved in medium containing 10% DMSO. THP-1 cells were exposed to the test solutions for 30 min through the CVM, and the test solutions were replaced to fresh medium. After

48 h incubation, interleukin 8 (IL-8) productions was measured. Twenty-four test chemicals were evaluated to demonstrate the capacity of the Vitrigel-SST to predict chemical-induced skin sensitization. Cells exposed fifteen chemicals, including five chemicals with poor water solubility, increased maximum IL-8 production ($IL-8_{MAX}$) more than 2-fold (≥ 2) that of cells exposed to the control treatment. $IL-8_{MAX}$ of five non-skin sensitizers was less than 2. The results 20 of 24 chemicals were matched with that of LLNA when the $IL-8_{MAX}$ of 2 was adopted as cut off value. These results demonstrate that the Vitrigel-SST is a promising new skin sensitization test and is suitable to evaluate the skin sensitization potential of chemicals with poor water solubility.

Keywords: skin, sensitizer, collagen, vitrigel interleukin-8

*¹ Corporate Research Center, Daicel Corporation

*² Institute of Agrobiological Sciences, National Agriculture and Food Research Organization

Tranquet O^{*1}, Brossard C^{*1}, Pineau F^{*1}, Lupi R^{*1}, Matsunaga K^{*2}, Teshima R, Sakai S, Gaudin JC^{*1}, Larré C^{*1}, Denery S^{*1}

Intensity of deamidation in the epitopes of acid-hydrolyzed wheat proteins is a key parameter for their allergenicity

Clinical and Translational Allergy, 2018;8:15

Background: Acid-hydrolyzed wheat proteins (a-HWP) were used as ingredients in food and cosmetics. From the 2000's, cases of severe food allergy to HWP have been reported in people tolerant to native wheat proteins. Denery *et al.* demonstrated that deamidation of wheat proteins, the main consequence of acid-hydrolysis, generates neo-epitopes responsible for this particular allergy to wheat. More recently in Japan, a soap containing a-HWP elicited severe skin reactions and food allergy in more than 2000 people. Gliadins and glutenins, the main components of wheat proteins, are characterized by homologous domains constituted of repeated sequences of 6–8 amino acids rich in glutamines. During acid-hydrolysis, the random process of deamidation results in heterogeneous deamidation in each repeated sequences. This work investigated the effect of the deamidation rates of the repeated sequences of a-HWP on their triggering

potency.

Methods: Three batches of deamidated gliadins were produced by increasing the acid-hydrolysis duration. These 3 samples and 5 industrial HWP samples involved in European or Japanese cases of allergy were characterized for their content in native, weakly deamidated and highly deamidated repeated sequences by competitive ELISA. Their triggering potency was determined using a basophils assay with HWP-allergic patients' sera.

Results: Competitive ELISAs showed that native sequences were progressively converted to deamidated sequences when acid-hydrolysis duration increased. Among the deamidated sequences the content in highly deamidated sequences progressively increased with the treatment duration while the content in weakly deamidated sequence remained constant. Industrial HWPs appeared extremely heterogeneous and displayed various levels of native, weakly and highly deamidated sequences. The ability to activate basophils sensitized with HWP-allergic patients appeared related to the content in highly deamidated sequences.

Conclusions: Repeated domains of gliadins and glutenins in a-HWPs are a mix of native, weakly deamidated and highly deamidated sequences which proportions vary among the products released on the market. The content in highly deamidated sequences predominantly contributed to the triggering potency of a-HWP samples.

Keywords: hydrolysed wheat proteins, allergenicity, deamidation

*¹ Institut national de la recherche agronomique

*² Fujita Health University School of Medicine

Saito-Shida S, Sakai T, Nemoto S, Akiyama H: Quantitative analysis of veterinary drugs in bovine muscle and milk by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry.

Food Addit. Contam. Part A 2017;34:1153-1161

A simple and reliable multiresidue method for quantitative determination of veterinary drugs in bovine muscle and milk using liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS) was developed. Critical MS parameters such as capillary voltage, cone voltage, collision

energy, desolvation gas temperature, and extraction mass window were carefully optimised to obtain the best possible sensitivity. Analytical samples were prepared using extraction with acetonitrile and hexane in the presence of anhydrous sodium sulphate and acetic acid, followed by ODS cartridge clean-up. The developed method was validated for 82 veterinary drugs in bovine muscle and milk at spike levels of 0.01 and 0.1 mg kg⁻¹. With the exception of cefoperazone and phenoxymethylpenicillin, all of these compounds exhibited sufficient signal intensity at 0.01 µg ml⁻¹ (equivalent to 0.01 mg kg⁻¹), indicating the high sensitivity of the developed method. For most targets, the determined accuracies were within 70–120%, with repeatability and reproducibility being below 20% at both levels. Except for sulfathiazole in bovine muscle, no interfering peaks at target compound retention times were detected in the blank extract, indicating that the developed method is highly selective. The absence of sulfathiazole in bovine muscle was confirmed by simultaneous acquisition at low and high collision energies to afford exact masses of molecular adduct and fragment ions. Satisfactory linearity was observed for all compounds, with matrix effects being negligible for most targets in bovine muscle and milk at both spike levels. Overall, the results suggest that the developed LC-QTOF-MS method is suitable for routine regulatory-purpose analysis of veterinary drugs in bovine muscle and milk.

Keywords: veterinary drugs, multiresidue method, LC-QTOF-MS

朝倉敬行*, 北村真理子*, 関亘*, 飯田智成*, 中里光男*, 安田和男*, 根本了: LC-MS/MSによる農産物および畜水産物中のジニコナゾールの分析法.

食品衛生学雑誌 2017;58(4):195-200

LC-MS/MSを用いた農産物および畜水産物中のジニコナゾールの分析法を開発した. 農産物は, アセトンで抽出し, *n*-ヘキサンに転溶後, 必要に応じてアセトニトリル/ヘキサン分配により脱脂し, フロリジルおよびグラファイトカーボンミニカラムによる精製を行い, LC-MS/MSにて測定した. また, 畜水産物については, アセトン-*n*-ヘキサン(1:2,v/v)混液で抽出し, アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂し(はちみつを除く), フロリジルミニカラムで精製した後, LC-MS/MSにて測定した. 農産物および畜水産物計16食品に0.01 mg/kg添加して回収試験を行ったところ, 真度88.3~108%, 併行精

度0.5~5.1%であった. 本分析法における定量限界値は, 0.01 mg/kgであった.

Keywords: ジニコナゾール, 殺菌剤, LC-MS/MS

* (一財) 東京顕微鏡院食と環境の科学センター

小林麻紀*, 酒井奈穂子*, 上條恭子*, 小池裕*, 根本了, 新藤哲也*: LC-MS/MSによる農産物中の塩酸ホルメタネート分析法.

食品衛生学雑誌 2017;58(5):221-228

農産物中の塩酸ホルメタネート分析法について検討を行った. 塩酸ホルメタネートはアセトニトリル中で安定であったことから, 試料からアセトニトリルで抽出し, エチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル(PSA)およびグラファイトカーボン(GC)ミニカラムで精製し, LC-MS/MSで測定を行い, 絶対検量線法で定量した. 10品目の農産物(玄米, 大豆, ほうれんそう, キャベツ, ばれいしょ, オレンジ, ライム, りんご, ネクタリン, 緑茶)を対象に残留基準値濃度または一律基準値濃度(0.01 ppm)における添加回収試験を行った結果, 真度(n=5)は92.3~103%, 併行精度は1.3~5.4%, 定量限界は0.01 mg/kgであった.

Keywords: 塩酸ホルメタネート, 農産物, LC-MS/MS

* 東京都健康安全研究センター

塩野 弘二, 志田(齊藤) 静夏, 今村 正隆, 根本了, 穂山 浩: 水素化物発生原子吸光法による農産物中のヒ素分析法.

日本食品化学学会誌 2017;24(3):114-118

The maximum residue limits (MRL) for arsenic in the eleven agricultural products as pesticide residues is set in Japan. A method for the determination of arsenic pesticide residues in the agricultural products using hydride-generation atomic absorption spectrometry was developed. The samples were digested by wet ashing method using nitric and sulfuric acid, pre-reduced by hydrochloric acid and potassium iodide to prepare test solution, prior to measurement by hydride generation atomic absorption spectrophotometer. The absorbance of test solution after pre-reduction was stable until 30 minutes. The calibration curve in the concentration of 1.0-10 ng/mL had good linearity. The proposed method was validated for 11 kinds of agricultural products at MRL. The results showed excellent recoveries (98.7-105.4%) and repeatability (2.1-4.7%). The study showed that the

developed method using hydride generation atomic absorption spectrometry is reliable and applicable for the determination of arsenic in the agricultural products as the regulation of pesticide residue.

Keywords: arsenic, atomic absorption spectrophotometer, hydride generation

Saito-Shida S, Hayashi T, Nemoto S, Akiyama H: Determination of total avilamycin residues as dichloroisovernic acid in porcine muscle, fat, and liver by LC-MS/MS.

Food chemistry 2018;249:84-90

A sensitive and reliable method for determining the total avilamycin residues was developed using LC-MS/MS. Avilamycin (consisting of avilamycin A and 15 other minor factors) and its metabolites in porcine muscle, fat, and liver were analysed as the marker residue dichloroisovernic acid (DIA), in accordance with the maximum residue limit (MRL) established by international organisations such as Codex Alimentarius Commission and other regulatory bodies. The analytes were extracted from samples with acetone, hydrolysed to DIA, partitioned into ethyl acetate, and cleaned up prior to the LC-MS/MS analysis. The method was validated at Codex MRL and 0.01 mg/kg. The results show excellent recoveries ranging from 100–108%, with the relative standard deviations <6%. Matrix effects were negligible for all types of samples, indicating effective sample clean-up. The absence of interfering peaks close to the retention time in blank samples demonstrates high selectivity. Overall, this method is reliable and suitable for regulatory-purpose analysis.

Keywords: avilamycin, dichloroisovernic acid, LC-MS/MS

Saito-Shida S, Hamasaka T*, Nemoto S, Akiyama H: Multiresidue determination of pesticides in tea by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry: Comparison between Orbitrap and time-of-flight mass analyzers.

Food Chemistry 2018;256:140–148

Liquid chromatography (LC)-Orbitrap mass spectrometry (MS) and LC-time-of-flight (TOF) MS operating in full scan mode at a mass resolution of 140000 (m/z 200) and 30000 (m/z 556), respectively, were compared for quantification of pesticide residues in tea. Both methods were validated for 146 pesticides

at spike levels of 0.1 and 0.01 mg/kg and compared in terms of recovery, intra- and inter-day precisions, selectivity, linearity, and matrix effect. The results of both analyses were comparable, and recovery and intra- and inter-day precisions were within the acceptable ranges for most pesticides. LC-Orbitrap MS was slightly superior to LC-TOF MS in terms of sensitivity and selectivity due to its higher resolution. However, even using high-resolution LC-Orbitrap MS with a narrow mass window of ± 3 ppm, interference by coeluting matrix components was observed, indicating that full scan data are insufficient for unequivocal identification, and additional information such as fragment ions is necessary.

Keywords: pesticide, liquid chromatography-Orbitrap mass spectrometry, liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry

* Thermo Fisher Scientific

坂井隆敏, 根本了, 手島玲子, 穂山浩: LC-MS/MSを用いた畜水産物中のニトロイミダゾール類および主要代謝物の分析法.

食品衛生学雑誌 2017;58(4):180-187

A sensitive and reliable method for the simultaneous determination of four nitroimidazoles (ipronidazole (IPZ), dimetridazole (DMZ), metronidazole (MNZ) and ronidazole (RNZ)) and three metabolites (IPZ-OH, MNZ-OH and 2-hydroxymethyl-1-methyl-5-nitroimidazole (HMMNI)) in livestock and fishery products was developed. The analytes were extracted from samples with acetone containing acetic acid. The crude extracts were defatted by liquid-liquid partition using acetonitrile and *n*-hexane followed by solid-phase extraction using a cartridge column packed with divinylbenzene-*N*-vinylpyrrolidone copolymer bearing sulfo groups. The analytes in the eluate from the cartridge column were extracted with ethyl acetate after addition of ammonium sulfate. The solvent was removed from the extract, and the residue was dissolved in 0.1 vol% formic acid. The HPLC separation was performed on a C18 column with a gradient formed from water containing 0.1 vol% formic acid and acetonitrile containing 0.1 vol% formic acid. For detection of the analytes, tandem mass spectrometry with positive ion electrospray ionization was used. The recovery tests were performed on 10 livestock

and fishery products. The truenesse ranged from 74.6 to 111.1%, with repeatability of 0.5–8.3 RSD% for the entire procedure. The limit of quantification was 0.0001 mg/kg for IPZ, IPZ-OH, MNZ and MNZ-OH, and 0.0002 mg/mg for DMZ, RNZ and HMMNI.

Keywords: nitroimidazoles, LC-MS/MS, livestock and fishery products

Tsutsumi T, Takatsuki S, Teshima R, Matsuda R, Watanabe T, Akiyama H: Dioxin concentrations in dietary supplements containing animal oil on the Japanese market between 2007 and 2014.

Chemosphere 2018;191:514–519

We determined the concentrations of dioxins (polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls) in 46 dietary supplement products, containing the oil of fish, marine mammals, or egg yolk, on the Japanese market between 2007 and 2014. Dioxins were detected in 43 of the 46 products tested at concentrations from 0.00015 to 67 pg TEQ/g. The highest concentration of dioxins was found in a shark liver oil product which varied insignificantly in five batches collected over a two-year period. The dioxin intakes from these five batches reached 2.3 to 2.8 pg TEQ/kg bw/day, or 58% to 70%, respectively, of the Japanese tolerable daily intake (TDI) of 4 pg TEQ/kg bw/day. However, the dioxin intakes from most of the other products tested were less than 5% of the TDI. Although rare, supplements based on animal oils may contain relatively high concentrations of dioxins, leading to a substantial increase in dioxin intakes.

Keywords: dioxin, supplement, animal oil

片岡洋平, 渡邊敬浩, 林恭子, 小澤蘭*, 滝澤和宏*, 穂山浩: ミネラルウォーター類製品における六価クロム濃度の実態調査.

食品衛生学雑誌 2017;58(6):275-280

ミネラルウォーター類 (MW) 製品中の六価クロム分析法を構築し, その性能を評価し妥当性を確認した. さらに定量下限値を推定した本法を用いて, 2016年に市場流通していたMW類150製品における六価クロム濃度の実態を調査した. 実態調査に併せて分析した添加試料からは93~107%の範囲で回収率が得られ, 妥当性確認した分析法の適用性が高いことが示された. 調査した150製品のうち65製品から六価クロムが検出され, 検出率は43%であった. また, 検出された濃度の最小値は

0.0001mg/L, 最大値は0.0019mg/L, 中央値は0.0003mg/Lであった. 0.0001~0.0002mg/Lの範囲で六価クロムが検出される製品数が最も多かった. 本研究において実施した実態調査では, 食品衛生法により設定されている規格値 (0.05mg/L) を超過する濃度で六価クロムが検出される製品は発見されなかった.

Keywords: 六価クロム, イオンクロマトグラフィー, ミネラルウォーター

* (一財) 日本食品検査

Zaima K^{*1}, Fukamachi A^{*1}, Yagi R^{*1}, Ito Y^{*2}, Sugimoto N, Akiyama H, Shinomiya K^{*1}, Harikai N^{*1}: Kinetic study of the equilibration between carminic acid and its two isomers isolated from cochineal dye. *Chem Pharm Bull* 2017;65:306-310.

Carminic acid (CA) is a major component of cochineal dye used in food additives, cosmetics, and pharmaceuticals. CA and its isomers, 2-*C*- α -glucofuranoside and 2-*C*- β -glucofuranoside of kermesic acid (DCIV and DCVII, respectively), were isolated from cochineal dye and the equilibrium constants (*K*) between CA, DCIV and DCVII were investigated. DCIV was partially converted to CA and DCVII, and DCVII was converted to CA and DCIV, whereas CA was very stable and only very slightly converted to DCIV and DCVII. Most of the DCIV and DCVII was converted to CA under aqueous conditions. The kinetic rate constants (*k*) for the degradation of DCIV within the first day of incubation at 24°C was determined to be 0.901 d⁻¹ and for the degradation of DCVII it was determined to be 1.102 d⁻¹. The *k* value for the formation of CA from the remaining DCIV was calculated to be 0.146 d⁻¹ and for the formation of CA from the produced DCVII it was found to be 0.148 d⁻¹. The *K* values were calculated as 1.22 × 10⁻⁷, 2.61 × 10⁻³ and 2.36 × 10⁻³ mol/L for CA, DCIV and DCVII, respectively. These findings will be helpful for ensuring the safety and for aiding the quality assurance of cochineal dye products.

Keywords: cochineal, kermesic acid, anomerization

*¹ Nihon University

*² Kyoritsu Women's University

Ito Y^{*1}, Harikai N^{*2}, Ishizuki K, Shinomiya K^{*2}, Sugimoto N, Akiyama H: Spiroketalcarminic acid,

a novel minor anthraquinone pigment in cochineal extract used in food additives.

Chem Pharm Bull 2017;65:883-887.

Cochineal extract prepared from the scale insect *Dactylopus coccus* (American cochineal) has been used as a natural red dye for food, cosmetics, and pharmaceuticals. The major pigment in cochineal extract is carminic acid (CA), an anthraquinone glucoside, and several minor pigments have been previously reported. Our investigation aimed at establishing the safety of cochineal dye products using ultra performance liquid chromatography-photo diode array-electrospray ionization-time of flight (UPLC-PDA-ESI-TOF)/MS found an unknown minor pigment, spiroketalcarminic acid (1), in three commercial cochineal extract samples; cochineal extract used in food additives, carmine that is an aluminum salt of cochineal extract used as natural dye, and a research reagent of CA. The purification of 1 from cochineal extract involved sequential chromatographic techniques, including preparative reversed-phase HPLC. Two dimensional (2D)-NMR and mass analyses established the structure of 1 to be a novel anthraquinone with an unusual 6,5-spiroketal system instead of the C-glucosyl moiety of CA. The absolute stereochemistry of the spiroketal moiety in 1 was determined by nuclear Overhauser effect spectroscopy (NOESY) correlations and optical rotation. No data corresponding to 1 had previously been reported for extracts of dried cochineal insects and traditional art products dyed with cochineal extract, indicating that 1 is likely produced during the preparation of commercial cochineal extract.

Keywords: cochineal extract, *Dactylopus coccus*, carminic acid

*1 Kyoritsu Women's University

*2 Nihon University

Katayama S*, Ohno F*, Mitani T*, Akiyama H, Nakamura S*: Rutinosylated Ferulic Acid Attenuates Food Allergic Response and Colitis by Upregulating Regulatory T Cells in Mouse Models. *J Agric. Food Chem.*, 2017;65:10730-10737

The purpose of this study was to screen the immunosuppressive phytochemicals inducing immune tolerance via enhanced TGF- β 1 secretion. In the

screening test using THP-1-derived dendritic cells, a significant increase in TGF- β 1 levels was observed by treatment with ferulic acid (FA) and its glycosides, of which FA rutinoside (FAR) induced the highest level of TGF- β 1 secretion. Oral administration of FAR suppressed serum levels of IgE and histamine in ovalbumin (OVA)-sensitized mice and induced the differentiation of regulatory T (Treg) cells. Compared with the control, FAR treatment also demonstrated higher levels of TGF- β 1 secretion from splenic dendritic cells. FAR treatment attenuated the dextran sulfate sodium-induced colitis of model mice and induced Treg differentiation. These results suggest that FAR possesses potent immunomodulatory effects against allergic and intestinal inflammatory responses by inducing Treg differentiation. These findings are expected to contribute to the development of immunomodulatory agents for the prevention and treatment of food allergy and colitis.

Keywords: ferulic acid, immune tolerance, regulatory T cells

* Department of Bioscience and Biotechnology, Shinshu University

Tatebe C, Ohtsuki T, Fujita T*, Nishiyama K*, Itoh S*, Sugimoto N, Kubota H, Tada A, Sato K, Akiyama H: Determination of starting materials, intermediates, and subsidiary colors in the color additive Food Red No. 106 (Sulforhodamine B) using high-performance liquid chromatography.

Food Chem. 2017;237:733-742.

The main subsidiary color of structure in Food Red No. 106 (R106) was identified to be a desethyl derivative (R106-SubA). High-performance liquid chromatography (HPLC) was performed for the quantitative determination of benzaldehyde-2,4-disulfonic acid, *N,N*-diethyl-*m*-aminophenol, leuco acid, pyrone acid, R106-SubA, etc. in R106. An ammonium acetate solution (20mM) and acetonitrile: water (7:3) were used to stabilize the retention time of the HPLC analytes. The linearity of the calibration curves was in the range of 0.05-10 μ g/mL, with good correlation coefficients ($R^2 > 0.9983$). The recoveries of impurities at levels 0.1%, 0.5% and 1% ranged from 94.2% to 106.6% with relative standard deviations of 0.1%-1.0%. While surveying commercial R106, the amounts

obtained by area% determination were similar to those obtained by the calibration-curve determination. The area% determination by HPLC for the determinations of impurities in R106 is a simple and reliable method and can be applied in routine analysis.

Keywords: Food Red No. 106, sulforhodamine B, subsidiary color

* San-Ei Gen F.F.I Co, Ltd.,

久保田浩樹, 熊井康人, 滝川香織^{*1}, 佐藤睦実^{*2}, 工藤礼佳^{*2}, 安喰夏美^{*2}, 関根百合子^{*2}, 林千恵子^{*3}, 橋本博之^{*3}, 安永恵^{*4}, 氏家あけみ^{*4}, 川原るみ子^{*5}, 國仲奈津子^{*6}, 仲間幸俊^{*6}, 古謝あゆみ^{*6}, 寺見祥子, 建部千絵, 多田敦子, 穂山浩, 佐藤恭子: マーケットバスケット方式による成人の食品添加物一日摂取量の推定 (2011-2013年度).

日本食品化学学会誌 2017;24:94-104.

Daily intakes of food additives such as sweeteners, preservatives, colors, and food manufacturing agents in adults (over 20 years old) in Japan were estimated using the market basket method for 2011-2013. A list of daily consumption of processed foods used for the estimation was prepared based on the special Japanese national survey study conducted in 2011. The food additives with high daily intake were estimated to be orthophosphoric acid (250 mg/day as phosphorus), condensed phosphoric acid (15.2 mg/day as phosphorus), and propylene glycol (14.1 mg/day). The estimated daily intakes of the food additives were compared with their acceptable daily intake (ADI) or maximum tolerable daily intake (MTDI) assessed by international risk assessment meetings or the Food Safety Commission of Japan. The ratios of the estimated daily intakes to ADI for sweeteners, preservatives, colors, antioxidants, fungicides, and propylene glycol were 0-4.9%. The ratio of the estimated daily intake to MTDI for phosphorus compounds (orthophosphoric acid and condensed phosphoric acid) was 6.9%.

Keywords: market basket method, food additives, acceptable daily intake (ADI)

^{*1} 札幌市衛生研究所

^{*2} 仙台市衛生研究所

^{*3} 千葉県衛生研究所

^{*4} 香川県環境保健研究センター

^{*5} 長崎市保健環境試験所

^{*6} 沖縄県衛生環境研究所

鈴木一平, 大槻 崇, 吉田充哉^{*1}, 吉田美佳^{*1}, 阿部 裕, 久保田浩樹, 建部千絵, 多田敦子, 矢野竹男^{*2}, 穂山浩, 佐藤恭子: 過酢酸製剤処理された生鮮食品中のオクタン酸分析法の開発と輸入生鮮食品中のオクタン酸量の調査.

日本食品化学学会誌 2017;24:25-31.

Octanoic acid (OA) is an ingredient of peracetic acid-based sanitizers (PAS), which are widely used in the sanitation of uncooked food. Since, OA can remain on PAS-treated foods, we developed a simple analytical method to determine OA levels in uncooked foods. The developed method involves straightforward solvent extraction with diethyl ether, derivatization with sulfuric acid/methanol and gas chromatography coupled with mass spectrometry. The recovery and relative standard deviation of OA ranged from 74.2 to 96.6% and 2.6 to 9.6%, respectively. The limit of quantification (LOQ) in foods was estimated to be 0.02 mg/kg. We applied the developed method to imported uncooked foods (56 beef samples, 34 vegetable samples and 89 fruit samples), and found that OA levels ranged from 0.34 to 0.53 mg/kg, the LOQ to 0.48 mg/kg and LOQ to 1.12 mg/kg, respectively. Most of the determined OA in imported uncooked foods could be considered to be derived from OA naturally contained in the foods.

Keywords: octanoic acid, food additives, peracetic-acid based sanitizer

^{*1} (一財) 日本食品分析センター

^{*2} 三重大学

西崎雄三, 佐藤 (増本) 直子, 中西章仁^{*1}, 橋爪雄志^{*1}, タンジャマハマドゥ^{*1}, 山崎太一^{*2}, 黒江美穂^{*2}, 沼田雅彦^{*2}, 井原俊英^{*2}, 杉本直樹, 佐藤恭子: 定量NMRに基づく相対モル感度を利用した加工食品中のヘスペリジンおよびモノグルコシルヘスペリジンの定量.

食品衛生学雑誌 2018;59:1-10.

基準物質と分析対象物質の混合試料を調製し, ¹H-qNMRとHPLC/PDAの両方に付し, PDA検出器における両者の応答比を, ¹H-qNMRから求めた物質質量比で補正し, 正確な相対モル感度 (RMS) を算出する方法を検討した. メチルパラベン (MPB) を基準物

質, ヘスペリジン (Hes) とモノグルコシルヘスペリジン (MGHes) を分析対象としてRMS 1.25 (Hes^{283nm}/MPB^{255nm}) および1.32 (MGHes^{283nm}/MPB^{255nm}) を算出した。さらに, 食品中のHesとMGHesの定量分析を, MPBを内標準物質としてRMSを適用したHPLC/PDAと従来法である絶対検量線法で実施した結果, 両手法から得られる定量値の差はHesで2.0%以下, MGHesで3.5%以下であった。

Keywords: 相対モル感度, ¹H-qNMR, ヘスペリジン

*¹ 東洋精糖 (株)

*² (国研) 産業技術総合研究所

佐藤 (増本) 直子, 西崎雄三, 斎藤直樹*, 山崎太一*, 沼田雅彦*, 井原俊英*, 杉本直樹, 佐藤恭子: qNMR及びHPLCによる機能性表示食品中の機能性関与成分ルテインの定量。

日本食品化学学会誌 2017;24:75-81.

A new system of functional foods, which was instituted by Consumer Affairs Agency, Government of Japan, has been put into effect in April 2015. In this system, foods containing functional substances, whose functions for the human body are demonstrated scientifically, are defined as "Foods with Function Claims", and are allowed to be sold with the information about their functions. Since the amount of functional substances affects the quality and safety of these functional foods, the manufacturers are obliged to submit the accurate amount of functional substances in the foods with the analytical method. High performance liquid chromatography (HPLC) is usually adopted as the analytical method for the determination of functional substances because of its high selectivity and quantitative capability.

Lutein, one of natural carotenoids, is reported to have effect to prevent human macula from damages causing by light, so that lutein-containing Foods with Function Claims are sold with claiming the promotion of eye health. However, the reference material of lutein is not available in the reagent markets so that its accurate amount is difficult to be determined by HPLC and might result in leading to reduce the quality and safety of the Foods with Function Claims. In order to solve this problem, the contents of lutein in Foods with Function Claims determined by HPLC and ¹H-qNMR methods were compared. As the result, the amount determined by HPLC tended to be larger than that by

¹H-qNMR. One reason for this was that the absolute purity of lutein reagent was lower than the purity, which was calculated using already-known absorption coefficient of lutein. For more accurate calculation of purity of lutein reagent, the absorption coefficient of lutein was also determined by ¹H-qNMR method, revealing that absorption coefficient of lutein was 2591, which was larger than known value.

Keywords: lutein, foods with function claims, ¹H-qNMR

* (国研) 産業技術総合研究所

島村智子*¹, 伊藤裕才*², 久保勇人*¹, 柏木丈弘*¹, 石川洋哉*³, 松井利郎*⁴, 山崎壮*⁵, 多田敦子, 杉本直樹, 穂山浩, 受田浩之*¹: 既存添加物チャ抽出物中のカテキン類含量と抗酸化力価の関係。

日本食品化学学会誌 2017;24:10-15.

In this study, the relationship between the catechin content and antioxidant capacity of the tea extract, a natural food additive, was investigated to establish the quality standards based on the antioxidant capacity. The antioxidant activity was evaluated by 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) assay. The antioxidant capacities were detected in 13 kinds of tea extracts among the tested 14 kinds of them. A correlation was found between the total amount of catechins (C, EC, GC, EGC, Cg, ECg, GCg, and EGCg) and the antioxidant capacity ($r = 0.975$, $n = 13$, $p < 0.01$). In addition, the contribution ratio of all kinds of catechins in the tea extract to the antioxidant capacity was 90%. These results suggest that the DPPH assay is a useful method to evaluate the antioxidant capacity in the tea extract for establishing the quality standards.

Keywords: antioxidant, DPPH assay, natural food additive

*¹ 高知大学

*² 共立女子大学

*³ 福岡女子大学

*⁴ 九州大学

*⁵ 実践女子大学

Yoshimura M*, Ochi K*, Sekiya H*, Tamai E*, Maki J*, Tada A, Sugimoto N, Akiyama H, Amakura Y*: Identification of characteristic phenolic constituents in mousouchiku extract used as food additives.

Chem. Pharm. Bull. 2017;65:878-882.

Mousouchiku extract is prepared from the bamboo-sheath of *Phyllostachys heterocyclus* MITF. (Poaceae), and is registered as a food manufacturing agent in the List of Existing Food Additives in Japan. This study describes the chromatographic evaluation of characteristic components of this extract to obtain the chemical data needed for standardized specifications. We isolated 12 known compounds from this extract: 5-hydroxymethyl-2-furfural, 4-hydroxybenzoic acid, trans-p-coumaric acid, trans-ferulic acid, *N,N'*-diferuloylputrescine, 4'-hydroxypropiophenone, β -arbutin, tachioside, isotachioside, 3,4'-dihydroxypropiophenone 3-*O*-glucoside, koaburaside, and (+)-lyoniresinol 9'-*O*-glucoside. Moreover, a new propiophenone glycoside, propiophenone 4'-*O*-(6- β -D-xylopyranosyl)- β -D-glucoside (propiophenone 4'-*O*-primeveroside), was isolated. The structure of each isolated compound was elucidated based on NMR and MS data or direct HPLC comparisons with authentic samples. Among the isolates, (+)-lyoniresinol 9'-*O*-glucoside was found to be the major ingredients of the extract as observed using HPLC analysis. However, 2,6-dimethoxy-1,4-benzoquinone, which is considered the main constituent of mousouchiku extract, was only detected as a trace constituent and not isolated in this study.

Keywords: *Phyllostachys heterocycle*, propiophenone glycoside, lyoniresinol glucoside

* Matsuyama University

Kitamaki Y*, Saito N*, Yamazaki T*, Otsuka S*, Nakamura S*, Nishizaki Y, Sugimoto N, Numata M*, Ihara T*: Determination of PAHs in solution with a single reference standard by a combination of ^1H quantitative NMR spectroscopy and chromatography.

Anal. Chem. 2017;89:6963-6968.

We have applied a combination of ^1H quantitative NMR spectroscopy (^1H -qNMR) and chromatography (GC or LC) to establish reliable analytical methods (qNMR/GC and qNMR/LC) for organic compounds. In this method, a reference standard is used as an internal standard for both ^1H -qNMR and chromatography to estimate relative molar sensitivity (*RMS*) for analytes. The *RMS* values are calculated from the molar ratios between analytes and the reference standard obtained

by ^1H -qNMR; and the response ratio between them obtained by chromatography. Concentrations of analytes in the organic solution can be simultaneously determined from the *RMS* and amount of the reference standard added in the sample solution. This analytical method is an innovative one because only one reference standard with International System of Units (SI)-traceable property value, purity, or concentration, is necessary to determine accurate concentrations of multiple organic components in organic solutions, without the respective certified reference standards for various analytes. To verify this method, a certified reference material, NIST SRM 1647f, was used. Among the 16 polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) included in NIST SRM 1647f, naphthalene and benzo[a]pyrene were selected as analytes for this method, using 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene- d_4 as the reference standard. Each quantitative value obtained by qNMR/GC and qNMR/LC agreed with each certified value within its expanded uncertainty.

Keywords: relative molar sensitivity, ^1H -qNMR, chromatography

* National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

三浦亨*¹, 杉本直樹, 渡邊龍一*², 末松孝子, 高柳庸一郎, 伊藤喜之, 斎藤直樹, 澤竜一, 加藤毅, 藤峰慶徳, 小池亮, 大福裕子*¹, 山田裕子*¹, 内海博明, 鈴木敏之*²: ^1H 定量核磁気共鳴分光法の標準化のためのラウンドロビン試験による評価.

薬学雑誌 2017;137(12):1543-1553.

^1H quantitative NMR (^1H -qNMR) is known as a powerful tool for determination of analytes without the need for their identical standards, which is eligible to a primary rate method. ^1H -qNMR has been already stipulated to an assay for purity determination in Japanese Pharmacopoeia (JP), and then this technique has been also applied in several fields such as pharmaceutical and food sciences. However, there is little information about the accuracy of ^1H -qNMR so that the further applications into other fields such as industrial chemistry could be constricted. In this study, in order to assess the reliability of ^1H -qNMR, we designed the round-robin test of ^1H -qNMR under the basis of the measurement conditions described in JP. 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzene- d_4 [1,4-BTMSB- d_4 , 99.9

$\pm 0.6\%$ (w/w)] and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid [3,5-BTMFBA, $99.96 \pm 0.06\%$ (w/w)], which are certified reference materials (CRMs), were adopted to analyte and qNMR reference standard respectively for the accurate evaluation in this test. Six NMR instruments in 5 institutions optimized to ^1H -qNMR conditions provided the purity 1,4-BTMSB- d_4 within acceptable error range. This result represented that ^1H -qNMR has the capability to determine precisely the value of analyte in practical analytical field and to be set as official analytical method for purity determination or assay of concentration of organic compounds.

Keywords: ^1H -qNMR, absolute quantitation, round-robin test

*1 和光純薬工業 (株)

*2 (国研) 水産研究・教育機構中央水産研究所

*3 (株) JEOL RESONANCE

*4 メトラー・トレド (株)

*5 日本電子 (株)

*6 (国研) 産業技術総合研究所

*7 (公財) 微生物化学研究会微生物化学研究所

*8 (一財) 日本食品分析センター

*9 大塚製薬 (株)

*10 花王 (株)

阿部 裕, 山口未来, 六鹿元雄, 佐藤恭子, 穂山浩: GC-MSを用いたフタル酸エステル測定において共存可塑剤が定量値へ与える影響.

日本食品化学学会誌 2017;24:119-124.

The effect of other plasticizers on the analysis of six types of phthalic acid esters (PAEs), such as dibutyl phthalate, benzyl butyl phthalate, bis(2-ethylhexyl) phthalate, di-*n*-octyl phthalate (DNOP), diisononyl phthalate (DINP), diisodecyl phthalate, in a polyvinyl chloride product using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) was evaluated. In the presence of other plasticizers whose signals were detected on the chromatogram in front of or overlapping those of the target PAEs, the quantified values were higher than the actual values. It was suspected to be due to the effect of these plasticizers in the test solution. These effects could be eliminated, and the exact quantitative values for PAEs other than DNOP and DINP were obtained by simply diluting the test solution more than twofold. However,

the effect of diisononyl adipate or diisononyl-1,2-cyclohexanedicarboxylate on the quantitative values of DNOP and DINP could not be eliminated, even though the test solution was diluted fivefold.

Keywords: polyvinyl chloride, plasticizer, GC-MS

大野浩之*¹, 六鹿元雄, 阿部智之*², 阿部裕, 天野保希*³, 石原絹代*⁴, 大坂郁恵*⁵, 大野春香*⁶, 大野雄一郎*⁷, 尾崎麻子*⁸, 柿原芳輝*⁹, 小林尚*¹⁰, 櫻木大志*¹, 柴田博*¹¹, 城野克広*¹², 関戸晴子*¹³, 高坂典子*¹⁴, 竹中佑*¹⁵, 但馬吉保*¹⁶, 田中葵*¹⁷, 田中秀幸*¹², 外岡大幸*¹⁸, 中西徹*⁴, 野村千枝*⁸, 羽石奈穂子*¹⁹, 早川雅人*²⁰, 三浦俊彦*²¹, 山口未来, 渡辺一成*²⁰, 佐藤恭子: 器具・容器包装における蒸発残留物試験の試験室間共同試験 (第1報).

食品衛生学雑誌 2018;59:55-63.

水, 4%酢酸および20%エタノールの3種類の浸出用液で調製した試験溶液を用い, 器具・容器包装の蒸発残留物試験における試験室間共同試験を行い, 公定法と公定法変法の性能を評価した. 試験には23機関が参加し, 濃度非明示の試験溶液9種類の蒸発残留物量を測定した. 蒸発乾固の際の加熱装置として, 公定法では水浴を, 公定法変法ではホットプレートを使用した. ほとんどの試験機関では, 蒸発乾固の際, 試験溶液を乾固直前まで加熱したのち, 余熱で乾固させていた. その結果, 加熱装置に関わらず, 両法の性能には大きな差はないことが判明した. それにより, 公定法変法は公定法と同様に規格試験法として適用できると判断された.

Keywords: 器具・容器包装, 蒸発残留物, 試験室間共同試験

*1 名古屋市衛生研究所

*2 (公社) 日本食品衛生協会

*3 長野県環境保全研究所

*4 (一財) 日本食品分析センター

*5 埼玉県衛生研究所

*6 愛知県衛生研究所

*7 (一財) 千葉県薬剤師会検査センター

*8 (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*9 (一財) 日本穀物検定協会

*10 (一財) 食品分析開発センター SUNATEC

*11 (一財) 東京顕微鏡院

*12 (国研) 産業技術総合研究所

*13 神奈川県衛生研究所

*14 (一財) 食品薬品安全センター

*15 (一財) 日本文化用品安全試験所

*16 (一財) 食品環境検査協会

- *17 (一社) 日本海事検定協会
 *18 さいたま市環境科学研究センター
 *19 東京都健康安全研究センター
 *20 (一財) 化学研究評価機構
 *21 (一財) 日本食品検査

大野浩之^{*1}, 六鹿元雄, 阿部智之^{*2}, 阿部裕, 天野保希^{*3}, 石原絹代^{*4}, 大坂郁恵^{*5}, 大野春香^{*6}, 大野雄一郎^{*7}, 尾崎麻子^{*8}, 柿原芳輝^{*9}, 小林尚^{*10}, 櫻木大志^{*1}, 柴田博^{*11}, 城野克広^{*12}, 関戸晴子^{*13}, 高坂典子^{*14}, 竹中佑^{*15}, 但馬吉保^{*16}, 田中葵^{*17}, 田中秀幸^{*12}, 中西徹^{*4}, 野村千枝^{*8}, 羽石奈穂子^{*18}, 早川雅人^{*19}, 三浦俊彦^{*20}, 山口未来, 山田恭平^{*21}, 渡辺一成^{*19}, 佐藤恭子: 器具・容器包装における蒸発残留物試験の試験室間共同試験 (第2報).

食品衛生学雑誌 2018;59:64-71.

ヘプタンで調製した試験溶液を用い, 油脂および脂肪性食品用器具・容器包装の蒸発残留物試験における試験室間共同試験を行い, 公定法と公定法変法の性能を評価した. 試験には23機関が参加し, 濃度非明示の試験溶液9種類の蒸発残留物量を測定した. 蒸発乾固の際の加熱装置として水浴を用いた場合を公定法とし, ホットプレートを使用した場合, ならびに蒸発乾固前の減圧濃縮を省略した場合を公定法変法とした. ほとんどの試験機関では, 蒸発乾固の際, 試験溶液を乾固直前まで加熱したのち, 余熱で乾固させていた. その結果, 加熱装置に関わらず, 両法の性能には大きな差はないことが判明した. それにより, 公定法変法は公定法と同様に規格試験法として適用できると判断された. さらに, 95%エタノールおよびイソオクタンを浸出用液として用いた場合の性能についても検証したところ, それらの性能はヘプタンとほぼ同等であった.

Keywords: 器具・容器包装, 蒸発残留物, 試験室間共同試験

- *1 名古屋市衛生研究所
 *2 (公社) 日本食品衛生協会
 *3 長野県環境保全研究所
 *4 (一財) 日本食品分析センター
 *5 埼玉県衛生研究所
 *6 愛知県衛生研究所
 *7 (一財) 千葉県薬剤師会検査センター
 *8 (地独) 大阪健康安全基盤研究所
 *9 (一財) 日本穀物検定協会
 *10 (一財) 食品分析開発センター SUNATEC
 *11 (一財) 東京顕微鏡院
 *12 (国研) 産業技術総合研究所

- *13 神奈川県衛生研究所
 *14 (一財) 食品薬品安全センター
 *15 (一財) 日本文化用品安全試験所
 *16 (一財) 食品環境検査協会
 *17 (一社) 日本海事検定協会
 *18 東京都健康安全研究センター
 *19 (一財) 化学研究評価機構
 *20 (一財) 日本食品検査
 *21 さいたま市環境科学研究センター

Asakura H, Kawase J^{*1}, Ikeda T^{*2}, Honda M^{*3}, Sasaki Y, Uema M, Kabeya H^{*4}, Sugiyama H^{*5}, Igimi S^{*6}, Takai S^{*7}: Microbiological Quality Assessment of Game Meats at Retail in Japan.

J Food Prot. 2017;80:2119-2126.

Here we examined the prevalence of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and *Salmonella* spp. and the distribution of indicator bacteria in 248 samples of game meats (120 venison and 128 wild boar) retailed in Japan. No *Salmonella* spp. were detected in any of the samples, whereas STEC OUT:H25 (*stx2d+*, *eae-*) was isolated from one deer meat sample, suggesting a possible source for human infection. Plate count assays indicated greater prevalence of coliforms and *E. coli* in wild boar meat than in venison, whereas their prevalence in processing facilities showed greater variation than in animal species. The 16S rRNA metagenomic analysis of 24 representative samples revealed that the abundances of *Acinetobacter* and *Arthrobacter* spp. significantly correlated with the prevalence of *E. coli*, and quantitative PCR analyses verified these correlations. To our knowledge, this is the first to characterize the diversity of microorganisms of game meats at retail in Japan, together with identification of dominant microbiota. Our data suggest the necessity of bottom-up hygienic assessment in areas of slaughtering and processing facilities to improve microbiological safety.

Keywords: game meat, microbiological quality, microbiota, shiga toxin-producing *E. coli* (STEC)

- *1 Shimane Prefectural Institute of Public Health
 *2 Hokkaido Prefectural Institute of Public Health
 *3 Yamazaki Gakuen University
 *4 Nihon University
 *5 National Institute of Infectious Diseases

*⁶ Tokyo University of Agriculture

*⁷ Kitasato University

Ohyama N^{*1}, Torio M^{*1}, Nakashima K^{*1}, Koga Y^{*1}, Kanno S^{*1}, Nishio H^{*1}, Nishiyama K^{*1}, Sasazuki M^{*1}, Kato H^{*2}, Asakura H, Akamine S^{*1}, Sanefuji M^{*1}, Ishizaki Y^{*1}, Sakai Y^{*1}, Ohga S^{*1}: A childhood-onset intestinal toxemia botulism during chemotherapy for relapsed acute leukemia.

Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2017;16:61.

We report a 5-year-old boy, who developed general muscle weakness, constipation, ptosis and mydriasis during the third induction therapy for relapsed acute myeloid leukemia. Repeated bacterial cultures identified *Clostridium botulinum* producing botulinum neurotoxin A. Botulinum toxin A was isolated from his stools at 17, 21, and 23 days after the onset. Symptoms were self-limiting, and were fully recovered without anti-botulinum toxin globulin therapy. This is the second report of a pediatric case with cancer chemotherapy-associated intestinal toxemia botulism. Our case provides further evidence that the immunocompromised status due to anti-cancer treatments increases the risk for the development of botulism at all ages in childhood.

Keywords: acute leukemia, antibiotics, chemotherapy, intestinal toxemia botulism

*¹ Kyushu University

*² National Institute of Infectious Diseases

Kawase J^{*1}, Asakura H, Kurosaki M^{*1}, Oshiro H^{*1}, Etoh Y^{*2}, Ikeda T^{*3}, Watahiki M^{*4}, Kameyama M^{*5}, Hayashi F^{*1}, Kawakami Y^{*1}, Murakami Y^{*1}, Tsunomori Y^{*1}: Rapid and accurate diagnosis based on real-time PCR cycle threshold value for the identification of *Campylobacter jejuni*, *astA* gene-positive *Escherichia coli*, and *eae* gene-positive *E. coli*.

Jpn J Infect Dis. 2018;71:79-84.

We previously developed a multiplex real-time PCR assay (RFBS24 ver.5) for simultaneous detection of 24 foodborne bacterial targets. Here we analyzed 246 human clinical samples from 49 gastroenteritis outbreaks using the RFBS24 ver.5 and evaluated the correlation between the CT value of RFBS24 ver.5 and the culture results. The RFBS24 ver.5 was more

sensitive than culture methods for *Campylobacter jejuni* and *Escherichia coli* harboring *astA* or *eae*, with positive predictive values of 45.5-87.0% and a kappa coefficient of 0.60-0.92, respectively. All RFBS24 ver.5-positive samples were culture-positive under the lower confidence interval limit of 95% or 99% for the CT of the culture-negative samples.

Keywords: *Campylobacter*, diarrheagenic *E. coli*, gastroenteritis outbreak

*¹ Shimane Prefectural Institute of Public Health

*² Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

*³ Hokkaido Institute of Public Health

*⁴ Toyama Institute of Health

*⁵ Yamaguchi Prefectural Institute of Public Health and Environment.

Asakura H, Yamamoto S, Momose Y, Kato H^{*}, Iwaki M^{*}, Shibayama K^{*}: Genome sequence of *Clostridium botulinum* strain Adk2012 associated with a foodborne botulinum case in Tottori Japan in 2012.

Genome Announc. 2017;5:e00872-17.

We report here a draft genome sequence of *Clostridium botulinum* Adk2012 responsible for a foodborne botulism case that occurred in Tottori, Japan, in 2012. Its genome size was 2,904,173 bp, with 46 rRNAs and 54 tRNAs, at a coverage of 14.5x.

Keywords: *Clostridium botulinum*, genome, foodborne infection

* National Institute of Infectious Diseases

Asakura H, Takahashi N^{*}, Yamamoto S, Maruyama H^{*}: Draft Genome sequence of *Campylobacter jejuni* CAM970 and *C. coli* CAM962 associated with a large outbreak in Fukuoka Japan 2016.

Genome Announc. 2017;5:e00508-17.

Here we report draft genome sequences of *Campylobacter jejuni* CAM970 and *C. coli* CAM962 associated with a large foodborne outbreak by undercooked chicken sushi in Fukuoka Japan on May 2016. Their genome sizes ranged at 1,690,901 or 1,704,736 bp, with 22-23 rRNA and 9 tRNA on coverage of 411-419x.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, genome, foodborne

infection

* Fukuoka City Institute of Health and Environment

佐々木貴正, 関口秀人*, 永井英貴*: 牛および豚の消化器におけるカンピロバクター分布.

獣医畜産新報 2017(6);70:445-450.

牛および豚の消化器におけるカンピロバクターの分布状況を調査した. 牛では, 盲腸内容物 (91%), 直腸内容物 (81%), 十二指腸内容物 (67%) および胆汁 (43%) のカンピロバクター分離率が高かった. 肝臓内部と胆汁のカンピロバクター分離には関連性が見られた (フィッシャーの正確確率: $P < 0.01$). 肝臓内部と胆汁からカンピロバクターが分離された5頭について, 両部位から分離された *C. jejuni* は同一であった. 豚でも, 盲腸内容物 (100%) および直腸内容物 (96%) のカンピロバクター分離率が高かった. 胆汁および十二指腸内容物からカンピロバクターは分離されなかったが, 1頭 (4%) の肝臓内部から *C. lariena* が分離された. 以上の結果から, 十分に加熱されていない牛及び豚の肝臓の摂食は, カンピロバクター食中毒のリスクを増加させることが示唆された.

Keywords: カンピロバクター, 牛, 豚, 消化器, 肝臓

* 農林水産省動物医薬品検査所

佐々木貴正, 関口秀人*, 小佐々隆志*, 永井英貴*: 牛の移動に伴うフルオロキノロン耐性カンピロバクターの伝播の可能性.

獣医畜産新報 2017(8);70:601-604.

肉用牛農場におけるフルオロキノロン (FQ) 耐性カンピロバクターのリスク管理の基礎資料とするため, 5年以上抗菌剤使用歴がない1肉用牛農場の協力の下, FQ不使用農場におけるFQ耐性カンピロバクターの持続的存在及び牛の移動に伴うFQ耐性カンピロバクターの伝播の可能性について調査した. 2回の農場検査で合計32棟の牛から分離された *Campylobacter jejuni* の17株のうち9株 (53%), *C. coli* の11株のうち7株 (70%) がFQ耐性であった. さらに, 農場検査から1~3か月後に農林水産省動物医薬品検査所へ移動して計13に行った搬入時検査において, 分離された *C. jejuni* の9株のうち3株 (33%), *C. coli* の2株すべてがFQ耐性であった. 以上から, FQ不使用肉用牛農場においてFQ耐性カンピロバクターが持続的に存在する可能性および牛の移動に伴うFQ耐性カンピロバクター伝播の可能性が示唆された.

Keywords: カンピロバクター, 牛, 豚, フルオロキノ

ロン耐性

* 農林水産省動物医薬品検査所

Sasaki Y, Haruna M*, Uema M, Noda M, Yamada Y*: Prevalence and phylogenetic analysis of hepatitis E virus in pigs in Japan.

Jpn J Infect Dis. 2018;71:75-78.

The number of reported cases of human hepatitis E virus (HEV) infection has increased since 2012. It is possible that the prevalence of HEV in pigs at slaughter age (approximately six months old) has increased in the last decade. Therefore, we investigated the current prevalence of HEV in pigs in Japan. Although HEV RNA was detected in rectal content samples from pigs aged from one to five months, no HEV RNA was detected in any samples from six-month-old pigs. The highest viral shedding rate (33%) was found in three-month-old pigs. This study shows that there has been no change in the prevalence of HEV in pigs at slaughter age, the prevalence of HEV by age group on pig farms, or the phylogenetic classification of HEV isolates in the last decade.

Keywords: hepatitis E virus, pig, Japan

* Food Safety and Consumer Affairs Bureau, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

Nakayama T, Nguyen CH*¹, Phong QL*², Kawahara R*³, Kumeda Y*⁴, Sumimura Y*⁵, Yamamoto Y*⁵: Consumption of edible ice contaminated with *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, and *Stenotrophomonas* is a risk factor for fecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Vietnam.

J Water Health. 2017;15:813-822.

The aim of this study was to evaluate the frequency with which edible ice served in restaurants is contaminated with antibiotic-resistant bacteria. Ice from restaurants in Vietnam and Japan was screened for bacteria capable of growing on agar containing cefotaxime. 40%, 39%, and 12% were identified as *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Stenotrophomonas maltophilia*, respectively. Meanwhile, of the six such strains isolated in Japan, five were identified as *Acinetobacter* spp. and one as

Pseudomonas spp. More than 10% of the *Acinetobacter* isolates exhibited cefotaxime, ceftazidime, and sulfa/trimethoprim resistance, while 21% of *Pseudomonas* and 14% of *S. maltophilia* isolates exhibited meropenem and sulfa/trimethoprim resistance, respectively.

Keywords: *Acinetobacter*, edible ice, ESBL-producing bacteria, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*

*¹ Can Tho University

*² Nha Trang Pasteur Institute

*³ Osaka Institute of Public Health

*⁴ Osaka Prefecture University

*⁵ Osaka University

Nakayama T, Kawahara R^{*1}, Kumeda Y^{*2}, Yamamoto Y^{*3}: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* contributes to the survival of cefotaxime-susceptible *E. coli* under high concentrations of cefotaxime by acquisition of increased AmpC expression.

FEMS Microbiol Lett. 2018;365:fny009

We investigated the effect of oral administration of ESBL-producing *E. coli* (TB19) and cefotaxime (CTX) on luminescence-emitting CTX-sensitive *E. coli* (X14). Mice were given water containing TB19 and X14. The mice were administered CTX and luminescent bacteria were monitored, following which luminescent bacteria were isolated from mouse feces. Luminescence continued to be detected in mice administered TB19 24 h after CTX ingestion. Fecal analysis revealed two types of luminescent colonies, cefoxitin-resistant *E. coli* (X14-R) and *Pseudomonas aeruginosa*. PFGE confirmed that X14-R was a clonal strain of X14. Overall, ESBL-E and cefotaxime promoted the expansion of cefoxitin-resistant *E. coli*.

Keywords: AmpC beta-lactamase-producing *Escherichia coli*, extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*, luminescent *Escherichia coli*, cefotaxime

*¹ Osaka Institute of Public Health

*² Osaka Prefecture University

*³ Osaka University

Nakayama T, Kumeda Y^{*1}, Kawahara R^{*2}, Yamaguchi T^{*2}, Yamamoto Y^{*3}: Carriage of colistin-resistant, extended-spectrum beta-lactamase-

producing *Escherichia coli* harboring the *mcr-1* resistance gene after short-term international travel to Vietnam.

Infect Drug Resist. 2018;11:391-395.

The aim of this study was to determine whether a traveler on a short-term international trip to a developing country could bring *mcr-1* back to their home country. Genotyping of ESBL-producing isolates showed that *bla*_{CTX-M-1}/*bla*_{TEM} (27.7%) and *bla*_{CTX-M-9} (45.9%) were the most prevalent genotypes, while the most frequently detected phylogenetic group was D (41.9%) followed by B2 (23.0%). In a significant number of travel events, travelers brought ESBL-producing *E. coli* back to Japan and three events by three travelers carried *mcr-1*. ESBL-producing *E. coli* isolates harboring *mcr-1* were identified as those carrying both *bla*_{CTX-M-14} or *bla*_{CTX-M-55} and *mcr-1*. We have shown that even a short-term trip to some countries may result in ESBL-producing *mcr-1*-positive *E. coli* carriage by international travelers.

Keywords: traveler, ESBL-producing *E. coli*, *mcr-1*, Vietnam, Japan

*¹ Osaka Prefecture University

*² Osaka Institute of Public Health

*³ Osaka University

池原強^{*1}, 木下翼^{*1}, 黒川純花^{*1}, 中島志穂子^{*2}, 前川公彦^{*3}, 大城直雅, 安元健^{*4}: タンパク質脱リン酸化酵素 2 A (PP2A) を利用した下痢性貝毒簡易検査法の評価.

日本水産学会誌 2017;83:367-372.

バキュロウイルス-昆虫細胞発現系を利用して生産した高純度で酵素活性が安定したタンパク質脱リン酸化酵素 2 A (PP2A) を使用した下痢性貝毒簡易検査法 (PP2A阻害法) について、脂質含量の異なるホタテガイ可食部を試料として評価を行った。検出限界、定量限界は、それぞれ0.0262 mg/kg, 0.0470 mg/kgであった。試料の脂質含量の違いは定量結果に影響を与えないことも示された。PP2A阻害法は高感度・再現性に優れた迅速・簡便な検査法であり、スクリーニング法として有効であると考えられる。

Keywords: OAs, PP2A阻害法, 下痢性貝毒, スクリーニング法

*¹ (国研) 水産研究・教育機構水産大学校

*² 福岡大学スポーツ科学部

*³ サロマ湖養殖漁業協同組合

*⁴ (一財) 日本食品分析センター

Ikehara T^{*1}, Kuniyoshi K, Oshiro N, Yasumoto T^{*2}: Biooxidation of ciguatoxins leads to species-specific toxin profiles.

Toxins. 2017;9:205.

Ciguatoxins (CTXs) contaminate fish worldwide and cause the foodborne illness ciguatera. In the Pacific, these toxins are produced by the dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*, which accumulates in fish through the food chain and undergoes oxidative modification, giving rise to numerous analogs. In this study, we examined the oxidation of CTXs in vitro with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) analysis using reference toxins, and found that CTX4A, CTX4B, and CTX3C, which are produced by the alga, are oxidized to the analogs found in fish, namely CTX1B, 52-epi-54-deoxyCTX1B, 54-deoxyCTX1B, 2-hydroxyCTX3C, and 2,3-dihydroxyCTX3C. This oxidation was catalyzed by human CYP3A4, fish liver S9 fractions, and microsomal fractions prepared from representative ciguateric fishes (*Lutjanus bohar*, *L. monostigmus*, and *Oplegnathus punctatus*). In addition, fish liver S9 fractions prepared from non-ciguateric fishes (*L. gibbus* and *L. fulviflamma*) in Okinawa also converted CTX4A and CTX4B to CTX1B, 54-deoxyCTX1B, and 52-epi-54-deoxyCTX1B in vitro. This is the first study to demonstrate the enzymatic oxidation of these toxins, and provides insight into the mechanism underlying the development of species-specific toxin profiles and the fate of these toxins in humans and fish.

Keywords: ciguatera, ciguatoxin, in vitro oxidation, fish liver S9, Cyp3A4

*¹ National Fisheries University

*² Japan Food Research Laboratories

Ogihara H^{*1}, Suzuki H^{*2}, Michishita M^{*3}, Hatakeyama H^{*3}, Okada Y: Effects of high hydrostatic pressure processing on the number of bacteria and texture of beef liver.

J Food Qual 2017;ID7835714

Providing beef liver for raw consumption was banned in Japan on July 1, 2012. To lift the ban, the establishment of effective countermeasures for safe

raw consumption is necessary. In this study, we examined the effects of high hydrostatic pressure processing on raw beef liver. Beef liver samples subjected to 300 MPa of pressure or higher for 10 min at 25°C became firmer and showed a paler color and were considered unsuitable for raw consumption. More than 3.0 log reductions of bacteria were seen after treatments at 400 and 500 MPa, but the treatment with lower pressure did not show enough microcidal effects for safe consumption. Histological and ultrastructural analysis revealed that high hydrostatic pressure processing increased mitochondrial swelling and reduce rough endoplasmic reticula in hepatocytes, and such changes might be related to the observed changes of texture in the treated raw beef liver.

Keywords: high hydrostatic pressure, bacteria

*¹ Nihon University

*² Ibaraki University

*³ Nippon Veterinary and Life Science University

Teramura H^{*1}, Fukuda N^{*2}, Okada Y, Ogihara H^{*2}: Comparison of chromogenic selective media for the detection of *Cronobacter* spp. (*Enterobacter sakazakii*).

Biocontrol Sci. 2018;23:27-33.

The four types of chromogenic selective media that are commercially available in Japan were compared for establishing a Japanese standard method for detecting *Cronobacter* spp. based on ISO/TS 22964:2006. When assessed using 9 standard *Cronobacter* spp. strains and 29 non-*Cronobacter* strains, *Enterobacter sakazakii* isolation agar, ChromocultTM *Enterobacter sakazakii* agar, CHROMagarTM *E. sakazakii*, and XM-sakazakii agar demonstrated excellent inclusivity and exclusivity. Using the ISO/TS 22964:2006 method, the recovered numbers of 38 *Cronobacter* spp. strains, including 29 *C. sakazakii* isolates obtained from each medium, were equivalent indicating that there was no significant difference ($p > 0.05$) among the four types of chromogenic selective media. Thus, we demonstrated that these four chromogenic selective media are suitable alternatives for using in the standard ISO/TS 22964:2006 method in Japan for detecting *Cronobacter* spp.

Keywords: *Cronobacter* spp, *Enterobacter sakazakii*, chromogenic medium, detection, ISO/TS 22964:2006

^{*1} JNC corporation

^{*2} Nihon University

Imamura S^{*1}, Kanezashi H^{*1}, Goshima T^{*1}, Haruna M^{*1}, Okada T^{*2}, Inagaki N^{*3}, Uema M, Noda M, Akimoto K^{*1}: Next-Generation Sequencing Analysis of the Diversity of Human Noroviruses in Japanese Oysters.

Foodborne Pathog Dis. 2017;14(8):465-471.

To obtain detailed information on the diversity of infectious norovirus in oysters (*Crossostrea gigas*), oysters obtained from fish producers at six different sites (sites A, B, C, D, E, and F) in Japan were analyzed once a month during the period spanning October 2015–February 2016. To avoid false-positive polymerase chain reaction (PCR) results derived from noninfectious virus particles, samples were pretreated with RNase before reverse transcription-PCR (RT-PCR). RT-PCR products were subjected to next-generation sequencing to identify norovirus genotypes in oysters. As a result, all GI genotypes were detected in the investigational period. The detection rate and proportion of norovirus GI genotypes differed depending on the sampling site and month. GII.3, GII.4, GII.13, GII.16, and GII.17 were detected in this study. Both the detection rate and proportion of norovirus GII genotypes differed depending on the sampling site and month. In total, the detection rate and proportion of GII.3 were highest from October to December among all detected genotypes. In January, the detection rates of GII.4 and GII.17 reached the same level as that of GII.3. The proportion of GII.17 was relatively lower from October to December, whereas it was the highest in January. To our knowledge, this is the first investigation on noroviruses in oysters in Japan, based on a method that can distinguish their infectivity.

Keywords: Japanese oyster, enzymatic pretreatment, infectious noroviruses, next-generation sequencing

^{*1} Ministry of Agriculture Forestry and Fisheries

^{*2} Hokkaido System Science Ltd. Co.

^{*3} Food Analysis Technology Center SUNATEC

Imamura S^{*1}, Kanezashi H^{*1}, Goshima T^{*1}, Suto A^{*2}, Ueki Y^{*3}, Sugawara N^{*3}, Ito H^{*4}, Zou B^{*5}, Uema M, Noda M, Akimoto K^{*1}: Effect of High-Pressure

Processing on Human Noroviruses in Laboratory-Contaminated Oysters by Bio-Accumulation.

Foodborne Pathog Dis. 2017;14(9):518-523.

The contamination of oysters with human noroviruses poses a human health risk, since oysters are often consumed raw. In this study, human norovirus genogroup II was allowed to bio-accumulate in oysters, and then the effect of high-pressure processing (HPP) on human noroviruses in oysters was determined through a polymerase chain reaction (PCR)-based method with enzymatic pretreatment to distinguish infectious noroviruses. As a result, oysters could be artificially contaminated to a detectable level of norovirus genome by the reverse transcription-PCR. Concentrations of norovirus genome in laboratory-contaminated oysters were log normally distributed, as determined by the real-time PCR, suggesting that artificial contamination by bio-accumulation was successful. In two independent HPP trials, a 1.87 log₁₀ and 1.99 log₁₀ reduction of norovirus GII.17 genome concentration was observed after HPP at 400MPa for 5min at 25° C. These data suggest that HPP is a promising process of inactivation of infectious human noroviruses in oysters. To our knowledge, this is the first report to investigate the effect of HPP on laboratory-contaminated noroviruses in oysters.

Keywords: Japanese oyster, enzymatic pretreatment, high-pressure processing, norovirus

^{*1} Ministry of Agriculture Forestry and Fisheries

^{*2} Miyagi Prefectural Government

^{*3} Miyagi Prefectural Institute of Public Health and Environment

^{*4} Miyagi Prefecture Fisheries Technology Institute

^{*5} Incorporated Foundation Tokyo Kenbikyo-in

Kanayasu-Toyoda T, Ishii-Watabe, Kikuchi Y, Kitagawa H, Suzuki H, Tamura H^{*1}, Tada M, Suzuki T^{*1}, Mizuguchi H^{*2}, Yamaguchi T: Occludin as a functional marker of vascular endothelial cells on tube-forming activity.

J Cell Physiol. 2018;233:1700-11

Cell therapy using endothelial progenitor cells (EPCs) is a promising strategy for the treatment of ischemic diseases. Two types of EPCs have been identified: early EPCs and late EPCs. Late EPCs are able to form tube structure by themselves, and have a

high proliferative ability. The functional marker(s) of late EPCs, which relate to their therapeutic potential, have not been fully elucidated. Here we compared the gene expression profiles of several human cord blood derived late EPC lines which exhibit different tube formation activity, and we observed that the expression of occludin (OCLN) in these lines correlated with the tube formation ability, suggesting that OCLN is a candidate functional marker of late EPCs. When OCLN was knocked down by transfecting siRNA, the tube formation on Matrigel, the S phase+G₂/M phase in the cell cycle, and the spheroid - based sprouting of late EPCs were markedly reduced, suggesting the critical role of OCLN in tube formation, sprouting, and proliferation. These results indicated that OCLN plays a novel role in neovascularization and angiogenesis.

Keywords: late endothelial progenitor cell, occludin, therapeutic angiogenesis

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

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

Wang L^{*1,2}, Zhang S^{*2}, Zheng D^{*2}, Fujihara S^{*3}, Wakabayashi A^{*4}, Okahata K^{*4}, Suzuki M^{*4}, Saeki A^{*5}, Nakamura H^{*6}, Hara-Kudo Y^{*7}, Kage-Nakadai E^{*2,8}, Nishikawa Y^{*2}: Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* in foods and fecal specimens obtained from cattle, pigs, chickens, asymptomatic carriers and patients in Osaka and Hyogo, Japan.

Japanese Journal of Infectious Diseases. 2017;70:464-469

The source and routes of diarrheagenic *Escherichia coli* (DEC) remain poorly understood. To investigate the involvement of domestic animals in the dissemination of DEC, the prevalence of DEC in foods and fecal specimens from cattle, pigs, chickens, healthy carriers, and patients in Osaka and Hyogo, Japan was investigated using a multiplex real-time polymerase chain reaction assay. The most abundant virulence genes were *astA* and *iae*, which had a prevalence 46.8% and 27.4%, respectively. Additionally, *stx1* (26.6%) and *stx2* (45.9%) were prevalent in cattle feces, while *est* (8.5%) and *elt* (7.6%) were prevalent in pig feces. *afaB* was the second-most prevalent gene in patients and healthy carriers, and it had detection

rates of 5.1% and 8.1%, respectively. In contrast, *afaB* was not detected in animal feces or foods, except for three porcine fecal samples. The *aggR* gene was more prevalent in humans than in foods or animal feces. Both Shiga toxin-producing *E. coli* and atypical enteropathogenic *E. coli* carried by cattle may be sources for diarrheal diseases in humans. Pigs may be a source for human enterotoxigenic *E. coli* infections, whereas humans are expected to be the reservoir for diffusely adhering *E. coli*, enteroaggregative *E. coli*, and enteroinvasive *E. coli*.

Keywords: diarrheagenic *Escherichia coli*, prevalence, real-time polymerase chain reaction

^{*1} Dalian University of Technology, School of Life Science and Biotechnology

^{*2} Graduate School of Human Life Science, Osaka City University

^{*3} National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center

^{*4} Hyogo Prefecture Tajima Meat Hygiene Inspection Office

^{*5} Osaka Municipal Meat Inspection Center

^{*6} Osaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences

^{*7} National Institute of Health Sciences

^{*8} Osaka City University

Wang L^{*1,2}, Hara-Kudo Y^{*3}, Kage-Nakadai E^{*2}, Nakamura H^{*4}, Nishikawa Y^{*2}: Prevalence, antimicrobial resistance and multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis profiles of diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from different retail foods.

Int J Food Microbiol. 2017;249:44-52

Diarrheagenic *E. coli* (DEC) isolates were recovered from local retail markets and the Osaka Municipal Central Wholesale Market in Japan. Retail food samples were collected for analysis in Osaka Japan from 2005 to 2008 and consisted of 32 beef, 28 pork, 20 poultry, 136 fish, 66 fruits and vegetables and 51 ready-to-eat (RTE) food samples. A total of 82 DEC strains were recovered from 64 (19%) food samples with the highest prevalence in poultry (100%, 20/20), followed by pork (54%, 15/28), beef (28%, 9/32), fruits and vegetables (12%, 8/66), fish (6.6%, 9/136) and RTE foods (5.9%, 3/51). Most of the strains belonged to *E.*

coli possessing the enteroaggregative *E. coli* (EAEC) heat-stable enterotoxin 1 (EAST1) gene (EAST1EC; n=62, P b 0.0001) and enteropathogenic *E. coli* (EPEC; n=16, P b 0.01), whereas only 1 strain belonged to Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC), 1 to EAEC and 2 to enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) strains. Of the 82DEC isolates, 22O and 13H serogroups were detected, including some specific serogroups (O91, O103, O115, O119, O126, and O157) which have been associated with human diarrheal infections. Phylogenetic group A and B1 were predominant among the DEC isolates. Antimicrobial resistance to tetracycline was most common (49%), followed by nalidixic acid (28%), ampicillin (24%), sulfamethoxazole/trimethoprim (20%), and cephalothin (18%). Multiple-locus variable-number tandemrepeat analysis (MLVA) was used in this study for genotyping of DEC. The 82 isolates collected for this study showed 77 distinct MLVA profiles located among 3 branches. In conclusion, retail food samples in Japan were contaminated with DEC; EAST1EC, a putative DEC, were detected at high rates in poultry, pork and beef. Isolates resistant to N3 antimicrobials were found only in raw meat and fish. Food animals may act as the reservoir for multi-resistant bacteria. Due to the finding that nearly 1/3 of EAST1EC strains were resistant to N3 antimicrobials, additional surveillance for EAST1EC should be initiated.

Keywords: diarrheagenic *Escherichia coli*, prevalence, food

*1 Dalian University of Technology, School of Life Science and Biotechnology

*2 Osaka City University, Graduate School of Human Life Science

*3 Osaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences

*4 National Institute of Health Sciences

森哲也^{*1}, 吉田信一郎^{*2}, 加藤一郎^{*3}, 林伸之^{*4}, 戸上敬子^{*5}, 齋藤明美^{*2}, 関野奈々美^{*1}, 伊藤武^{*1}, 寺嶋淳, 工藤由起子: 固形化成分を含有する粉末清涼飲料等の食品における細菌数測定法の改善法の検討.

日本食品微生物学会雑誌 2017;34(4):202-206

食品の物理的または化学的性質の影響で細菌学的試験の実施が困難になる食品の例として, 固形化成分を含有する粉末清涼飲料を取り上げ, 細菌数測定法の改善につ

いて検討した. 告示法の細菌数測定法に従い検体の10倍乳剤を調製した場合, 調製直後にゲル化し, 混釈培養への供試が困難であるため, 乳剤のゲル化を弱める目的で検体の100倍乳剤を調製し, 乳剤調製から混釈培養まで5分以内で試験する方法を検討した. その結果, 良好な回収率が得られ, 告示法と同等の検出感度での細菌数の検査が実施できた. また, 200倍乳剤を使用することも試験に適すと考えられた. 本研究で示された優れた方法は, 同様の性質を示す他の食品の細菌数測定にも応用が可能であると考えられる.

Keywords: 粉末清涼飲料, 固形化成分, 細菌数測定法

*1 (一財) 東京顕微鏡院

*2 (一財) 日本食品分析センター

*3 (株) 伊藤園

*4 キリン (株)

*5 サントリー-MONOZUKURIエキスパート (株)

Oshikata C^{*1,2}, Watanabe M, Saito A^{*3}, Ishida M^{*4}, Kobayashi S^{*4}, Konuma R^{*5}, Kamata Y^{*6}, Terajima J, Cho J^{*7}, Yanai M^{*4}, Tsurikisawa N^{*1,2}: Allergic bronchopulmonary mycosis caused by *Eurotium herbariorum* suffered after the Great East Japan Earthquake.

Prehosp Disaster Med. 2017;32(6):688-690

Case Presentation A 66-year-old, Japanese male, ex-smoker had been diagnosed with bronchial asthma when he was five years old; he achieved remission at the age of 13 years. He was displaced from his home during the Great East Japan Earthquake on March 11, 2011 and moved to temporary housing in Miyagi Prefecture in June 2011. Mycofloral surveillance detected high counts of *Eurotium* in the air of his bedroom, kitchen, and living room, with a maximal fungal count of 163,200 colony-forming units per cubic meter (CFU/m³). Morphologic identification confirmed the isolates as *E. herbariorum*. The patient had positive reactions to *E. herbariorum* in skin prick testing and the presence of antigen-specific precipitating antibodies to *E. herbariorum*. Computed tomography of the chest in August 2013 revealed central bronchiectasis and bronchial wall thickening. The patient experienced late reactions after provocation testing with *E. herbariorum*. This report presents the rare case of a patient who developed allergic bronchopulmonary mycosis (ABPM) due to exposure to *E. herbariorum* during temporary housing

after the Great East Japan Earthquake.

Keywords: Allergic bronchopulmonary mycosis, Great East Japan Earthquake, *Eurotium herbarium*

*¹ National Hospital Organization Saitama National Hospital, Department of Respiriology

*² National Hospital Organization Sagamihara National Hospital, Department of Allergy and Respiriology

*³ National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology

*⁴ Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

*⁵ Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

*⁶ Faculty of Agriculture, Iwate University

*⁷ Ishinomaki City Hospital, Kaisei Temporary Clinic

Furukawa I^{*1}, Ishihara T^{*1}, Teranishi H^{*2}, Saito S^{*3}, Yatsuyanagi J^{*4}, Wada E^{*4}, Kumagai Y^{*4}, Takahashi S^{*4}, Konno T^{*4}, Kashio H^{*4}, Kobayashi A^{*5}, Kato N^{*5}, Hayashi KI^{*6}, Fukushima K^{*6}, Ishikawa K^{*6}, Horikawa K^{*7}, Oishi A^{*7}, Izumiya H^{*8}, Ohnishi T, Konishi Y^{*9}, Kuroki T^{*1}: Prevalence and Characteristics of *Salmonella* and *Campylobacter* in Retail Poultry Meat in Japan.

Jpn. J. Infect. Dis. 2017;70:239-47

This study was performed to determine the prevalence, antimicrobial susceptibility, and genetic relatedness of *Salmonella* enterica subsp. enterica and *Campylobacter* spp. in poultry meat, and to analyze the association of genetic types of these bacteria with their geographical distribution and antimicrobial resistance profiles. *Salmonella* and *Campylobacter* isolates have been detected, respectively, in 54 and 71 samples out of 100 samples tested. Nine *Salmonella* serotypes were found, including *S. enterica* subsp. enterica serovar Infantis (33%), Schwarzengrund (12%), Manhattan (9%), and others. *Campylobacter jejuni* and *C. coli* were detected in 64 (64%) and 14 (14%) samples, respectively. *S. enterica* subsp. enterica isolates were very frequently resistant to tetracycline (78.3%) and streptomycin (68.3%). Many *C. jejuni* and *C. coli* isolates were resistant to sulfamethoxazole/trimethoprim (90.5%), nalidixic acid (47.3%), ampicillin (45.9%), and ciprofloxacin (40.5%). Cluster analysis

was performed for the *Salmonella* isolates using pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) data. For *Campylobacter* isolates, the cluster analysis was based on both PFGE and comparative genomic fingerprinting. The molecular typing results were compared with the information about antimicrobial resistance and geographical locations in which the poultry meat was produced. This analysis revealed that *C. jejuni* strains with a particular genotype and antimicrobial resistance profile are spreading in specific areas of Japan.

Keywords: *Campylobacter*, *Salmonella*, PFGE

*¹ Department of Microbiology, Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*² Department of Regional Hygiene Inspection, Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*³ Division of Planning and Administration Office, Akita Research Center for Public Health and Environment

*⁴ Division of Hygiene, Akita Research Center for Public Health and Environment

*⁵ Saitama City Institute of Health Science and Research

*⁶ Microbiology group, Shiga Prefectural Institute of Public Health

*⁷ Department of Health Science, Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

*⁸ Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases

*⁹ The Graduate School of Life and Environmental Sciences, Azabu University

Ohnishi T, Fujiwara M*, Tomaru A, Yoshinari T, Sugita-Konishi Y*: Cryopreservation of *Kudoa septempunctata* sporoplasm using commercial freezing media.

Parasitol. Res. 2017;116:425-7

Cryopreservation methods for *Kudoa septempunctata* have not been established. This prevents an effective study of *K. septempunctata*, which cannot be artificially cultivated in the laboratory. In this study, we attempted to establish a cryopreservation method for *K. septempunctata* sporoplasm using Cellbanker® 1, a commercial preservation medium for mammalian cells. Spores were purified from the meat of *Paralichthys olivaceus* (olive flounder). These purified spores were suspended in Cellbanker® 1 and were stored at -80°C

for up to 16 months. Although the spores stored at -80°C for 16 months were damaged, the sporoplasms maintained its amoeba-like indeterminate morphology, and their motility was well preserved. The viability of sporoplasms was variable among vials but was not below 70%. In addition, the sporoplasms stored at -80°C for 16 months could decrease the transepithelial electrical resistance of Caco-2 cells. These results indicate that this cryopreservation method using Cellbanker® 1 could preserve the viability and pathogenesis of *K. septempunctata* sporoplasm.

Keywords: *Kudoa*, Parasite, Sea-food

* The Graduate School of Life and Environmental Sciences, Azabu University

Irikura D^{*1}, Saito M^{*2}, Sugita-Konishi Y^{*3}, Ohnishi T, Sugiyama KI, Watanabe M, Yamazaki A^{*4}, Izumiyama S^{*5}, Sato H^{*4}, Kimura Y^{*4}, Doi R^{*6}, Kamata Y^{*4}: Characterization of *Sarcocystis fayeri*'s actin-depolymerizing factor as a toxin that causes diarrhea.

Genes Cells 2017;22:825-35

Raw horsemeat has the potential to induce food poisoning which often presents with diarrheal symptoms. A sample of horsemeat was found to be infected with *Sarcocystis fayeri*, and a 15-kDa protein isolated from the cysts of *S. fayeri* was found to clearly show its diarrhea-inducing activity. A nested polymerase chain reaction was used to clone the cDNA of the 15-kDa protein. The deduced amino acid sequence showed homology to actin-depolymerizing factor (ADF). A recombinant 15-kDa protein depolymerized prepolymerized actins in a test tube. The 15-kDa protein possessed conserved amino acid sequences of ADF of *Toxoplasma gondii* and *Eimeria tenella*. These characteristics indicate that the 15-kDa protein of *S. fayeri* belongs to the ADF/cofilin protein family. The recombinant 15-kDa protein evoked fluid accumulation in the looped ileum, resulting in diarrhea, but it did not kill the cultured fibroblast cells, macrophages or intestinal mucosal cells. In addition, the culture supernatant of the macrophages treated with the recombinant 15-kDa protein killed the fibroblast L929 cells. This fact indicates that ADF of *S. fayeri* induced cytotoxic substances, such as tumor necrosis factor- α , according to the published reports.

Although further experiments are needed now to elucidate the enterotoxic mechanism of *S. fayeri*'s ADF, our findings may offer new insight into research on parasites and parasite-instigated food poisoning.

Keywords: *Sarcocystis*, Toxin, diarrhea

*¹ HORIBA Ltd.

*² Kagawa Education Institution of Nutrition

*³ Azabu University

*⁴ Iwate University

*⁵ National Institute of Infectious Diseases

*⁶ Saitama Meat Inspection Center

Ohnishi T, Kubo A, Yoshinari T, Watanabe M: A *Kudoa septempunctata* antigen induces production of IgE in BALB/c mice.

Parasitol. Res. 2017;113:303-6

Kudoa septempunctata, a myxosporean parasite, is the causative agent of a foodborne illness associated with consumption of raw *Paralichthys olivaceus* (olive flounder). Because the lag phase of this illness is short (from 1 to 12 h), it is possible that an allergic response is relevant to this illness. To test whether a *K. septempunctata* antigen is the possible allergen, we injected a myxospore extract into BALB/c mice and measured IgE levels in serum. When the mice were injected with the myxospore extract, the total serum IgE concentration increased significantly after the second immunization as compared to the negative control. After the third immunization, total IgE concentration in the immunized mice reached 26.5 ng/ml and was almost equivalent to that of egg albumin-injected mice. Western blot analysis revealed that IgE antibodies-in serum samples that were collected from myxospore extract-injected mice-bound to at least two *Kudoa* proteins with molecular weight between 28 and 36 kDa. These results suggested that a *K. septempunctata* antigen is the allergen. Further studies are needed to clarify the contribution of allergy to the foodborne illness caused by *K. septempunctata*.

Keywords: *Kudoa*, Allergen, Foodborne illness

Department of Food and Life Sciences, Azabu University

大西貴弘, 小原徹也*, 新井沙倉, 吉成知也, 小西良子*: カンパチの生食に伴う有症苦情事例残品中の

*Unicapsula seriola*寄生量の定量的解析の検討.

食品衛生学雑誌 2018;59:24-9

カンパチの生食に伴う有症苦情29事例の喫食残品中に含まれる*Unicapsula seriola*の定量を行った. 定量リアルタイムPCR (qRT-PCR) を用いて検体中の*U. seriola* 18S rDNAを検出したところ, 26検体で陽性となった. *U. seriola* DNAが検出された事例の潜伏時間は1~12時間付近に集中(77%)していた. 事例の発生に明瞭な季節性は認められなかった. 患者の主な症状は下痢, 嘔吐であった. *U. seriola* DNAが検出された事例残品中の孢子数を測定したところ1グラム当たり 1.9×10^5 個から 1.7×10^7 個だった. しかし, 市場で購入したカンパチから定量限界値以上の孢子は検出されなかったことから, 事例の発生に*U. seriola*が関与している可能性が示唆された. 孢子数とDNAコピー数の相関性は低かったが, 孢子を計数できた事例のDNAコピー数は1グラム当たり 10^7 コピー以上だった. 喫食量が判明している11事例について摂取孢子数を推定したところ, 最小で 3.8×10^6 個であった.

Keywords: *Kudoa*, *Unicapsula*, カンパチ

* Department of Food and Life Sciences, Azabu University

Yoshinari T, Sugita-Konishi Y*, Ohnishi T, Terajima J: Inhibitory activities of blasticidin S derivatives on aflatoxin production by *Aspergillus flavus*.

Toxins (Basel). 2017;9:176

Blasticidin S (BcS) is a protein synthesis inhibitor which shows strong growth inhibitory activity against a number of microorganisms. However, BcS inhibited aflatoxin production by *Aspergillus flavus* without affecting its growth. In order to obtain information about the structure-activity relationship of BcS as an aflatoxin production inhibitor, BcS derivatives were prepared and their aflatoxin production inhibitory activities were evaluated. Among five derivatives, blasticidin S carboxymethyl ester, deaminohydroxyblasticidin S, and pyrimidinoblasticidin S showed inhibitory activity, while the others did not. The IC₅₀ value for aflatoxin production of the carboxymethyl ester derivative was one-fifth of that of BcS although their antimicrobial activities were almost the same.

Keywords: aflatoxin, blasticidin S, inhibitor

* Azabu University

Gratz SW^{*1}, Dinesh R^{*1}, Yoshinari T, Holtrop G^{*2}, Richardson AJ^{*1}, Duncan G^{*1}, MacDonald S^{*3}, Lloyd A^{*3}, Tarbin J^{*3}: Masked trichothecene and zearalenone mycotoxins withstand digestion and absorption in the upper GI tract but are efficiently hydrolyzed by human gut microbiota in vitro.

Mol Nutr Food Res. 2017;61:1600680

Masked mycotoxins were incubated with artificial digestive juices and absorption was assessed in differentiated Caco-2/TC7 cells. All masked mycotoxins were stable under upper GI tract conditions and no absorption was observed. Free trichothecenes were absorbed intact whereas free zearalenone compounds were absorbed and metabolized to undetected compounds by Caco-2/TC7 cells. Human gut microbiota efficiently hydrolyzed all masked mycotoxins. Trichothecenes were fully recovered as parent mycotoxins whereas 40-70% of zearalenone compounds were further metabolized to unknown metabolites. Our results demonstrate that masked trichothecenes will reach the colon intact to be released as parent mycotoxins by gut microbiota, hence contributing to mycotoxin exposure.

Keywords: masked mycotoxin, trichothecene, gut microbiota

^{*1} University of Aberdeen

^{*2} Biomathematics and Statistics Scotland

^{*3} Fera Science Ltd

Furukawa T*, Yoshinari T, Sakuda S*: Intracellular superoxide level controlled by manganese superoxide dismutases affects trichothecene production in *Fusarium graminearum*.

FEMS Microbiol Lett. 2017;364:213

The intracellular superoxide level is a clue to clarification of the regulatory mechanism for mycotoxin production in *Fusarium graminearum*. In this study, we focused on two manganese superoxide dismutases (SODs) of the fungus, FgSOD2 and FgSOD3, to investigate the relationship of the superoxide level to trichothecene production. Recombinant FgSOD2 and FgSOD3 showed SOD activity, and they were localized mainly in the mitochondria and cytoplasm, respectively. Significant increases in the cytosolic and mitochondrial superoxide levels were observed in Δ FgSod2 and Δ FgSod3, respectively. These results

suggested that the cellular superoxide level affects trichothecene production in *F. graminearum*.

Keywords: *Fusarium graminearum*, manganese superoxide dismutase, trichothecene

* Tokyo University

Tohya M^{*1}, Watanabe T^{*1}, Maruyama F^{*2}, Arai S, Ota A^{*2}, Athey TB^{*3}, Fittipaldi N^{*3,4}, Nakagawa I^{*2}, Sekizaki T^{*1}: Comparative genome analyses of *Streptococcus suis* isolates from endocarditis demonstrate persistence of dual phenotypic clones. *PLoS One* 2016;11:e0159558

Many bacterial species coexist in the same niche as heterogeneous clones with different phenotypes; however, understanding of infectious diseases by polyphenotypic bacteria is still limited. In the present study, encapsulation in isolates of the porcine pathogen *Streptococcus suis* from persistent endocarditis lesions was examined. Coexistence of both encapsulated and unencapsulated *S. suis* isolates was found in 26 out of 59 endocarditis samples. The isolates were serotype 2, and belonged to two different sequence types (STs), ST1 and ST28. The genomes of each of the 26 pairs of encapsulated and unencapsulated isolates from the 26 samples were sequenced. The data showed that each pair of isolates had one or more unique nonsynonymous mutations in the *cps* gene, and the encapsulated and unencapsulated isolates from the same samples were closest to each other. Pairwise comparisons of the sequences of *cps* genes in 7 pairs of encapsulated and unencapsulated isolates identified insertion/deletions (indels) ranging from one to 104 bp in different *cps* genes of unencapsulated isolates. Capsule expression was restored in a subset of unencapsulated isolates by complementation in trans with *cps* expression vectors. Examination of gene content common to isolates indicated that mutation frequency was higher in ST28 pairs than in ST1 pairs. Genes within mobile genetic elements were mutation hot spots among ST28 isolates. Taken all together, our results demonstrate the coexistence of dual phenotype (encapsulated and unencapsulated) bacterial clones and suggest that the dual phenotypes arose independently in each farm by means of spontaneous mutations in *cps* genes.

Keywords: *Streptococcus suis*, endocarditis, genome analyses

^{*1} Research Center for Food Safety, The University of Tokyo

^{*2} Department of Microbiology, Kyoto University

^{*3} Public Health Ontario

^{*4} Faculty of Medicine, University of Toronto

窪崎敦隆：細菌と真菌の同時検出を達成する群集構造解析条件とバリデーション標準品の検討。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48: 346-351

第十七改正日本薬局方の参考情報として微生物迅速試験法が記載され、この中には、ハイスループット・シーケンシングが欧米薬局方に先駆けて記載された。本参考情報の中には、試験法の理念が書かれている一方で、具体的な実験条件は示されていないことから、本研究において、細菌だけではなく、真菌も解析できる実用的で簡便な同時網羅検出法について検討した。本研究では、一定量の微生物が含まれるように作製されている日本薬局方標準菌株商品BioBallを研究試料として用いた。細菌の16S rRNA V3-V4領域と真菌のITS1領域を増幅できるプライマーを設計し、非標的な増幅が起きない組合せを選択することでシーケンスライブラリを調整した。作製されたシーケンスライブラリは次世代シーケンサーMiSeqを用いて両端300塩基を決定して解析に供した。その結果、BioBallに含まれる6菌種について属レベルでの検出に成功し、具体的な解析手順を提示することが出来た。本研究成果は、欧米の薬局方で導入が進められているModern MicrobiologicalMethodsの議論に良い影響を与えたと考えられた。

Keywords: 微生物迅速試験, ハイスループット・シーケンシング, 網羅検出法

Misawa T, Fujisato T, Kanda Y, Ohoka N, Shoda T, Yorioka M, Makishima M*, Sekino Y, Naito M, Demizu Y, Kurihara M: Design and synthesis of novel selective estrogen receptor degradation inducers based on the diphenylheptane skeleton. *MedChemComm*. 2017;8: 239-46

Estrogen receptor (ER) is a family of nuclear receptors (NRs) that regulates physiological effects such as reproduction and bone homeostasis. It has been reported that approximately 70% of human breast cancers are hormone-dependent and ER α -positive. Recently, novel anti-breast cancer drugs based on different mechanisms of action have been received significant attention. In this article, we have

designed and synthesized a selective ER degradation inducer based on the diphenylheptane skeleton. Western blotting analysis revealed that PBP-NC10 degraded the ER α through the ubiquitin-proteasome system. We also performed the computational docking analysis to predict the binding mode of PBP-NC10 to ER α .

Keywords: estrogen receptor, degradation inducer, diphenylheptane skeleton

* 日本大学医学部

Misawa T, Tanaka K, Demizu Y, Kurihara M: Efficient synthesis of a multi-substituted diphenylmethane skeleton as a steroid mimetic.

Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2017;27:2590-3

Steroids are important components of cell membranes and are involved in several physiological functions. A diphenylmethane (DPM) skeleton has recently been suggested to act as a mimetic of the steroid skeleton. However, difficulties are associated with efficiently introducing different substituents between two phenyl rings of the DPM skeleton, and, thus, further structural development based on the DPM skeleton has been limited. We herein developed an efficient synthetic method for introducing different substituents into two phenyl rings of the DPM skeleton. We also synthesized DPM-based estrogen receptor (ER) modulators using our synthetic method and evaluated their ER transcriptional activities.

Keywords: estrogen receptor, steroid, diphenylheptane skeleton

Okitsu K, Misawa T, Shoda T, Kurihara M, Demizu Y: Development of an ON/OFF switchable fluorescent probe targeting His tag fused proteins in living cells.

Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2017;27: 3417-22

The fluorescent labeling of target proteins is useful for analyzing their functions and localization in cells, and several fluorescent probes have been developed. However, the fusion of tags such as green fluorescent protein (GFP) to target proteins occasionally affects their functions and/or localization in living cells. Therefore, an imaging method that uses short peptide tags such as hexa-histidine (the His tag) has been attracting increasing attention. Few studies have investigated ON/OFF switchable fluorescent probes

for intracellular His-tagged proteins. We herein developed a novel ON/OFF switchable probe for imaging targeted intracellular proteins fused with a CH6 tag, which is composed of one cysteine residue and six histidine residues.

Keywords: on/off switchable probe, His tag, green fluorescent protein

Koba Y^{*1}, Ueda A^{*1}, Oba M^{*1}, Doi M^{*2}, Demizu Y, Kurihara M^{*3}, Tanaka M^{*1}: Helical L-Leu-based peptides having chiral five-membered carbocyclic ring amino acids with an ethylene acetal moiety.

ChemistrySelect. 2017;2:8108-14

l-Leu-based heteropeptides having (R)- or (S)-chiral five-membered carbocyclic ring amino acids (Ac5c3EG) with an ethylene acetal moiety were prepared. A conformational analysis using FT-IR absorption, ¹HNMR, and circular dichroism (CD) spectra revealed that l-Leu-based hexapeptides and nonapeptides having (R)- or (S)-Ac5c3EG formed right-handed (P) helical structures in solution. An X-ray crystallographic analysis of nonapeptides 5a and 5b showed similar right-handed (P) α -helical structures, without an intramolecular hydrogen bond of the peptide N-H · · · -O- (acetal) type.

Keywords: conformational analysis, helical structure, peptides

*¹ 長崎大学医歯薬学総合研究科

*² 大阪薬科大学薬学部

*³ 国際医療福祉大学薬学部

Furukawa K^{*1}, Oba M^{*1}, Toyama K^{*1}, Opiyo O G^{*1}, Demizu Y, Kurihara M^{*2}, Doi M^{*3}, Tanaka M^{*1}: Low-pH triggering changes in peptide secondary structures.

Organic and Biomolecular chemistry. 2017;15:6302-5

We developed a novel methodology using cyclic α , α -disubstituted α -amino acids (dAAs) with an acetal-side chain to control peptide secondary structures. The introduction of cyclic dAAs into peptides contributed to the stabilization of peptide secondary structures as a helix, while an acidic treatment of peptides resulted in a marked conformational change.

Keywords: low-pH, helical structure, conformation change

*¹ 長崎大学医歯薬学総合研究科

*² 国際医療福祉大学薬学部

*³ 大阪薬科大学薬学部

Sugiyama T^{*1}, Hasegawa G^{*1}, Niikura C^{*1}, Kuwata K^{*2}, Imamura Y, Demizu Y, Kurihara M^{*3}, Kittaka A^{*1}: PNA monomers fully compatible with standard Fmoc-based solid-phase synthesis of pseudocomplementary PNA.

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2017;27:3337-41

Here we report the synthesis of new PNA monomers for pseudocomplementary PNA (pcPNA) that are fully compatible with standard Fmoc chemistry. The thiocarbonyl group of the 2-thiouracil (sU) monomer was protected with the 4-methoxy-2-methylbenzyl group (MMPM), while the exocyclic amino groups of diaminopurine (D) were protected with Boc groups. The newly synthesized monomers were incorporated into a 10-mer PNA oligomer using standard Fmoc chemistry for solid-phase synthesis. Oligomerization proceeded smoothly and the HPLC and MALDI-TOF MS analyses indicated that there was no remaining MMPM on the sU nucleobase. The new PNA monomers reported here would facilitate a wide range of applications, such as antigene PNAs and DNA nanotechnologies.

Keywords: nucleic acid, strand invasion, antigene

*¹ 帝京大学薬学部

*² 名古屋大学

*³ 国際医療福祉大学

Misawa T, Imamura M, Ozawa Y, Haishima K, Kurihara M, Kikuchi Y, Demizu Y: Development of helix-stabilized antimicrobial peptides composed of lysine and hydrophobic *a, a*-disubstituted *a*-amino acid residues.

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2017;27:3950-53

Lysine-based amphipathic nonapeptides, including homochiral peptides [Ac-(l-Lys-l-Lys-Xaa)₃-NH₂ (Xaa = Gly, Ala, Aib, Ac5c, or Ac6c) and Ac-(d-Lys-d-Lys-Aib)₃-NH₂], a heterochiral peptide [Ac-(l-Lys-d-Lys-Aib)₃-NH₂], and a racemic mixture of diastereomeric peptides [Ac-(rac-Lys-rac-Lys-Aib)₃-NH₂] were designed and synthesized to investigate

the relationship between their preferred secondary structures and their antimicrobial activity. Peptide 5, [Ac-(l-Lys-l-Lys-Ac6c)₃-NH₂] formed a stable *a*-helical structure and exhibited strong activity against Gram-negative bacteria (*Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*).

Keywords: *a, a*-disubstituted *a*-amino acid, helical peptide, antimicrobial activity

Maruyama H^{*1}, Oikawa R^{*2}, Hayakawa M^{*2}, Takamori S^{*1}, Kimura Y^{*2}, Abe N^{*2}, Tsuji G, Matsuda A^{*1}, Shuto S^{*1}, Ito Y^{*3}, Abe H^{*2}: Chemical ligation of oligonucleotides using an electrophilic phosphorothioester.

Nucleic acid research. 2017;45:7042-8

We developed a new approach for chemical ligation of oligonucleotides using the electrophilic phosphorothioester (EPT) group. A nucleophilic phosphorothioate group on oligonucleotides was converted into the EPT group by treatment with Sanger's reagent (1-fluoro-2,4-dinitrobenzene). EPT oligonucleotides can be isolated, stored frozen, and used for the ligation reaction. The reaction of the EPT oligonucleotide and an amino-modified oligonucleotide took place without any extra reagents at pH 7.0–8.0 at room temperature, and resulted in a ligation product with a phosphoramidate bond with a 39–85% yield. This method has potential uses in biotechnology and chemical biology.

Keywords: nucleic acid, chemical ligation, electrophilic phosphorothioester

*¹ 北海道大学

*² 名古屋大学

*³ 理化学研究所

Ma X^{*1}, Zhou J^{*1}, Wang C^{*2}, Carter-cooper B^{*2}, Yang F^{*2}, Larocque E^{*1}, Fine J^{*1}, Tsuji G, Chopra G^{*1}, Lapidus G R^{*1}, Shintim O H^{*1}: Identification of New FLT3 Inhibitors That Potently Inhibit AML Cell Lines via an Azo Click-It/Staple-It Approach. *ACS Medicinal chemistry letters*. 2017;45:7042-8

Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive malignancy with only a handful of therapeutic options. About 30% of AML patients harbor mutated FLT3 kinase, and thus, this cancer-driver has become a hotly pursued AML target. Herein we report a new

class of FLT3 inhibitors, which potently inhibit the proliferation of acute myeloid leukemia (AML) cells at nanomolar concentrations.

Keywords: acute myeloid leukemia, click-it/staple-it, FMS-like tyrosine kinase 3 inhibitor

*¹ Purdue university

*² University of Maryland

Kobayashi H, Misawa T, Matsuno K*, Demizu Y: Preorganized Cyclic α, α -Disubstituted α -Amino Acids Bearing Functionalized Side Chains That Act as Peptide-Helix Inducers.

Journal of Organic Chemistry. 2017;82:10722-6

Preorganized cyclic α, α -disubstituted α -amino acids (dAA) bearing functionalized side chains that acted as peptide-helix inducers, which could be used for solid-phase peptide synthesis, were designed and synthesized. Furthermore, a helical octapeptide with the following amino acid sequence was prepared, and its preferred conformation was analyzed based on its CD spectra: Ac-X¹EYSAX²KA-NH₂ (11: X¹ = A π i^{C4N3}, X² = Ac6c). The side-chain azido functional group of peptide 11 was efficiently converted to various 1,2,3-triazole groups via Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition reactions involving different types of alkynes. The new cyclic dAA derivatives, which combine the advantages of conformational preorganization and side-chain functional groups, should prove to be a useful tool for the further development of biologically active peptides.

Keywords: helical structure, postmodification, azido functional group

* 工学院大学

Eto R, Oba M^{*1}, Ueda A^{*1}, Uku T^{*1}, Doi M^{*2}, Matsuo Y^{*1}, Tanaka T^{*1}, Demizu Y, Kurihara M^{*3}, Tanaka M^{*1}: Diastereomeric Right - and Left - Handed Helical Structures with Fourteen (R) - Chiral Centers.

Chemistry A European Journal. 2017;23:18120-4

The relationship between chiral centers and the helical-screw control of their peptides has already been reported, but it has yet to be elucidated in detail. A chiral four-membered ring α, α -disubstituted α -amino acid with a (R,R)-butane-2,3-diol acetal moiety at the

γ -position, but no α -chiral carbon, was synthesized. X-ray crystallographic analysis unambiguously revealed that its homo-chiral heptapeptide formed right-handed (P) and left-handed (M) 3_{10} -helical structures at a ratio of 1:1. They appeared to be enantiomeric at the peptide backbone, but diastereomeric with fourteen (R)-configuration chiral centers. Conformational analyses of homopeptides in solution also indicated that diastereomeric (P) and (M) helices existed at approximately equal amounts, with a slight preference toward right-handedness, and they quickly interchanged at room temperature. The circumstances of chiral centers are important for the control of their helical-screw direction.

Keywords: chirality, helical structure, foldamers

*¹ 長崎大学医歯薬学総合研究科

*² 大阪薬科大学薬学部

*³ 国際医療福祉大学薬学部

Misawa T, Kanda Y, Demizu Y: Rational design and synthesis of post-functionalizable peptide foldamers as helical templates.

Bioconjugate Chemistry. 2017;28:3029-35

In this study, we developed post-functionalizable helical peptides composed of Leu, Aib, and Azl residues. We show that the synthesized peptides 1 and 2 form helical structures, and may be modified using specific side chain or several functional groups by the click reaction without influencing their secondary structures.

Keywords: helical structure, post-functionalizable, click reaction

Sugano Y*, Sakata K, Nakamura K, Noguchi A, Nozomi F, Suzuki T*, Kondo K: Rapid identification method of *Omphalotus japonicus* by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2017;58:113-123.

Omphalotus japonicus is a poisonous mushroom that grows in Japan. It can be mistaken for edible mushrooms (Shiitake, Hiratake and Mukitake), and if ingested, it causes food poisoning within 30 min to 1 hr. We established a rapid detection method using PCR-RFLP to identify *O. japonicus* by restriction digestion of the amplified ITS region. By using *Sau96I*,

Bpu10I, *SfcI* or *DrdI/HincII* as a restriction enzyme, it was possible to rapidly identify and discriminate *O. japonicus* based on the fragment length. This study also provided a short PCR-RFLP system comprising amplification and digestion of a short 200-bp DNA fragment within the ITS region. The system could identify and discriminate *O. japonicus* after in vitro gastric digestion of native and heated mushroom samples as a model of food poisoning. In addition, a confirmatory assay using real-time PCR was developed to achieve more sensitive detection of *O. japonicus*.

Keywords: *Omphalotus japonicus*, PCR-RFLP, short PCR-RFLP

* 北海道立衛生研究所

Kondo K, Nakamura K, Ishigaki T, Sakata K, Obitsu S, Noguchi A, Fukuda N, Nagasawa E*, Teshima R, Nishimaki-Mogami T: Molecular phylogenetic analysis of new *Entoloma rhodopolium*-related species in Japan and its identification method using PCR-RFLP.

Scientific Reports. 2017;7:14942.

Poisonous *Entoloma rhodopolium* and other similar species including edible *E. sarcopum* are morphologically diverse. People mistake poisonous species for edible species. Classification and the detection method of these species need to be defined. The morphological and phylogenetic studies have been reported in northern Europe. In Japan, the genetic study remains unsolved. Thus, phylogenetic analysis of *E. rhodopolium* was conducted using ITS and RPB2 sequences, and the result was compared with that of European species. Japanese *E. rhodopolium* was classified into three clades, none of which belonged to the true European *E. rhodopolium* and other known species. Three species were defined as new species. *Entoloma rhodopolium* clade-I (named *E. lacus*) was genetically close to but morphologically separated from *E. majaloides*. Clade-II (*E. subrhodopolium*) was classified to the same group as *E. sinuatum* and *E. subsinuatum*, but distinct from these species. Clade-III was segregated from known *Entoloma* species including *E. lupinum*, and named *E. pseudorhodopolium*. Based on the classification, a simple identification method PCR-RFLP was developed to discriminate between poisonous species and edible

E. sarcopum, which is very similar in morphology. The study can help to clarify the taxonomy of complex *E. rhodopolium*-related species, and to prevent food poisoning.

Keywords: mushroom, PCR, *Entoloma rhodopolium*

* 一般財団法人 日本きのこセンター菌茸研究所

Shoji M*, Adachi R, Akiyama H: Japanese food allergen labeling regulation: An update.

JAOAC Int. 2018;101(1):8-13.

The Japanese food allergen labeling regulation was designed to match real Japanese food allergy circumstances and also to be enforced effectively; thus, (1) regulated food allergens were selected by prevalence and seriousness according to food allergy surveys in Japan; (2) the detection criterion for ELISA monitoring, 10 µg food allergen protein/g (or mL) food, was set up as the threshold value to regulate commercial prepackaged foods; and (3) official food allergen analytical methods, which can determine the threshold value accurately, were developed. These three points are distinctive from other countries. Furthermore, as an on-going project, the regulation has been amended according to food allergy circumstances and requirements of society. This paper presents recent changes regarding the Japanese food allergen labeling regulation. To date, the Japanese food allergen labeling regulation has been enforced for more than 15 years and seems to be working effectively. Now would be an opportune time to review the regulation for its next level of development.

Keywords: food allergy, food allergen labeling, Japanese regulation system

* (株) 森永生科学研究所

安達玲子, 秋山雅治^{*1}, 加藤重城^{*2}, 森下直樹^{*3}, 黒田和彦^{*4}, 鮫島隆^{*5}, 吉田建介^{*6}, 川本康晴^{*7}, 布藤聡^{*8}, 大島慎司^{*9}, 久保田元^{*10}, 金丸俊介^{*11}, 今村正隆, 塩野弘二, 近藤一成, 穂山浩: 3種ELISA法の米粉中の小麦グルテン分析の妥当性評価.

日本食品化学学会誌. 2017;24(3):88-93.

Three kinds of ELISA kits for wheat protein were evaluated by a collaborative inter-laboratory trial conducted between ten participating Japanese laboratories to determine their effectiveness for

quantifying wheat gluten levels in rice flour. Samples of rice flour were prepared with wheat gluten levels set at 0 g/g, 1.0 µg/g, 2.0 µg/g, 3.0 µg/g, and 5.0 µg/g. The samples underwent preliminary validation at three laboratories prior to the inter-laboratory evaluation. A replicate analysis of the samples was performed at each of the 10 laboratories. Each of the three ELISA kits showed sufficient RSDR values (6.8-18.0%) and demonstrated high recoveries (83-100%). The RSDr values for the results of all samples measured were less than 5.8. Results from this study suggest that all three ELISA kits can be applied as precise and reliable tools for the determination of wheat gluten levels in rice flour.

Keywords: rice flour, wheat gluten level, ELISA

*1 グリコ栄養食品 (株)

*2 プリマハム (株) 基礎研究所

*3 日本ハム (株) 中央研究所

*4 (株) 森永生科学研究所

*5 (株) つくば食品評価センター

*6 (公社) 日本食品衛生協会食品衛生研究所

*7 (一財) 日本食品分析センター

*8 (株) ファスマック

*9 (一財) 日本穀物検定協会

*10 オリエンタル酵母工業 (株) 長浜工場 長浜ライフサイエンスラボラトリー

*11 (一社) 日本海事検定協会

Tamehiro N*, Nishida K*, Yanobu-Takanashi R*, Goto M*, Okamura T*, Suzuki H*: T-cell activation RhoGTPase-activating protein plays an important role in TH17-cell differentiation.

Immunol Cell Biol. 2017;95(8):729-735.

T-cell activation RhoGTPase-activating protein (TAGAP) is a GTPase-activating protein specific for RhoA that is exclusively expressed in activated T cells. Genome-wide association studies and metagenome SNPs analyses have indicated that TAGAP is associated with the pathogenesis of multiple autoimmune diseases, including psoriasis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, celiac disease and multiple sclerosis. However, the precise function of TAGAP remains unclear. Because TH17 cells contribute to TAGAP-associated autoimmune diseases, we hypothesized that TAGAP plays key roles in the differentiation and/or function of TH17

cells. To evaluate this hypothesis, we analyzed the effect of TAGAP on TH17 differentiation in vitro and established a line of TAGAP-deficient mice. We found that TAGAP was required for TH17 differentiation in vitro and that the loss of TAGAP in mice ameliorated the clinical features of experimental autoimmune encephalomyelitis, indicating that TAGAP is critical for disease progression. We also demonstrated that TAGAP interacts with RhoH, an adapter protein that interacts with lck and ZAP70 in proximal TCR signaling. TAGAP competes with ZAP70 for RhoH binding, thereby inhibiting TCR-associated signal transduction. Consistent with these findings, TCR-induced ERK activation was increased in TAGAP-deficient T cells. Because the upregulation of TCR signaling inhibits Th17 differentiation, TAGAP may prevent TCR signaling activity from reaching the limit of the induction of TH17 cells. Collectively, our findings indicate that TAGAP is a novel factor required for TH17-cell differentiation and that TAGAP potentially represents a novel target of autoimmune disease therapies.

Keywords: TH17-cell, TAGAP, Rho

* 国立国際医療研究センター研究所

Teno N^{*1}, Iguchi Y^{*1}, Yamashita Y^{*1}, Mori N^{*1}, Une M^{*1}, Nishimaki-Mogami T, Gohda K^{*2}: Discovery and optimization of benzimidazole derivatives as a novel chemotype of farnesoid X receptor (FXR) antagonists.

Bioorg Med Chem. 2017;25(6):1787-1794.

We describe here a novel chemotype with substituted benzimidazole scaffold for nonsteroidal farnesoid X receptor (FXR) antagonists starting from the identification of a screening hit, BB-4. Structure diversity in four regions A-D of BB-4 or 1 is discussed. In particular, regions A and C had an effect on an antagonism against FXR as demonstrated by the derivatives represented by 7 and 15, respectively. Thus, compound 19 arising from the combination of regions A and C underscored an important fact on antagonism against FXR, also showing the reduced small heterodimer partner and the increased cholesterol 7 α -hydroxylase expression levels.

Keywords: antagonist, FXR

*¹ 広島国際大学薬学部

*² 関西分子設計研究会

Teno N^{*1}, Yamashita Y^{*1}, Iguchi Y^{*1}, Fujimori K^{*1}, Une M^{*1}, Nishimaki-Mogami T, Hiramoto T^{*1}, Gohda K^{*2}: Nonacidic chemotype possessing N-acylated piperidine moiety as potent farnesoid X receptor (FXR) antagonists.

ACS Med Chem Lett. 2018;9(2):78-83.

Farnesoid X receptor (FXR) plays a major role in the control of cholesterol metabolism. Antagonizing transcriptional activity of FXR is an effective means to treat the relevant metabolic syndrome. Some of antagonists so far have the charged functions; however, they may negatively affect the pharmacokinetics. We describe herein a structure-activity relationship (SAR) exploration of nonacidic FXR antagonist 6 focusing on two regions in the structure and biological evaluation of nonacidic 10 with the characteristic N-acylated piperidine group obtained from SAR studies. As the robust affinity to FXR is feasible with our nonacidic analogue, 10 is among the most promising candidates for in vivo testing.

Keywords: antagonist, FXR

*¹ 広島国際大学薬学部

*² 関西分子設計研究会

Song I*, Tanaka R*, Aso M*, Sakamoto Y*, Maeda M*, Ochiai M*, Saito Y, Maekawa K, Kumagai Y*: Influences of long-term, high-dose acetaminophen administration on liver function markers in healthy Japanese adults.

臨床薬理 2017;48:153-159.

Background: Acetaminophen is widely used as an analgesic and antipyretic; however, acetaminophen overdose is known to cause hepatic injury. However, minor and self-limiting alanine aminotransferase (ALT) elevation unrelated to hepatic injury is occasionally observed in individuals receiving high-dose acetaminophen. The aim of this study was to evaluate the changes in liver function markers induced by long-term, high-dose acetaminophen administration.

Methods: Acetaminophen (3000 mg/day) or placebo was repeatedly administered to 242 healthy Japanese adults for 28 days. Plasma samples collected on Day 1 were used to measure the pharmacokinetics of

acetaminophen. Liver function was monitored in terms of aspartate aminotransferase (AST), ALT, alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (T-Bil), and high mobility group box 1 (HMGB-1) levels for 35 days, from the day of the first dose. Subjects were withdrawn from the study if their AST, ALT, or ALP levels exceeded twice the respective upper limit of normal ($2 \times \text{ULN}$).

Results: From a total of 242 subjects, 202 and 40 subjects were assigned to the acetaminophen group and the placebo group, respectively. Twelve subjects in the acetaminophen group (6.0%) were withdrawn owing to ALT elevation over $2 \times \text{ULN}$; no subjects were withdrawn from the placebo group. During the study period, ALT was higher in the acetaminophen group than in the placebo group, and increased from Day 7 to 14 after the start of administration. However, no evidence of hepatic injury owing to acetaminophen was observed, and the ALT elevation was attenuated after Day 14. Moreover, no correlation was observed between maximum ALT and levels of HMGB-1, a novel biomarker candidate for hepatic injury, during the study period. These findings led us to conclude that the ALT elevation was not caused by hepatic injury.

Conclusion: ALT elevation $>2 \times \text{ULN}$ was observed in 6.0% of subjects in the acetaminophen group. However, no subjects developed hepatic injury, and ALT levels started to return to the normal values even during continued administration. The phenomenon of adaptation may be involved in these changes.

Keywords: acetaminophen, biomarkers, drug-induced liver injury

* Kitasato University

Maekawa K, Adachi M^{*1}, Matsuzawa Y, Zhang Q^{*2}, Kuroki R^{*3}, Saito Y, Shah MB^{*4,5}: Structural basis of single-nucleotide polymorphisms in cytochrome P450 2C9.

Biochemistry 2017;56:5476-5480.

Single-nucleotide polymorphisms in drug-metabolizing cytochrome P450 (CYP) enzymes are important contributors to interindividual differences in drug metabolism leading to adverse drug reactions. Despite their extensive characterization and importance in pharmacogenetics of clinical drugs, the structural basis of CYP polymorphisms has remained

scant. Here we report the crystal structures of human CYP2C9 and its polymorphic variants, *3 (I359L) and *30 (A477T), with an antihypertensive drug losartan. The structures show distinct interaction and occupation of losartan in the active site, the access channel, and the peripheral binding site. The I359L substitution located far from the active site remarkably altered the residue side chains near the active site and the access channel, whereas the T477 substitution illustrated hydrogen-bonding interaction with the reoriented side chain of Q214. The results yield structural insights into the reduced catalytic activity of the CYP2C9 variants and have important implications for understanding genetic polymorphisms in CYP-mediated drug metabolism.

Keywords: crystal structure, CYP2C9, genetic polymorphisms

*¹ National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

*² The Scripps Research Institute

*³ Japan Atomic Energy Agency

*⁴ University of Connecticut

*⁵ Albany College of Pharmacy and Health Sciences

Aoyama T^{*1}, Ishida Y^{*1,2}, Kaneko M^{*1,3}, Miyamoto A^{*1}, Saito Y, Tohkin M^{*4}, Kawai S^{*5}, Matsumoto Y^{*1}: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meloxicam in east asian populations: The role of ethnicity on drug response.

CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6:823-832.

We aimed to reanalyze the differences in the pharmacokinetics (PKs) of meloxicam in East Asian populations based on a population approach using previously published data and to investigate the factors found in population PK analysis that affect the pharmacodynamics (PDs) of meloxicam. Population PK analysis was performed in 119 healthy male subjects (30 Japanese, 30 Chinese, 29 Korean, and 30 white) under strictly controlled trial conditions with regulated meals and a single lot of the drug. We found that CYP2C9 genotype and lean body mass were statistically significant predictors of clearance and volume of distribution, respectively. A statistical significant difference in the PK parameters between ethnic groups could not be identified. Simulations using

PK/PD models showed that CYP2C9 genotype is the factor that affects the PDs of meloxicam. The genetic polymorphisms highlighted in this study would be beneficial for conducting clinical trials in East Asians with similar genetic backgrounds.

Keywords: East Asians, meloxicam, population pharmacokinetics

*¹ Nihon University

*² Bristol-Myers Squibb

*³ Bayer

*⁴ Nagoya City University

*⁵ Toho University

Takeyama M, Sai K, Imatoh T, Segawa K, Hirasawa N*, Saito Y: Influence of Japanese regulatory action on denosumab-related hypocalcemia using Japanese adverse drug event report database.

Biol Pharm Bull. 2017;40:1447-53

The anti-receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand antibody, Denosumab (DEN), was approved in April 2012 in Japan, but a Dear Healthcare Professional Letter of Rapid Safety Communication was released in September, 2012 by the regulatory authority because of the severe hypocalcemia risks. Currently, the effectiveness of this regulatory action has not been evaluated. This study aimed to assess its impact on DEN-induced hypocalcemia using the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER). The changes of reporting odds ratio (ROR) of hypocalcemia for DEN and zoledronic acid (ZOL, a reference drug) were compared between the pre- (Pre, April 2012 to September 2012) and post- (Post 1, October 2012 to September 2013 and Post 2, October 2013 to September 2014) periods of the regulatory action. A decrease in the hypocalcemia ROR was observed for DEN in the post-periods, especially Post 2. Multivariate logistic regression analysis showed a significant decrease in hypocalcemia signal in Post 1 (p=0.0306 vs. Pre) and Post 2 (p=0.0054 vs. Pre). ZOL caused no significant changes in ROR of hypocalcemia. This study suggests that the regulatory action against hypocalcemia in DEN effectively decreased hypocalcemia signal. Further studies using medical information databases are needed to confirm this result.

Keywords: denosumab, regulatory action, Japanese

Adverse Drug Event Report database

* Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

Imatoh T, Sai K, Hori K*, Segawa K, Kawakami J*, Kimura M*, Saito Y: Development of a novel algorithm for detecting glucocorticoid-induced diabetes mellitus using a medical information database.

J Clin Pharm Ther. 2017;42:215-220

We conducted a pharmacoepidemiological study to develop an algorithm for detecting GIDM using MID. We selected 1214 inpatients who were newly prescribed with a typical glucocorticoid, prednisolone, during hospitalization from 2008 to 2014 from an MID of Hamamatsu University Hospital in Japan. GIDM was screened based on fasting blood glucose (FBG) and haemoglobin A1c (HbA1c) levels according to the current Japan Diabetes Society (JDS) DM criteria, and its predictability was evaluated by an expert's review of medical records. We investigated further candidate screening factors using receiver operating characteristics analysis. Sixty-three inpatients were identified by the JDS DM criteria. Of these, 33 patients were definitely diagnosed as having GIDM by expert's review (positive predictive value = 52.4%). To develop a highly predictive algorithm, we compared the characteristics of inpatients diagnosed with definite GIDM and those diagnosed as non-GIDM. The maximum levels of HbA1c in patients with GIDM were significantly higher than those of patients with non-GIDM (66.9 mmol/mol vs. 58.7 mmol/mol, $P < 0.001$). The patients with GIDM had significantly higher relative increase in maximum level of HbA1c (RIM-HbA1c) than those with non-GIDM (0.3 vs. 0.03, $P < 0.001$). However, we did not observe a significant difference in those of fasting blood glucose (FBG) levels. We applied the RIM-HbA1c as a second screening factor to improve the detection of GIDM. It showed that a 13% increase in RIM-HbA1c separated patients with from patients without GIDM. Our results suggest that monitoring changes in HbA1c levels is important for detecting GIDM and adds to current diagnostic criteria for type 2 DM.

Keywords: glucocorticoid-induced diabetes mellitus, detection algorithm, pharmacoepidemiological study

* Hamamatsu University School of Medicine

Imatoh T, Sai K, Fukazawa C*, Hinomura Y*, Nakamura R, Okamoto-Uchida Y, Segawa K, Saito Y: Association between infection and severe drug adverse reactions: an analysis using data from the Japanese Adverse Drug Event Report database.

Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:1643-1653

We aimed to determine the associations between infections and drug-induced interstitial lung disease (DILD), rhabdomyolysis, Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), or drug-induced liver injury (DILI) using a spontaneous adverse drug event reporting database in Japan. The reported cases were classified into three categories (anti-infectious drug group, concomitant infection group, and non-infection group) based on the presence of anti-infectious drugs (either as primary suspected drug or concomitant drug) and infectious disease. We assessed the association between four severe ADRs and the presence and seriousness of infection using logistic regression analysis. We identified 177,649 cases reported in the study period (2009-2013). Logistic regression analysis showed significant positive associations between infection status and onset of SJS/TEN or DILI compared to the non-infection group. By contrast, there were negative or no associations between infection and DILD or rhabdomyolysis. A significantly positive association between infection and SJS/TEN seriousness. This study suggested that infection plays an important role in the development of SJS/TEN and DILI. For the patients with infection and/ or anti-infectious drugs, careful monitoring for severe ADRs, especially SJS/TEN, might be needed.

Keywords: severe adverse reaction, infection, pharmacoepidemiological study

* JAPIC

Saito K, Ohno Y*, Saito Y.: Enrichment of resolving power improves ion-peak quantification on a lipidomics platform.

J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2017;1055-1056:20-28

In this study, we delineated the importance of MS resolving power on the ion-peak quantification of lipids

using an Orbitrap Fusion instrument and established a liquid chromatography-based, high-performance lipidomics platform. The ion-peak recognition of several lipids in human plasma, such as LPC(15:0), LPE(22:5), and PC(35:0), was clearly improved by increasing the MS resolving power. In addition, we evaluated the impact of resolving power on the quantitative detection of lipids by automatic ion-peak recognition with calculation of the coefficient of variance (CV). The extracted ions obtained from human plasma were automatically annotated by Compound Discoverer software with manual confirmation of standards or MS2/MS3 fragments (class- and acyl side chain-specific ions and neutral losses). Quantitative evaluation of 499 lipids in human plasma in terms of their CV values clearly demonstrated an improvement in the quantitative performance by enriching the resolving power. Moreover, we evaluated our new lipidomics platform with enriched MS resolving power (setting of 240,000, full width at half maximum at m/z 200). Because automatic annotation by TraceFinder software overlooks several lipid ions, we further manually annotated additional lipid ions, which were confirmed by standards or MS2/MS3 fragments. Eventually, our platform detected 967 lipids encompassing 34 lipid classes, which were confirmed with standards or MS2/MS3 fragments. Of these lipids, 922 scored <20% of the CV values. Taken together, enriching the resolving power improved ion-peak quantification on our novel lipidomics platform, which enabled us to detect broad-spectrum lipids from human plasma.

Keywords: global semi-quantification, lipidomics, mass spectrometry

* Kihara Memorial Yokohama Foundation

Goda K*, Kobayashi A*, Takahashi A*, Takahashi T*, Saito K, Maekawa K, Saito Y, Sugai S*: Evaluation of the potential risk of drugs to induce hepatotoxicity in human-relationships between hepatic steatosis observed in non-clinical toxicity study and hepatotoxicity in humans. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4)

In the development of drugs, we sometimes encounter fatty change of the hepatocytes (steatosis) which is not accompanied by degenerative change in the liver in non-clinical toxicity studies. In this

study, we investigated the relationships between fatty change of the hepatocytes noted in non-clinical toxicity studies of compound X, a candidate compound in drug development, and mitochondrial dysfunction in order to estimate the potential risk of the compound to induce drug-induced liver injury (DILI) in humans. We conducted in vivo and in vitro exploratory studies for this purpose. In vivo lipidomics analysis was conducted to investigate the relationships between alteration of the hepatic lipids and mitochondrial dysfunction. In the liver of rats treated with compound X, triglycerides containing long-chain fatty acids, which are the main energy source of the mitochondria, accumulated. Accumulation of these triglycerides was considered to be related to the inhibition of mitochondrial respiration based on the results of in vitro mitochondria toxicity studies. In conclusion, fatty change of the hepatocytes (steatosis) in non-clinical toxicity studies of drug candidates can be regarded as a critical finding for the estimation of their potential risk to induce DILI in humans when the fatty change is induced by mitochondrial dysfunction.

Keywords: drug-induced liver injury, lipidomics, mitochondrial dysfunction, steatosis

* Japan Tobacco Inc.

Umehara K*, Sun Y*, Hiura S*, Hamada K*, Itoh M*, Kitamura K*, Oshima M*, Iwama A*, Saito K, Anzai N*, Chiba K*, Akita H*, Furihata T*: A new conditionally immortalized human fetal brain pericyte cell line: establishment and functional characterization as a promising tool for human brain pericyte studies. *Mol Neurobiol.* 2017.

While pericytes wrap around microvascular endothelial cells throughout the human body, their highest coverage rate is found in the brain. Brain pericytes actively contribute to various brain functions, including the development and stabilization of the blood-brain barrier (BBB), tissue regeneration, and brain inflammation. Accordingly, detailed characterization of the functional nature of brain pericytes is important for understanding the mechanistic basis of brain physiology and pathophysiology. Herein, we report on the development of a new human brain pericyte cell line, hereafter

referred to as the human brain pericyte/conditionally immortalized clone 37 (HBPC/ci37). Developed via the cell conditionally immortalization method, these cells exhibited excellent proliferative ability at 33°C. However, when cultured at 37°C, HBPC/ci37 cells showed a differentiated phenotype that was marked by morphological alterations and increases in several pericyte-enriched marker mRNA levels, such as platelet-derived growth factor receptor β . It was also found that HBPC/ci37 cells possessed the facilitative ability of in vitro BBB formation and differentiation into a neuronal lineage. Furthermore, HBPC/ci37 cells exhibited the typical "reactive" features of brain pericytes in response to pro-inflammatory cytokines. To summarize, our results clearly demonstrate that HBPC/ci37 cells possess the ability to perform several key brain pericyte functions while also showing the capacity for extensive and continuous proliferation. Based on these findings, it can be expected that, as a unique human brain pericyte model, HBPC/ci37 cells have the potential to contribute to significant advances in the understanding of human brain pericyte physiology and pathophysiology.

Keywords: blood-brain barrier, brain inflammation, conditionally immortalized cell

* Chiba University

Sanjo H^{*1}, Komeya M^{*1}, Sato T^{*1}, Abe T^{*1}, Katagiri K^{*1}, Yamanaka H^{*1}, Ino Y^{*1}, Arakawa N, Hirano H^{*1}, Yao T^{*1}, Asayama Y^{*2}, Matsuhisa A^{*2}, Yao M^{*1}, Ogawa T^{*1}: In vitro mouse spermatogenesis with an organ culture method in chemically defined medium. *PLoS One*. 2018; 13(2):e0192884

We previously reported the successful induction and completion of mouse spermatogenesis by culturing neonatal testis tissues. The culture medium consisted of α -minimum essential medium (α -MEM), supplemented with Knockout serum replacement (KSR) or Albumin, neither of which were defined chemically. In this study, we formulated a chemically defined medium (CDM) that can induce mouse spermatogenesis under organ culture conditions. It was found that bovine serum albumin (BSA) purified through three different procedures had different effects on spermatogenesis. We also confirmed that retinoic acid (RA) played crucial roles in the onset of

spermatogonial differentiation and meiotic initiation. The added lipids exhibited weak promoting effects on spermatogenesis. Lastly, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), triiodothyronine (T3), and testosterone (T) combined together promoted spermatogenesis until round spermatid production. The CDM, however, was not able to produce elongated spermatids. It was also unable to induce spermatogenesis from the very early neonatal period, before 2 days postpartum, leaving certain factors necessary for spermatogenic induction in mice unidentified. Nonetheless, the present study provided important basic information on testis organ culture and spermatogenesis in vitro.

Keywords: testis, organ culture, spermatogenesis

^{*1} Yokohama City University

^{*2} Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd.

Ibi M^{*1}, Liu J^{*1}, Arakawa N, Kitaoka S^{*1}, Kawaji A^{*1}, Matsuda KI^{*1}, Iwata K^{*1}, Matsumoto M^{*1}, Katsuyama M^{*1}, Zhu K^{*1}, Teramukai S^{*2}, Furuyashiki T^{*1}, Yabe-Nishimura C^{*1}: Depressive-like behaviors are regulated by NOX1/NADPH oxidase by redox modification of NMDA Receptor 1. *J Neurosci*. 2017; 37(15):4200-4212

Involvement of reactive oxygen species (ROS) has been suggested in the development of psychiatric disorders. NOX1 is a nonphagocytic form of NADPH oxidase whose expression in the nervous system is negligible compared with other NOX isoforms. However, NOX1-derived ROS increase inflammatory pain and tolerance to opioid analgesia. To clarify the role of NOX1 in the brain, we examined depressive-like behaviors in mice deficient in *Nox1* (*Nox1*^{-Y}). Depressive-like behaviors induced by chronic social defeat stress or administration of corticosterone (CORT) were significantly ameliorated in *Nox1*^{-Y}. Generation of ROS was significantly elevated in the prefrontal cortex (PFC) of mice administered with CORT, while NOX1 mRNA was upregulated only in the ventral tegmental area (VTA) among brain areas responsible for emotional behaviors. Delivery of miRNA against NOX1 to VTA restored CORT-induced depressive-like behaviors in wild-type (WT) littermates. Administration of CORT to WT, but not to *Nox1*^{-Y}, significantly reduced transcript levels

of brain-derived neurotrophic factor (*bdnf*), with a concomitant increase in DNA methylation of the promoter regions in *bdnf*. Delivery of miRNA against NOX1 to VTA restored the level of BDNF mRNA in WT PFC. Redox proteome analyses demonstrated that NMDA receptor 1 (NR1) was among the molecules redox regulated by NOX1. In cultured cortical neurons, hydrogen peroxide significantly suppressed NMDA-induced upregulation of BDNF transcripts in NR1-expressing cells but not in cells harboring mutant NR1 (C744A). Together, these findings suggest a key role of NOX1 in depressive-like behaviors through NR1-mediated epigenetic modification of *bdnf* in the mesoprefrontal projection. SIGNIFICANCE STATEMENT NADPH oxidase is a source of reactive oxygen species (ROS) that have been implicated in the pathogenesis of various neurological disorders. We presently showed the involvement of a nonphagocytic type of NADPH oxidase, NOX1, in major depressive disorders, including behavioral, biochemical, and anatomical changes in mice. The oxidation of NR1 by NOX1-derived ROS was demonstrated in prefrontal cortex (PFC), which may be causally linked to the downregulation of BDNF, promoting depressive-like behaviors. Given that NOX1 is upregulated only in VTA but not in PFC, mesocortical projections appear to play a crucial role in NOX1-dependent depressive-like behaviors. Our study is the first to present the potential molecular mechanism underlying the development of major depression through the NOX1-induced oxidation of NR1 and epigenetic modification of *bdnf*.

Keywords: BDNF, NADPH oxidase, NMDA receptor

*1 Kyoto Prefectural University of Medicine

*2 Kobe University

Okamoto-Uchida Y, Nakamura R, Sai K, Imatoh T, Matsunaga K^{*1}, Aihara M^{*2}, Saito Y: Effect of infectious diseases on the pathogenesis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(9):1576-1580

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe cutaneous adverse drug reactions. Recent studies have revealed that the prevalence of SJS/TEN is associated with genetic backgrounds, such as polymorphisms in

human leukocyte antigens (HLAs). However, non-genetic factors contributing to the etiology of SJS/TEN are largely unknown. This study aimed to assess the involvement of concurrent infection on the pathological states of SJS/TEN, examining the severity of cutaneous symptoms and ocular involvement as well as the time to onset in drug-induced SJS/TEN patients. We recruited 257 Japanese SJS/TEN patients from June 2006 to September 2013 through a nationwide case collection network and participating hospitals and reviewed the clinical information including patient backgrounds, primary disease and medication status. Association between infection and pathological states of SJS/TEN was assessed using univariate and multivariate analyses. The concurrent infectious group of SJS/TEN patients showed a significantly higher rate of exhibiting severer dermatological and ophthalmological phenotypes and an earlier onset of SJS/TEN than the non-infectious group. Our results suggest that the infection could be a risk factor to cause severer symptoms and earlier onset of SJS/TEN.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, epidemiological study, infection

*1 Fujita Health University

*2 Yokohama City University

Yamasaki T^{*1}, Deki-Arima N^{*1}, Kaneko A^{*2}, Miyamura N^{*1}, Iwatsuki M^{*1}, Matsuoka M^{*3}, Fujimori-Tonou N^{*4}, Okamoto-Uchida Y, Hirayama J^{*1}, Marth JD^{*5}, Yamanashi Y^{*6}, Kawasaki H^{*7}, Yamanaka K^{*8}, Penninger JM^{*9}, Shibata S^{*2}, Nishina H^{*1}: Age-dependent motor dysfunction due to neuron-specific disruption of stress-activated protein kinase MKK7. *Scientific Reports.* 2017;s41598

c-Jun N-terminal kinase (JNK) is a member of the mitogen-activated protein kinase family and controls various physiological processes including apoptosis. A specific upstream activator of JNKs is the mitogen-activated protein kinase kinase 7 (MKK7). It has been reported that MKK7-JNK signaling plays an important regulatory role in neural development, however, post-developmental functions in the nervous system have not been elucidated. In this study, we generated neuron-specific *Mkk7* knockout mice (MKK7 cKO),

which impaired constitutive activation of JNK in the nervous system. MKK7 cKO mice displayed impaired circadian behavioral rhythms and decreased locomotor activity. MKK7 cKO mice at 8 months showed motor dysfunctions such as weakness of hind-limb and gait abnormality in an age-dependent manner. Axonal degeneration in the spinal cord and muscle atrophy were also observed, along with accumulation of the axonal transport proteins JNK-interacting protein 1 and amyloid beta precursor protein in the brains and spinal cords of MKK7 cKO mice. Thus, the MKK7-JNK signaling pathway plays important roles in regulating circadian rhythms and neuronal maintenance in the adult nervous system.

Keywords: MKK7, nervous system, circadian rhythm

*¹ Tokyo Medical and Dental University

*² Waseda University, Tokyo, Japan

*³ Tokyo Women's Medical University

*⁴ RIKEN Brain Science Institute

*⁵ University of California Santa Barbara, Santa Barbara, California, USA

*⁶ The University of Tokyo

*⁷ Kanazawa University

*⁸ Nagoya University

*⁹ IMBA, Institute of Molecular Biotechnology of the Austrian Academy of Sciences

Okamoto-Uchida Y, Nakamura R, Matsunaga K^{*1}, Aihara M^{*2}, Saito Y: Specific association of the rs6500265 and rs9933632 SNPs in Japanese patients with antipyretic analgesic-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with severe ocular involvements.

Pharmacogenetics and Genomics, 2018;28:95-98

A recent study using the microarray for single-nucleotide polymorphisms (SNPs) genotyping specifically designed for the Japanese population in combination with genome-wide imputation showed the association of several SNPs with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) with severe ocular complications. However, it remains to be determined whether these polymorphisms are associated with the onset of antipyretic analgesic (AA)-related SJS/TEN, the progression of severe ocular involvements (SOIs), or both AA-related SJS/TEN and SOI phenotypes. To

gain a better understanding of the features of these genetic markers, we compared the allele and carrier frequencies of these SNPs among our original SJS/TEN patient groups: (a) AA-related SJS/TEN with SOIs, (b) AA-related SJS/TEN without SOIs, and (c) AA-unrelated SJS/TEN with SOIs. AA-related SJS/TEN with SOIs were found to be associated significantly with both rs6500265 [allele frequency: odds ratio (OR): 2.18; 95% confidence interval (CI): 1.30-3.65; P=0.0052; carrier frequency: OR: 2.52; 95% CI: 1.33-4.78; P=0.058] and rs9933632 (allele frequency: OR: 2.28; 95% CI: 1.37-3.79; P=0.0032; carrier frequency: OR: 2.76; 95% CI: 1.46-5.22; P=0.0031). In contrast, allele and carrier frequencies of these SNPs in patients with AA-related SJS/TEN without SOIs or with SOIs not treated with any AAs were comparable with those in healthy Japanese controls. Collectively, our findings indicate that the rs6500265 and rs9933632 SNPs could be specific markers for AA-related SJS/TEN with SOIs, suggesting that certain genetic backgrounds contribute toward the etiology of this complex syndrome.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, single nucleotide polymorphisms, severe ocular involvements

*¹ Fujita Health University

*² Yokohama City University

Komeij Y^{*1}, Okiyama Y, Mochizuki Y^{*2,3}, Fukuzawa K^{*3,4}: Explicit solvation of a single-stranded DNA, a binding protein, and their complex: a suitable protocol for fragment molecular orbital calculation.

Chem-Bio Informatics Journal. 2017;17:72-84

Fragment molecular orbital (FMO) calculations were performed for explicitly solvated single-stranded DNA (ssDNA), ssDNA binding protein, and their complex in order to assess the solvent effects on the solutes and thereby to find optimal solvation conditions for FMO calculation. A series of solvated structures were generated with different solvent thicknesses. The structures were subjected to FMO calculation at MP2/6-31G* to obtain the net charges and internal energies of the solutes and the solute-solvent interaction energies as functions of the solvent thickness. In all cases, the properties showed complete or marginal convergence at ca. 6 Å, regardless whether or not the system charge was neutralized.

This suggested that the first and second solvent shells mainly determine the electronic structure of a solute while the outer solvent including ions has only minor effects, consistent with several preceding reports. In light of this, and considering safety as a factor, we conclude that a solvent shell thickness of ca. 8 Å suffices for FMO calculation of the solutes.

Keywords: fragment molecular orbital (FMO) method, explicit solvent, single-stranded DNA

*¹ National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

*² Rikkyo University Faculty of Science

*³ The University of Tokyo Institute of Industrial Science

*⁴ Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

Nakano T, Mochizuki Y^{*1,2}, Fukuzawa K^{*2,3}, Okiyama Y, Watanabe C^{*4}: A preliminary study of correction for inter fragment interaction energy (IFIE) between fragments sharing bond detached atom (BDA).

Journal of Computer Aided Chemistry. 2017;18:143–148

Recently, the fragment molecular orbital (FMO) method has attracted considerable attention as an electronic structure calculation scheme applicable to macromolecular systems. As a major advantage, a list of inter fragment interaction energies (IFIEs) are straightforwardly obtained from the FMO calculations. It has been well recognized that the IFIE-based analyses are useful to grasp the nature of interactions in the given target system in practical applications. However, there exists a severe limitation that the value of IFIE between covalently bonded fragments takes an abnormally large value (about -15 hartree), and this should degrade the usability of FMO calculations in several cases. In this paper, we examined a correction method to solve this problem, based on the fictitious dissociation processes.

Keywords: fragment molecular orbital (FMO) method, inter fragment interaction energy (IFIE), IFIE correction

Keywords: lipidomics, ether-phosphatidylcholine, severe ocular complications

*¹ Rikkyo University Faculty of Science

*² The University of Tokyo Institute of Industrial Science

*³ Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

*⁴ RIKEN Center for Life Science Technologies

Watanabe C^{*1}, Watanabe H^{*1}, Fukuzawa K^{*2,3}, Parker LJ^{*4,5}, Okiyama Y^{*1}, Yuki H^{*1}, Yokoyama S^{*4}, Nakano H^{*6}, Tanaka S^{*7}, Honma T^{*1}: Theoretical analysis of activity cliffs among benzofuranone-class Pim1 inhibitors using the fragment molecular orbital method with molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area (FMO+MM-PBSA) approach.

Journal of Chemical Information and Modeling. 2017;57:2996–3010

Significant activity changes due to small structural changes (i.e., activity cliffs) of serine/threonine kinase Pim1 inhibitors were studied theoretically using the fragment molecular orbital method with molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area (FMO+MM-PBSA) approach. This methodology enables quantum-chemical calculations for large biomolecules with solvation. In the course of drug discovery targeting Pim1, six benzofuranone-class inhibitors were found to differ only in the position of the indole-ring nitrogen atom. By comparing the various qualities of complex structures based on X-ray, classical molecular mechanics (MM)-optimized, and quantum/molecular mechanics (QM/MM)-optimized structures, we found that the QM/MM-optimized structures provided the best correlation ($R^2 = 0.85$) between pIC₅₀ and the calculated FMO+MM-PBSA binding energy. Combining the classical solvation energy with the QM binding energy was important to increase the correlation. In addition, decomposition of the interaction energy into various physicochemical components by pair interaction energy decomposition analysis suggested that CH- π and electrostatic interactions mainly caused the activity differences.

Keywords: fragment molecular orbital (FMO) method, Pim1, Poisson-Boltzmann surface area (PBSA)

*¹ RIKEN Center for Life Science Technologies

*² Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

*3 The University of Tokyo Institute of Industrial Science

*4 RIKEN Structural Biology Laboratory

*5 St. Vincent's Institute Department of Structural Biology

*6 The University of Tokyo Drug Discovery Initiative

*7 Kobe University Graduate School of System Informatics

Mochizuki Y^{*1,2}, Sakakura K^{*3}, Akinaga Y^{*4}, Kato K^{*5}, Watanabe H^{*6}, Okiyama Y, Nakano T, Komeiji Y^{*7}, Okusawa A^{*8}, Fukuzawa K^{*9}, Tanaka S^{*10}: Current status of ABINIT-MP as a FMO program and related works with machine learning.

Journal of Computational Chemistry, Japan. 2017;16:119-122

We have been developing the ABINIT-MP program for the fragment molecular orbital (FMO) method. The list of inter-fragment interaction energies (IFIEs) is available from FMO calculations and is useful in analyzing the nature of interactions in a given target system. In this Letter, we summarize the current status of ABINIT-MP and also the machine-learning assisted analyses of IFIE data.

Keywords: fragment molecular orbital (FMO) method, interaction energy, machine learning

*1 Rikkyo University Faculty of Science

*2 The University of Tokyo Institute of Industrial Science

*3 NEC Corporation

*4 VINAS Co., Ltd.

*5 Mizuho Information & Research Institute, Inc.

*6 HPC Systems Inc.

*7 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

*8 Knowledge Communication Co., Ltd.

*9 Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

*10 Kobe University Graduate School of System Informatics

Yasuhiko Y, Hirabayashi Y, Ono R: LTRs of Endogenous Retroviruses as a Source of Tbx6 Binding Sites.

Frontiers in Chemistry. 2017 Jun 15;5:34.

Retrotransposons are abundant in mammalian

genomes and can modulate the gene expression of surrounding genes by disrupting endogenous binding sites for transcription factors (TFs) or providing novel TFs binding sites within retrotransposon sequences. Here, we show that a (C/T)CACACCT sequence motif in ORR1A, ORR1B, ORR1C, and ORR1D, Long Terminal Repeats (LTRs) of MaLR endogenous retrovirus (ERV), is the direct target of Tbx6, an evolutionary conserved family of T-box TFs. Moreover, by comparing gene expression between control mice (Tbx6^{+/+}) and Tbx6-deficient mice (Tbx6^{-/-}), we demonstrate that at least four genes, Twist2, Pitx2, OSCP1, and NFXL1, are down-regulated with Tbx6 deficiency. These results suggest that ORR1A, ORR1B, ORR1C and ORR1D may contribute to the evolution of mammalian embryogenesis.

Keywords: endogenous retroviruses, retrotransposon, transcription factors

Oka SI^{*1}, Hirata T^{*1}, Suzuki W^{*1}, Naito D^{*1}, Chen Y^{*2}, Chin A^{*1}, Yaginuma H^{*1}, Saito T^{*1}, Nagarajan N^{*1}, Zhai P^{*1}, Bhat S^{*1}, Schesing K^{*1}, Shao D^{*1}, Hirabayashi Y, Yodoi J^{*3}, Sciarretta S^{*4}, Sadoshima J^{*1}. Thioredoxin-1 maintains mTOR function during oxidative stress in cardiomyocytes.

J Biol Chem. 2017;292:18988-19000.

Thioredoxin 1 (Trx1) is a 12 kDa oxidoreductase that catalyzes thiol-disulfide exchange reactions to reduce proteins with disulfide bonds. As such, Trx1 helps protect the heart against stresses, such as ischemia and pressure overload. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) is a serine/threonine kinase that regulates cell growth, metabolism and survival. We have previously shown that mTOR activity is increased in response to myocardial ischemia-reperfusion injury. However, whether Trx1 interacts with mTOR to preserve heart function remains unknown. Using a substrate-trapping mutant of Trx1 (Trx1C35S), we here show that mTOR is a direct interacting partner of Trx1 in the heart. In response to H₂O₂ treatment in cardiomyocytes, mTOR exhibited a high molecular weight shift in non-reducing SDS-PAGE in a 2-mercaptoethanol sensitive manner, suggesting that mTOR is oxidized and forms disulfide bonds with itself or other proteins. The mTOR oxidation was accompanied by reduced phosphorylation of endogenous substrates, such as S6 kinase (S6K) and

4E-Binding Protein 1 (4EBP1) in cardiomyocytes. Immune complex kinase assays disclosed that the H₂O₂ treatment diminished mTOR kinase activity, indicating that mTOR is inhibited by oxidation. Of note, Trx1 overexpression attenuated both H₂O₂-mediated mTOR oxidation and inhibition, whereas Trx1 knockdown increased mTOR oxidation and inhibition. Moreover, Trx1 normalized H₂O₂-induced downregulation of metabolic genes and stimulation of cell death, and an mTOR inhibitor abolished Trx1-mediated rescue of gene expression. H₂O₂-induced oxidation and inhibition of mTOR were attenuated when Cys1483 of mTOR was mutated to phenylalanine. These results suggest that Trx1 protects cardiomyocytes against stress by reducing mTOR at Cys1483, thereby preserving the activity of mTOR and inhibiting cell death.

Keywords: heart, mammalian target of rapamycin (mTOR), redox regulation

*¹ Rutgers Biomedical and Health Sciences

*² the First Affiliated Hospital of Soochow University

*³ Institute for Virus Research

*⁴ University of Rome

I deta-Otsuka M*, Igarashi K*, Narita, M*, Hirabayashi Y. Epigenetic Toxicity of Environmental Chemicals Upon Exposure During Development - Bisphenol A and Valproic Acid May Have Epigenetic Effects.

Food Chem Toxicol 109, no. Pt 1 (Nov 2017):812-16.

As of 2017, chemical substances registered in Chemical Abstracts Service (CAS) exceed 100 million, which is increasing yearly. The safety of chemical substances is adequately managed by regulations based on scientific information from toxicity tests. However, there are substances reported to have "biological effects" even though they are judged to be nontoxic in conventional toxicity tests. Therefore, it is necessary to consider a new concept on toxicity, "epigenetic toxicity". In this review, we explain about epigenetic toxicity using bisphenol A (BPA) and valproic acid (VPA) as examples. We also discuss the problems associated with the judgment of epigenetic toxicity. Currently, epigenetic changes can only be detected by biochemical methods, which are labor-intensive. Therefore, we are developing reporter mice that can be used to detect epigenetic toxicity during

conventional toxicity tests. In addition, we consider that linking epigenomic changes with phenotypic changes is important, because causality is important for toxicity evaluation. Therefore, we are developing an artificial epigenome-editing technology. If we can develop a safety-assessment system by incorporating epigenetic evaluation into toxicity tests, we can increase the safety of both food and environmental chemical substances. The practical application of such a new safety-assessment system will be increasingly important in the future.

Keywords: developmental exposure, Valproic Acid, Bisphenol A

* Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,

Loomis D*, Guyton KZ*, Grosse Y*, El Ghissassi F*, Bouvard V*, Benbrahim-Tallaa L*, Guha N*, Vilahur N*, Mattock H*, Straif K*, International Agency for Research on Cancer Monograph Working G. Carcinogenicity of benzene.

Lancet Oncol, 2017;18:1574-1575.

In October, 2017, a Working Group of 27 scientists from 13 countries met at the International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, France, to finalise their evaluation of the carcinogenicity of benzene. This assessment will be published in Volume 120 of the IARC Monographs.

Keywords: International Agency for Research on Cancer (IARC), Benzene, cancer Monograph

* International Agency for Research on Cancer

Fueta Y*¹, Sekino Y*², Yoshida S*³, Kanda Y, Ueno S*¹: Prenatal exposure to valproic acid alters the development of excitability in the postnatal rat hippocampus.

Neurotoxicology. 2018;65:1-8.

Prenatal valproic acid (VPA) exposure is a well-known animal model of autism spectrum disorder (ASD) that produces alterations in embryonic and adult neurogenesis as well as adolescent/adulthood neurobehavioral phenotypes. However, the effects of prenatal VPA exposure on neural network excitability, especially during the synaptogenic period around eye opening, are not fully understood. In this study, we

orally administered VPA (300 mg/kg) to pregnant Wistar rats on gestation day 15 and subsequently performed field potential recording in the CA1 area of hippocampal slices obtained from control (saline-exposed) and VPA-exposed rat pups between postnatal day (PND) 13 and PND18. In control slices, we observed an abrupt enhancement of stimulation-dependent responses including population spike (PS) amplitudes and field excitatory postsynaptic potential (fEPSP) slopes at PND16, which coincided with the average day of eye opening. In contrast, VPA-exposed pups exhibited delayed eye opening (PND17) and gradual rather than abrupt increases in PS amplitudes and fEPSP slopes over the duration of the synaptogenic period. We next investigated the involvement of ambient GABA (γ -aminobutyric acid) in PS generation using bicuculline methiodide (BMI), a GABA type A (GABAA) receptor antagonist. In control slices, BMI enhanced PS amplitudes during PND14-15 (before eye opening) and had little effect thereafter during PND16-17; a subsequent regression model analysis of BMI ratios (the ratio of PS amplitudes in the presence and absence of BMI) indicated a possible developmental change between these periods. In contrast, almost identical regression models were obtained for BMI ratios during PND14-15 and PND16-17 in the VPA-exposed group, indicating the absence of a developmental change. Our results suggest that prenatal VPA exposure accelerates the development of hippocampal excitability before eye opening. Moreover, our experimental model can be used as a novel approach for the evaluation of developmental neurotoxicity.

Keywords: Developmental neurotoxicity, Electrophysiology, Hippocampus, Prenatal exposure, Slice preparation, Valproic acid

^{*1} University of Occupational and Environmental Health

^{*2} The University of Tokyo

^{*3} Toyohashi University of Technology

Fueta Y*, Ishidao T*, Ueno S*, Yoshida Y*, Kanda Y, Hori H*: Prenatal exposure to 1-bromopropane causes delayed adverse effects on hippocampal neuronal excitability in the CA1 subfield of rat offspring.

J Occup Health. 2018;60:74-9.

Neurotoxicity of 1-bromopropane (1-BP) has been reported in occupational exposure, but whether the chemical exerts developmental neurotoxicity is unknown. We studied the effects of prenatal 1-BP exposure on neuronal excitability in rat offspring. We exposed dams to 1-BP (700 ppm, 6 h a day for 20 days) and examined hippocampal slices obtained from the male offspring at 2, 5, 8, and 13 weeks of age. We measured the stimulation/response (S/R) relationship and paired-pulse ratios (PPRs) of the population spike (PS) at the interpulse intervals (IPIs) of 5 and 10 ms in the CA1 subfield. Prenatal 1-BP exposure enhanced S/R relationships of PS at 2 weeks of age; however, the enhancement diminished at 5 weeks of age until it reached control levels. Prenatal 1-BP exposure decreased PPRs of PS at 2 weeks of age. After sexual maturation, however, the PPRs of PS increased at 5-ms IPI in rats aged 8 and 13 weeks. Our findings indicate that prenatal 1-BP exposure in dams can cause delayed adverse effects on excitability of pyramidal cells in the hippocampal CA1 subfield of offspring.

Keywords: 1-Bromopropane, Delayed adverse effect, Electrophysiology, Excitability, Prenatal exposure, Rat hippocampal slices

^{*} University of Occupational and Environmental Health

Izumi-Nakaseko H^{*1}, Kanda Y, Nakamura Y^{*1}, Hagiwara-Nagasawa M^{*1}, Wada T^{*1}, Ando K^{*1}, Naito AT^{*1}, Sekino Y^{*2}, Sugiyama A.^{*1}: Development of correction formula for field potential duration of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes sheets.

J Pharmacol Sci. 2017;135:44-50.

Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) have been used in many studies to assess proarrhythmic risks of chemical compounds. In those studies, field potential durations (FPD) of hiPSC-CMs have been corrected by clinically used Fridericia's and/or Bazett's formulae, however, the rationale for the use of these formulae has not been well established. In the present study, we developed a correction formula for experiments using hiPSC-CMs. First, we analyzed the effect of beating rate on FPD in the hiPSC-CMs sheets with electrical stimuli and a

HCN channel inhibitor zatebradine. Next, we examined the relationship between the electrophysiological properties and the expression levels of ion channel genes in the cell sheets. Zatebradine slowed the beating rate and allowed to analyze FPD changes at various pacing cycle lengths. Rate-dependent change in the repolarization period was smaller in the cell sheets than that reported on the human hearts, which can be partly explained by lower gene expression level of hKCNJ2 and hKCNE1. Thus, non-linear equation for correcting FPD in the cell sheet; $FPD_c = FPD / RR^{0.22}$ with RR given in second was obtained, which may make it feasible to assess net repolarization delay by various chemical compounds with a chronotropic action.

Keywords: Correction formula, Field potential duration, Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes

*1 Toho University

*2 The University of Tokyo

Ishida K^{*1}, Aoki K^{*1}, Takishita T^{*1}, Miyara M^{*1}, Sakamoto S^{*1}, Sanoh S^{*1}, Kimura T^{*2}, Kanda Y, Ohta S^{*1}, Kotake Y.^{*1}: Low-Concentration Tributyltin Decreases GluR2 Expression via Nuclear Respiratory Factor-1 Inhibition.

J Pharmacol Sci. 2017;135:44-50.

Tributyltin (TBT), which has been widely used as an antifouling agent in paints, is a common environmental pollutant. Although the toxicity of high-dose TBT has been extensively reported, the effects of low concentrations of TBT are relatively less well studied. We have previously reported that low-concentration TBT decreases *a*-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA)-type glutamate receptor subunit 2 (GluR2) expression in cortical neurons and enhances neuronal vulnerability to glutamate. However, the mechanism of this TBT-induced GluR2 decrease remains unknown. Therefore, we examined the effects of TBT on the activity of transcription factors that control GluR2 expression. Exposure of primary cortical neurons to 20 nM TBT for 3 h to 9 days resulted in a decrease in GluR2 mRNA expression. Moreover, TBT inhibited the DNA binding activity of nuclear respiratory factor-1 (NRF-1), a transcription factor that positively regulates the

GluR2. This result indicates that TBT inhibits the activity of NRF-1 and subsequently decreases GluR2 expression. In addition, 20 nM TBT decreased the expression of genes such as cytochrome c, cytochrome c oxidase (COX) 4, and COX 6c, which are downstream of NRF-1. Our results suggest that NRF-1 inhibition is an important molecular action of the neurotoxicity induced by low-concentration TBT.

Keywords: GluR2, neuronal vulnerability, nuclear respiratory factor-1, tributyltin

*1 Hiroshima University

*2 Setsunan University

Li M^{*1}, Kanda Y, Ashihara T^{*2}, Sasano T^{*1}, Nakai Y^{*3}, Kodama M^{*1}, Hayashi E^{*1}, Sekino Y^{*4}, Furukawa T^{*1}, Kurokawa J.^{*5}: Low-Concentration Tributyltin Decreases GluR2 Expression via Nuclear Respiratory Factor-1 Inhibition.

J Pharmacol Sci. 2017;135:44-50.

Human induced pluripotent stem cell (hiPSC)-derived cardiomyocytes hold great potentials to predict pro-arrhythmic risks in preclinical cardiac safety screening, although the hiPSC cardiomyocytes exhibit rather immature functional and structural characteristics, including spontaneous activity. Our physiological characterization and mathematical simulation showed that low expression of the inward-rectifier potassium (IK1) channel is a determinant of spontaneous activity. To understand impact of the low IK1 expression on the pharmacological properties, we tested if transduction of hiPSC-derived cardiomyocytes with KCNJ2, which encodes the IK1 channel, alters pharmacological response to cardiac repolarization processes. The transduction of KCNJ2 resulted in quiescent hiPSC-derived cardiomyocytes, which need pacing to elicit action potentials. Significant prolongation of paced action potential duration in KCNJ2-transduced hiPSC-derived cardiomyocytes was stably measured at 0.1 μ M E-4031, although the same concentration of E-4031 ablated firing of non-treated hiPSC-derived cardiomyocytes. These results in single cells were confirmed by mathematical simulations. Using the hiPSC-derived cardiac sheets with KCNJ2-transduction, we also investigated effects of a range of drugs on field potential duration recorded at 1 Hz. The KCNJ2 overexpression in hiPSC-derived

cardiomyocytes may contribute to evaluate a part of QT-prolonging drugs at toxicological concentrations with high accuracy.

Keywords: arrhythmias, mathematical simulation, iPS cells

^{*1} Tokyo Medical and Dental University

^{*2} Shiga University of Medical Science

^{*3} Hirosaki University

^{*4} The University of Tokyo

^{*5} University of Shizuoka

Izumi-Nakaseko H^{*1}, Nakamura Y^{*1}, Wada T^{*1}, Ando K^{*1}, Kanda Y, Sekino Y^{*2}, Sugiyama A.^{*1}: Characterization of human iPS cell-derived cardiomyocyte sheets as a model to detect drug-induced conduction disturbance.

J Pharmacol Sci. 2017;135:44-50.

Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) have been used in many studies to assess proarrhythmic risks of chemical compounds. In those studies, field potential durations (FPD) of hiPSC-CMs have been corrected by clinically used Fridericia's and/or Bazett's formulae, however, the rationale for the use of these formulae has not been well established. In the present study, we developed a correction formula for experiments using hiPSC-CMs. First, we analyzed the effect of beating rate on FPD in the hiPSC-CMs sheets with electrical stimuli and a HCN channel inhibitor zatebradine. Next, we examined the relationship between the electrophysiological properties and the expression levels of ion channel genes in the cell sheets. Zatebradine slowed the beating rate and allowed to analyze FPD changes at various pacing cycle lengths. Rate-dependent change in the repolarization period was smaller in the cell sheets than that reported on the human hearts, which can be partly explained by lower gene expression level of hKCNJ2 and hKCNE1. Thus, non-linear equation for correcting FPD in the cell sheet; $FPD_c = FPD / RR^{0.22}$ with RR given in second was obtained, which may make it feasible to assess net repolarization delay by various chemical compounds with a chronotropic action.

Keywords: iPS, cardiomyocyte, field potential duration

^{*1} Toho University

^{*2} The University of Tokyo

Hirata N^{*1}, Yamada S^{*1}, Sekino Y^{*2}, Kanda Y: Tobacco nitrosamine NNK increases ALDH-positive cells via ROS-Wnt signaling pathway in A549 human lung cancer cells.

The Journal of Toxicological Sciences. 2017;42:193-204.

Epidemiological studies suggest that lung cancer, which is a major cause of cancer death, has a critical association with cigarette smoking. Tobacco-specific nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in cigarette smoke is a major risk factor for carcinogenesis. However, the mechanisms by which NNK promotes cancer development have not been fully elucidated. Growing evidence suggests that lung cancer originates from cancer stem cells (CSCs), which are a minor population of lung cancer cells. In the present study, we investigated the effects of NNK on the CSCs in A549 human lung cancer cells using flow cytometry with aldehyde dehydrogenase (ALDH), a functional marker of CSCs. We found that NNK increased the proportion of ALDH-positive cells in a dose-dependent manner. A Wnt inhibitor PNU74654 reduced NNK-induced expression levels of Wnt target gene Dkk1 and increase in ALDH-positive cells. We next examined the signaling pathway that mediates the NNK-induced increase in ALDH-positive cells via Wnt signaling. DCF assay revealed that NNK induced reactive oxygen species (ROS) production. The ROS scavenger N-acetylcysteine (NAC) inhibited the NNK-induced Wnt activation and increase in ALDH-positive cells. These data suggest that NNK-induced ROS activate the Wnt signaling pathway in A549 cells. These findings would provide new insights into the role of NNK in the lung CSCs.

Keywords: cancer stem cells, NNK, ROS

^{*1} Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

^{*2} The University of Tokyo

Satoh T^{*1}, Sugiura S^{*1}, Shin K^{*1}, Onuki-Nagasaki R^{*1}, Ishida S, Kikuchi K^{*2}, Kakiki M^{*2}, Kanamori^{*1}: A multi-throughput multi-organ-on-a-chip system on a plate formatted pneumatic pressure-driven medium circulation platform. *Lab Chip.* 2017;18:115-25

This paper reports a multi-throughput multi-organ-on-a-chip system formed on a pneumatic pressure-driven medium circulation platform with a microplate-sized format as a novel type of microphysiological system. The pneumatic pressure-driven platform enabled parallelized multi-organ experiments (i.e. simultaneous operation of multiple multi-organ culture units) and pipette-friendly liquid handling for various conventional cell culture experiments, including cell seeding, medium change, live/dead staining, cell growth analysis, gene expression analysis of collected cells, and liquid chromatography-mass spectrometry analysis of chemical compounds in the culture medium. An eight-throughput two-organ system and a four-throughput four-organ system were constructed on a common platform, with different microfluidic plates.

Keywords: cell-based assay, organs-on-a-chip, pneumatic pressure-driven medium circulation platform

^{*1} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

^{*2} Eisai Co. Ltd.

Irie T, Trussell LO^{*}: Double-Nanodomain Coupling of Calcium Channels, Ryanodine Receptors, and BK Channels Controls the Generation of Burst Firing. *NEURON*. 2017;96:856-870

Action potentials clustered into high-frequency bursts play distinct roles in neural computations. However, little is known about ionic currents that control the duration and probability of these bursts. We found that, in cartwheel inhibitory interneurons of the dorsal cochlear nucleus, the likelihood of bursts and the interval between their spikelets were controlled by Ca²⁺ acting across two nanodomains, one between plasma membrane P/Q Ca²⁺ channels and endoplasmic reticulum (ER) ryanodine receptors and another between ryanodine receptors and large-conductance, voltage- and Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channels. Each spike triggered Ca²⁺-induced Ca²⁺ release (CICR) from the ER immediately beneath somatic, but not axonal or dendritic, plasma membrane. Moreover, immunolabeling demonstrated close apposition of ryanodine receptors and BK channels. Double-nanodomain coupling between somatic plasma membrane and hypolemmal ER cisterns provides a unique mechanism for rapid control of action potentials

on the millisecond timescale.

Keywords: ryanodine receptor, burst firing, CICR

^{*} Oregon Health & Science University

Irie T, Kawakami T, Sato K, Usami M: Sub-toxic concentrations of nano-ZnO and nano-TiO₂ suppress neurite outgrowth in differentiated PC12 cells.

J Toxicol Sci. 2017;42:723-729

Nanomaterials have been extensively used in our daily life, and may also induce health effects and toxicity. Nanomaterials can translocate from the outside to internal organs, including the brain. For example, both nano-ZnO and nano-TiO₂ translocate into the brain via the olfactory pathway in rodents, possibly leading to toxic effects on the brain. Although the effects of nano-ZnO and nano-TiO₂ on neuronal viability or neuronal excitability have been studied, no work has focused on how these nanomaterials affect neuronal differentiation and development. In this study, we investigated the effects of nano-ZnO and nano-TiO₂ on neurite outgrowth of PC12 cells, a useful model system for neuronal differentiation. Surprisingly, the number, length, and branching of differentiated PC12 neurites were significantly suppressed by the 7-day exposure to nano-ZnO (in the range of 1.0 x 10⁻⁴ to 1.0 x 10⁻¹ microg/mL), at which the cell viability was not affected. The number and length were also significantly inhibited by the 7-day exposure to nano-TiO₂ (1.0 x 10⁻³ to 1.0 microg/mL), which did not have cytotoxic effects. These results demonstrate that the neurite outgrowth in differentiated PC12 cells was suppressed by sub-cytotoxic concentrations of nano-ZnO or nano-TiO₂.

Keywords: nanomaterials, neuron, PC12

Suzuki I, Cho YM, Hirata T, Toyoda T, Akagi J, Nakamura Y^{*1}, Sasaki A^{*1}, Nakamura T^{*1}, Okamoto S^{*2}, Shirota K^{*3}, Suetome N^{*3}, Nishikawa A, Ogawa K: Toxic effects of 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (*Raphasatin*) in the rat urinary bladder without genotoxicity.

J Appl Toxicol. 2017;37:485-94.

We recently reported that 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC) exerts chemopreventive effects on the rat esophageal carcinogenesis model at a low dose of 80ppm in a diet. In contrast, some

isothiocyanates (ITCs) have been reported to cause toxic effects, promotion activity, and/or carcinogenic potential in the urinary bladder of rats. In the present study, we investigated whether MTBITC had toxic effects in the urinary bladder similar to other ITCs, such as phenethyl ITC (PEITC). First, to examine the early toxicity of MTBITC, rats were fed a diet supplemented with 100, 300 or 1,000 ppm MTBITC for 14 days. Treatment with 1,000 ppm MTBITC caused increased organ weights and histopathological changes in the urinary bladder, producing lesions similar to those of 1,000 ppm PEITC. In contrast, rats treated with 100 or 300 ppm MTBITC showed no signs of toxicity. Additionally, we performed *in vivo* genotoxicity studies to clarify whether MTBITC may exhibit a carcinogenic potential through a genotoxic mechanism in rats. Rats were treated with MTBITC for 3 days at doses of 10, 30 or 90 mg kg⁻¹ body weight by gavage, and comet assays in the urinary bladder and micronucleus assays in the bone marrow were performed. No genotoxic changes were observed after treatment with MTBITC at all doses. Overall, these results suggested that the effects of MTBITC in the rat urinary bladder are less than those of PEITC, but that MTBITC could have toxic effects through a nongenotoxic mechanism in the urinary bladder of rats at high doses.

Keywords: 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate, urinary bladder, genotoxicity

*¹ Kyoto Prefectural University

*² Kagoshima University

*³ Kyoto Prefectural Agriculture, Forestry & Fisheries Technology Center

Hirata T, Cho YM, Toyoda T, Akagi J, Suzuki I, Nishikawa A, Ogawa K: Lack of *in vivo* mutagenicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane in the livers of *gpt* delta rats administered singly or in combination.

J Appl Toxicol. 2017;37:683-91.

1,2-Dichloropropane (1,2-DCP) and dichloromethane (DCM) are possible causative agents associated with the development of cholangiocarcinoma in employees working in printing plant in Osaka, Japan. However, few reports have demonstrated an association between these agents and cholangiocarcinoma in rodent

carcinogenicity studies. Moreover, the combined effects of these compounds have not been fully elucidated. In the present study, we evaluated the *in vivo* mutagenicity of 1,2-DCP and DCM, alone or combined, in the livers of *gpt* delta rats. Six-week-old male F344 *gpt* delta rats were treated with 1,2-DCP, DCM or 1,2-DCP + DCM by oral administration for 4 weeks at the dose (200 mg kg⁻¹ body weight 1,2-DCP and 500 mg kg⁻¹ body weight DCM) used in the carcinogenesis study performed by the National Toxicology Program. *In vivo* mutagenicity was analyzed by *gpt* mutation/*Sp*i⁻ assays in the livers of rats. In addition, gene and protein expression of CYP2E1 and GSTT1, the major enzymes responsible for the genotoxic effects of 1,2-DCP and DCM, were analyzed by quantitative polymerase chain reaction and western blotting. *Gpt* and *Sp*i⁻ mutation frequencies were not increased by 1,2-DCP and/or DCM in any group. Additionally, there were no significant changes in the gene and protein expression of CYP2E1 and GSTT1 in any group. These results indicated that 1,2-DCP, DCM and 1,2-DCP + DCM had no significant impact on mutagenicity in the livers of *gpt* delta rats under our experimental conditions.

Keywords: 1,2-dichloropropane, dichloromethane, *gpt* delta rat

Cho YM, Hasumura M, Imai T, Takami S, Nishikawa A, Ogawa K: Horseradish extract promotes urinary bladder carcinogenesis when administered to F344 rats in drinking water.

J Appl Toxicol. 2017;37:853-62.

Horseradish extract (HRE), consisting mainly of a mixture of allyl isothiocyanate and other isothiocyanates, has been used as a food additive. To evaluate the potential hazards of HRE, a 104-week chronic study, a 2-week analysis of cell proliferation in the urinary bladder and a medium-term promotion bioassay of HRE were conducted with administration at concentrations of up to 0.04% HRE in the drinking water to male F344 rats. In the 104-week chronic study with 32 male rats per group, no treatment-related increases in the incidences of neoplastic lesions in any organ, including urinary bladder, were observed, except for simple hyperplasia in the urinary bladder in rats treated with HRE at concentrations of more than 0.01% (5.0 mg kg⁻¹ body weight day⁻¹). In

the promotion study, HRE treatment after *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine initiation caused a clear increase in papillary or nodular hyperplasia, papilloma, and urothelial carcinoma of the urinary bladder in the groups given HRE for 13 weeks at doses higher than 0.005%, 0.01%, and 0.04% (2.7, 5.4 and 20.5 mg kg⁻¹ body weight day⁻¹), respectively. In the 2-week cell proliferation analysis, treatment with HRE at concentrations greater than 0.005% (3.9 mg kg⁻¹ body weight day⁻¹) caused transient increases in 5-bromo-2'-deoxyuridine labeling indices in the urothelium. Although clear tumor induction was not observed, administration of relatively low-dose HRE increased cell proliferation in the urothelium and exerted obvious promoting effects on rat urinary bladder carcinogenesis. Further studies are needed to elucidate the mode of action of HRE in the rat urinary bladder to facilitate data extrapolation from the present study and provide insights into risk assessment.

Keywords: horseradish extract, isothiocyanate, urinary bladder

Komine C^{*1}, Nakajima S^{*1}, Kondo Y^{*2}, Horii Y^{*1}, Yoshida M, Kawaguchi M^{*1}: Effects of neonatal 17 *a* -ethinyloestradiol exposure on female-paced mating behaviour in the rat.

J Appl Toxicol. 2017;37:996-1003.

Correct perinatal oestrogen levels are critical for sexual differentiation. For example, perinatal exposure to oestrogen causes masculinization and defeminization of the brain in female rats and also induces delayed effects after maturation characterized by early onset of abnormal oestrus cycling. However, the mechanisms underlying the above effects of oestrogen remain to be fully determined. 17 *a* -ethinyloestradiol (EE), a common synthetic oestrogen widely used in oral contraceptives, binds specifically to oestrogen receptors. In this study, we demonstrated the effects of a single neonatal injection of high- or low-dose EE on reproductive behaviours. Female rats within 24h after birth were subcutaneously injected with sesame oil, EE (0.02, 2 mg kg⁻¹) and 17 *β* -oestradiol (E2) (20 mg kg⁻¹). Between 11 and 15 weeks of age, sexual behaviour was tested twice in a paced mating situation. Latency to enter, lordosis and soliciting behaviour were recorded. Both high-dose EE- and E2 -treated females showed a significantly lower lordosis

quotient, decreased soliciting behaviours, increased rejection and fighting numbers. Accessibility to males was also delayed by neonatal E2 exposure, although it was shortened by high-dose EE exposure. In contrast, low-dose EE-treated females did not exhibit impaired sexual behaviour. These results suggest that single neonatal exposure to a high dose of EE or E2 disturbs the normal development of the female brain, resulting in impaired sexual behaviours in a female-paced mating situation. Besides, the differences noted between high-dose EE- and E2 -treated females might be caused by different affinities of the oestrogen receptors, metabolic rates or mechanisms of action.

Keywords: 17 *a* -ethinyloestradiol, lordosis reflection, sexual behaviour

^{*1} Meiji University

^{*2} Teikyo University of Science

Cho YM, Mizuta Y, Akagi J, Toyoda T, Sone M, Ogawa K: Size-dependent acute toxicity of silver nanoparticles in mice.

J Toxicol Pathol. 2018;31:73-80.

In this study, we aimed to evaluate changes in the acute toxicity of intraperitoneally administered silver nanoparticles (AgNPs) of varying sizes in BALB/c mice. Seven-week-old female BALB/c mice were intraperitoneally administered AgNPs measuring 10, 60, or 100 nm in diameter (0.2 mg/mouse) and then sacrificed 1, 3, or 6 h after treatment. In mice administered 10 nm AgNPs, reduced activity and piloerection were observed at 5 h post administration, and lowered body temperature was observed at 6 h post administration, with histopathological changes of congestion, vacuolation, single cell necrosis, and focal necrosis in the liver; congestion in the spleen; and apoptosis in the thymus cortex. These histopathological changes were not evident following administration of either 60 or 100 nm AgNPs. These results suggested that smaller AgNPs, e.g., those measuring 10 nm in diameter, had higher acute toxicity in mice.

Keywords: silver nanoparticle, size dependency, acute toxicity

Nonaka M*, Amakasu K*, Saegusa Y*, Naota M*, Nishimura T*, Ogawa K, Nishikawa A: Non-neoplastic lesions found only in the two-year

bioassays but not in shorter toxicity studies of rats.

Regul Toxicol Pharmacol. 2017;86:199-204.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) has been conducting a prospective evaluation period to validate the criteria for waiving some carcinogenicity studies in rats. Before the waiving strategy is practiced in ICH, it is crucial to elucidate whether non-neoplastic lesions are found only in 2-year rat carcinogenicity studies. To confirm possible importance of 2-year bioassays for evaluating chronic toxicity but not carcinogenicity, we retrospectively surveyed 59 pharmaceuticals approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) from 2007 to 2010 in Japan for non-neoplastic lesions observed in carcinogenicity studies. Non-neoplastic histopathological lesions observed only in 2-year carcinogenicity studies but not in 6-month chronic toxicity studies using rats were compared with clinical adverse drug reactions (ADRs). Thirteen non-neoplastic lesions that may correlate with clinical ADRs were classified into three categories: Category 1, lesions not predictable from other nonclinical data except those from 2-year rat carcinogenicity studies; Category 2, lesions predictable mainly from chronic toxicity studies; Category 3, lesions predictable mainly from pharmacological actions. In the present survey, non-neoplastic lesions only found in 2-year rat carcinogenicity studies were neither significant in terms of frequency and severity nor useful for clinical risk management.

Keywords: carcinogenicity study, non-neoplastic lesion, ICH

* Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Takasu S, Ishii Y, Yokoo Y, Tsuchiya T, Kijima A, Kodama Y, Ogawa K, Umemura T: *In vivo* reporter gene mutation and micronucleus assays in *gpt* delta mice treated with a flame retardant decabromodiphenyl ether.

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2017;816-817:7-11.

Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), a class of brominated flame retardants, have been widely used as additive flame retardants. Recently, the use of brominated flame retardants has been restricted or

prohibited under various legislative acts because of the persistence, bioaccumulation potential, and toxicity of these compounds. However, there are also additional concerns regarding environmental contamination and human exposure to PBDEs resulting from informal recycling technology. Decabromodiphenyl ether (decaBDE), one type of PBDE, has carcinogenic potential in the livers of rodents. Although one study has shown that decaBDE exerts genotoxic effects, the other *in vitro* and *in vivo* studies were negative for such effects. Thus, it remains unknown whether genotoxic mechanisms are involved in decaBDE-induced hepatocarcinogenesis in rodents. In this study, to explore the genotoxicity of decaBDE in mice, particularly in the context of carcinogenesis, we performed micronucleus assays in the bone marrow and reporter gene mutation assays in the liver using *gpt* delta mice treated with decaBDE at carcinogenic doses for 28 days. Our results demonstrated negative results in micronucleus tests and reporter gene mutation assays. Thus, decaBDE did not exert genotoxic effects at carcinogenic target sites and did not show positive results in conventional *in vivo* genotoxicity tests in mice for 4-week treatment. Overall, comprehensive evaluation using *in vivo* genotoxicity data in rats and our data indicated that nongenotoxic mechanisms may be responsible for decaBDE-induced hepatocarcinogenesis.

Keywords: decabromodiphenyl ether, *gpt* delta mouse, *in vivo* genotoxicity

Hirata T, Cho YM, Suzuki I, Toyoda T, Akagi J, Nakamura Y^{*1}, Numazawa S^{*2}, Ogawa K: 4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate mediates nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 activation by regulating reactive oxygen species production in human esophageal epithelial cells.

Food Chem Toxicol. 2018;111:295-301.

4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC) extracted from daikon (*Raphanus sativus*), which shows antimutagenicity, may have applications as an effective chemopreventive agent in several cancers; however, few reports have described the associated mechanisms. We investigated whether MTBITC induced cytoprotective genes, including phase II enzymes, in Het-1A human esophageal epithelial cells. HMOX1, NQO1, and GCLC mRNA levels and

nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) protein levels were increased in Het-1A cells exposed to 10 μ M MTBITC. Reactive oxygen species (ROS) tended to increase when Het-1A cells were treated with MTBITC, and the increases in ROS and Nrf2 expression in the cells treated with MTBITC were completely abolished by treatment with N-acetyl-L-cysteine. We also examined the relationships between Nrf2 activation and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling by western blot analysis. MTBITC induced extracellular signal-regulated kinase, c-Jun N-terminal kinase, and p38 phosphorylation in Het-1A cells; however, MTBITC did not affect the relationship between Nrf2 activation and MAPK responses. In the present study, we found that MTBITC induced Nrf2 activation and cytoprotective genes via ROS production in Het-1A cells. These results suggest that MTBITC may have the potential for preventing esophageal carcinogenesis through modification of carcinogen metabolism by phase II enzyme induction via ROS production.

Keywords: 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate, Nrf2, reactive oxygen species

*¹ Kyoto Prefectural University

*² Showa University

Ishii Y, Kuroda K, Matsushita K, Yokoo Y, Takasu S, Kijima A, Nohmi T, Ogawa K, Umemura T: Phosphorylation of protein phosphatase 2A facilitated an early stage of chemical carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;336:75-83.

Protein phosphatase 2A (PP2A) is a serine-threonine phosphatase that regulates cell signaling pathways. Its inactivation is correlated with tumor malignancy, possibly due to the effects on cell differentiation and malignant cell transformation. Therefore, it has been noted that PP2A could be a promising target for cancer therapy. In our previous study of the hepatocarcinogen estragole (ES), cell proliferation may be required to convert ES-specific DNA adducts to mutations. To explore the trigger for cell proliferation, *gpt* delta rats were administered ES by gavage at doses of 3, 30 and 300 mg/kg/day for 4 weeks. ES-induced cell proliferation and gene mutations were observed at only the high dose whereas ES-specific DNA adducts were detected in a dose-dependent

manner. Western blot analyses revealed activation of the Akt and ERK pathways without activation of upstream regulators, such as c-Raf, PKC and, PI3K. Phosphorylation of the PP2A C subunit at Tyr307 was found along with phosphorylation of Src. The overall data might imply that PP2A inactivation is responsible for cell cycle progression through activation of the Akt and ERK pathways at high doses of ES. Based on γ -H2AX immunohistochemistry and Western blot analysis for Rad51 protein, the resultant mutation spectra showed large deletion mutations that might result from double strand breaks of DNA. Thus, it is likely that inactivation of PP2A resulted in acceleration and exacerbation of gene mutations. We conclude that PP2A might contribute to an early stage of chemical carcinogenesis, suggesting that PP2A could be a molecular target of primary cancer prevention.

Keywords: DNA adduct, estragole, PP2A

Miyake Y^{*1}, Tokumura M^{*1}, Nakayama H^{*1}, Wang Q^{*1}, Amagai T^{*1}, Ogo S^{*2}, Kume K^{*3}, Kobayashi T^{*4}, Takasu S, Ogawa K, Kannan K^{*5}: Simultaneous determination of brominated and phosphate flame retardants in flame-retarded polyester curtains by a novel extraction method.

Sci Total Environ. 2017;601-602:1333-9.

The use of novel brominated flame retardants (BFRs) and phosphate-based flame retardants (PFRs) has increased as substitutes for hexabromocyclododecane (HBCD) in many consumer products. To facilitate collection of data on chemicals used as flame retardants in textiles and fabrics, we developed an analytical method using liquid chromatography interfaced with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). We compared two extraction methods, one involving ultrasonic extraction (traditional method) using dichloromethane, toluene or acetone and the other encompassing complete dissolution of textile with 25% 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol/chloroform. The dissolution method extracted up to 204 times more BFRs and PFRs than the traditional ultrasonic extraction. Tris (2,3-dibromopropyl) isocyanurate (TDBP-TAZTO), triphenylphosphine oxide (TPhPO), tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP), tricresyl phosphate (TCsP), and triphenyl phosphate (TPhP) were found in 40 flame-retarded curtain samples purchased from

Japanese market in 2014. TDBP-TAZTO was detected in polyester curtains for the first time. Some of the flame-retarded curtain samples did not contain any of the known target analytes, which suggested the presence of other unknown flame retardants in those fabrics.

Keywords: brominated flame retardant, indoor environment, phosphate flame retardant

*¹ University of Shizuoka

*² Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

*³ Tokyo City University

*⁴ Yokohama National University

*⁵ State University of New York at Albany

Akagi J, Yokoi M^{*1,2}, Cho YM, Toyoda T, Ohmori H^{*1}, Hanaoka F^{*1,3}, Ogawa K: Hypersensitivity of mouse embryonic fibroblast cells defective for DNA polymerases η , ι and κ to various genotoxic compounds: Its potential for application in chemical genotoxic screening.

DNA Repair. 2018;61:76-85.

Genotoxic agents cause modifications of genomic DNA, such as alkylation, oxidation, bulky adduct formation, and strand breaks, which potentially induce mutations and changes to the structure or number of genes. Majority of point mutations are generated during error-prone bypass of modified nucleotides (translesion DNA synthesis, TLS); however, when TLS fails, replication forks stalled at lesions eventually result in more lethal effects, formation of double-stranded breaks (DSBs). Here we compared sensitivities to various compounds among mouse embryonic fibroblasts derived from wild-type and knock-out mice lacking one of the three Y-family TLS DNA polymerases (Pol η , Pol ι , and Pol κ) or all of them (TKO). The compounds tested in this study include genotoxins such as methyl methanesulfonate (MMS) and nongenotoxins such as ammonium chloride. We found that TKO cells exhibited the highest sensitivities to most of the tested genotoxins, but not to the nongenotoxins. In order to quantitatively evaluate the hypersensitivity of TKO cells to different chemicals, we calculated ratios of half-maximal inhibitory concentration for WT and TKO cells. The ratios for 9 out of 10 genotoxins ranged from 2.29 to 5.73, while those for 5 nongenotoxins ranged from 0.81 to 1.63.

Additionally, the two markers for DNA damage, ubiquitinated proliferating cell nuclear antigen and γ -H2AX after MMS treatment, were accumulated in TKO cells more greatly than in WT cells. Furthermore, following MMS treatment, TKO cells exhibited increased frequency of sister chromatid exchange compared with WT cells. These results indicated that the hypersensitivity of TKO cells to genotoxins resulted from replication fork stalling and subsequent DNA double-strand breaks, thus demonstrating that TKO cells should be useful for evaluating chemical genotoxicity.

Keywords: translesion synthesis, genotoxicity, Pol η , Pol ι , Pol κ

*¹ Gakushuin University

*² Kobe University

*³ Tsukuba University

Kuwata K, Inoue K, Ichimura R, Takahashi M, Kodama Y, Shibutani M^{*1}, Yoshida M^{*2}: β -Catenin mutations are not involved in early-stage hepatocarcinogenesis induced by protoporphyrinogen oxidase inhibitors in mice.

Toxicol Pathol. 2017;45:493-505.

We previously reported the contribution of constitutive androstane receptor (CAR) in cytotoxicity-related hepatocarcinogenesis induced by oxadiazon (OX) or acifluorfen (ACI), two pesticides categorized as Protoporphyrinogen oxidase (PROTOX) inhibitors. The molecular characteristics of preneoplastic and neoplastic lesions induced by OX and ACI were immunohistochemically compared to those by phenobarbital (PB), a typical CAR activator, in wild-type (WT) and CAR-knockout (CARKO) mice after diethylnitrosamine initiation. We focused on changes in β -catenin and its transcriptional product glutamine synthetase (GS). In PB-promoted foci and adenomas, nuclear accumulation of mutated β -catenin was increased with high frequency. PB treatment also increased the multiplicity and area of GS-positive foci and adenomas in WT mice. No foci and adenomas showed nuclear accumulation of β -catenin and expression of GS in CARKO mice, similar to both genotypes of mice treated with OX and ACI. Interestingly, hepatocellular carcinoma induced in ACI-treated WT mice showed nuclear accumulation

of β -catenin and were positive for GS. Our results indicated that β -catenin mutations were not involved in early-stage hepatocarcinogenesis induced by PROTOX inhibitors in mice, although activation of β -catenin and CAR is important in PB-induced tumorigenesis. The significant differences in molecular profiles suggested involvements of multiple MoAs for hepatocarcinogenesis induced by PROTOX inhibitors. Keywords: acifluorfen, constitutive active/androstane receptor, β -catenin

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Food Safety Commission

Zhang H*, Taya K*, Nagaoka K*, Yoshida M, Watanabe G*: Neonatal exposure to 17 α -ethynyl estradiol (EE) disrupts follicle development and reproductive hormone profiles in female rats. *Toxicol Lett.* 2017;276:92-9.

Toxic effects induced by exposure to endocrine-disrupting chemicals during fetal and neonatal periods can be irreversible and exert effects throughout an animal's entire life. Our previous study showed that neonatal exposure to 17 α -ethynyl estradiol (EE) induced irregular estrous cycle in adults. To uncover the reason for the delayed effect after neonatal exposure to EE, reproductive parameters including ovarian weight, ovarian steroidogenesis, and hormonal profiles were investigated in developing female rats. Ovarian weight decreased at postnatal days (PND) 14 and 21 after neonatal exposure to EE. Ovarian histology at PND21 showed that the ratio of follicles with a diameter $>300\mu\text{m}$ decreased and the ratio of follicles with a diameter of $100\text{-}150\mu\text{m}$ increased in EE-treated ovaries, indicating that neonatal exposure to EE retarded follicular development. Moreover, the expression of P450arom increased at PND14 and the expressions of inhibin/activin subunits βA and βB decreased at PND21 in EE-treated ovaries. Consistent with the expression of P450arom, circulating levels of 17 β -estradiol increased at PND14 in EE-treated animals. Furthermore, the circulating levels of luteinizing hormone (LH) also increased at PND14 in the treated animals. Although the expression of Kiss1 did not change in the anteroventral periventricular nucleus (AVPV) of the hypothalamus between controls and EE-treated rats, the expression of Kiss1

was reduced in the arcuate nucleus (ARC) of the hypothalamus at PND14. Based upon those results, we suggest that neonatal exposure to EE disrupted the system regulating the interactions between the reproductive hormones and follicle development in pre-pubertal rats, which may result in reproduction dysfunction in adulthood.

Keywords: 17 α -ethynyl estradiol, endocrine-disrupting chemical, steroid hormone

* Gifu University

Zhang H*, Taya K*, Nagaoka K*, Yoshida M, Watanabe G*: 4-Nitrophenol (PNP) inhibits the expression of estrogen receptor β and disrupts steroidogenesis during the ovarian development in female rats.

Environ Pollut. 2017;229:1-9.

4-nitrophenol (PNP), isolated from diesel exhaust particles, has estrogenic and anti-androgenic activities, and affects the hypothalamus-pituitary-gonad axis in male rats. However, the effect of PNP on the reproduction of the female rats is still unknown. The aim of the study was to investigate the effect of neonatal PNP exposure on the ovarian function of female rats. The neonatal female rats were exposed to PNP (10 mg/kg, subcutaneously injection), the ovary and serum samples were collected at postnatal day (PND) 7, 14 and 21. The results showed that the ratio of primordial and primary follicles increased whereas the ratio of antral follicles decreased in the PNP treated ovaries at PND21. Even though no abnormality was observed in cyclicity, there was a significantly delayed timing of vaginal opening in PNP treated rats. The ovarian expression of steroidogenic enzymes including StAR, P450scc, P450c17 and P450arom increased at PND14 in the PNP treated rats compared with the control rats. In consistent with the gene expression, the concentration of estradiol-17 β showed the similar pattern. However, PNP exposure failed to cause any significant change in the expression of steroidogenic enzymes in cultured neonatal ovaries. Furthermore, PNP suppressed the expression of estrogen receptor β (ER β), but not estrogen receptor α (ER α), in cultured ovaries or developmental ovaries. These results suggested that PNP might directly affect the expression of ER β in the rat ovaries, resulting in the

disrupted steroidogenesis during ovarian development and the delayed puberty.

Keywords: 4-nitrophenol, neonate, steroidogenesis

* Gifu University

W a d a K*, K a t o h Y*, O h n u m a - K o y a m a A*, Takahashi N*, Yamada M, Matsumoto K*: 2-Nitroanisole-induced oxidative DNA damage in *Salmonella typhimurium* and in rat urinary bladder cells.

Mutat Res 2017;816-7:18-23.

2-Nitroanisole (2-NA) is used in the manufacturing of azo dyes and causes cancer, mainly in the urinary bladder. Several bladder carcinogens were reported to induce oxidative DNA damage. Thus, we examined the potential induction of oxidative DNA damage by 2-NA using bacterial strain YG3008, a *mutM_{ST}*-deficient derivative of strain TA100, and was found that YG3008 was more sensitive to 2-NA than TA100. For further investigation, we performed the comet assay using the urinary bladder and liver of rats, with and without human 8-oxoguanine DNA-glycosylase 1 (hOGG1). Simultaneously, we conducted a micronucleus test using bone marrow from rats to assess the genotoxicity of 2-NA *in vivo*. 2-NA was administered orally to male Fischer 344 rats for 3 consecutive days with 2-NA at doses of 125, 250, and 500 mg/kg; a group treated with the combination of 2-NA and glutathione-SH (GSH); a negative control group; and a positive control group. The comet assay without hOGG1 detected no DNA damage in the liver or urinary bladder, and the micronucleus test did not show clastogenic effects in bone marrow cells. However, the comet assay with hOGG1 was positive in the urinary bladder samples, indicating the induction of oxidative DNA damage in the urinary bladder for the group treated with 2-NA at 500 mg/kg. Moreover, an antioxidant of GSH significantly reduced oxidative DNA damage caused by 2-NA. These results indicate that oxidative DNA damage is a possible mode of action for carcinogenesis in the urinary bladder of rats treated with 2-NA.

Keywords: 2-nitroanisole, bladder carcinogen, oxidative damage

* The Institute of Environmental Toxicology

Sugiyama K, Furusawa H, Grúz P, Honma M: Detection of epigenetic mutagens including anthracene-derived compounds using yeast *FLO1* promoter GFP reporter gene assay.

Mutagenesis. 2017;32:429-435.

Recently, we have reported that the *FLO1*-mediated flocculation levels of yeast are affected by an epigenetic mutagen, alizarin. Alizarin promoted flocculation and reduced the bulk levels of histone H3 in yeast cells. Since alizarin has been known to possess carcinogenesis-promoting properties, it is important to estimate the effect of alizarin-related compounds on epigenome as measured by the flocculation of yeast. In this study, we examined the effects of two anthracene-derived compounds other than alizarin on the flocculation level of yeast. Purpurin significantly promoted the flocculation in a dose-dependent manner. While, quinizarin had a weaker promoting effect than purpurin. The strain treated with purpurin showed *FLO1* mRNA upregulation and reduced histone H3 expression similarly to alizarin. We also confirmed that the purpurin-treated cells frequently exhibited abnormally shaped nuclei. Moreover, fluorescence intensities of green fluorescent protein (GFP) reporter under the *FLO1* promoter control were dose-dependently increased by purpurin and alizarin in the yeast. Taken together, these results suggest that the GFP reporter gene system utilising the *FLO1* promoter is useful for the detection of epigenetic mutagens including anthracene-derived compounds.

Keywords: epigenetic mutagen, yeast, *FLO1*

Grúz P, Shimizu M*, Sugiyama K, Honma M: Mutagenicity of ω -3 fatty acid peroxidation products in the Ames test. *Mutat Res*. 2017;819:14-19.

Polyunsaturated fatty acids (PUFA) represent one of the main building blocks of cellular membranes and their varying composition impacts lifespan as well as susceptibility to cancer and other degenerative diseases. Increased intake of ω -3 PUFA is taught to compensate for the abundance of ω -6 PUFA in modern human diet and prevent cardiocirculatory diseases. However, highly unsaturated PUFA of marine and seed origin easily oxidize to aldehydic products which form DNA adducts. With increased PUFA consumption it is prudent to re-evaluate ω -3 PUFA safety and the genotoxic hazards of their

metabolites. We have used the standard Ames test to examine the mutagenicity of 2 hexenals derived from lipid peroxidation of the common ω -3 PUFA in human diet and tissues. Both 4-hydroxyhexenal and 2-hexenal derived from the ω -3 docosahexaenoic and α -linolenic acid, respectively, induced base substitutions in the TA104 and TA100 Ames strains in a dose dependent manner. Their mutagenicity was dependent on the Y-family DNA polymerase RI and they did not induce other types of mutations such as the -2 and -1 frameshifts in the TA98 and TA97 strains. Our results expand previous findings about the mutagenicity of related ω -3 peroxidation product 4-oxohexenal and raise alert that overuse of ω -3 rich oils may have adverse effect on genome stability.

Keywords: ω -3 fatty acid, Ames test, DNA polymerase RI, peroxidation

* Faculty of Healthcare, Tokyo Healthcare University

Gadaleta D^{*1}, Porta N^{*1}, Vrontaki E^{*1,2}, Manganelli S^{*1}, Manganaro A^{*3}, Sello G^{*4}, Honma M, Benfenati E^{*1}: Integrating computational methods to predict mutagenicity of aromatic azo compounds.

J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2017;2:35(4):239-257.

Azo dyes have several industrial uses. However, these azo dyes and their degradation products showed mutagenicity, inducing damage in environmental and human systems. Computational methods are proposed as cheap and rapid alternatives to predict the toxicity of azo dyes. A benchmark dataset of Ames data for 354 azo dyes was employed to develop three classification strategies using knowledge-based methods and docking simulations. Results were compared and integrated with three models from the literature, developing a series of consensus strategies. The good results confirm the usefulness of *in silico* methods as a support for experimental methods to predict the mutagenicity of azo compounds.

Keywords: azo dyes, mutagenicity, computational methods

^{*1} IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

^{*2} Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens

^{*3} Kode s.r.l.

^{*4} Department of Chemistry, University of Milano

Sugiyama K, Furusawa H, Grúz P, Honma M: Functional role of DNA methylation at the *FLO1* promoter in budding yeast.

FEMS Microbiol. Lett. 2017; 364

We have previously reported that the transformation of the budding yeast with plasmids encoding the human DNA methyltransferases *DNMT1* and *DNMT3B* cDNAs induces the mRNA of flocculin gene *FLO1* and the flocculation phenotype. In the present study, we evaluated the effect of *DNMT* inhibitor in the transformed yeasts using a *FLO1* promoter-based green fluorescent protein (GFP) reporter gene assay. The *DNMT* inhibitor, 5-aza-2'-deoxycytidine (5AZ), decreased GFP fluorescence driven by *FLO1* promoter in *DNMT*-genes transformed yeast (*DNMT* yeast). Surprisingly, the GFP activity driven by cytosine-phosphate-guanine (CpG) motif-reduced *FLO1* promoter decreased both in *DNMT*s gene-transformed and control strains. Yeast cells transformed with expression vector encoding a maintenance enzyme *DNMT1* cDNA showed a flocculation phenotype that was associated with an enhanced mRNA level of *FLO1*. Bisulfite sequencing revealed methylated CpG sites at the *FLO1* promoter in a control strain not expressing any *DNMT* transgenes, and no detectable methylation at the sites was observed in cells treated with 5AZ. These results suggest that the *FLO1* promoter is endogenously *de novo* methylated leading to the activation of *FLO1* gene transcription. Furthermore, the methylation level at the *FLO1* promoter is responsible for the significant differences in *FLO1* promoter-driven expression of GFP in *DNMT* yeast.

Keywords: DNA methylation, *FLO1* promoter, yeast

Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Niimi N, Grúz P, Wada NA^{*}, Takeiri A^{*}, Jishage KI^{*}, Mishima M^{*}, Nohmi T: Limited ability of DNA polymerase kappa to suppress benzo[*a*]pyrene-induced genotoxicity *in vivo*.

Environ Mol Mutagen. 2017;58:644-653.

DNA polymerase kappa (Polk) is a specialized DNA polymerase involved in translesion DNA synthesis. To understand the protective roles against genotoxins *in*

vivo, we established inactivated Polk knock-in *gpt* delta (inactivated Polk KI) mice that possessed reporter genes for mutations and expressed inactive Polk. In this study, we examined genotoxicity of benzo[*a*]pyrene (BP) to determine whether Polk actually suppressed BP-induced genotoxicity as predicted by biochemistry and *in vitro* cell culture studies. Seven-week-old inactivated Polk KI and wild-type (WT) mice were treated with BP at doses of 5, 15, or 50 mg/(kg·day) for three consecutive days by intragastric gavage, and mutations in the colon and micronucleus formation in the peripheral blood were examined. Surprisingly, no differences were observed in the frequencies of mutations and micronucleus formation at 5 or 50 mg/kg doses. Inactivated Polk KI mice exhibited approximately two times higher *gpt* mutant frequency than did WT mice only at the 15 mg/kg dose. The frequency of micronucleus formation was slightly higher in inactivated Polk KI than in WT mice at the same dose, but it was statistically insignificant. The results suggest that Polk has a limited ability to suppress BP-induced genotoxicity in the colon and bone marrow and also that the roles of specialized DNA polymerases in mutagenesis and carcinogenesis should be examined not only by *in vitro* assays but also by *in vivo* mouse studies. We also report the spontaneous mutagenesis in inactivated Polk KI mice at young and old ages.

Keywords: DNA polymerase kappa, translesion DNA synthesis, mutation frequency

* Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Petkov, PI^{*1}, Schultz TW^{*2}, Honma M, Kirilov K^{*1}, Kotov S^{*1}, Mekenyan OG^{*1}: Predicting *in vitro* genotoxicity by mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase mutation assay (MLA): Accounting for simulated metabolic activation of chemicals. *Computational Toxicology*. 2017;4:45-53.

The mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus gene mutation assay (MLA) is typically part of regulatory batteries of methods used for *in vitro* evaluation of substances eliciting small gene mutations, and gross structural alterations at the chromosomal level. In an effort to make the MLA endpoint amenable to category formation to support assessments of mutagenesis, a model with 52 DNA

and 32 protein binding alerts particular to the MLA endpoint has been developed. Each alert is supported by a mechanistic justification, an alert-specific training set and an alert performance evaluation. Subsequently, these alerts have been used in combination with an *in vitro* rat liver S9 fraction metabolic simulator (the TIssue MEtabolism Simulator (TIMES) platform) to evaluate MLA mutagenicity of likely metabolites of MLA negative parent compounds. The resulting system provides for transparent *in silico* identification of structural and general parametric requirements, as well as, binding mechanisms in parent chemicals and their simulated metabolites. When applied to the training sets, performance of the TIMES_MLA models, both with and without rat liver S9 activation show high ($\geq 80\%$) sensitivity, specificity and concordance, which is consistent with the repeatability and reproducibility of experimental MLA results.

Keywords: MLA, alert-based profiling, metabolic simulation

^{*1} Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC) , As. Zlatarov University

^{*2} College of Veterinary Medicine, The University of Tennessee

Horibe A^{*1}, Odashima S^{*1}, Hamasuna N^{*1}, Morita T, Hayashi M^{*2}: Weight of contribution of *in vitro* chromosomal aberration assay for evaluation of pesticides: Experience of risk assessment at the Food Safety Commission of Japan.

Regul Toxicol Pharmacol. 2018;95:133-41

Among the set of safety evaluations for pesticides, genotoxicity assay data are mandatory. The standard test battery outcomes are used for mechanistic consideration of carcinogenicity, if any. As a rule, if a certain substance is carcinogenic and the mechanism of it includes genotoxicity, the Food Safety Commission might decide it is not possible to establish the acceptable daily intake of that pesticide. Therefore, the information about genotoxicity is critical for potentially carcinogenic chemicals, whether the applied substance will be adopted and permitted for use or not as pesticides. It is important to assess fairly, carefully, and transparently, but feasible, rapid, and efficient assessment also should be taken into account. Therefore, needless to say, the assay(s) should have

the sensitivity to detect potent mutagens. It is also important to be aware that the required data set should be consisted of reliable assays without certain assay(s) that give(s) false positive information or offer less of a contribution for the safety assessment.

Keywords: *in vitro* chromosomal aberration assay, *in vivo* micronucleus assay, pesticides

^{*1} Food Safety Commission Secretariat of Japan

^{*2} Makoto International Consulting

Narita K^{*1}, Ishii Y^{*1}, Vo PTH^{*1}, Nakagawa F^{*1}, Ogata S^{*2}, Yamashita K^{*3}, Kojima H, Itagaki H^{*1}: Improvement of human cell line activation test (h-CLAT) using short-time exposure methods for prevention of false-negative results.

J Toxicol Sci. 2018;43(3):229-240.

Recently, animal testing has been affected by increasing ethical, social, and political concerns regarding animal welfare. Several *in vitro* safety tests for evaluating skin sensitization, such as the human cell line activation test (h-CLAT), have been proposed. However, similar to other tests, the h-CLAT has produced false-negative results, including in tests for acid anhydride and water-insoluble chemicals. In a previous study, we demonstrated that the cause of false-negative results from phthalic anhydride was hydrolysis by an aqueous vehicle, with IL-8 release from THP-1 cells, and that short-time exposure to liquid paraffin (LP) dispersion medium could reduce false-negative results from acid anhydrides. In the present study, we modified the h-CLAT by applying this exposure method. We found that the modified h-CLAT is a promising method for reducing false-negative results obtained from acid anhydrides and chemicals with octanol-water partition coefficients (LogK_{ow}) greater than 3.5. Based on the outcomes from the present study, a combination of the original and the modified h-CLAT is suggested for reducing false-negative results. Notably, the combination method provided a sensitivity of 95% (overall chemicals) or 93% (chemicals with $\text{LogK}_{ow} > 2.0$), and an accuracy of 88% (overall chemicals) or 81% (chemicals with $\text{LogK}_{ow} > 2.0$). We found that the combined method is a promising evaluation scheme for reducing false-negative results seen in existing *in vitro* skin-sensitization tests. In the future, we expect

a combination of original and modified h-CLAT to be applied in a newly developed *in vitro* test for evaluating skin sensitization.

Keyword: false-negative results, skin sensitization test, h-CLAT

^{*1} Department of Chemical and Energy Engineering, Yokohama National University.

^{*2} Department of Environment and Information Sciences, Yokohama National University

^{*3} Corporate Research Center, D Daicel Corporation

Daniel AB^{*1}, Strickland J^{*1}, Allen D^{*1}, Casati S^{*2}, Zuang V^{*2}, Barroso J^{*2}, Whelan M^{*2}, Régimbald-Krnel MJ^{*3}, Kojima H, Nishikawa A, Park HK^{*4}, Lee JK^{*4}, Kim TS^{*4}, Delgado I^{*5}, Rios L^{*6}, Yang Y^{*7}, Wang G^{*8}, Kleinstreuer N^{*9}: International regulatory requirements for skin sensitization testing.

Regul Toxicol Pharmacol. 2018;Jun 95:52-65.

Skin sensitization test data are required or considered by chemical regulation authorities around the world. These data are used to develop product hazard labeling for the protection of consumers or workers and to assess risks from exposure to skin-sensitizing chemicals. To identify opportunities for regulatory uses of non-animal replacements for skin sensitization tests, the needs and uses for skin sensitization test data must first be clarified. Thus, we reviewed skin sensitization testing requirements for seven countries or regions that are represented in the International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM). We noted the type of skin sensitization data required for each chemical sector and whether these data were used in a hazard classification, potency classification, or risk assessment context; the preferred tests; and whether alternative non-animal tests were acceptable. An understanding of national and regional regulatory requirements for skin sensitization testing will inform the development of ICATM's international strategy for the acceptance and implementation of non-animal alternatives to assess the health hazards and risks associated with potential skin sensitizers.

Keywords: non-animal methods, regulatory requirements, skin sensitization testing

^{*1} ILS

^{*2} European Commission, Joint Research Centre (JRC)

- *³ Health Canada
- *⁴ Korean Centre for the Validation of Alternative Methods, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation
- *⁵ National Institute of Quality Control in Health, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz)
- *⁶ Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Setor de Indústria e Abastecimento (SIA)
- *⁷ Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention
- *⁸ National Institutes for Food and Drug Control
- *⁹ National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, National Institute of Environmental Health Sciences

Tsukumo H^{*1}, Matsunari N^{*2}, Yamashita K^{*3}, Kojima H, Itagaki H^{*1}: Lipopolysaccharide interferes with the use of the human Cell Line Activation Test to determine the allergic potential of proteins.

J Pharmacol Toxicol Methods. 2018; Feb 10;92:34-42.

It was believed that high molecular weight molecules including proteins cannot penetrate the skin. However, protein penetration through disrupted/ruptured skin has been reported recently, thus carrying the potential for inducing an allergic response. We used the human Cell Line Activation Test (h-CLAT), an *in vitro* skin sensitization test, to assess the allergic potential of proteins by measuring levels of CD86 and CD54 in the human monocytic leukemia cell line THP-1. Six allergens including ovalbumin (OVA) and human serum albumin (HSA; negative control) upregulated CD86 and/or CD54; a false-positive result was obtained using HSA. This was caused by lipopolysaccharide (LPS) contamination. Naturally derived materials often include LPS at various concentrations and may influence protein induction of CD86 and CD54. Additionally, polymyxin B, an LPS inhibitor, could not completely overcome the effect of LPS. Therefore, if test proteins contain ≥ 0.1 EU/mL LPS, their allergenic potency will not be assessed accurately using h-CLAT. These data show that naturally occurring materials or those derived from living organisms should be evaluated for their LPS content. It is important to confirm the applicability of *in vitro* methods such as h-CLAT for assessing the allergenic potency of naturally occurring proteins; our findings can be a

foundation for future studies.

Keyword: h-CLAT, lipopolysaccharide, skin sensitization test

*¹ Department of Chemical and Energy Engineering, Yokohama National University

*² University of Fukui, School of Medical Sciences

*³ Corporate Research Center, Daicel Corporation

Matsumoto M, Furukawa M*, Kobayashi K, Iso T, Igarashi T, Yamada T, Hirose A: A 28-day repeated oral-dose toxicity study of insecticide synergist N-(2-ethylhexyl)-1-isopropyl-4-methylbicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2,3-dicarboximide in rats.

Fundam Toxicol Sci. 2018;5:1-11

N-(2-Ethylhexyl)-1-isopropyl-4-methylbicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2,3-dicarboximide (Synepirin 500; CAS: 13358-11-7) is used as a synergist, a chemical that makes pesticide ingredients more effective. People can be exposed to Synepirin 500 by using insecticides containing this chemical or from residues in food. The Japanese government chose this chemical as a target substance in its existing chemical testing program. Crl:CD(SD) rats were administered 0, 40, 200, and 1,000 mg/kg/day Synepirin 500 by gavage for 28 days, followed by a 14 day recovery period. Diarrhea or soft feces were observed in both sexes at 1,000 mg/kg/day. Absolute and/or relative liver weights significantly increased at ≥ 40 mg/kg/day in females and at ≥ 200 mg/kg/day in males. Absolute and/or relative thyroid weights significantly increased in both sexes at 1,000 mg/kg/day. These changes were still significant at the end of the recovery period in females. Significantly prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time were observed in males receiving ≥ 40 mg/kg/day. Histopathological changes in the liver and thyroid were observed in both sexes at 1,000 mg/kg/day. On the basis of the effects on the liver, the level of the lowest observed adverse effect from repeated doses of Synepirin 500 was judged to be 40 mg/kg/day for rats.

Keywords: Synepirin 500, Synergist, OECD TG 407

* Safety Research Division, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

Narita K*, Vo PTH*, Yamamoto K*, Kojima H,

Itagaki H*: Preventing false-negatives in the *in vitro* skin sensitization testing of acid anhydrides using interleukin-8 release assays.

Toxicol In Vitro. 2017;Aug 42:69-75.

In vitro safety tests may be used as replacements for animal tests owing to their accuracy and high-throughput performance. However, several *in vitro* skin sensitization tests produce false-negative results such as acid anhydride. Here, we investigated the relationship between false-negative results of acid anhydride and its hydrolysis by aqueous vehicle. Differences in the pattern of hydrolysis for phthalic anhydride (PAH) due to addition of 1 drop of stock solution of PAH in liquid paraffin (LP) dispersion medium and PAH in DMSO were analyzed in a cell-free system. The results showed that use of LP dispersion medium stabilized the concentration of PAH in water over 5min by sustained-release, although almost all PAH converted to phthalic acid in water within 5min using DMSO. Additionally, treatment of THP-1 cells with PAH and phthalic acid using LP dispersion medium for 5min resulted in a 32-fold increase in IL-8 release for PAH as compared with that in the vehicle control. In contrast, for PAH using aqueous vehicle and phthalic acid using LP dispersion medium, there were no significant increases in IL-8 release. Similarly, using LP dispersion medium, trimellitic anhydride significantly increased IL-8 release was observed.

Keywords: false-negative, skin sensitization test, IL-8

* Department of Chemical and Energy Engineering, Yokohama National University

Akagi T^{*1}, Nagura M^{*1,2}, Hiura A^{*1}, Kojima H, Akashi M^{*1}: Construction of Three-Dimensional Dermo-Epidermal Skin Equivalents Using Cell Coating Technology and Their Utilization as Alternative Skin for Permeation Studies and Skin Irritation Tests.

Tissue Eng Part A. 2017;Jun;23(11-12):481-490.

In vitro generated human skin equivalents are generating interest as promising tools in basic study, as alternatives to animal testing, and for clinical applications in regenerative medicine. For prediction of skin irritation and corrosion, three-dimensional human skin equivalents consisting of differentiated

human keratinocytes (KCs) have been developed and some models have been internationally accepted. However, more delicate assessments using full-thickness skin models, such as skin sensitization tests, cannot be performed due to the lack of a dermis containing fibroblasts or appendages. In a previous study, we developed dermo-epidermal human skin equivalents (DESEs) using a cell coating technique, which employs cell surface coating by layer-by-layer assembled extracellular matrix (ECM) films. The DESEs with dermis consisting of normal human dermal fibroblasts (NHDFs) and epidermis consisting of human KCs were easily fabricated by using this technology. In this study, the constructed DESEs were evaluated as an alternative skin for skin permeation and irritation tests. A good relationship of permeability coefficient of chemicals was observed between the DESEs and human skin data. We investigated whether the DESEs, a new *in vitro* skin model, are capable of identifying skin irritant and nonirritant substances among 20 reference chemicals. It was confirmed that the DESEs are applicable to skin irritation testing as defined in the European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) Performance Standard (OECD Test Guideline 439). We further studied the construction of DESEs with density-controlled blood capillary networks using human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). The results suggest that DESEs allowing incorporation of skin appendages are more promising alternatives to animal testing and can be applied to the design of physiologically relevant *in vitro* skin models.

Keywords: alternatives to animal testing, human skin equivalents, layer-by-layer assembly

^{*1} Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University

^{*2} Bio Medical Technology HYBRID Co., Ltd.

Ogihara T^{*1,2}, Arakawa H^{*1,3}, Jomura T^{*4}, Idota Y^{*1}, Koyama S^{*1}, Yano K^{*1}, Kojima H: Utility of human hepatocyte spheroids without feeder cells for evaluation of hepatotoxicity.

J Toxicol Sci. 2017;42(4):499-507

We investigated the utility of three-dimensionally cultured hepatocytes (spheroids) without feeder cells (Sph(f-)) for the prediction of drug-induced

liver injury (DILI) in humans. Sph(f⁻) and spheroids cultured on feeder cells (Sph(f⁺)) were exposed to the hepatotoxic drugs flutamide, diclofenac, isoniazid and chlorpromazine at various concentrations for 14 days, and albumin secretion and cumulative leakages of toxicity marker enzymes, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH) and γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), were measured. The cumulative AST, LDH or γ -GTP leakages from Sph(f⁻) were similar to or greater than those from Sph(f⁺) for all drugs tested, although ALT leakages showed no consistent difference between Sph(f⁺) and Sph(f⁻). In the case of Sph(f⁻), significant correlations among all the toxicity markers except for γ -GTP were observed. As regards the drug concentrations causing 1.2-fold elevation of enzyme leakage ($F_{1.2}$), no consistent difference between Sph(f⁺) and Sph(f⁻) was found, although several $F_{1.2}$ values were undetermined, especially in Sph(f⁺). The IC_{50} of albumin secretion and $F_{1.2}$ of AST leakage from Sph(f⁻) were equal to or lower than those of Sph(f⁺) for all the tested drugs. These results indicate that feeder cells might contribute to resistance to hepatotoxicity, suggesting DILI could be evaluated more accurately by using Sph(f⁻). We suggest that long-term exposure of Sph(f⁻) to drugs might be a versatile method to predict and reproduce clinical chronic toxicity, especially in response to repeated drug administration.

Keywords: feeder cells, human hepatocytes, spheroid

*¹ Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Takasaki University of Health and Welfare.

*³ Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

*⁴ Toyo Gosei Co., Ltd.

Arakawa H^{*1,2}, Kamioka H^{*1}, Jomura T^{*3}, Koyama S^{*1}, Idota Y^{*1}, Yano K^{*1}, Kojima H, Ogihara T^{*1,4}. Preliminary Evaluation of Three-Dimensional Primary Human Hepatocyte Culture System for Assay of Drug-Metabolizing Enzyme-Inducing Potential.

Biol Pharm Bull. 2017;40(7):967-974

Drug-induced liver injury (DILI) is a common

reason for withdrawal of candidate drugs from clinical trials, or of approved drugs from the market. DILI may be induced not only by intact parental drugs, but also by metabolites or intermediates, and therefore should be evaluated in the enzyme-induced state. Here, we present a protocol for assay of drug-metabolizing enzyme-inducing potential using three-dimensional (3D) primary cultures of human hepatocytes (hepatocyte spheroids). Hepatocyte spheroids could be used up to 21d after seeding (pre-culture for 7d and exposure to inducer for up to 14d), based on preliminary evaluation of basal activities of CYP subtypes and mRNA expression of the corresponding transcription factor and xenobiotic receptors (aryl hydrocarbon receptor (AhR), constitutive androstane receptor (CAR) and pregnane X receptor (PXR)). After 2d exposure of hepatocyte spheroids to omeprazole, phenobarbital and rifampicin (typical inducers of CYP1A2, 2B6 and 3A4, respectively), CYP1A2, 2B6 and 3A4 mRNA expression levels were significantly increased. The mRNA induction of CYP2B6 remained reasonably stable between days 2 and 14 of exposure to inducers, while induction of both CYP1A2 and 3A4 continued to increase up to day 14. These enzyme activities were all significantly increased compared with the control until day 14. Our findings indicate that our 3D hepatocyte spheroids system would be especially suitable for long-term testing of enzyme activity induction by drugs, either to predict or to verify clinical events.

Keywords: drug-induced liver injury, primary human hepatocyte, spheroid

*¹ Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare

*² Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

*³ Toyo Gosei Co., Ltd.

*⁴ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Takasaki University of Health and Welfare

Tanabe S, Kobayashi K, Matsumoto M, Serizawa H*, Igarashi T, Yamada T, Hirose A: Toxicity of repeated 28-day oral administration of acenaphthylene in rats.

Fundam Toxicol Sci. 2017;4:247-259

AIM: To assess the toxicity of acenaphthylene,

Sprague–Dawley rats were repeatedly administered with the chemical *via* oral gavage at daily doses of 0, 4, 20, or 100 mg/kg/day for 28 days, followed by a 14-day recovery period. Decreases in body weight, food consumption, and body weight gain were observed in males and females in the 100 mg/kg/day group. Additionally, increases in water consumption and urine volume, and decreases in osmolality were observed in both males and females in this group. Moreover, this highest dose was linked to decreases in the reticulocyte percentage and increases in platelet counts in males and females, and females additionally exhibited increases in the hemoglobin concentration, mean corpuscular hemoglobin concentration, and activated partial thromboplastin time. Meanwhile, total cholesterol and phospholipid levels were elevated in males and females treated with 100 mg/kg/day acenaphthylene, with males additionally displaying increased total protein and albumin levels. Increased relative liver weights and changes in liver histopathology were observed in males and females treated with 20 or 100 mg/kg/day acenaphthylene. Additionally, organ weight and/or histopathological changes were observed in the thymus, heart, femoral and sternal bones including bone marrow, urinary bladder, kidneys, spleen, and adrenal gland in both sexes, in the stomach in males, and in the uterus, ovaries, and mesenteric lymph nodes in females in the 100 mg/kg/day group. Some changes exhibited plasticity in the recovery period. Based on these results, the no-observed-effect-level of acenaphthylene after repeated 28-day oral administration was 4 mg/kg/day.

Keywords: acenaphthylene, body weight loss, hematological toxicity

* BoZo Research Center Inc

Tanabe S, Ohara M*, Ito M*, Noda A*, Kobayashi K, Matsumoto M, Hirose A: Toxicity in repeated 28-day oral administration of *N*-phenyl-1-naphthylamine in rats.

Fundam Toxicol Sci. 2017;4:207-218

AIM: To assess the toxicity of *N*-phenyl-1-naphthylamine, Sprague Dawley rats were repeatedly administered with the chemical by oral gavage daily at doses of 0, 4, 20, 100, and 500 mg/kg/day for 28 days,

followed by a 14-day recovery period. A significant decrease or decreasing trend of red blood cell counts, hemoglobin concentration, hematocrit, and mean corpuscular hemoglobin concentration and a significant increase in reticulocyte counts were observed at a dose of 500 mg/kg in both male and female rats. Increase in blood urea nitrogen and sodium levels was observed in male rats that received 500 mg/kg; increase in serum total protein, albumin, and calcium levels and in albumin/globulin ratio were observed in female rats that received 500 mg/kg. Increase in relative liver weight in female rats that received 100 mg/kg and increase in the absolute and relative liver weights in both male and female rats that received 500 mg/kg were observed; increases in the absolute and relative spleen weights and absolute kidney weight in female rats that received 500 mg/kg were observed. Hypertrophy of centrilobular hepatocyte and extramedullary hematopoiesis in the spleen were observed in both male and female rats at doses of 100 and 500 mg/kg. Renal tubular dilatation and papillary necrosis were observed in both male and female rats that received 500 mg/kg. These changes had the reversible trend in the recovery period. Based on these results, the no-observed-effect-level of *N*-phenyl-1-naphthylamine after repeated daily oral administration for 28 days was determined to be 20 mg/kg/day for both sexes.

Keywords: *N*-phenyl-1-naphthylamine, liver toxicity, hypertrophy of centrilobular hepatocyte

* Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology

Fukuhara K*, Ohno A, Kikura-Hanajiri R: A metabolic study on the biochemical effects of chiral illegal drugs in rats using ¹H-NMR spectroscopy.

Yakugaku Zasshi. 2017;137(9):1147-1154

Considering the pharmacological effects of chiral drugs, enantiopure drugs may differ from their racemic mixture formulation in efficacy, potency, or adverse effects. Levomethorphan (LVM) and Dextromethorphan (DXM) act on the central nervous system and exhibit different pharmacological features. LVM, the *l*-stereoisomer of methorphan, shows many similarities to opiates such as heroin, morphine and codeine, including the potential for addiction, while the

d-stereoisomer, DXM, does not have the same opioid effect. In the present study, NMR-based metabolomics were performed on the urine of rats treated with these stereoisomers, and showed significant differences in metabolic profiles. In urine within 24 h after treatment of these samples, levels of citrate, 2-oxoglutarate, creatine, and dimethylglycine were higher in LVM-treated rats than in DXM-treated rats. While urinary levels of hippurate and creatinine gradually increased over 72 h in DXM-treated rats, these metabolites were decreased in the urine by 48-72 h after treatment with LVM. The levels of these changed metabolites may provide the first evidence for different cellular responses to the metabolism of stereoisomers.

Keywords: dextromethorphan, levomethorphan, NMR

* School of Pharmaceutical Sciences, Showa University

Yamada T, Hirose A: Case study on the use of an integrated approach to testing and assessment for the repeated-dose toxicity of phenolic benzotriazoles, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Series on Testing & Assessment No. 271, 1-44, 2017.

Phenolic benzotriazoles are UV absorbers added to various polymer products to protect against UV degradation. In total, there are around two dozen

different phenolic benzotriazoles on the market. Several substances of this group have been described as emerging contaminants with properties of concern for environmental and human health. The phenolic benzotriazole category was previously assessed by the United States Environmental Protection Agency (EPA) High Production Volume (HPV) Challenge Program (U.S. EPA, 2009), National Toxicology Program (NTP) Chemical Information Review (NTP, 2011), and Government of Canada (Environment and Climate Change in Canada and Health Canada, 2016). However, these assessments did not include a detailed examination of the structure-toxicity relationships. A weight-of-evidence approach was used to assess the persistence of certain phenolic benzotriazoles (Brandt et al., 2016), but read-across assessment has not yet been attempted for the repeated-dose toxicity endpoint.

This case study focuses on repeated-dose toxicity endpoints for more detailed category assessment of structurally similar but unevaluated phenolic benzotriazoles. Transcriptomic profiles were generated for some category members and then integrated into the assessment. This case study is intended to address how read-across can be applied to screening assessments under the CSCL.

Keywords: IATA, repeated-dose toxicity

合田幸広：絶対定量法としての定量NMRと日本薬局方。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:615-619.

絶対定量法としての定量NMRの特徴を紹介した後、生薬分野においてqNMRを日本薬局方に導入した経緯と経過について述べ、次に、qNMRを利用して定量用標準物質を準備する際見えてきた問題点を解説した。ついで、化学薬品へのqNMRの利用への期待と、経済的な利点について概説した。

Keywords：qNMR，絶対定量法，日本薬局方

合田幸広：第十七改正日本薬局方（日局17）における生薬関係の改正内容について。*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2017;48:670-682.

第十七改正日本薬局方における生薬関連の改正内容について、具体的な図表を示しながら概説した。

Keywords：第十七改正日本薬局方，生薬試験法，生薬等各条

合田幸広：薬用植物の規制と食薬区分
アグリバイオ 2018;28:28-32

日本で広く薬用植物を適切に利用するには、薬用植物の規制として最も重要と考えられる、「食薬区分」を良く理解して必要がある。特に、強い生理活性成分を含む薬用植物の場合、成分本質だけで一義的に医薬品と判断される「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に記載されるかどうか、事前に厚労省の判断を受けておくことが重要となる。

Keywords：食薬区分，薬用植物，専ら医薬品

合田幸広：機能性表示食品（届出企業）に求められる品質保証の考え方。*薬理と治療*，2017;45:1751-53.

品質保証の基本は「エビデンスを取得したものと同等の品質を持つ製品が、継続的に販売できるか」ということである。それができなければエビデンスは何の意味もなくなる。また、“同等”には原材料だけではなく、錠剤・カプセルなど製剤上の同等性も含まれている。機能性表示食品のガイドラインでは、機能性関与成分について、「直接的又は間接的な定量確認及び定性確認が可能な成分」と規定されており、量だけでなく定性的に同じかどうかでも大事な部分である。本稿では、品質保証にあたって最低限必要な、基原、含量、崩壊性の三つについて基本的な考えを述べた。

Keywords：品質保証，機能性表示食品，同等性

栢植英哉*，伊豆津健一：無菌医薬品包装の欠陥を通

過できる微粒子の大きさ。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:562-70

医薬品の製造課程において、気相中の粒子状物質（PM）が包装中の細孔を通して侵入する可能性について理論式を用いて評価した。直径0.2-20 μm の粒子は短時間での細孔側面へ衝突・保持され、GMP環境下において微生物などの粒子が微少な包装欠陥を通して内部に侵入する可能性は極めて低いことが示された。

Keywords：無菌製剤，包装完全性，微生物

* 医薬品医療機器総合機構

伊豆津健一：製剤機能の評価に適した溶出試験法の開発。

ファームステージ 2017;17:1

経口固形製剤の開発における溶出性評価の活用動向について紹介した。

Keywords：溶出試験，フロースルー，消化管

伊豆津健一，阿部康弘，吉田寛幸：ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動と今後の課題。

臨床医薬 2017;33:412-7

医療関係者に向けて後発医薬品の品質確保における行政と医薬品審査、公的試験機関の役割を概説するとともに、ジェネリック医薬品品質検討会による文献情報の精査と製剤評価による、製品品質向上へのフィードバックについて紹介した。

Keywords：ジェネリック医薬品，一斉試験，溶出性

阿部康弘，吉田寛幸，伊豆津健一：国立医薬品食品衛生研究所における後発医薬品の品質確保の取組。

ファルマシア 2017;53:782-6

後発医薬品の品質確保に向けて、国立医薬品食品衛生研究所が厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構との協力により進めてきた各種の取り組みについて、品質試験、ジェネリック医薬品品質情報検討会および公的指針などの作成への協力に分けて解説した。

Keywords：後発医薬品，ジェネリック医薬品品質情報検討会，一斉試験

伊豆津健一：共結晶（コクリスタル）医薬品への製剤試験法適用に関する検討（平成27年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告）

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:63-9

共結晶（コクリスタル）医薬品の適切な臨床応用の促進を目的に、品質や工程の特徴をまとめるとともに、凍

結乾燥による共結晶の形成と分解について熱測定により評価した。欧米のガイドライン間にあった共結晶医薬品の薬事上における位置の差は縮小しつつあり、国内における指針の早期整備と品質管理手法の開発が望まれる。

Keywords: 共結晶, 熱測定, ガイドライン

吉田寛幸, 竹内洋文*:「吸入剤の送達量均一性試験法」について (第十七改正日本薬局方第一追補 新規収載一般試験法 6.14)

日本薬局方フォーラム, 2017;26:350-4

第十七改正日本薬局方第一追補に新規収載された, 「6.14吸入剤の送達量均一性試験法」について, 試験の目的と収載に至る経緯, 適用対象と方法の選択, および試料採取調製及び測定上の注意事項について概説した。

Keywords: 吸入剤, 日本薬局方, 送達量均一性試験法

* 岐阜薬科大学

吉田寛幸, 竹内洋文*:「吸入剤の空気力学的粒度測定法」について (第十七改正日本薬局方第一追補 新規収載一般試験法 6.15)

日本薬局方フォーラム, 2017;26:536-541.

第十七改正日本薬局方第一追補に新規収載された, 「6.15吸入剤の空気力学的粒度測定法」について, 試験の目的と収載に至る経緯, 適用対象と方法の選択, および試料採取調製及び測定上の注意事項について概説した。

Keywords: 吸入剤, 日本薬局方, 空気力学的粒度測定法

* 岐阜薬科大学

吉田寛幸, 竹内洋文*:「ガラスインピンジャーによる吸入剤の空気力学的粒度測定法」について (第十七改正日本薬局方第一追補 新規収載 参考情報)

日本薬局方フォーラム, 2017;26:542.

第十七改正日本薬局方第一追補に新規収載された, 「6.15吸入剤の空気力学的粒度測定法」について, 試験の目的と収載に至る経緯, および測定装置について概説した。

Keywords: 吸入剤, 日本薬局方, ガラスインピンジャー

* 岐阜薬科大学

坂本知昭, 赤尾賢一^{*1}, 副島武夫^{*1}, 福田晋一郎^{*2}, 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8回, ラマン分光法 その3.

PharmTech Japan, 2017;33:901-5

ラマン分光法を用いて定性分析を行う際にラマン散乱スペクトルの質に影響を与えるレーザ出力, 露光時間, 積算回数 (平均化回数) などの条件設定の最適化に関する留意点について解説した。

Keywords: ラマン分光法, 定性分析, 測定条件

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

副島武夫^{*1}, 坂本知昭, 合田幸広, 福田晋一郎^{*2}, 赤尾賢一^{*1}, 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第9回, ラマン分光法 その4.

PharmTech Japan, 2017;33:1335-8

ラマン分光法を用いた定量的分析に関する留意点, ならびに単回帰分析及び多変量解析を利用した定量分析事例について解説した。

Keywords: ラマン分光法, 定量分析, スペクトル解析

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

坂本知昭, 藤巻康人^{*1}, 赤尾賢一^{*2}, 副島武夫^{*2}, 福田晋一郎^{*3}, 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10回, ラマン分光法 応用例その1.

PharmTech Japan, 2017;33:1543-7

ラマン分光イメージング法の解説及びラマン分光法を用いた医薬品の品質特性解析に用いた研究成果の例として, 著者らが行った顆粒物表面における主薬等成分の分散性解析を行った研究成果について紹介した。

Keywords: ラマン分光法, 顆粒物, 成分分布

^{*1} 東京都立産業技術研究センター

^{*2} JASCO

^{*3} JASCO Engineering

閑林直人^{*1}, 副島武夫^{*2}, 坂本知昭, 合田幸広, 福田晋一郎^{*1}, 赤尾賢一^{*2}, 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第11回, ラマン分光法 応用例その2: *PharmTech Japan*, 2017;33:1959-62

ラマン分光法において, 目的に応じて試料に手を加える作業である「前処理」を行う事も有効手段であることを解説した。はじめに前処理を行わない標準的な測定事例を示し, 次に試料表面の断面を切りだす手法について述べ, 更に切りだした断面の分光イメージング測定事例について紹介した。

Keywords : ラマン分光法, イメージング, 前処理

*¹ JASCO Engineering

*² JASCO

副島武夫*¹, 坂本知昭, 合田幸広, 福田晋一郎*², 赤尾賢一*¹: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第12回, ラマン分光法 応用例その3.

Pharm Tech Japan, 2017;33:2127-30

錠剤の様な不均一系に対して, 顕微ラマンイメージングを用いて定量分析を行った事例を紹介した. 次に, 前方散乱型配置を用いたマクロ的な測定により錠剤中に含まれる原薬の定量分析を行った応用事例について紹介した.

Keywords : ラマン分光イメージング, 定量分析, 前方散乱

*¹ JASCO

*² JASCO Engineering

坂本知昭, 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13回, ラマン分光法 応用例その4

Pharm Tech Japan, 2017;33:2419-23

顕微レーザーラマン分光イメージング/マッピング法を用いて, 結晶化することにより放出速度の制御を行う経皮吸収型薬物送達システム (TDDS) 製剤のひとつであるツロブテロール (TBR) テープ中のTBR結晶の分布解析例について紹介した.

Keywords : 顕微ラマン分光イメージング, TDDS, 結晶解析

副島武夫*¹, 坂本知昭, 合田幸広, 福田晋一郎*², 赤尾賢一*¹: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第14回, ラマン分光法 応用例その5

Pharm Tech Japan, 2017;33:2783-6

ラマン分光法の振動分光学的解析による医薬品の異同識別のための留意点について解説し, 応用事例を紹介した.

Keywords : ラマン分光法, 振動分光, 異動識別

*¹ JASCO

*² JASCO Engineering

坂本知昭, 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15回, 近赤外分光法 その1

Pharm Tech Japan, 2017;33:3153-6

近赤外 (NIR) 分光法の基礎, 光学系, ならびに粉末試料の測定の際に試料粒子の不均一性が測定データ間におけるNIR吸光度値の信頼性に与える影響について解説した.

Keywords : NIR, 粉末, 粒子径

坂本知昭, 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16回, 近赤外分光法 その2.

Pharm Tech Japan, 2018;34:105-8

定量的な近赤外スペクトル解析を行う際のスペクトル前処理とスペクトルの測定精度 (吸光度のばらつき) との関連性について, 粒度 (粒径) などの乗算的散乱因子や加算的散乱因子によるスペクトルへの影響をキャンセルすることで光路長の変化前の検量線を使用して定量的予測を可能とするベースライン補正について解説した.

Keywords : NIR, スペクトル前処理, 測定精度

坂本知昭, 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17回, 近赤外分光法 その3.

Pharm Tech Japan, 2018;34:327-31

近赤外領域で検知できる分子振動の特性と, 分子科学的解析への応用について解説し, NIR領域で観察される分子振動が周囲の分子環境の違いによって受ける影響について, 液体と固体, 光学活性化化合物とラセミ化合物, そして塩酸塩とフリー化合物を例に挙げて紹介した.

Keywords : 近赤外分光法, NIR, 粉末試料の測定

坂本知昭, 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18回, 顕微近赤外分光法及び近赤外分光イメージング その1.

Pharm Tech Japan, 2018;34:527-31

分子振動の特性や試料の物性に基づくNIR吸収の変化を活用した顕微NIR分光法の活用例として, NIRケミカルイメージングによる全身作用型経皮吸収 (TDDS) 製剤中の結晶型主薬成分の分布解析例について紹介した.

Keywords : NIRイメージング, TDDS, 結晶

深水啓朗*¹, 谷田智嗣*², 小出達夫, 我藤勝彦*³, 小野誠*⁴, 岩尾康範*⁵, 東顕二郎*⁶, 池田幸弘*⁷, 米持悦生*⁸: 共結晶を含む医薬品のレギュレーションに関する考察と一提言 - 共結晶体は原薬か製剤中間体か. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2017;48:850-5

医薬品原薬の新たな形態として注目されている共結晶 (cocrystal) について, その申請上における取り扱いに関する多くの研究者の考え方について概説した.

Keywords : 共結晶, ガイドライン, 医薬品開発

- *¹ 明治薬科大学
*² 中外製薬 (株)
*³ アステラス製薬 (株)
*⁴ 第一三共 (株)
*⁵ 静岡県立大学薬学部
*⁶ 千葉大学大学院薬学研究院
*⁷ 武田薬品工業 (株)
*⁸ 星薬科大学

加藤くみ子：多様化・高性能化するHPLC用カラムに関する国内情勢の調査と日局への対応に関する研究.
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49:188-92
高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は最も汎用される医薬品品質特性解析手法, 更に品質管理手法の一つである. 近年, 様々な構造, 分離様式を有するHPLC用カラムが開発され, 医薬品への応用研究に用いられている. そこで, 多様化・高性能化するHPLC用カラムに関する国内外の開発・利用状況や局方収載等の情勢調査を行うとともに, 日本薬局方への対応に関する課題について考察した.

Keywords : HPLC, モノリス型カラム, 表面多孔性カラム

原矢佑樹：ナノメディシンに関する規制の動向.
ファルマシア 2018;54:46-50
ナノテクノロジーが応用された医薬品としてのナノメディシンに関する規制の動向について, 欧米の例を参照しながら概説した.

Keywords : ナノテクノロジー, ナノメディシン, 規制

加藤くみ子：革新的DDS医薬品の品質・安全性評価.
細胞 2017;49:589-92
革新的DDS医薬品の品質評価と安全性に関わるガイドラインについて解説した. また, 体内動態に特徴を有する革新的DDS製剤の品質・安全性を評価するためのin vitro試験法に関する著者らの研究を概説した.

Keywords : ナノ医薬品, 体内動態, in vitro 評価

加藤くみ子, 合田幸広：複雑な後発医薬品の開発と評価.
ファルマシア 2017;53:793-5
欧米の動向を踏まえ, バイオ後続品と同様な評価アプローチが導入されているリボソーム製剤を中心に, 製剤学的に複雑な医薬品の特徴とその後発医薬品開発時の評価について概説した.

Keywords : 複雑な医薬品, NBCD, 同等性/同質性

加藤くみ子, 奥田晴宏：ナノ医薬品技術の現状とレギュラトリーサイエンス研究の課題.

レギュラトリーサイエンス学会誌 2017;7:105-11

我が国で開発中のナノ医薬品, 及び承認されたナノ医薬品について現状を概説するとともに, 今後のレギュラトリーサイエンス研究の課題を評価手法の標準化の観点から考察した.

Keywords : ナノ医薬品, 標準化, GRSR16

Kiyoshi M, Tsumoto K^{*1,2,3}, Ishii-Watabe A, Caaveiro JMM^{*4}: Glycosylation of IgG-Fc: a molecular perspective.

Int Immunol. 2017;29(7):311-317.

Antibodies of the IgG class carry a pair of oligosaccharides (N-glycans) in the Fc region. The importance of the N-glycan is clearly demonstrated by its profound effect in the physicochemical and biological properties of antibodies. The term 'glycoengineering' has been coined to describe contemporary strategies to improve the performance of therapeutic monoclonal antibodies on the basis of modifications in the structure and composition of the N-glycan. These methodologies have resulted in the approval and commercialization of a new generation of antibodies with improved therapeutic efficacy. So far, these advances have been driven by herculean efforts in a process of trial-and-error. The collective work of researchers in this field is progressively revealing the molecular basis of N-glycans for the function of antibodies. This knowledge will ultimately be conducive to the application of rational approaches for the successful manipulation of antibodies using glycoengineering strategies. Herein, we review advances in our understanding of the role of the N-glycan in the structural and dynamic integrity, and biological activity, of antibodies. Since the N-glycan has a multifaceted effect in antibodies, in this review we have emphasized the importance of integrating various techniques that address this problem from multiple points of view. In particular, the combination of X-ray crystallography with nuclear magnetic resonance, molecular dynamics simulations and biophysical approaches based on thermodynamic principles, has emerged as a powerful combination that is deepened our understanding of this unique system with critical implications for human well-being.

Keywords: glycoengineering, glycoprotein, protein

dynamics

^{*1} School of Engineering, The University of Tokyo

^{*2} Institute of Medical Sciences, The University of Tokyo

^{*3} Center for Drug Design Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

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

石井明子, 津本浩平* : 抗体医薬品を極める – 新規抗体創薬と品質安全性評価のための基盤技術 –.

薬学雑誌 2017;137:815-6.

日本薬学会第136年会において企画したシンポジウム「抗体医薬品を極める – 新規抗体創薬と品質安全性評価のための基盤技術 –」を収録した誌上シンポジウムの序文として, 新規抗体医薬品開発の現状と, それに貢献する国内の研究に関する最新動向について述べた.

Keywords: 抗体医薬品, 創薬, 基盤技術

* 東京大学 大学院工学研究科

多田 稔, 石井明子 : Fcγ受容体発現レポーター細胞を用いた抗体医薬品の品質評価.

薬学雑誌 2017;137:837-43.

Fcγ receptors (FcγRs), which bind to the Fc regions of antibodies, play an important role in antibody effector functions. In humans, there are four types of activating FcγRs: FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIIa, and FcγRIIIb. These are expressed on various effector cells such as natural killer (NK) cells, neutrophils and macrophages. FcγRIIIa expressed on NK cells is known to play a pivotal role in antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) by therapeutic monoclonal antibodies (mAbs). To assess the ADCC activity of mAbs, the killing of target cells is often measured using human peripheral mononuclear blood cells (hPBMCs) or isolated primary NK cells as effector cells. These assays can directly assess the cytotoxicity induced by mAbs, but require fresh blood from donors, and are insufficiently reproducible due to differences in effector cell activity among donors. We developed a cell-based assay using reporter cell lines expressing human FcγR and a nuclear factor of activated T cells (NFAT)-driven luciferase reporter gene (Jurkat/FcγR/NFAT-Luc), which can estimate the activation

of various FcγRs by antigen-bound mAbs in vitro, with high reproducibility. The usefulness of this assay was confirmed by comparing mAbs activity with different abilities to activate FcγRs, including Fc-engineered anti-CD20 mAbs and anti-EGFR mAbs with different IgG subclasses. We also confirmed the application of this assay for the characterization of mAbs product-related substances. Our FcγR reporter assay is a promising new tool for the characterization of therapeutic mAbs in various stages of mAbs development.

Keywords: Fcγ receptor, characterization, monoclonal antibody

新見伸吾, 白神 誠* : 薬学におけるレギュラトリーサイエンス教育の提言.

薬学雑誌 2017;137:421.

「薬学におけるレギュラトリーサイエンス教育の実践」と題するシンポジウムを日本薬学会第136年会で企画した経緯及び目的について, 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会が文部科学省の委託を受けて実施した「レギュラトリーサイエンスに係る教材や教育方法の開発に関する調査研究」の内容及び課題を踏まえ概説した.

Keywords : レギュラトリーサイエンス, 薬学, 教育

* 日本大学薬学部

新見伸吾 : レギュラトリーサイエンスの実践 (医療機器開発).

薬学雑誌 2017;137:431-7.

Prototypes of medical devices are made in accordance with the needs of clinical practice, and for systems required during the initial process of medical device development for new surgical practices. Verification of whether these prototypes produce the intended performance specifications is conducted using basic tests such as mechanical and animal tests. The prototypes are then improved and modified until satisfactory results are obtained. After a prototype passes through a clinical trial process similar to that for new drugs, application for approval is made. In the approval application process, medical devices are divided into new, improved, and generic types. Reviewers judge the validity of intended use, indications, operation procedures, and precautions, and in addition evaluate the balance between risk and benefit in terms of efficacy and safety. Other characteristics of medical devices are the need for the

user to attain proficiency in usage techniques to ensure efficacy and safety, and the existence of a variety of medical devices for which assessment strategies differ, including differences in impact on the body in cases in which a physical burden to the body or failure of a medical device develops. Regulatory science of medical devices involves prediction, judgment, and evaluation of efficacy, safety, and quality, from which data result which can become indices in the development stages from design to application for approval. A reduction in the number of animals used for testing, improvement in efficiency, reduction of the necessity for clinical trials, etc. are expected through rational setting of evaluation items.

Keywords: medical device, regulatory science, efficacy and safety

石井明子：複合領域に関するトピックの動向 M10：生体試料中薬物濃度分析法バリデーション。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;8:555-9.

ICH即時報告会の講演記録として、ICHガイドライン M10 (Bioanalytical Method Validation) のトピック採択の背景、コンセプトペーパーとビジネスプランの概略、及び、2016年11月に大阪で開催された第1回対面会議の内容について、報告した。

Keywords: ICH M10ガイドライン, バイオアナリシス, バリデーション

新見伸吾：非臨床におけるバイオ医薬品の免疫原性評価。

谷本学校 毒性質問答. 2017;19:88-98.

ヒトと動物モデルにおける免疫原性の比較, ICH S6 (R1) ガイドライン, FDAのガイダンスにおける動物試験の有用性に関する提言, バイオアナリシスワークショップにおける非臨床の免疫原性評価に関する提言, 免疫原性が非臨床におけるPKおよび安全性評価に及ぼす影響とその対処等について概説した。

Keywords: 非臨床, バイオ医薬品, 免疫原性

Ishii-Watabe A, Shibata H, Harazono A, Hyuga M, Kiyoshi M, Saitoh S^{*1}, Iwura T^{*2}, Torisu T^{*3}, Goda Y, Uchiyama S^{*4}: Recent topics of research in the characterization and quality control of biopharmaceuticals in Japan.

J Pharm Sci. 2017;106:3431-3437.

The research and development of next-generation innovative medicines is a prominent interest of both

the government and industries in Japan. On June 29, 2017, a kickoff meeting of a new research group focused on the quality issues of biopharmaceuticals was held in Tokyo with Prof. John Carpenter as an invited guest. The group's research focuses mainly on the evaluation and control of protein aggregates/subvisible particles in drug products, but the research topics also include glycan analysis, host-cell protein evaluation, bioassay validation, and analytical quality by design. The purpose of the group's activities is to resolve the critical and fundamental quality issues important to pharmaceutical companies through the collaboration of industries, academia, and regulatory agencies. In this commentary, our current plan to address these issues and the discussion at the kickoff meeting are described.

Keywords: biopharmaceuticals, quality control strategy, collaborative study

^{*1} Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

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

^{*3} Takeda Pharmaceutical Company Ltd.

^{*4} Osaka University

Gupta S^{*1}, Richards S^{*2}, Amaravadi L^{*2}, Piccoli S^{*3}, Desilva B^{*4}, Pillutla R^{*4}, Stevenson L^{*5}, Mehta D^{*5}, Carrasco-Triguero M^{*6}, Neely R^{*4}, Partridge M^{*7}, Staack RF^{*8}, Zhao X^{*9}, Gorovits B^{*10}, Kolaitis G^{*4}, Sumner G^{*7}, Stubenrauch KG^{*8}, Zou L^{*11}, Amur S^{*12}, Beaver C^{*13}, Berger I^{*14}, Berisha F^{*15}, Birnboeck H^{*16}, Bower J^{*17}, Cho SJ^{*12}, Cludts I^{*18}, Cocea L^{*19}, Donato LD^{*20}, Fischer S^{*6}, Fraser S^{*21}, Garofolo F^{*22}, Haidar S^{*12}, Haulenbeek J^{*4}, Hottenstein C^{*23}, Hu J^{*1}, Ishii-Watabe A, Islam R^{*24}, Jani D^{*10}, Kadavil J^{*12}, Kamerud J^{*25}, Kramer D^{*26}, Kurki P^{*27}, MacMannis S^{*21}, McNally J^{*28}, Mullan A^{*29}, Papadimitriou A^{*8}, Pedras-Vasconcelos J^{*12}, Ray S^{*30}, Safavi A^{*31}, Saito Y, Savoie N^{*32}, Fjording MS^{*33}, Scheibner K^{*12}, Smeraglia J^{*34}, Song A^{*6}, Stouffer B^{*35}, Tampil N^{*12}, der Strate BV^{*36}, Verch T^{*37}, Welink J^{*38}, Xu Y^{*39}, Yang TY^{*40}, Yengi L^{*41}, Zeng J^{*4}, Zhang Y^{*4}, Zhang Y^{*21}, Zoog S^{*42}: 2017 White Paper on recent issues in bioanalysis: a global perspective on immunogenicity guidelines & biomarker assay performance (Part 3 - LBA: immunogenicity, biomarkers and PK assays).

Bioanalysis. 2017;9(24):1967-1996.

The 2017 11th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis took place in Los Angeles/Universal City, California, on 3-7 April 2017 with participation of close to 750 professionals 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 and immunogenicity. 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 analysis involving LC-MS, hybrid ligand-binding assay (LBA)/LC-MS and LBA approaches. This 2017 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 2017 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 3) covers the recommendations for large-molecule bioanalysis, biomarkers and immunogenicity using LBA. Part 1 (LC-MS for small molecules, peptides and small molecule biomarkers) and Part 2 (hybrid LBA/LC-MS for biotherapeutics and regulatory agencies' inputs) are published in volume 9 of Bioanalysis, issues 22 and 23 (2017), respectively.

Keywords: bioanalysis, ligand binding assay, immunogenicity

-
- *1 Amgen
 - *2 Sanofi, Framingham
 - *3 Neoteric
 - *4 Bristol-Myers Squibb
 - *5 Biogen
 - *6 Genentech
 - *7 Regeneron Pharmaceuticals
 - *8 Roche Pharma Research & Early Development, Munich
 - *9 Merck, Rahway
 - *10 Pfizer, Andover
 - *11 Teva Pharmaceuticals
 - *12 US FDA

- *13 InVentiv Health
- *14 Austria AGES
- *15 Daiichi Sankyo
- *16 Roche Pharma Research & Early Development, Basel
- *17 Covance
- *18 UK MHRA-NIBSC
- *19 Health Canada
- *20 Caprion Biosciences
- *21 Pfizer, Groton
- *22 Angelini Pharma
- *23 GlaxoSmithKline
- *24 Celerion
- *25 Eurofins Bioanalytical Services
- *26 Sanofi, Frankfurt am Main
- *27 Finland Fimea
- *28 EMD Serono
- *29 MedImmune
- *30 Vertex Pharmaceuticals
- *31 Bioagilytix Labs
- *32 CFABS
- *33 Novo Nordisk
- *34 UCB Biopharma
- *35 PPD
- *36 PRA Health Sciences
- *37 Merck, West Point
- *38 Dutch MEB
- *39 Alnylam Pharmaceuticals
- *40 Janssen R&D
- *41 Bluebirdbio
- *42 BioMarin Pharmaceutical

Neubert H^{*1}, Song A^{*2}, Lee A^{*3}, Wei C^{*4}, Duggan J^{*5}, Xu K^{*2}, Woolf E^{*6}, Evans C^{*7}, Palandra J^{*1}, Laterza O^{*3}, Amur S^{*8}, Berger I^{*9}, Bustard M^{*10}, Cancilla M^{*6}, Chen SC^{*2}, Cho SJ^{*8}, Ciccimaro E^{*11}, Cludts I^{*12}, Cocea L^{*10}, D'Arienzo C^{*11}, Danan-Leon L^{*13}, Donato LD^{*14}, Garofolo F^{*15}, Haidar S^{*8}, Ishii-Watabe A, Jiang H^{*11}, Kadavil J^{*8}, Kassim S^{*8}, Kurki P^{*16}, Blaye OL^{*17}, Liu K^{*18}, Mathews R^{*2}, Lima Santos GM^{*19}, Niwa M^{*20}, Pedras-Vasconcelos J^{*8}, Qian M^{*21}, Rago B^{*22}, Saad O^{*2}, Saito Y, Savoie N^{*23}, Su D^{*2}, Szapacs M^{*7}, Tampal N^{*8}, Vinter S^{*24}, Wang J^{*11}, Welink J^{*25}, Whale E^{*24}, Wilson A^{*26}, Xue YJ^{*27} : 2017 White Paper: rise of hybrid LBA/LCMS immunogenicity assays (Part 2: hybrid LBA/LCMS biotherapeutics, biomarkers & immunogenicity

assays and regulatory agencies' inputs).

Bioanalysis. 2017 Dec;9(23):1895-1912.

The 2017 11th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (11th WRIB) took place in Los Angeles/Universal City, California on 3-7 April 2017 with participation of close to 750 professionals from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day, weeklong event - a full immersion week of bioanalysis, biomarkers and immunogenicity. 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 analysis involving LCMS, hybrid ligand binding assay (LBA)/LCMS and LBA approaches. This 2017 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 2017 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 2) covers the recommendations for biotherapeutics, biomarkers and immunogenicity assays using hybrid LBA/LCMS and regulatory agencies' inputs. Part 1 (LCMS for small molecules, peptides and small molecule biomarkers) and Part 3 (LBA: immunogenicity, biomarkers and pharmacokinetic assays) are published in Volume 9 of *Bioanalysis*, issues 22 and 24 (2017), respectively.

Keywords: bioanalysis, hybrid LBA/LCMS, immunogenicity assay

*1 Pfizer, Andover

*2 Genentech

*3 Merck, Kenilworth

*4 Vertex Pharmaceuticals

*5 JXD Bioanalytics

*6 Merck, West Point

*7 GlaxoSmithKline

*8 US FDA

*9 Austria AGES

*10 Health Canada

*11 Bristol-Myers Squibb

*12 UK MHRA-NIBSC

*13 AbbVie Stemcentrx

*14 Caprion BioSciences

*15 Angelini Pharma

*16 Finland Fimea

*17 France ANSM

*18 Regulus

*19 Brazil Anvisa

*20 Nippon Kayaku

*21 Takeda Pharmaceuticals

*22 Pfizer, Groton

*23 CFABS

*24 UK MHRA

*25 EMA

*26 AstraZeneca

*27 Celgene

Welink J^{*1}, Yang E^{*2}, Hughes N^{*3}, Rago B^{*4}, Woolf E^{*5}, Sydor J^{*6}, Coppola L^{*7}, Ackermann B^{*8}, Li W^{*9}, Alley SC^{*10}, Arnold M^{*11}, Berger I^{*12}, Briscoe C^{*13}, Buonarati M^{*14}, Bustard M^{*15}, Cancilla M^{*5}, Cho SJ^{*16}, Duggan J^{*17}, Fraier D^{*18}, Garofolo F^{*19}, Green R^{*20}, Haidar S^{*16}, Hittle L^{*21}, Ishii-Watabe A, Islam R^{*22}, Jenkins R^{*23}, Jones B^{*24}, Kadavil J^{*16}, Kassim S^{*16}, Kavetska O^{*4}, Blaye OL^{*25}, Lee A^{*21}, Liu H^{*26}, Mehl J^{*27}, Lima Santos GM^{*28}, Musuku A^{*29}, Ramanathan R^{*4}, Saito Y, Savoie N^{*30}, Summerfield S^{*31}, Surapaneni S^{*32}, Szapacs M^{*2}, Tampal N^{*16}, Verhaeghe T^{*33}, Vinter S^{*34}, Whale E^{*34}: 2017 White Paper on recent issues in bioanalysis: aren't BMV guidance/guidelines 'Scientific'? (Part 1 - LCMS: small molecules, peptides and small molecule biomarkers).

Bioanalysis. 2017 Nov;9(22):1807-1825.

The 2017 11th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (11th WRIB) took place in Los Angeles/Universal City, California from 3 April 2017 to 7 April 2017 with participation of close to 750 professionals from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day, weeklong event - A Full Immersion Week of Bioanalysis, Biomarkers and Immunogenicity. 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 analysis involving LCMS, hybrid LBA/LCMS and ligand-binding assay (LBA) approaches. This 2017 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 2017 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 1) covers the recommendations for Small Molecules, Peptides and Small Molecule Biomarkers using LCMS. Part 2 (Biotherapeutics, Biomarkers and Immunogenicity Assays using Hybrid LBA/LCMS and Regulatory Agencies' Inputs) and Part 3 (LBA: Immunogenicity, Biomarkers and PK Assays) are published in volume 9 of *Bioanalysis*, issues 23 and 24 (2017), respectively.

Keywords: bioanalysis, LCMS, small molecule

- *1 EU EMA
- *2 GlaxoSmithKline
- *3 Biopharma Services
- *4 Pfizer
- *5 Merck Research Labs
- *6 AbbVie Inc.
- *7 Apotex
- *8 Eli Lilly & Company
- *9 Novartis
- *10 Seattle Genetics
- *11 Covance
- *12 Austria AGES
- *13 PRA Health Sciences
- *14 Intertek
- *15 Health Canada
- *16 US FDA
- *17 IXD Bioanalytics
- *18 F.Hoffmann-La Roche Ltd.
- *19 Angelini Pharma
- *20 LGC
- *21 Merck
- *22 Celerion
- *23 PPD
- *24 Q2 Solutions
- *25 France ANSM

- *26 Catabasis
- *27 Bristol-Myers Squibb
- *28 Brazil Anvisa
- *29 Pharmascience
- *30 CFABS
- *31 GlaxoSmithKline
- *32 Celgene
- *33 Janssen R & D
- *34 UK MHRA

原園景, 橋井則貴, 木吉真人, 石井明子:【バイオ医薬品の分析のコツ 品質評価のための基礎と応用 (第5回)】糖タンパク質の構造を知る.

ファームテックジャパン 2017;33:115-124.

タンパク質の翻訳後修飾の一つである糖鎖修飾に関して, バイオ医薬品にみられる糖鎖構造, 有効性・安全性との関係, 糖タンパク質の構造解析法などについて解説する.

Keywords: バイオ医薬品, 糖鎖, 特性解析

石井明子, 橋井則貴, 松本真理子, 香取典子, 新井進^{*1,2}, 栗津洋寿^{*3}, 磯野哲也^{*4}, 井上友美^{*5}, 永座明^{*6,7}, 大山幸仁^{*8}, 奥村剛宏^{*9}, 梶原大介^{*10}, 田熊晋也^{*4}, 丹下浩一^{*11}, 塚原正義^{*8}, 筒井麻衣子^{*12}, 寺島伊予^{*13}, 中川泰志郎^{*8}, 服部秀志^{*14}, 林慎介^{*15}, 原芳明^{*16}, 松田博行^{*2,17}, 村上聖^{*18}, 矢野高広^{*19}, 巖倉正寛^{*2}, 大政健史^{*2,20}, 川崎ナナ^{*21}, 広瀬明彦: シングルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品の品質確保に関する提言.

PDA Journal of GMP and alidation in Japan, 2017, 19 (2) 15-29.

The use of single-use systems has been getting more popular in biologics manufacturing. Utilization of this novel technology enables the efficient manufacturing, including prevention of cross contamination, flexibility to manufacture multiple products, and elimination of the need for cleaning and steam sterilization including those validations. In order to ensure the quality and stable supply of biologics, appropriate risk management considering the characteristics of the system is necessary. However, there is no regulatory document describing the examples or recommendations on it. In 2015, we published the White paper of "Approaches to Quality Risk Management When Using Single-Use Systems in the Manufacture of Biologics" in AAPS PharmSciTech, which was a fruit of discussion in the research group

consisting of Japanese pharmaceutical manufacturers, single-use suppliers, academia and regulatory agencies. This review introduces the contents of the White paper with some revision reflecting the comments on it as well as the discussion in our research group after publishing the paper. The basic concept is consistent with ICH guideline on quality risk management. Here we describe the points to consider in risk assessment as well as in risk control when single-use systems are used in biologics manufacturing.

Keywords: バイオ医薬品製造, シングルユース, リスクマネジメント

- *1 住友ベークライト (株)
- *2 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合
- *3 日本ポール (株)
- *4 中外製薬工業 (株)
- *5 MSD (株)
- *6 積水成型工業 (株)
- *7 再生医療イノベーションフォーラム
- *8 協和発酵キリン (株)
- *9 武田薬品工業 (株)
- *10 GEヘルスケア・ジャパン (株)
- *11 第一三共ケミカルファーマ (株)
- *12 大日本住友製薬 (株)
- *13 メルク (株)
- *14 大日本印刷 (株)
- *15 アステラス製薬 (株)
- *16 ザルトリウス・ステディム・ジャパン (株)
- *17 藤森工業 (株)
- *18 (株) 日立製作所
- *19 第一三共 (株)
- *20 大阪大学
- *21 横浜市立大学

橋井 則貴, 鶴藤 雅裕^{*1}, 大津 善明^{*2}, 加藤 望^{*3}, 合田 竜弥^{*4}, 後藤 理恵子^{*5}, 清水 久夫^{*6}, 高村 不二子^{*2}, 星野 雅輝^{*7}, 間瀬 雅成^{*3}, 山口 建^{*8}, 石井 明子, 香取 典子: 液体クロマトグラフィー/質量分析を利用した抗体医薬品の血中薬物濃度測定.

CHROMATOGRAPHY 2018;39:7-19.

Liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) method is becoming an important approach for therapeutic antibody assays as an alternative to the ligand-binding assay (LBA) method. The LC/MS method has some advantages over the LBA method, such as a wider dynamic range and short developing

time. However, the development of the LC/MS method is often challenging because of complicated sample preparation processes involving affinity purification, denaturation, reduction and methylation, enzymatic digestion, and peptide purification. In addition, it is difficult to select a sensitive and specific surrogate peptide that allows the determination of the lower limit of quantitation of the analytical target. Another issue remains in the bioanalytical method validation (BMV) of the LC/MS method for large molecules. The BMV guideline on the LC/MS method for small molecules and that on the LBA method are helpful while developing a bioanalytical method for large molecules using LC/MS; however, these guidelines lack inherent characteristics related to bioanalysis of large molecules by the LC/MS method. In this review, we describe points to be considered regarding selection of surrogate peptides and optimization of the sample preparation processes in the LC/MS method for therapeutic antibody assays. Furthermore, we propose criteria for BMV of the LC/MS method. We expect that this review will aid in the development of sensitive, specific, and robust bioanalytical LC/MS methods for therapeutic antibodies.

Keywords: liquid chromatography/mass spectrometry, therapeutic antibody, sample preparation

- *1 (株) 新日本科学
- *2 アステラス製薬 (株)
- *3 田辺三菱製薬 (株)
- *4 第一三共 (株)
- *5 シミックファーマサイエンス (株)
- *6 武田薬品工業 (株)
- *7 (株) LSI メディエンス
- *8 (株) 住化分析センター

木吉真人, 柴田寛子, 石井明子: バイオシミラーの品質評価とライフサイクルマネジメント.

レギュラトリーサイエンス学会誌 2018;8(1): 27-33.

バイオシミラーには, 高騰する医療費の抑制へ貢献が期待され, 直近の政府施策にもバイオシミラー承認品目数の増加が謳われている. バイオシミラーの目標製品品質プロファイル (QTPP) は, 先行品と同じであり, 先行品との同等性/同質性評価や, バイオシミラーの品質管理戦略構築においては, 有効性・安全性の確保を目的とした品質リスクアセスメントに基づく重要品質特性 (CQA) の特定とその管理範囲の設定が重要となる. バ

イオシミラーでは、新薬と比較して臨床試験の実施範囲が限定的であることから、承認までに蓄積される知識は限られたものとなる可能性があるが、承認後には新薬と同様に、独自のライフサイクルマネジメントが必要である。市販後も適切に品質管理が行われるためには、バイオシミラーの開発過程で、有効性・安全性と品質特性の関連、さらには、品質特性と製造工程パラメータの関連に関する知見を十分に蓄積しておくことが望まれる。本項では、バイオシミラーの規制および品質評価・管理に関する最近の動向を紹介する。

Keywords: biosimilar, quality, risk management

森本和滋, 小林哲, 柴田寛子, 石井明子: 我が国発の3種の新規抗体医薬品のFDAとEMAでの承認タイミング及び効能の相違。

臨床評価 2018;45(4):685-700.

To investigate an approval timing and a changing process of labels of three new innovative antibody medicines originated in Japan, tocilizumab, mogamulizumab, and nivolumab, were compared with those of FDA and EMA. Approval date and label of each medicines were obtained from each database of the PMDA, FDA and EMA. Tocilizumab was approved as improvement of various symptoms associated with Castleman's disease on April 11, 2005 and rheumatoid arthritis on April 16, 2008 in MHLW/PMDA. It was approved as the rheumatoid on January 16, 2009 in EMA and on August 1, 2010 in FDA. Mogamulizumab was approved as relapsed or refractory CCR4-positive adult T-cell leukemia lymphoma (ATLL) on March 30, 2012 in Japan, but not FDA and EMA. Nivolumab was approved as treatment of unresectable malignant melanoma on July 4, 2014 in Japan, on December 22, 2014 in FDA, and on June 19, 2015 in EMA. The history of development and early clinical trial of each medicine were also studied and discussed.

Keywords: tocilizumab, mogamulizumab, nivolumab

新見伸吾: バイオテクノロジー応用医薬品製造工程上流の原材料による外来性ウイルス汚染リスクの低減【前編】。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49:31-41.

ウイルス安全性に関する、FDAが公表したガイダンス及びEMAが公表したガイドラインそして最近の知見等を含めて、未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験、原材料のウイルス不活化あるいは除去、品質リスクマネージメントの観点から、バイオ医薬品製造工程上流

において外来性ウイルス汚染リスクの軽減への具体的な取り組みについて概説した。

Keywords: バイオテクノロジー応用医薬品, 原材料, 外来性ウイルス汚染リスク

新見伸吾: バイオテクノロジー応用医薬品製造工程上流の原材料による外来性ウイルス汚染リスクの低減【後編】。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49:112-122.

バイオ医薬品の製造において外来性ウイルスの汚染によりバルクハーベストが汚染された事例及び汚染が疑われた事例について、経緯、対処及び得られた教訓を含めて概説すると共に、これらの事例を踏まえてウイルス汚染リスクの軽減のために取り組む必要のある点について考察した。

Keywords: バイオテクノロジー応用医薬品, バルクハーベスト, 外来性ウイルス汚染

新見伸吾: バイオ医薬品および核酸医薬品の免疫原性開発中止のケーススタディ。

ファームテックジャパン 2018;34:105-113.

バイオ医薬品および核酸医薬品において、免疫原性が原因による有効性の低下あるいは安全性上の懸念から臨床試験の後期の段階で開発が中止された例について私見を交えて概説した。さらに、開発中止例から得られた貴重な教訓を、新しいバイオ医薬品および核酸医薬品の開発に今後どのように役立てたらよいかについて考察した。

Keywords: バイオ医薬品, 免疫原性, 開発中止

Ishii-Watabe A, Shibata H, Nishimura K, Hosogi J^{*1}, Aoyama M^{*2}, Nishimiya K^{*3}, Saito Y: Immunogenicity of therapeutic protein products: current considerations for anti-drug antibody assay in Japan.

Bioanalysis. 2018;10(2):95-105.

Immunogenicity assessment is an important issue for ensuring the safety and efficacy of therapeutic protein products. Although the reliability of the anti-drug antibody (ADA) assay is one of the key points, there are some difficulties in assessing its validity because the analytes are polyclonal antibodies with variable and unknown characteristics. To elucidate the points to consider for the ADA assay, a Japanese research group was established that discusses the issues raised on the immunogenicity assessment. In this review,

we first introduce the current situation regarding the development and immunogenicity assessment of therapeutic protein products in Japan. We then present our current view and recommendations on the ADA assay by considering its unique features.

Keywords: immunogenicity assessment, anti-drug antibody assay, validation

*¹ Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

*² Eisai Co., Ltd.

*³ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd

袴塚高志: Marketing Approval of Ethical Kampo Medicines (医療用漢方製剤の承認申請について).

YAKUGAKU ZASSHI, 2017;137:163-165

Kampo medicine is a traditional medicine that originated in Japan. Currently, 148 ethical Kampo formulations (Kampo prescription drugs) are registered in the National Health Insurance price list. Kampo medical care can be given within the national insurance system, which shows that it is a part of conventional medicine in Japan. Japan has a unified drug approval system that does not distinguish between Western and Kampo medicines, and both types of medicines are subjected to the same regulations. The application for the market approval of ethical Kampo medicines is based on the general notification for drugs, namely, "Handling of ethical combination drugs" in "Precautions necessary when applying for drug marketing approval" (Yakushokushinsa Notification No. 1121-12 of November 21, 2014). Furthermore, the application for the market approval of ethical Kampo medicines should follow the Kampo-specific notification of "Handling of Ethical Kampo Medicines" (Yakushin Notification No. 804 of June 25, 1980). Data from comparative studies with standard decoctions must be submitted with approval applications according to Yakushin 2 Notification No. 120 of May 31, 1985. The safety, efficacy, and quality of Kampo medicines are comprehensively assured by Japanese Pharmacopoeia, GMP, GACP, marketing approval certificate, approval standard, and pharmacovigilance. I believe that the basic framework for the market approval of ethical Kampo medicines has been established as described above. The key factor for the practical application of superior manufacturing technology and research

achievement and the promotion of drug development is the specific guideline for the approval of drugs of herbal origin.

Keywords: Kampo medicine, ethical Kampo formulations, market approval

袴塚高志: 生薬・漢方製剤の安全使用と新しい展開.
月刊基金, 2017;54:2-4

風邪の引きはじめに葛根湯, と言われて, 別段違和感を覚えない人が多いのではないだろうか. 最近の調査では, 医師の8割以上が通常の医療の中で医療用漢方製剤を使用していることが分かっており, また, 我が国の保健衛生上重要な医薬品の品質規範書である日本薬局方には, その原料である生薬と共に, 多くの漢方処方エキスが収載されている. さらに, 薬局・薬店やネットで販売されている一般用漢方製剤では, ナイシトールやココアポのように漢方処方名とはあまり縁のないネーミングながら良く売れているものもある. このように, 漢方薬は我々日本人の生活の中に深く浸透している. 漢方薬は, 日本の伝統医学(漢方医学)に基づき, 天然物(主に植物)の生薬を組み合わせで処方される医薬品であるが, 現代医学の主流である合成化学医薬品とは性質が大きく異なっている. 本稿では, 天然物医薬品である漢方薬の特徴について化学薬品との違いに触れつつ解説し, 漢方薬の安全性と新しい医療用漢方製剤の開発についても言及したい.

Keywords: 漢方製剤, 安全性, 承認申請ガイドライン

花尻(木倉)瑠理: 危険ドラッグの法規制と流通実態変化.

日本薬理学雑誌 2017;15:129-134

2014年後半以降, 危険ドラッグに対する規制及び取締り強化が実施され, 2015年7月には販売店舗数がついにゼロになった. しかし, 危険ドラッグのインターネット販売やデリバリー販売が消滅したわけではない. また, 危険ドラッグから逃れられない中毒患者が存在していることも推測され, 今後どのような方向に事態が推移するか予断を許さない状況下にある. 実際, 2015年以降, 従来市場に流通していた危険ドラッグとは異なる化合物群が指定薬物に指定されている. 2016年2月には, 初めてガス成分(一酸化二窒素)が指定薬物に指定された. また2007年に指定薬物として規制されたサルビア・ディビノラム(活性成分サルビノリンAを含有する)に続いて, 2016年3月にはミトラガイナ・スペシオサ(活性成分ミトラギニン及び/もしくは7-ヒドロキシミトラギニンを含有する)が植物として指定薬物の規制対象となった. さらにこの3年間で, メチルフェニデート, モダ

フィニル及びフェンメトラジンなど、日本において第一種向精神薬として規制されている薬物の構造類似化合物が相次いで指定薬物として規制された。欧米では、医療用麻薬フェンタニルの構造類似化合物等、オピオイド受容体に強い作用を及ぼす危険ドラッグの流通が問題となっており、死亡事例も報告されている。2006年に薬事法（現医薬品医療機器等法）が改正され指定薬物制度が導入された直後も、当時流通していた危険ドラッグは一時期表面上市場から消えた。しかし、2012年前後から、“脱法ハーブ”や、“アロマリキッド”等として販売された危険ドラッグ製品による健康被害が急増し、深刻な社会問題となった。乱用薬物は、形を変えつつも、流行と規制・取り締まりを繰り返している。今後も、根気強く、継続的に新規危険ドラッグの出現を監視し、科学的データを蓄積していく必要がある。

Keywords: new psychoactive substance, designated substance, law enforcement

佐藤陽治：細胞加工製品・特定細胞加工物の造腫瘍性、再生医療。2017;16(3):234

細胞加工製品・特定細胞加工物の造腫瘍性についての考え方について国立医薬品食品衛生研究所で開発した試験法とともに解説した。

Keywords：造腫瘍性試験，非臨床安全性試験，品質試験

五十嵐友香，佐藤陽治：RMAT指定制度：細胞加工製品の上市を加速するための米国の新しい取り組み、再生医療。2017;16(4):358-364

幹細胞学・再生医療関連技術の産業化に向け、各国の規制当局は最新の技術を安全かついち早く国民に還元することを目的とし、細胞加工製品の特殊な性質を踏まえた規制を整備しつつある。米国では2016年末に医療上のアンメット・ニーズへの対応を主軸とした法律「21世紀の医療のための法律」(21st Century Cure Act)が成立した。同法により、重篤または生命を脅かす疾病や症状の処置等を目的とするなど一定の条件を満たした細胞加工製品に対し、迅速承認を可能とする制度(RMAT指定制度)が設けられた。本稿では、米国において再生医療及び細胞加工製品の实用化推進に寄与すると期待されているRMAT指定制度とその課題を、近年のわが国における再生医療等関連の法規制の整備と比較しながら紹介する。

Keywords：21st Century Cures Act, RMAT, 条件及び期限付承認

内田恵理子：遺伝子治療をめぐる我が国の規制動向。

日本臨床 2017;75:795-800.

我が国の遺伝子治療の開発機運は、欧米での遺伝子治療用製品の認可を端緒とする開発の活発化や再生医療等安全性確保法の施行と薬事法改正による新たな開発スキームが整いつつあることなどにより、この数年で大きく変化しつつある。また、遺伝子治療の2つの指針の大幅な改正が進み、カルタヘナ法の運用の見直しも行われるなど、遺伝子治療の開発・実用化促進のための規制基盤が整備されつつある。本稿ではこれら遺伝子治療の規制の動向について概説した。

Keywords: gene therapy, regulation, guideline

内田恵理子：遺伝子治療用製品の臨床開発に向けた有効性・安全性評価。

PharmStage 2017;17:1-3.

日本で遺伝子治療用製品の治験を実施する場合、現在は「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」に従い品質、安全性の審査が行われているが、2017年9月に本指針改正案が厚生労働省から公表され、パブコメが実施された。本稿ではこの改正案に基づき、遺伝子治療用製品の非臨床有効性・安全性評価の概要を紹介した。

Keywords: gene therapy, guideline, preclinical assessment

吉田徳幸，井上貴雄：眼領域における核酸医薬品の開発動向。

眼薬理 2017;31:5-11.

アンチセンス，siRNA，アプタマーに代表される核酸医薬品は、抗体医薬品に続く次世代医薬品として注目を集めている。これまで核酸医薬品は、生体内における易分解性等の問題が指摘されていたが、修飾核酸技術やキャリア開発の進展により、安定でかつ有効性の高い候補品が次々と開発されている。本稿では、現在開発の進展が著しい核酸医薬品について、眼領域の疾患を適応とする核酸医薬品に焦点を絞り、基本的性質と開発動向を整理した。

Keywords：アンチセンス，siRNA，アプタマー

築茂由則，鈴木孝昌，内藤幹彦：コンパニオン診断薬の現状と今後の課題

レギュラトリーサイエンス学会誌 (RSMP) 2017;7:71-8

近年のゲノムデータの蓄積により、遺伝情報を利用した個別化医療は現実のものとなりつつある。特にがん化学療法の分野では、肺がんにおけるEGFRに代表されるように、遺伝子変異の有無を判別して治療薬を選択する時代に入っている。わが国では2013年に、分子標的治療

薬の効果を判定するための体外診断薬“コンパニオン診断薬”が新たに定義され、既に複数の品目が承認されている。そのため、主にかん分子標的治療薬との関連からコンパニオン診断薬の現状と課題について整理し概説した。

Keywords: Companion diagnostics (CoDx), molecular targeted drugs, cancer

内田恵理子：ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療の規制。

ファルマシア 2018;54:128-32.

ゲノム編集は、従来の遺伝子治療では実現できない疾患遺伝子の修復といった究極の治療を提供できる可能性が期待され、海外では既に臨床開発が始まっている。しかし目的外の類似配列をゲノム編集してしまうオフターゲット変異などの特有の安全性の課題があり、またその解析手法も新たに確立する必要がある。ゲノム編集には従来の遺伝子治療の規制には当てはまらない場合もあり、日本で臨床開発が始まる前にゲノム編集技術に対応した規制の整備が求められ、遺伝子治療の指針の見直しが進められている。本稿では、これらゲノム編集技術の臨床応用と規制の現状について概説した。

Keywords: gene therapy, genome editing, guideline

Yamaguchi T*, Uchida E: Oncolytic virus: Regulatory aspects from quality control to clinical studies.

Current Cancer Drug Targets 2018;18:202-8.

Oncolytic virus, which include both naturally occurring wild-type viruses/attenuated viruses and genetically modified viruses, have recently been developed for use in innovative cancer therapies. Genetically modified oncolytic viruses possess the unique ability to replicate conditionally as a unique gene therapy product. Since oncolytic viruses exhibit prolonged persistence in patients, viral shedding and transmission to the third parties should be major concerns for clinical trials along with the clinical safety and efficacy. Accordingly, studies are now underway to establish the safety and efficacy of oncolytic viruses.

Keywords: oncolytic virus, gene therapy, regulation

* Nihon Pharmaceutical University

木下潔^{*1,2}, 真木一茂^{*3}, 荒戸照世^{*4}, 太田哲也^{*1,5}, 小野寺博志^{*3}, 佐藤秀昭^{*6}, 中澤隆弘^{*7}, 平林容子, 笛木修^{*3}, 三井田宏明^{*1,8}, 吉田徳幸, 渡部一人^{*1,9},

小比賀聡^{*10}, 井上貴雄：核酸医薬品の安全性評価に関する考え方—仮想核酸医薬品をモデルにして—第1回：オンターゲット毒性の評価。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2018;2:105-111.

近年の核酸医薬品の開発は目覚ましいが、非臨床安全性評価に特化したガイドラインは整備されていないため、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非臨床安全性評価を進めている。そこで、「ケースバイケース」をより深く理解するため、第8回核酸医薬RSシンポジウムにおいて「核酸医薬品の安全性評価に関する考え方—仮想核酸医薬品をモデルとして—」を題材として議論が行われた。本稿では、本議題の1つである「オンターゲット毒性評価の省略」についての議論内容を整理した。

Keywords: 核酸医薬品, 非臨床安全性, オンターゲット毒性

^{*1} 日本製薬工業協会

^{*2} MSD (株)

^{*3} 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

^{*4} 北海道大学病院

^{*5} 田辺三菱 (株)

^{*6} (株) ジーンデザイン

^{*7} アンジェス (株)

^{*8} 第一三共 (株)

^{*9} 中外製薬 (株)

^{*10} 大阪大学大学院薬学研究科

木下潔^{*1,2}, 真木一茂^{*3}, 荒戸照世^{*4}, 太田哲也^{*1,5}, 小野寺博志^{*3}, 佐藤秀昭^{*6}, 中澤隆弘^{*7}, 平林容子, 笛木修^{*3}, 三井田宏明^{*1,8}, 吉田徳幸, 渡部一人^{*1,9}, 小比賀聡^{*10}, 井上貴雄：核酸医薬品の安全性評価に関する考え方—仮想核酸医薬品をモデルにして—第2回：局所投与剤の毒性評価。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2018;3:157-163.

近年の核酸医薬品の開発は目覚ましいが、非臨床安全性評価に特化したガイドラインは整備されていないため、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非臨床安全性評価を進めている。そこで、「ケースバイケース」をより深く理解するため、第8回核酸医薬RSシンポジウムにおいて「核酸医薬品の安全性評価に関する考え方—仮想核酸医薬品をモデルとして—」を題材として議論が行われた。本稿では、本議題の1つである「局所投与剤の毒性評価」についての議論内容を整理した。

Keywords : 核酸医薬品, 非臨床安全性, 局所投与剤

*¹ 日本製薬工業協会

*² MSD (株)

*³ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

*⁴ 北海道大学病院

*⁵ 田辺三菱 (株)

*⁶ (株) ジーンデザイン

*⁷ アンジェス (株)

*⁸ 第一三共 (株)

*⁹ 中外製薬 (株)

*¹⁰ 大阪大学大学院薬学研究科

金澤由基子*, 加藤玲子, 宮島敦子, 靛島由二: 医療機器の皮膚感作性試験及び刺激性試験の攻略法
バイオマテリアル - 生体材料 - 2017;35:216-221.

医療機器の生物学的安全性評価において, 感作性及び刺激性試験は, 生体と直接あるいは間接的に接触するほとんどすべての医療機器に必須の評価項目である。それぞれの評価項目には複数の試験法があるため, 試験の原理, 感度, 選択性, 定量性, 再現性や, 対象となる医療機器の適用部位, 期間などを勘案して, 適切な試験を選定することが重要である。本稿では, 国内外のガイダンスに基づいた代表的な感作性試験法と刺激性試験法について概説する。

Keywords : 感作性, 刺激性, 動物実験代替法

* 食品薬品安全センター

迫田秀行, 岡本吉弘, 靛島由二: 特集: 見落としはないですか? バイオマテリアルの安全性 力学的安全性。
バイオマテリアル - 生体材料 - 2017;35:230-235.

患者に適用した医療機器の変形や破損を回避する上で, 力学的安全性は非臨床試験における重要な評価項目の一つである。不具合が疑われる症例報告では, 製品の力学的特性に起因すると考えられる事例が多い。本項では, 材質, 形状, 使用目的及び方法などが異なる医療機器の力学的安全性評価の現状と今後の課題について, 実例を挙げながら概説する。

Keywords : 医療機器, 耐久性, 強度, 摩耗, *In vitro* 試験

植松美幸, 中岡竜介, 靛島由二: 手術ロボット・ナビゲーションシステムに関する評価指標の解説。

ロボット, 236:7-12, 2017年5月。

手術ロボット・ナビゲーションシステムに関連する評価指標である「軟組織に適用するコンピュータ支援手

術装置に関する評価指標」(平成22年5月28日付け薬食機発0528第1号)5)のほか, 関連するその他の各種ガイドラインについて解説した。また, 手術ロボットとして初の薬事承認事例であるda Vinciの審査報告書を参照し, 評価指標で示された考え方の補強を行った。

Keywords : 手術ロボット, 手術ナビゲーション, ガイドライン, 評価指標

日本化粧品学会みらい検討委員会: 皮膚の光老化とその予防に関するコンセンサスステートメント (医師・研究者向け)

日本化粧品学会誌 2017;41:240-243

光老化啓発プロジェクトの一環として, 光老化の定義, 紫外線の皮膚に対する作用, 光防御の手法などについて医師, 研究者向けに解説した。

Keywords : 光老化, 皮膚, 紫外線, サンスクリーン

日本化粧品学会みらい検討委員会: 紫外線によるシミ・シワ (光老化: ひかりろうか) を防ぐために知っておくべきこと - 太陽の恵みをたっぷり享受し, 紫外線の害に泣かないために -

日本化粧品学会誌 2017;41:244-245

一般向けに, 光老化について解説し, 紫外線に関する知識, 紫外線防御手法について簡潔にまとめた。

Keywords : 光老化, 紫外線, サンスクリーン

酒井信夫: 室内空気汚染物質の指針値と測定法
ぶんせき, 2018;1:28-29

室内濃度指針値策定化学物質の測定法と指針値改定・新規設定等の進捗状況に係る話題を提供した。

Keywords: 室内濃度指針値, 測定法, シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会

穂山浩: 食物アレルギー表示における特定原材料等の検知法の開発に関する研究。

アグリバイオ 2017;1:93-95.

我が国では食物アレルギーの患者数が増加している。食物アレルギーの症状は重篤なこともあることから, 表示による情報提供の必要性が高まり, 卵, 牛乳等の特定原材料5品目の表示が義務付けられ, 大豆等の特定原材料に準ずる20品目の表示が推奨された。我々は, 表示の検証及び監視の目的で, 酵素免疫測定法 (ELISA法), PCR法, イムノクロマト法を用いた食品中の特定原材料等の検知法を開発した。

Keywords : 食物アレルギー, 特定原材料, ELISA

穂山浩: アレルギー食品表示の課題。

小児科診療 2017;70:1869-1874.

食物アレルギーに関しては、乳児および小児の際に発症し、小児の間で寛解するのが一般的であったが、近年では成人においても寛解せず、継続して症状を有し、患者数が増加している傾向が明らかとなっている。食物アレルギーの症状は、重篤な場合には舐める程度でも引き起こされることから、表示による情報提供の必要性が高まり、2002年4月よりアレルギー誘発物質を含む食品の表示が本格的に義務付けられている。2009年9月に消費者庁が発足し、アレルギー表示に関する業務は消費者庁へ移管され、2013年には新たに策定された食品表示法の下で制度が受け継がれ、2015年に食品表示基準が制定された。現在では、我が国の発症数と発症の重篤度から判断して、府令で定める7品目(卵、牛乳、小麦、そば、落花生、えび、かに)については特定原材料と呼び、アレルギー回避の目的で、全ての流通段階での表示を義務付け、通知で定める特定原材料に準ずる20品目(いか、いくら、大豆等)については表示を推奨した。本稿では、現在の我が国の食物アレルギー表示制度と課題について概説した。

Keywords: 食物アレルギー, 特定原材料, アレルゲン

Akiyama H: The role of carotenoid intake in food allergy prevention.

CAB Reviews 2017;12:1-7.

Carotenoids are reported to play an important role in various physiological processes. Carotenoids quench reactive oxygen species and play a role in the prevention of development of chronic diseases and certain types of allergic diseases. The intake of β -carotene, which is one of the carotenoids, can improve allergic symptoms through inhibition of antigen-specific IgE antibody production, degranulation and the release of chemical mediators from mast cells or basophils. The retinoic acid derived from β -carotene is known to play an important role in inducing oral tolerance in gut-associated lymphoid tissue. The intake of β -carotene inhibits oral sensitization and the onset of IgE-dependent immediate type allergy. The intake of carotenoids has been reported to be important in the prevention of allergic symptoms, including allergic sensitization, asthma and eczema.

Keywords: β -carotene, Provitamin A activity, Retinoic acid

佐藤恭子: 第9版食品添加物公定書における一般試験法の変更について。

月刊フードケミカル 2017;10:61-64.

第9版公定書作成にあたっては、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会のCombined Compendium of Food Additive Specifications, 日本薬局方などの規格との整合性をさらに図り、第8版食品添加物公定書の問題点等を見直すこととされ、これに基づいて、多くの一般試験法が改正された。そのうち、鉛試験法、ヒ素試験法、微生物限度試験法、タール色素試験法、タール色素レーキ試験法の変更及びタール色素製剤試験法の設定について解説した。

Keywords: 第9版食品添加物公定書, 鉛試験法, 微生物限度試験法

河村葉子, 多田敦子: FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会における食品添加物規格。

FFIジャーナル 2018;223:3-7.

The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) is an international expert scientific committee that is administered jointly by the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and the World Health Organization (WHO). The committee evaluates the safety of food additives and residues of veterinary drugs in animal products, and the risk of food contaminants, moreover it establishes specifications and analytical methods for food additives. JECFA is not a component of the Codex Alimentarius Commission (CAC) and the specialists invited are independent scientists who serve in their individual capacities. JECFA has evaluated more than 2,500 food additives including flavours and has established their specifications. The outline of the specifications for food additives and the process of their establishment are introduced. All information for JECFA is placed on the home pages of FAO and/or WHO. It is not difficult to propose the establishment of new specifications or the revision of specifications. JECFA open to everybody in the world.

Keywords: the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), the Codex Alimentarius Commission (CAC), specifications

加藤はる*, 朝倉宏, 百瀬愛佳: ボツリヌス症ってどんな病気?

健康教室 2017;10:76-79

ボツリヌス症の概説及び当該菌の食品汚染に関する情報を幼児教育者向けの資料として、取り纏めた。

Keywords: ボツリヌス症, ボツリヌス食中毒

* 国立感染症研究所

朝倉宏：ボツリヌス食中毒に係わる現状と課題。

食品衛生研究 2018;2:7-13.

食品におけるボツリヌス菌の汚染実態並びに食品を介した当該菌の健康危害性の大きさ及び病原性等を取り上げ、食品衛生管理及び食中毒発生時における緊急対応の重要性を概説した。

Keywords：ボツリヌス食中毒，食品汚染，毒素産生

高井伸二^{*1}，前田健^{*2}，安藤匡子^{*3}，壁谷英則^{*4}，岡林佐知^{*5}，杉山広^{*6}，朝倉宏：野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究 (2015-2017)。

日本鹿研究 2017;8:27-32

野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関しては、狩猟、解体処理、加工調理工程等を通じた総合的な衛生管理の確保が重要な課題となることを示した。

Keywords：ジビエ，食品衛生管理，E型肝炎ウイルス，腸管出血性大腸菌

^{*1} 北里大学

^{*2} 山口大学

^{*3} 鹿児島大学

^{*4} 日本大学

^{*5} 予防衛生協会

^{*6} 国立感染症研究所

朝倉宏，岡田由美子，五十君静信*：食品・医薬品・環境分野等の微生物試験法および微生物汚染の制御に関する最近の話題「食品衛生検査指針 微生物編2015」収載試験法。

防菌防黴学会雑誌 2017;45:225-230

食品衛生検査指針微生物編2015に収録された試験法のうち、大きな変更のあったものについて概説した。

Keywords：サルモネラ，リステリア，黄色ブドウ球菌

* 東京農業大学

大城直雅：貝毒の機器分析法における現状及び今後の見通し。

JSM Mycotoxins 2018;68:49-53

海産生物毒（マリンバイオトキシン）による食中毒は、件数は少ないながらも毎年発生し、死亡者も出ている。一方、毒化したプランクトン捕食性二枚貝による食中毒の報告は極めて少ない。本稿では、貝毒を中心とした海産生物毒による食中毒と対策（規制）の概要について国

内外の状況について概説し、検査法と課題について紹介したうえで、「食品の分析と検査」について議論した。

Keywords：海産生物毒，貝毒，機器分析，標準物質，マウス毒性試験

岡田由美子：Cronobacter属菌について。

日本食品微生物学会雑誌 2017;34:65-75

Cronobacter属菌は、近年分類が変更されたもので、従来Enterobacter sakazakii菌種とされていたものが複数の種に分類され、独立した属となった。新分類以降に明らかとなった知見を中心に、分類、環境抵抗性、性状、病原性、疫学、試験法等について解説した。

keywords：Cronobacter，新分類，病原性，乳児用調製粉乳，ISO法

野田衛：刻み海苔を介したノロウイルス食中毒事件が教えてくれたこと。

国立医薬品食品衛生研究所報告 2017;135:6-12

2017年1月から2月の間にノロウイルス（NoV）が汚染した刻み海苔による食中毒事件が6か所で発生し、全体の患者数は2,000名を超えた。海苔の刻み作業が行われた施設の海苔裁断機、トイレ環境および各事例の患者糞便からNoV GII.17が検出され、そのN/S領域の塩基配列は全て一致した。原因となった刻み海苔は2016年12月下旬に裁断後乾燥状態で梱包され、1～2ヵ月間保存されたのち、磯あえや親子丼、炊き込みご飯、きんぴらご飯のトッピング等として供され、食中毒発生に至った。この疫学的事実、乾燥状態で刻み海苔に付着したNoVが2ヶ月間その感染力を保持していたことを示している。本事例について、特にNoV食中毒の予防の観点から考察を加えた。

keywords: norovirus, GII.17, Kizami-nori, chopped seaweed, diffuse outbreak

野田衛：本邦初の刻み海苔を介した分散型広域ノロウイルス食中毒事件の全体像。

食品衛生研究 2017;67:7-14

2017年1月から2月に和歌山県御坊市、東京都立川市、東京都小平市等の学校等で発生した刻み海苔が関連する食中毒事件について、各関連自治体が公表した内容やマスコミ等の情報を参考に、原因究明や行政対応等の経緯を中心にその全体像について記述するとともに本事例の特徴について取りまとめた。

Keywords：ノロウイルス，刻み海苔，分散型広域食中毒

上間 匡，野田 衛：ノロウイルスによる食中毒。

公衆衛生 2017;81(6):476-481

日本で発生するノロウイルスによる食中毒発生状況や診断法、行政上の取り扱いのほか、集団事例についてまとめた。

Keywords: ノロウイルス, 食中毒, 発生状況

工藤由起子: 腸管出血性大腸菌による食中毒発生と食肉汚染状況について。

感染と消毒 2017;24(1):72-76

腸管出血性大腸菌は、1996年以降、日本での重要な食中毒原因菌とされており、死者が発生するなど腸管出血性大腸菌食中毒が社会的イベントとして扱われるたびに基準などが設けられ食中毒防止対策が繰り返してとられてきた。その効果もみられているが、腸管出血性大腸菌食中毒の発生が大きく減少しているとはいえない状況である。このため、今後もきめ細やかな対策が必要とされており、特に、牛肉および牛肉の加工食品の製造、流通、飲食店や家庭での調理喫食の各段階で適切な対応が積み重ねられることが重要である。

Keywords: 腸管出血性大腸菌, 食中毒, 食肉

Terajima J, Izumiya H*, Hara-Kudo Y, Ohnishi M*: Shiga toxin (verotoxin)-producing *E. coli* and foodborne disease: A Review.

Food Safety 2017;5(2):35-53

Shiga toxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* (STEC) is an important cause of foodborne disease. Since outcomes of the infections with STEC have a broad range of manifestation from asymptomatic infection or mild intestinal discomfort, to bloody diarrhea, hemolytic uremic syndrome (HUS), end-stage renal disease (ESRD), and death, the disease is a serious burden in public health and classified as a notifiable infectious disease in many countries. Cattle and other ruminants are considered to be the major reservoirs of STEC though isolation of STEC from other animals have been reported. Hence, the source of contamination extends to a wide range of foods, not only beef products but also fresh produce, water, and environment contaminated by excretes from the animals, mainly cattle. A low-infectious dose of STEC makes the disease relatively contagious, and causes outbreaks with unknown contamination sources and, therefore, as a preventive measure against STEC infection, it is important to obtain characteristics of prevailing STEC isolates in the region through robust surveillance. This article reviews STEC

infection as foodborne disease and further discusses key characteristics of STEC including pathogenesis, clinical manifestation, prevention and control of STEC infection. We also present the recent situation of the disease in Japan based on the surveillance of STEC infection.

Keywords: Shiga toxin-producing *E. coli*, foodborne disease, Japan

* 国立感染症研究所

工藤由起子, 寺嶋 淳: 冷凍メンチカツの加熱調理による腸管出血性大腸菌の殺菌条件の検討。

食品衛生研究 2017;67(9):7-13

冷凍メンチカツおよびその調理方法について加熱での殺菌の成績は知られていないため、今回、当該食中毒事例での調理条件を鑑みて試験を実施した。高温の油や少量の油での短時間調理では、メンチカツ表面の様子はよく揚がっているようでも、中心温度が十分に上昇しておらず、菌数の減少の割合は小さかった。また、中心温度が約90℃に至る調理条件では、十分に菌数が減少することが明らかになり、家庭での食中毒細菌の殺菌を達成する確実な加熱調理方法の目安になる条件が示された。

Keywords: 腸管出血性大腸菌, 冷凍メンチカツ, 加熱

寺嶋淳, 工藤由起子, 朝倉宏: 腸管出血性大腸菌に係る食品の衛生管理基準の変遷。

国立医薬品食品衛生研究所報告 2017;135:13-18

腸管出血性大腸菌の感染原因として、加熱不十分な牛肉や牛生レバーの喫食も多く、平成24年に生食用の牛肝臓の提供禁止、平成27年に生食用の豚食肉の提供禁止が通知されるに至った。食肉以外にも野菜を含め多様な食品の汚染が報告されており、今後は食材の生産段階からの包括的な衛生管理が必要になってくると考えられる。一方、食品における腸管出血性大腸菌の検査法に関しては、180を超える腸管出血性大腸菌のO血清群のうち、O157など上位10血清群が腸管出血性大腸菌感染症の9割以上を占めている現状を反映し、平成9年に腸管出血性大腸菌O157の食品における試験法にはじまり、続いて分離頻度の高い血清群の試験法が策定されてきた。従来の分離培養法を最適化しつつ遺伝子診断による迅速化を進めた検査法が通知されている。

Keywords: enterohemorrhagic *Escherichia coli*, food hygiene, food standard

大西貴弘: 魚の生食による健康被害と粘液胞子虫との関係

衛生の友 2017;62:2-2

魚の生食に伴う粘液胞子虫による健康被害について最近の知見を解説した。

Keywords: *Kudoa*, 粘液胞子虫, 食中毒

大西貴弘: 厚生労働科学研究「食品中の食中毒菌等の遺伝特性および制御に関する研究」の成果の概要

食品衛生研究 2017;67:43-50

厚生労働科学研究「食品中の食中毒菌等の遺伝特性および制御に関する研究」の3年間の研究成果の概要を解説した。

吉成知也: カビ毒汚染事例と規制—日本に流通する食品におけるカビ毒の汚染実態—

日本食品微生物学会雑誌 2017;34(2):107-10

リスク評価の実施や規制の必要性を判断するための科学的根拠を得るために行われてきた日本に流通する食品中のカビ毒の汚染実態調査の結果について解説した。

曾我慶介, 亀井俊之, 近藤一成, 最上(西巻)知子, 蜂須賀暁子: 食品中自由水のトリチウム汚染に対する実用的な簡便検査法の検討。

Isotope News. 2017;751:72-74

食品中自由水に含まれるトリチウムを分析する手法に関して, 利便性と検出感度を指標とした液体シンチレーション法の最適化と, 自由水単離法としてトルエン共沸蒸留の検討結果を紹介した。

Keywords: トリチウム, 簡便検査法, 放射能汚染食品

安達玲子, 五十嵐良明: 医薬部外品・化粧品配合成分の安全性確保のための方策 —加水分解コムギの特性を反映した医薬部外品原料規格の改正—。

アレルギーの臨床. 2017;37:836-840.

薬用洗顔石鹸に含有されていた加水分解コムギタンパク質(グルパール19S)によるコムギアレルギー発症事例を受け, 筆者らは, 種々の条件下で調製したコムギグルテン加水分解物の特性と経皮感作性との相関について検討を重ねた。グルパール19S以外の各種加水分解コムギタンパク質(HWP)についても合わせて検討した。その結果, HWPの分子量が抗原性発現において非常に大きな要因となっていることが明らかとなった。これらの結果に基づいて, 医薬部外品原料規格「加水分解コムギたん白液」及び「加水分解コムギ末」の中に, 分子量分布に関する新たな規定が追加された。

Keywords: 加水分解コムギタンパク質, 医薬部外品原料規格, 分子量分布

畝山智香子: 安全な食べものってなんだろう—食品のリスクを考える—。

環境と健康 2017;30(3):188-96.

「生活のなかのリスク」特集の一環として食品由来リスクについての考え方を解説した。

Keywords: リスクアナリシス, リスクコミュニケーション

畝山智香子: 食品安全のためのリスクコミュニケーション。

食品衛生研究 2018;68(1):9-17.

消費者庁, 内閣府食品安全委員会, 厚生労働省及び農林水産省の4府省庁の共催する「食品に関するリスクコミュニケーション「食品の安全を守る取組～農場から食卓まで～」における基調講演の内容を紹介した。

Keywords: リスクアナリシス, リスクコミュニケーション, MOE

畝山智香子: リスクアナリシスで考える食の安全。

バイオサイエンスとインダストリー 2018;76(1):69-73.

「食の安全」に関して特にバイオ関係食品業界の人向けに最新の科学的手法について解説した。

Keywords: リスクアナリシス, リスクコミュニケーション

畝山智香子: 安全な食品とは何か?—リスクのものとさしで考える—。

調理食品と技術 2017;23(4):1-7.

食品中化学物質の安全性の考え方と安全性確保について食品加工関係者向けに解説した。

Keywords: リスクアナリシス, リスクコミュニケーション, MOE

畝山智香子: 食品安全を確保するためのリスクコミュニケーション。

FFIジャーナル 2018;223(1):36-43.

「食品安全に係るリスクアナリシスの現況と課題」特集号の一環としてリスクコミュニケーションに関して放射線のリスクコミュニケーションの事例を紹介しながら解説した。

Keywords: リスクアナリシス, リスクコミュニケーション

青木良子: 欧州のPV規制の最新情報EMAの活動報告より。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:221-6
2012年より施行されたEUファーマコビジランス

(PV) 法のもと、ここ5年ほどで急速に体制が整えられてきた欧州のPV規制について、トピックを引用しつつ紹介した。

Keywords: EudraVigilance, 安全性シグナル検出, referral procedure

窪田邦宏, 田村 克, 天沼 宏: 食中毒被害実態推定研究の推定手法.

日本獣医師会雑誌 2017;70(8):529-34.

食中毒統計に報告されない散発事例も含めた、食中毒被害実態推定研究の推定手法について解説した。

Keywords: foodborne, active surveillance, microbial

窪田邦宏, 田村 克, 天沼 宏: 食品由来感染症のアクティブサーベイランスの試み.

公衆衛生 2018;82(1):50-7.

アクティブサーベイランスを利用した、食中毒統計に報告されない散発事例も含めた食中毒被害実態推定研究について解説した。

Keywords: foodborne, active surveillance, microbial

登田美桜: ジャガイモによる健康リスク.

日本調理科学会誌 2017;50:164-6.

ジャガイモ (馬鈴薯; *Solanum tuberosum* L.) は身近な野菜であるが、栽培や保管、調理を適切にしないと私達の健康にリスクとなる可能性もある。本稿では、ジャガイモを原因とする食中毒やアクリルアミド暴露による健康リスク、そしてジャガイモを小学校の教材に使うことの有用性について概説した。

Keywords: 食品安全, ジャガイモ, 健康リスク

登田美桜: カフェインと上手につき合おう.

現代化学 2017;558:20-1.

カフェイン過剰摂取による死亡事例が報道されたことをきっかけに、ここ数年、カフェインの話題がメディアを賑わしている。カフェインの何が問題なのか? 上手につき合うにはどうするのが良いのか? について概説した。

Keywords: 食品安全, カフェイン, 健康リスク

宮城悦子*, ルイズ横田奈朋*, 最上多恵*, 荒川憲昭: 卵巣明細胞癌の血液凝固異常・抗がん剤耐性に着目したトランスレーショナルリサーチ.

BIO Clinica 2017;6(4):112-114

卵巣明細胞癌また化学療法に抵抗性を示し、深部静脈血栓症の合併が多い難治性の上皮性卵巣がんである。近年若年女性の月経困難症や不妊症の原因として知られる

卵巣子宮内膜症性嚢胞からの癌化が着目されており、その治療成績改善は喫緊の課題である。これまでわれわれは、プロテオミクスの技術を用いた研究からAnnexin A4が卵巣明細胞癌の抗がん剤耐性や悪性進展に関与している可能性、癌細胞自身が血液凝固因子を産生し血栓症を促進している可能性を見出し報告してきた。さらに、胎盤で多量に産生されるセリンプロテアーゼインヒビター蛋白の一つであるTissue Factor Pathway Inhibitor-2 (TFPI2)が、新たな卵巣明細胞癌の特異的バイオマーカー候補となり、現在トランスレーショナルリサーチを進めている。

Keywords: 深部静脈血栓症, annexin A4 (ANXA4), tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI2)

* 横浜市立大

中村亮介: アレルギー試験法と標準化免疫療法用アレルゲン.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48:525-532

最近、我が国において、舌下免疫療法というアレルギーの根治的治療が期待できる画期的な治療法の新薬が承認され、急速に広がっている。アレルギーの診断・治療においても、また、新規アレルギー治療薬の開発・評価においても、アレルギー試験法は重要な意味を持っている。そこで本稿では、まず、臨床検査や非臨床の研究室レベルで実際にどういったアレルギー試験が行なわれているかについて述べ、さらに、舌下免疫療法に用いられているアレルゲンはどのような方法により標準化されたかについて、各手法のメリットとデメリット、及びメカニズムの面から概説する。合わせて、筆者らが近年開発したアレルギー試験法である「EXiLE法」に関し、その特長や舌下免疫療法への貢献の可能性について考察する。

Keywords: アレルギー, 標準化アレルゲン, EXiLE

岡本 (内田) 好海, Yu Ruoxing*, 仁科博史*: ES細胞分化系を用いた簡便・高解像度な初期胚発生に対する医薬品リスク評価

ファルマシア 2017;53:1182-1186

医療の進歩や高齢出産の増加により、何らかの合併症の治療を続けながら、妊娠・出産する女性が増えている。しかしながら、母親が服用した薬物が、胎児の発生のどのような時期に、どのような影響を与えるのか、その詳細な分子機構は、ほとんど分かっていない。本稿では、着床前後の哺乳動物の胚発生を模倣したマウスES細胞分化系を用いた、薬物の初期胚発生に対する影響を評価するアッセイ系について紹介する。

Keywords : 発生毒性評価系, ES細胞, スクリーニング

* 東京医科歯科大

Okamoto-Uchida Y, Hirayama J*: The Zebrafish As An Attractive Animal Model For The Study Of Circadian Clocks. *Circadian Clock: Regulations, Genetic and External Factors (Nova Scientific Publishers, Book)* 2018;103-127

The zebrafish probably constitutes the best animal system to study the complexity of the circadian clock machinery and the influence that light has on it. The possibilities of producing transgenic fishes, to establish light-responsive cultured cells, and to directly explore light phototransduction on single clock cells are all remarkable features of this circadian system. This article describes some of the most useful methodologies to analyze the behavioral, cellular, and molecular aspects of the zebrafish circadian clock system.

Keywords: circadian rhythm, zebrafish, light

* Tokyo Medical and Dental University

高橋祐次: LD₅₀は時代遅れの指標?

Intensivist, 2017;9(3):530-34

中毒の医療に関するガイドラインでは半数致死量 (LD₅₀) に科学的意義がないとしているにもかかわらず、未だ多くの臨床医は毒性の指標として考えている。LD₅₀ は主にげっ歯類を用いた急性毒性試験によって求められる値である。LD₅₀は化学物質の分類とラベリングには有効な手段であるが、人への外挿性を考慮した安全性の指標ではない。安全の指標であるADI, ARfDとLD₅₀は大きく異なる。人の中毒では、不幸にして中毒を起こした人の症例報告を参照にすべきであろう。医薬品では概略の致死量、それ以外ではARfDが判断の一助になるかもしれない。新規化学物質であって人の情報が得られない場合、LD₅₀は毒性強度の参考とはなるが治療方針に利用することは適切ではない。LD₅₀は人に比較すると毒物に対して耐性が高いげっ歯類が半数死亡する高用量であって、それよりも脆弱と考えられる人の推定致死量ではないからである。本コラムでは、LD₅₀の取扱いについて解説した。

Keywords : LD₅₀, 中毒, 救急医療

高橋祐次, 小児用医薬品開発のための非臨床安全性試験 - 幼若動物を用いた非臨床安全性試験の必要性とICH S11 ガイドラインの現状 -, PHARMSTAGE,

2017;17(3):1-3

子どもは成長・発達段階にあり、臓器・組織の機能のみならず、認知、情緒も出生時から成人に至るまで日々変化を続けている。したがって、子どもは“均質の集団”としてとらえるべきではない。子どもの生理機能の特徴として、消化管、腎臓、肝臓の機能及び血液脳関門が未発達であり、水分の多い身体組成や大きな体表面積を有し、受容体の発現と機能が成人と異なることが知られている。このため、医薬品の吸収、分布、代謝及び排泄は成人とは異なり、結果として医薬品の作用が成人とは異なる事も稀ではない。また、成長・発達段階にある子どもは、外から与えられた生体影響を打ち消す“恒常性維持機構”の働きも成人と同一ではない。ゆえに、小児は医薬品に対して高感受性集団であると考えられる。小児医薬品開発における留意点と、現在、ICHにおいてガイドライン作成を進めている「S11:小児用医薬品開発のための非臨床安全性試験」について解説した。

Keywords : 小児医薬品, 成長・発達段階, ICH S11

高橋祐次, 安全性に関するトピックの動向 S11: 小児用医薬品開発のための非臨床安全性試験, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2017;48(8):549-551

小児医薬品の開発において、非臨床安全性評価を実施するにはICH-M3 (R2) と各極の幼若動物を用いた安全性試験ガイドラインが参照できるが、幼若動物を用いた試験の実施の判断基準が不明確であり、また、各極が推奨する試験デザインが異なるといった背景がある。これらを解決するために幼若動物試験の実施を考慮すべき条件、及び幼若動物試験デザインの考え方についての規制調和のためS11が制定された。ICH大阪会議での議論を踏まえ、S11のテクニカルドキュメントの改定作業の状況について解説した。

Keywords : 小児医薬品, ICH S11, 大阪会議

佐藤 薫「神経系非臨床試験のヒト予測性向上への挑戦—人工知能 (AI) 及びヒト神経細胞マテリアルの可能性」YAKUGAKU ZASSHI (in press)

本企画は、2017年3月の日本薬学会第137年会で開催されたシンポジウム「神経系非臨床試験のヒト予測性向上への挑戦—人工知能 (artificial intelligence: AI) 及びヒト神経細胞マテリアルの可能性」で発表した3グループによる研究レビューである。動物実験で有望とされた新薬が、ヒトにおいて臨床的有意差を得るのは容易ではない。さらに、新薬開発において、神経系の副作用が臨床試験以降の開発後期によりやく明らかとなることも少なくない。これらの臨床試験の潜在的リスクを低減し開発コストの莫大な損失を避けるために非臨床試験のヒ

ト予測性向上が望まれる。神経科学研究の最前線では、AI が人手による地道なデータ解析や統計処理による問題を克服し、データマイニングの世界を席卷しようとしている。また、ヒト ES 細胞やヒト iPS 細胞からの神経細胞分化が成功し、ヒト神経細胞を初期非臨床段階で使用できる可能性が高まってきた。世界的に AI や ヒト ES/iPS 細胞から分化誘導した神経細胞に関する成果が精力的に報告され、関心が高まっている今こそ、議論の時に当たると考えた。池谷らは AI による画像認識を用いて海馬スライス標本における局所場電位を画像化し解析することで、薬物の痙攣誘発作用を予測する評価系を構築した。この評価系は前臨床段階において、動物試験の代わりに化合物の痙攣誘発作用を客観的に精度よく予測できる手法の一つとなることが期待される。山根らは、未分化なヒトES細胞の生のデータを元に構築した遺伝子ネットワークを機械学習の入力データとして用いることで、化合物による毒性の晩発影響を高精度に予測することに成功した。宮本らはヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた安全性薬理評価系確立に取り組んでおり、医薬品開発におけるヒト iPS 細胞由来分化細胞実用の現状についても解説する。いずれの研究グループも、これらの研究分野に創薬の視点からいち早く取り組んだ研究グループであり、最新の成果を紹介いただくことができた。ここで紹介した日本発の技術の結集により、ヒト予測性向上を実現した非臨床試験を日本から発信する日は遠くないと確信している。

Keywords: norovirus, AI, hiPSC, safety pharmacology

重本 (最上) 由香里, 佐藤薫: ミクログリアの中枢神経系発達調節機能とその創薬・治療への応用可能性。

日本薬理学雑誌 2017;150:268-274

ミクログリアは、神経や脳血管が形成される胎生初期から中枢神経系に定在する免疫担当細胞である。中枢神経系の発達過程において、ミクログリアは、貪食によってアポトーシス細胞の除去、神経細胞の余分なシナプスの刈り込みを行う。また、生理活性物質を産生することによって神経幹細胞の成長を促進し、神経細胞やグリア細胞へ分化させること、脳血管の網目構造形成を促す等、様々な役割を担っている。当研究室では、ラットの生後初期の神経細胞やグリア細胞の分化成熟および脳血管のBlood Brain Barrier (BBB) 形成において、脳内のサイトカインやケモカインの濃度が重要であり、その濃度調節をミクログリアが担っているといった知見を得ている。こうした中枢神経系の発達過程におけるミクログリアの役割を明らかにすることは、中枢神経系の発達障害を予防すること、さらにはミクログリアの関与が報告されている神経変性疾患、多発性硬化症、脳梗塞、ウイ

ルス感染、脳腫瘍、精神疾患において、損傷した中枢神経系組織の修復や正常化に役立つ可能性があり、新たな創薬ターゲットとしても有用である。

Keywords: microglia, blood brain barrier, cytokine

諫田泰成, 中村和昭^{*1}, 山崎大樹, 片岡健^{*2}, 青井貴之^{*3}, 中川誠人^{*4}, 藤井万紀子^{*5}, 阿久津英憲^{*1}, 末盛博文^{*6}, 浅香勲^{*4}, 中村幸夫^{*7}, 小島肇, 関野祐子^{*8}, 古江-楠田美保^{*9}: 「細胞培養における基本原則」の提案。

組織培養研究. 2017;36:13-19.

近年、細胞培養に関連する技術の急速な開発に伴い、創薬研究、再生医療への応用など、細胞培養が貢献する分野が拡大している。欧米では細胞培養の再現性、信頼性、適格性を確保するうえで、細胞培養の基本概念を研究者・実験者間で共有することの重大性が認識され、Good Cell Culture Practice (GCCP) を作成することにより、細胞培養技術を一定の水準に維持する努力がなされている。我が国の研究者・実験者においても、細胞培養における基本概念を共有すべきと考え、「細胞培養における基本原則」案を作成した。本基本原則案は、培養細胞の脆弱性、入手先の信頼性と使用方法の妥当性、汚染防止、適切な管理と記録、作業者の安全と環境への配慮、の5条項から構成されている。この基本原則の概念が細胞培養を行うすべての研究者・実験者により共有され、日本の細胞培養技術が上進し、細胞培養技術を用いた研究の信頼性が向上することを期待する。

Keywords: 細胞培養, Good Cell Culture Practice

^{*1} (国研) 成育医療研究センター

^{*2} 岡山理科大学理学部

^{*3} 神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科

^{*4} 京都大学iPS細胞研究所

^{*5} 広島大学大学院医歯薬保健学研究科

^{*6} 京都大学ウイルス・再生医科学研究所

^{*7} 理化学研究所

^{*8} 東京大学大学院薬学系研究科

^{*9} (国研) 医薬基盤健康栄養研究所

山崎大樹, 諫田泰成, 関野祐子^{*}: 多点電極システムを用いた細胞外電位記録法-ヒトiPS心筋細胞および齧歯類神経細胞における医薬品・化学物質の作用解析。

ぶんせき. 2017;7:290-295.

多点電極システムは心筋細胞や神経細胞の電氣的活動を簡便に細胞外電位記録するために開発され、これまで様々な研究分野において応用されてきている。近年、本

システムを使って医薬品の心臓安全性評価法や化学物質リスク評価法が開発され、これら評価法の標準化について国際的な議論が開始されている。本稿では、多点電極システムの概要、実験への応用例や今後の展開などについて概説する。

Keywords: 多電極システム, ヒトiPS細胞, 齧歯類の神経細胞

* 東京大学大学院薬学系研究科

石田誠一: 医薬品のヒト体内動態評価のためのin vitro培養細胞の現状。

医学のあゆみ. 2018;264:603-8

医薬品の開発において、ヒトでの体内動態を的確に評価できることが求められており、in vitro, in vivo, in silicoなど様々な実験系を用いた動態評価系が開発されてきている。本稿では、ヒトにおける医薬品の体内動態評価に欠かせない肝臓と小腸の細胞の開発状況について概観したのち、in vitroで生体内を模倣する培養技術の進展について紹介した。様々な細胞培養技術の開発と相まって、モデル動物による薬物動態評価に代わるヒト細胞を基盤としたin vitro動態評価系の構築への期待が高まっている。さらに、Microphysiological systemとの組み合わせは、臓器間のin vitro動態予測への可能性を開きつつある。

Keywords: 体内動態, in vitro培養細胞, Microphysiological system

Ishida S: Organs-on-a-chip: Current applications and consideration points for in vitro ADME-Tox studies.

Drug Metab Pharmacokinet. 2018;33:49-54

Assay systems using in vitro cultured cells are increasingly applied for evaluation of the efficacy, safety, and toxicity of drug candidates. In vitro cell-based assays have two main applications in the drug discovery process: searching for a compound that is effective against the target disease (seed investigation) and confirmation of safety during use of the identified compounds (safety assessment). Currently available in vitro cell-based assays have been designed to evaluate the efficacy and toxicity in single organs, but the in vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of the administered drug candidates have not been considered. Thus, an evaluation system that interconnects cell culture units, one of which has appropriate drug metabolism activities and the other assesses the efficacy and toxicity of compounds, is

needed. Accordingly, the in vitro ADME-Tox culture system known as organs-on-a-chip has been proposed. In this review, after introducing the organs-on-a-chip system, the evaluation of enterohepatic circulation and the gut-liver axis relationship will be presented as an example of the application of the organs-on-a-chip system for ADME studies based on inter-organ network.

Keywords: cell-based assay, organs-on-a-chip, safety assessment

石田誠一: 創薬プロセスに応用されるインビトロ細胞アッセイ法。

生物工学会誌. 2017;95:451-4

創薬プロセスにおけるインビトロ細胞アッセイの利用には、大きく二つの場面がある。対象疾患に効果のある化合物を探索する場合(薬効探索)と開発していく化合物のヒトへの安全性を担保する場合(安全性評価)である。薬になるかならないかの判断にインビトロ細胞アッセイを用いるのが薬効探索であり、薬効だけ追及しようとする手綱を締めて毒にならない投与法を定めるのが安全性評価、といえよう。単純な用量-作用/毒性曲線だけでは想定できない事例が多く報告されるようになってきている。このような事例は、患者に危険をもたらすのはもちろんであるが、医薬品開発を断念することにもつながることであり、創薬プロセスのリスクとなっている。インビトロ細胞アッセイの安全性評価応用研究を中心に創薬への応用の可能性と問題点について見解をまとめた。

Keywords: 体内動態, インビトロ細胞アッセイ法, Microphysiological system

Tsukamoto T^{*1}, Nakagawa M^{*1}, Kiriya Y^{*1}, Toyoda T, Cao X^{*2}: Prevention of gastric cancer: Eradication of *Helicobacter pylori* and beyond. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1699.

Although its prevalence is declining, gastric cancer remains a significant public health issue. The bacterium *Helicobacter pylori* is known to colonize the human stomach and induce chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer. Results using a Mongolian gerbil model revealed that *H. pylori* infection increased the incidence of carcinogen-induced adenocarcinoma, whereas curative treatment of *H. pylori* significantly lowered cancer incidence. Furthermore, some epidemiological studies have shown that eradication of *H. pylori* reduces the development

of metachronous cancer in humans. However, other reports have warned that human cases of atrophic metaplastic gastritis are already at risk for gastric cancer development, even after eradication of these bacteria. In this article, we discuss the effectiveness of *H. pylori* eradication and the morphological changes that occur in gastric dysplasia/cancer lesions. We further assess the control of gastric cancer using various chemopreventive agents.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastric cancer, eradication

*¹ Fujita Health University

*² Jilin University

小川久美子：国際がん研究機関（IARC）におけるハザード分析。

FFI Journal 2018;223:27-35.

In 2015, the International Agency for Research on Cancer (IARC) celebrated its 50-year anniversary. In the memorial book of “International Agency for Research on Cancer: The first 50 years”, the history and policies of this unique organization, that is both independent and included within the WHO, are described. This agency engaged in a “fight for life” in several series of publications including WHO/IARC Classification of Tumors, IARC Scientific Publications and IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Among these, the IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans has become an international standard for evaluation of cancer hazard identification. This activity was started in 1972 under the leadership of Dr. Lorenzo Tomatis. Since then, 113 monographs have been published as of October 2017. In the monographs, the description of a hazard is followed by a measure of uniformity and a grading of the evidence of carcinogenicity. Since 1988 the short general Preamble that introduces each Monograph has been expanded to explain procedures and “Group 1, 2A, 2B, 3 and 4” classifications of carcinogenic risk to humans. In 2006, the Preamble was revised, making it clear that the Monograph focuses on the identification of “Cancer Hazard” that is capable of causing cancer under some circumstances, while a cancer “risk” is an estimate of the carcinogenic effects expected from exposure to a cancer hazard. The Monographs identify cancer

hazards even when risks are very low at current exposure levels, because new uses or unforeseen exposures could produce risks that are significantly high. At its inception, the scope of the program was limited to chemicals. Since its reshaping in 1987-1988, the scope was widened to cover physical, chemical, and biological agents as well as mixtures of compounds (like tobacco smoke) and circumstances not specifiable more precisely (like some occupations). In this article, the general procedure for the preparation of Monographs and recent trends are presented.

Keywords: IARC, hazard identification, carcinogenicity

Masumura K, Masuda S*: Research on environmental mutagenesis from young scientists – the open symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) in 2017.

Genes Environ. 2017;39:26.

The open symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) titled, “Research on Environmental Mutagenesis from Young Scientists,” was held at Kokusai Kenkyu Koryu Kaikan, the Foundation for Promotion of Cancer Research, in Tokyo on June 10, 2017. The aim of this symposium was to provide an opportunity to present the research activities of young scientists in the important field of environmental mutagenesis and genetic toxicology and inform JEMS activities to the participants. The organizers reported the symposium summary.

Keywords: Japanese Environmental Mutagen Society, meeting report, environmental mutagenesis

* University of Shizuoka

本間正充：食品中に含まれる化学物質のリスクアセスメントと遺伝毒性評価

Food and food ingredients journal of Japan 2018;223:8-16

Because a genotoxicity test is usually a qualitative method to identify the genotoxic hazard of chemical substances, the result is considered “positive” or “negative.” On the other hand, toxic chemical health risk assessments generally use a dose-response model, which includes a threshold below which no health effects are detected. This allows us to establish an Acceptable Daily Intake (ADI). However, this becomes challenging when a chemical has been

found to be carcinogenic and is then detected to have genotoxicity. Unlike other toxicities, genotoxicity is considered to have no threshold. Therefore, no ADI can be set because the theory states that the health risk does not become zero unless intake becomes zero. This is the specificity of risk assessments for genotoxic carcinogens. There is another method of risk assessment/management that is based on the following concept: “even if a substance has genotoxicity, it can be considered virtually safe as long as the exposure dose is sufficiently low to result in extremely low carcinogenicity with an acceptable level of risk.” This dose is called the virtually safe dose (VSD), and it adopts an acceptable risk level of 10⁻⁵–10⁻⁶. Based on carcinogen databases, it is possible to conclude that the majority of chemicals would cause little virtual health hazard even if they are mutagenic carcinogens as long as their daily intake is below 1.5 ug/person. Such a comprehensive threshold is called the “threshold of toxicological concern (TTC).” In this paper, I discuss about the use of VSD and TTC for the risk assessment and management of chemicals contained in foods (eg., food additives, eluted from plastic containers, flavors, residual pesticides). More than 40 years ago in Japan, 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)-acrylamide (AF-2) were widely used as a food preservative for tofu, ham, sausage, fish paste etc. Later, the discovery of the potent genotoxicity (mutagenicity) of AF-2 initiated extraordinary heated discussion, and finally the use of AF-2 was banned in 1974. I re-assess the carcinogenic risk of AF-2 based on the current risk assessment method.

Keywords: genotoxicity, mutagenicity, threshold, risk assessment

Nohmi T, Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N: Transgenic rat models for mutagenesis and carcinogenesis.

Genes Environ. 2017;39:11

Rats are a standard experimental animal for cancer bioassay and toxicological research for chemicals. Although the genetic analyses were behind mice, rats have been more frequently used for toxicological research than mice. This is partly because they live longer than mice and induce a wider variety of tumors, which are morphologically similar to those in humans. The body mass is larger than mice, which

enables to take samples from organs for studies on pharmacokinetics or toxicokinetics. In addition, there are a number of chemicals that exhibit marked species differences in the carcinogenicity. These compounds are carcinogenic in rats but not in mice. Such examples are aflatoxin B1 and tamoxifen, both are carcinogenic to humans. Therefore, negative mutagenic/carcinogenic responses in mice do not guarantee that the chemical is not mutagenic/carcinogenic to rats or perhaps to humans. To facilitate research on *in vivo* mutagenesis and carcinogenesis, several transgenic rat models have been established. In general, the transgenic rats for mutagenesis are treated with chemicals longer than transgenic mice for more exact examination of the relationship between mutagenesis and carcinogenesis. Transgenic rat models for carcinogenesis are engineered mostly to understand mechanisms underlying chemical carcinogenesis. Here, we review papers dealing with the transgenic rat models for mutagenesis and carcinogenesis, and discuss the future perspective.

Keywords: transgenic rodent gene mutation assays, *gpt* delta rat, *in vivo* mutation

Tanabe S: Networking the signaling pathways in stem cells and cancer.

J Clin Epigenet. 2017;3:28

The cellular phenotypes are regulated with the signaling pathways consist of molecular interactions. Network of several signaling pathways activates the stem cells and cancer to transit the cellular phenotypes. The molecules in the signaling pathway are epigenetically regulated upon the stimulation, which leads to dynamic changes in cell types such as differentiation of stem cells or malignancy of cancer cells. Considering that the disease status is involved in signaling pathway alteration, the investigation in epigenetic changes to find the targets of therapeutics are clinically of importance.

Keywords: cancer, stem cell, network

Tanabe S: Molecular markers and networks for cancer and stem cells.

J Embryol Stem Cell Res. 2017;1:1

Stem cell differentiation and self-renewal are regulated by several factors, including molecules that each cell expresses both inside and on its surface.

Cancer stem cells (CSCs) exist in some populations of cancer cells, however, the origin and characteristics of CSCs remain incompletely understood; thus, a deeper analysis of the essence of CSCs is required. Since the CSCs exhibit the properties to initiate tumor and be resistant to anti-cancer drugs, inquiries into the molecular mechanisms in CSCs may lead to the discovery of novel therapeutic targets for cancer. Epithelial-mesenchymal transition (EMT), in which cells transit from epithelial-like into mesenchymal-like cell features, is an important phenotype of CSCs and cancer metastasis. In this review article, the molecules and signaling pathways involved in CSCs, with a focus on molecules so-called CD antigens, of which combinations represent cancer types and CSCs, are summarized and described for further investigation of CSCs as well as the stem cell properties of cancer. Considering that CSCs and stem cells may have similar properties, and cancer and stem cells exhibit similar signaling pathway activation in self-renewing, the phenotypes of CSCs including EMT may confer tumorigenic properties to the stem cells. From overviewing the literatures, it is suggested that CSCs are defined with combinations of several markers, and investigation of EMT network is important.

Keywords: cancer stem cell, EMT, stem cell

小島 肇: 化粧品・医薬部外品の安全性評価のための動物実験代替法開発の現状と課題.

フレグランスジャーナル 2017;7:12-16.

化粧品・医薬部外品における安全性評価のための実験動物を用いない動物実験代替法 (*in silico*および*in vitro*試験法)の開発, 評価および行政的な受け入れに関する国内外の現状と課題をまとめた.

Keywords: 化粧品, 安全性評価, 動物実験代替法

小島 肇: 医薬品食品領域での動物愛護管理法の現在と未来.

NPO動物実験関係者連絡協議会 第5回シンポジウム 報告書「動物愛護管理法」の過去・現在・未来 2017;15-20.

動物実験の3Rsに関する国際動向と昨今の国内動向を鑑みながら, 医薬品および医薬部外品の安全性評価に対する厚生労働省や日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH), 経済協力開発機構(OECD)など国際機関の対応状況をまとめた.

Keywords: 動物実験の3Rs, 医薬品, 医薬部外品

小島 肇: 動物実験代替法開発の現状と今後の課題. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017;48(9):600-607.

動物福祉の観点から, 動物実験を削減する機運が高まっている. ただし, 動物実験を用いないで安全性評価を行う場合, 試験法毎に異なる特徴や適用限界を把握して再現性や予測性の高い“動物を用いない動物実験代替法”である構造活性相関 (*in silico*やRead Across), *in vitro*試験法を選択せねばならない. しかし, それらの試験法は単独での安全性評価に耐えられる状況にはないことを考慮の上で使用しなくてはならない.

Keywords: 動物実験代替法, 構造活性相関, *in vitro*試験法

井上治久^{*1}, 小島 肇, 澤田光平^{*2}, 谷憲三郎^{*3}, 山本恵司^{*4}, 畠賢一郎^{*5}: 再生医療技術を用いた創薬支援ツールの意義と展望.

再生医療 2017;16(3):9-16.

近年, 再生医療技術の進歩により, 移植に用いる細胞培養に限らず, これを用いた創薬への期待が高まっています. とりわけiPS細胞を用いた疾患モデルには, これまで実施できなかった創薬モデルへの利用が期待されている. そこで「再生医療技術を用いた創薬支援ツールの意義と展望」をテーマに, iPS細胞等を用いた*in vitro*試験モデルの現状や, これらを普及させていくための方策について議論した.

Keywords: 再生医療技術, 創薬, iPS細胞

^{*1} 京都大学iPS細胞研究所

^{*2} エーザイ(株)

^{*3} 東京大学医科学研究所

^{*4} 武田薬品工業(株)

^{*5} (株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

小島 肇: 化学物質の安全性評価に利用されるインビトロアッセイ (*in vitro*試験) 法.

生物工学会誌 2017;95:455-460.

化学物質の安全性評価に利用されるインビトロアッセイ (*in vitro*試験) として, 経済協力開発機構(OECD)で公定化された試験法の概要を紹介し, その特徴と限界をまとめた.

Keywords: OECD, *in vitro*試験, 化学物質

小島 肇, 西川秋佳: 日本動物実験代替法評価センター平成28年度報告.

AATEX-JaCVAM 2017;6(1):51-55.

2016年, JaCVAM (日本動物実験代替法評価セン

ター)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) ER STTA法 (*in vitro*ヒトエストロゲン受容体転写活性化試験法)
- 2) 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (Reconstructed Human Cornea-like Epithelium Test Method: RhCE法)
- 3) 皮膚感作性試験 human Cell Line Activation Test (h-CLAT)

一方, JaCVAMは経済協力開発機構 (OECD) の試験ガイドライン (TG) として, 日本で開発された以下の試験法の成立に寄与した.

- 1) Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation, Human Cell Line Activation Test (h-CLAT)

2) Test No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals

Keywords : JaCVAM, OECD, 動物実験代替法

小島 肇: 動物を用いない代替法の新しい胎動.
日本薬理学雑誌 2018;151(2):52-55.

これまでに公定化された局所毒性試験を中心とする動物実験代替法試験法の有用性と限界を明確にした上で, まだ未開発の全身毒性試験の代替への開発に取り組む国内外の状況をまとめた.

Keywords : 動物実験代替法, 全身毒性, 局所毒性

伊豆津健一：“日本薬学会編「スタンダード薬学シリーズII」, Vol. 6 VII 製剤化のサイエンス”, 第6章 製剤化と製剤試験法, 東京化学同人, 東京, pp.132-166 (2017)

加藤くみ子：“DDS先端技術の製剤への応用開発”, ナノDDS・リポソームDDSの医薬品応用, 株式会社技術情報協会, 東京, pp.29-35 (2017)

橋井則貴, 石井 明子：“ペプチド医薬品のスクリーニング・安定化・製剤化技術”, ペプチド医薬品の品質評価と関連するガイドライン, 株式会社技術情報協会, 東京, pp.485-93 (2017)

袴塚高志：“パートナー生薬学改訂第3版増補”, 竹谷孝一, 木内文之, 小松かつ子編集, 南江堂, 東京, pp.165-172, 381-392 (2018)

花尻 (木倉) 瑠理：“アルカロイドの科学－生物活性を生み出す物質の探索から創薬の実際まで”, 第24章 アルカロイドと危険ドラッグ, 高山廣光編, 化学同人, 京都, pp.491-506 (2017)

内山奈穂子：“アルカロイドの科学－生物活性を生み出す物質の探索から創薬の実際まで”, 第25章 危険ドラッグの分析化学, 高山廣光編, 化学同人, 京都, pp.507-523 (2017)

花尻 (木倉) 瑠理：“薬毒物試験法と注解2017”, I-6 危険ドラッグの流通と健康危害, II-5 大麻試験法 5.2 カンナビノイド受容体作動薬, II-7 亜硝酸エステル類試験法, 日本薬学会編, 東京化学同人, 東京, pp.34-35, pp.165-174, pp.201-203 (2017)

三浦巧：“再生医療と医事法 (医事法講座第8巻)”, 米国における再生医療の規制の動向とヒトES細胞の医療応用の現状, 信山社, 東京, pp.121-133 (2017)

内田恵理子：“実践 微生物試験法Q&A-医薬品・食品品質管理の正しい理解とアプローチ”, マイコプラズマ否定試験法 核酸増幅法に市販キットを用いる場合の考え方と核酸増幅法の位置づけ, 佐々木次雄, 棚元憲一, 菊池裕編集, (株)じほう, 東京, pp.56-8 (2017)

井上貴雄：“先端治療技術の実用化と開発戦略 (核酸医薬, 免疫療法, 遺伝子治療, 細胞医薬品)”, 第1章 核

酸医薬品における開発の現状と安全性評価, 第1節 核酸医薬品の開発動向, (株)技術情報協会, 東京, pp.3-18 (2017)

前田瑞夫^{*1}, 細川和生^{*1}, 落谷孝広^{*2}, 北森武彦^{*3}, 一木隆範^{*3}, 馬渡和真^{*3}, 今井 靖^{*4}, 黒田雅彦^{*5}, 前川真人^{*6}, 村上善基^{*7}, 湯川 博^{*8}, 菊池春人^{*9}, 戸塚実^{*10}, 丹羽 修^{*11}, 植松美幸, 野村祐介, 靄島由二：“リキッドバイオプシー：血中腫瘍マーカーの検出・解析技術”, 第I編第6章：微量診断装置の開発・薬事承認を加速する行政的施策, シーエムシー出版, 東京, pp.46-60 (2017)

^{*1} 理化学研究所

^{*2} 国立がん研究センター研究所

^{*3} 東京大学

^{*4} 自治医科大学

^{*5} 東京医科大学

^{*6} 浜松医科大学

^{*7} 大阪市立大学

^{*8} 名古屋大学

^{*9} 慶應義塾大学

^{*10} 東京医科歯科大学

^{*11} 埼玉工業大学

植松美幸, 宮島敦子, 野村祐介, 靄島由二, 伊佐間和郎^{*1}, 岩崎清隆^{*2}, 梅津光生^{*2}：“医療用バイオマテリアルの研究開発”, 血液適合性評価法の開発, シーエムシー出版, 東京, pp.26-40 (2017)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 早稲田大学

五十嵐良明：“衛生試験法・注解2015 追補2018, 薬毒物試験法と注解2017 追補2018”, 生活用品試験法／化粧品試験法／不純物／ジエタノールアミン／高速液体クロマトグラフィーによる定量, (公社)日本薬学会環境・衛生部会編集, 金原出版 (株), 東京, pp.8-9 (2018)

野田衛：改訂新版ノロウイルス食中毒・感染症からまもる!!—その知識と対策—. 公益社団法人日本食品衛生協会. 156pp (2017)

佐々木次雄, 棚元憲一, 菊池 裕／編：実践 微生物試験法Q&A 医薬品／食品品質管理の正しい理解とアプローチ, (株)じほう東京, 東京, (2017)

大西貴弘：“食と微生物の辞典”，食中毒原虫，北本勝ひこ編集，(株)朝倉書店，東京，(2017)

安達玲子：“食品事業者のための食物アレルギー対策”，第3章：食物アレルギーの表示，第4章-2：アレルギーの検査について，田中慶司監修，日本食品衛生協会，東京，pp.23-31, pp.62-68 (2017)

登田美桜：“食品衛生監視員のための実例から学ぶ食中毒”，第1章自然毒・高等植物 など，「行政と食中毒」改訂版政策委員会，東京，pp.209-229, pp.248-263 (2017)

平林容子：“機能性食品開発のための初期評価試験プロトコール集”，安全性評価の考え方，山本（前田）万里編，株式会社シー・エム・シー出版，東京，pp.357-60 (2017)

平林容子：“機能性食品開発のための初期評価試験プロトコール集”，機能性関与成分の安全性の評価について，山本（前田）万里編，株式会社シー・エム・シー出版，東京，pp.361-66 (2017)

平林容子：“トキシコロジー（第3版）”，血液毒性，（一社）日本毒性学会教育委員会編，株式会社朝倉書店，東京，pp.171-80 (2018)

北嶋 聡：“トキシコロジー（第3版）”，食品，食品添加物，食品汚染物質，飼料添加物・汚染物質，（一社）日本毒性学会教育委員会編集，株式会社朝倉書店，東京，pp.79-91 (2018)

本間正充：遺伝毒性，トキシコロジー（第3版），日本毒性学会教育委員会編，朝倉書店，東京，pp.128-141 (2017)

Kojima H, Katoh M: “Alternatives for dermal toxicity

testing” , Part I: Skin irritation, 5: *In vitro* skin irritation assay with the LabCyte EPI-MODEL, Editors: Eskes C, Vliet E, Maibach M, Springer, Switzerland, pp.73-80 (2017)

Kojima H, Hosoi K, Onoue S: “Alternatives for dermal toxicity testing” , Part IV: UV-induced effects (phototoxicity and photoallergy), 34: Reactive oxygen species assay for evaluating phototoxicity potential, Editors: Eskes C, Vliet E, Maibach M, Springer, Switzerland, pp.477-482 (2017)

Kojima H: “Skin permeation and disposition of therapeutic and cosmeceutical compounds” , Part V: Selection of topically applied chemical candidates, 26: *In vitro* evaluation for skin toxicity, Editor: Sugibayashi K, Springer, Japan, pp.297-304 (2017)

小島 肇：“トキシコロジー（第3版）”，6. 標的臓器と毒性発現，6.10皮膚・粘膜毒性，日本毒性学会教育委員会編，(株)朝倉書店，東京，pp.279-286 (2018)

小島 肇：“トキシコロジー（第3版）”，8. 動物実験代替法，日本毒性学会教育委員会編，(株)朝倉書店，東京，pp.320-325 (2018)

広瀬明彦：“トキシコロジー（第3版）”，4.6 ナノマテリアル，日本毒性学会教育委員会編，(株)朝倉書店，東京，pp.107-112 (2018)

広瀬明彦：“ICH Q3D元素不純物/Q3C残留溶媒の許容限度値/試験法設定と適切な管理手法”，第2章 ICH Q3Dにおける毒性評価の考え方と許容限度値の設定，サイエンス&テクノロジー，pp.21-29 (2017)

機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業報告：合田幸広、袴塚高志、政田さやか、穂山 浩、堤智昭、田口貴章、佐藤恭子、杉本直樹、工藤由起子
機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業（平成29年4月～平成30年3月）平成30年3月消費者庁食品表示企画課に報告

医薬品等一斉取締試験報告：アフロクアロン錠，アマレット配合錠，イソプロピルウノプロストン点眼液0.12%，カプトプリル錠，スプラタストトシル酸塩カプセル，チキジウム臭化物カプセル，トラネキサム酸注，ニカルジピン塩酸塩注射液，ファモチジン注射剤，ブチルスコボラミン臭化物錠，マプロチリン塩酸塩錠，ミルナシプラン塩酸塩錠，レボカバステン点眼液，レボフロキサシン点眼液：合田幸広，伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘

後発医薬品品質確保対策事業（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

ジェネリック医薬品品質情報検討会製剤試験ワーキンググループ試験結果報告：オフロキサシン錠100 mg，ロキシスロマイシン錠150 mgおよびアジスロマイシンカプセル100 mgの溶出性評価：合田幸広，伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘

後発医薬品品質情報提供等推進事業（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課に報告

医薬品等一斉取締試験報告；エダラボン注射剤，オメプラゾールナトリウム注射剤，グラニセトロン塩酸塩注射剤，シメチジン注射剤，ドブタミン塩酸塩注射剤，ニブラジロール点眼剤：

合田幸広，阿曾幸男，宮崎玉樹，菅野仁美

後発医薬品品質確保対策事業

（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

国際調和作業に伴う日本薬局方収載添加物規格等の改訂原案策定に関する調査：合田幸広，阿曾幸男，宮崎玉樹
医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告。

登録試験検査機関精度管理－平成28年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，香取典子，坂本

知昭，合田幸広

医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年12月厚生労働省医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告。

地方衛生研究所における医薬品試験の精度管理－平成28年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，香取典子，坂本知昭，合田幸広

医薬品審査等業務庁費（平成28年4月～平成29年3月），平成29年12月厚生労働省医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告。

日局各条へパリンナトリウム等に含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究¹H-NMR及び主成分分析を用いた基原の異なるへパリンナトリウムの構造識別：橋井則貴，東阪嘉子，鈴木琢雄，石井明子

医薬品承認審査等推進費（平成29年4月～平成30年3月）

平成30年3月厚生労働省医薬食品局医薬品審査管理課に報告

生薬製剤の規格整備に係る研究：丸山卓郎，袴塚高志
医薬品審査等業務庁費（平成29年6月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

サイコ，ケイヒ，ケイシ及びサイコ・ケイヒ・ケイシを含む漢方処方製剤（柴胡桂枝湯）（承認規格において重金属試験の設定があるもの）の重金属に関する分析試験：袴塚高志，鎌倉浩之

後発医薬品品質確保対策事業経費（平成29年7月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

医薬品迅速分析法作成のための試験について－ノルタグラフィル，シクロペンチルノルタグラフィル，N-フェニルプロベニルタグラフィルの迅速分析法－：袴塚高志，最所和宏

医薬品審査等調査研究費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－強壯用健康食品－：袴塚高志，最所和宏

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），

平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

あへん中のモルヒネ含量試験：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤

あへん等取扱業務庁費（平成29年4月～平成30年3月）平成30年3月（インド産あへん30検体），平成30年3月（国産あへん7検体）厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

麻薬及び向精神薬取締法に基づく薬物鑑定法策定・標準品整備について－分析マニュアル策定について－：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，最所和宏
厚生労働省庁費（平成29年4月～平成30年3月）平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

麻薬及び向精神薬取締法に基づく薬物鑑定法策定・標準品整備について－鑑識用標準品の整備について－：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，田中理恵
厚生労働省庁費（平成29年4月～平成30年3月）平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの買上調査における成分分析について：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月）平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの麻薬指定調査の実施について：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，田中理恵
医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月）平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの分析業務について：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月）平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの分析について（1）：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵
医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局

監視指導・麻薬対策課長依頼33製品）

危険ドラッグの分析について（2）：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵

医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（財務省関税局/厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長依頼7製品）

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 再生医療審査WG報告書：松村一*，佐藤陽治，澤田留美，河野健

医薬品等審査業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課再生医療等製品審査管理室に報告

* 東京医科大学

平成29年度ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）審査ワーキンググループ報告書：坪塚純一*，齧島由二，植松美幸，野村祐介，福井千恵

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に報告。

* 川崎医科大学

平成29年度血流シミュレーションソフトウェア審査ワーキンググループ報告書：松本洋一郎*，齧島由二，宮島敦子，岡本吉弘，迫田秀行

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に報告

* 理化学研究所

平成29年度人工知能分野審査ワーキンググループ報告書：橋爪誠*，齧島由二，中岡竜介，加藤玲子

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に報告

*九州大学大学院 医学研究院

平成29年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業報告書：勢山博史*，齧島由二

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），

平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に報告。

*日本歯科商工協会

室内空気環境汚染化学物質調査:五十嵐良明, 酒井信夫, 田原麻衣子
化学物質安全対策費 家庭用品等試験検査費 (平成29年4月～平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

平成29年度化粧品・医薬部外品成分の分析法に関する調査報告書: トリスビフェニルトリアジンの分析法: 久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費 (平成29年4月～平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

平成29年度医薬部外品原料の規格に関する研究報告書: 秋山卓美, 久保田領志, 五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費 (平成29年4月～平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

医薬品等一斉監視指導取去指定品目の試験結果報告: ビスエチルヘキシルオキシフェノールメトキシフェニルトリアジン (2,4-ビス-[4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ]-フェニル]-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン) を含有する日焼け止めクリーム, 日焼け止めジェル又は日焼け止め乳液: 久保田領志, 秋山卓美, 内野正, 五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費 (平成29年4月～平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

水道法第20条に基づく水質検査を実施する検査機関を対象とした外部精度管理調査: 小林憲弘, 内野正, 五十嵐良明
食品等試験検査費 (平成29年4月～平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部水道課に報告

水質基準等検査方法検討調査: 小林憲弘, 内野正, 五十嵐良明
食品等試験検査費 (平成29年4月～平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部水道課に報告

諸外国における家庭用品規制基準調査: 河上強志, 五十嵐良明
家庭用品等試験検査費 (平成28年4月～平成29年3月), 平成29年7月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

多環芳香族炭化水素類 (PAHs) の規制基準改正に向けた調査: 河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明
家庭用品等試験検査費 (平成29年4月～平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

家庭用樹脂製品中の多環芳香族炭化水素類 (PAHs) 及び諸外国等における分析法等に関する調査: 河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明
家庭用品等試験検査費 (平成29年4月～平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

国設自動車交通環境測定所 (霞ヶ関, 新宿, 北の丸) における大気汚染測定調査: 五十嵐良明, 酒井信夫
大気・水・土壌環境等保全費 環境保全調査費 (平成29年4月～平成30年3月), 平成30年3月環境省水・大気環境局大気環境課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 野菜及び果実における残留農薬のヒ素試験法の改訂のための検討: 穂山浩, 志田 (齊藤) 静夏, 根本了
食品等試験検査費 (平成29年4月～平成29年8月), 平成29年8月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 LC/MS による農薬等の一斉試験法 I (農産物) への適用検討: 志田 (齊藤) 静夏, 根本了, 穂山浩
食品等試験検査費 (平成29年4月～平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 新規LC/MS一斉試験法 (畜水産物) 国衛研法への適用検討: 坂井隆敏, 根本了, 穂山浩
食品等試験検査費 (平成29年4月～平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 LC/MS

による農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物：茶）の改良法の開発：志田（齊藤）静夏，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第1回）：アピラマイシン試験法（畜産物），イプフェンカルバゾン試験法（農産物），イプフェンカルバゾン試験法（畜水産物），カルボキシシン試験法（農産物），デメトン-S-メチル及びオキシデメトンメチル試験法（農産物），デメトン-S-メチル及びオキシデメトンメチル試験法（畜水産物），ノルフルラゾン試験法（農産物），フェンチオン試験法（農産物），フェンチオン試験法（畜水産物），プロファム試験法（農産物及び畜水産物）：根本了，穂山浩
厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長依頼（平成29年4月～平成30年3月），平成29年4月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第2回）：イミダクロプリド試験法（畜水産物），スピロメシフェン試験法（畜水産物），ヘキサジノン試験法（畜産物），LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜水産物）（案）及び新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）国衛研法の妥当性評価試験結果（平成24～25年度）：根本了，穂山浩
厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長依頼（平成29年4月～平成30年3月），平成29年7月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第3回）：アバメクチン試験法（農産物），アバメクチン試験法（畜産物），エチプロール試験法（畜水産物），エマメクチン安息香酸塩試験法（畜水産物），オキシシン銅試験法（農産物），ピラスルホトール試験法（農産物），ピラスルホトール試験法（畜水産物），メタゾスルフロン試験法（農産物）：根本了，穂山浩
厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長依頼（平成29年4月～平成30年3月），平成29年10月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第4回）：EPTC試験法（畜水産物），ナラシン試験法（畜産物），プロピリスルフロン試験法（畜水産物），プロピリスルフロン試験法（農産物）：

根本了，穂山浩
厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長依頼（平成29年4月～平成30年3月），平成30年1月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 GC/MS及びLC/MSによる農薬等の系統試験法（畜水産物）LC-MS/MS法（別表3の化合物）の妥当性評価試験：菊地博之，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 酢酸メレンゲステロール試験法（畜産物）の開発：坂井隆敏，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 クロルプロマジン試験法（畜水産物）の開発：菊地博之，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 フロルフェニコール試験法（畜水産物）の開発：志田（齊藤）静夏，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 畜水産食品中のプロゲステロン含有量実態調査：坂井隆敏，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の放射性物質実態調査等事業：今村正隆，高附巧，鍋師裕美，堤智昭，前田朋美，足立利華，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

食品中の放射性物質の摂取量等調査：鍋師裕美，今村正隆，堤智昭，前田朋美，足立利華，穂山浩，蜂須賀暁子
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

放射線照射された食品の検知法開発：堤智昭，鍋師裕美，高附巧，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

平成29年度残留農薬等の毒性試験の概要作成　オリザリン：田口貴章，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年1月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

平成29年度機能性表示食品の機能性関与成分に関する検証事業　実績報告書：田口貴章，堤智昭，佐藤由紀子，穂山浩
消費者政策調査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月消費者庁食品表示企画課国際業務係に報告

コメ中の無機ヒ素濃度の実態調査に係る試験検査：片岡洋平，渡邊敬浩，林恭子，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

ミネラルウォーター類中の化学物質濃度の実態調査に係る試験検査：片岡洋平，渡邊敬浩，林恭子，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水のヒ素・鉛の試験検査等：片岡洋平，渡邊敬浩，林恭子，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品に残留する農薬等の検査結果集計・解析：渡邊敬浩，林恭子，穂山浩
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

畜水産食品の残留有害物質モニタリング検査のための検査計画策定と検査で採用するサンプリングのガイドライン検討：渡邊敬浩，穂山浩

食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等　フィブロニル，イソキサフルトール及びアラクロール等の試験法開発のための検討：坂井隆敏，根本了，穂山浩

食品等試験検査費（平成29年12月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物公定書の策定に関わる検討：佐藤恭子，多田敦子，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，高林三千代，長尾なぎさ，古庄紀子，西崎雄三，佐藤（増本）直子，石附京子，六鹿元雄，阿部裕，山口未来，杉本直樹
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

添加物等の指定に向けた研究等：多田敦子，建部（佐々木）千絵，古庄紀子，久保田浩樹，西崎雄三，杉本直樹，佐藤恭子

食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物の規格基準の設定等に関する試験：建部（佐々木）千絵，久保田浩樹，古庄紀子，杉本直樹，多田敦子，佐藤恭子

食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の食品添加物分析法の検討：多田敦子，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，西崎雄三，佐藤（増本）直子，杉本直樹，佐藤恭子

食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物一日摂取量調査等：久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，五十嵐敦子，古庄紀子，多田敦子，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

に報告

タルクの製造又は加工の原料として用いる不溶性の鉱物性物質中のアスベストの分析法に関する試験:佐藤恭子, 建部(佐々木)千絵, 古庄紀子, 久保田浩樹, 多田敦子, 杉本直樹

食品等試験検査費(平成29年12月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

既存添加物の成分規格の設定-規格試験法の検討:杉本直樹, 西崎雄三, 佐藤(増本)直子, 石附京子, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成29年4月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

既存添加物の成分規格の設定-規格根拠資料の整理:杉本直樹, 西崎雄三, 佐藤(増本)直子, 石附京子, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成29年4月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

既存添加物の成分規格の設定-純度規格設定に関する検討:杉本直樹, 西崎雄三, 佐藤(増本)直子, 石附京子, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成29年4月~平成30年3月), 平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理及び品質管理に関する調査:六鹿元雄, 阿部 裕, 山口未来, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成29年4月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

器具・容器包装及びおもちゃにおける金属類の試験法に関する研究:阿部 裕, 山口未来, 六鹿元雄, 佐藤恭子
食品等試験検査費(平成29年4月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物の指定等要請に係る事前相談等業務:西島基弘, 長野健一, 安原加壽雄, 渡邊英俊, 石綿肇, 山田隆, 多田敦子, 杉本直樹, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成29年4月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

冷凍食品の微生物規格基準の設定に関する調査:朝倉宏, 岡田由美子, 百瀬愛佳

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(平成29年4月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

常温保存可能な乳及び入飲料中の微生物に関する試験検討:朝倉宏, 中山達哉

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(平成29年4月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

清涼飲料水の製造基準(高圧殺菌)に係るガイドラインの検討:朝倉宏, 岡田由美子, 百瀬愛佳

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(平成29年4月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

ミネラルウォーター類(殺菌・除菌有り)等の微生物規格(大腸菌群)に関する調査:朝倉宏, 岡田由美子, 佐々木貴正

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(平成29年4月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

生食用カキのウイルス学的安全性確保に関する試験法:朝倉宏, 野田衛, 上間匡

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(平成29年4月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

マリントキシン外部精度管理事業:朝倉宏, 大城直雅, 中山達哉

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(平成29年6月~平成30年3月), 平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課に報告

エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究:国際標準品準拠製法による日局エンドトキシン標準品の評価:菊池裕, 奥田晴宏

医薬品承認審査等推進費(平成29年4月~平成30年3月), 平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

日本薬局方等の医薬品品質公定試験法拡充のための研究開発：改正されたバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験に用いるマイコプラズマ参照品確保と供給に関する考察：菊池裕，奥田晴宏

医薬品等規制行政に直結する政策研究費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

水産食品中のヒスタミン生成菌に係る試験検査：工藤由起子，吉成知也，奥田晴宏

食品等安全確保対策費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課に報告

食品中のかび毒に係る試験検査（フモニシン，デオキシニバレノール，アセチル化デオキシニバレノール，ニバレノール及びオクラトキシンA及び麦角アルカロイドの含有実態調査）：奥田晴宏，大西貴弘，吉成知也

食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

主要な国及び地域における，遺伝子組換え食品及び添加物（GM食品等）の審査制度等調査事業：近藤一成，中村公亮，曾我慶介

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

遺伝子組換え食品検査の外部精度管理調査：中村公亮，曾我慶介，近藤一成

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

安全性未承認GM食品監視対策：中村公亮，曾我慶介，近藤一成

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と標準化：曾我慶介，中村公亮，近藤一成

消費者庁支出委任費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月消費者庁に報告

各種食物アレルゲンの解析並びにアレルゲンを含む食品の検査法の応用及び改良等：近藤一成，安達玲子，為広紀正

食品表示に関する試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月消費者庁食品表示課に報告

医薬品のプロモーションに関する規制についての調査：青木良子

医薬品審査等業務庁費（平成29年11月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

食中毒関連情報調査：窪田邦宏，田村 克，畝山智香子，野田 衛，上間 匡，朝倉 宏

食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

輸出国における食品の病原微生物等による汚染状況等調査：窪田邦宏，田村 克，畝山智香子

食品等試験検査費（平成29年9月～平成29年11月），平成29年11月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

諸外国における乳及び乳製品に係る製造基準等に関する調査：窪田邦宏，田村 克，畝山智香子

食品等試験検査費（平成29年11月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

輸出国における農薬等の使用状況等調査事業：登田美桜，畝山智香子

食品等試験検査費（平成29年7月～平成29年11月），平成29年11月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

諸外国における魚介類等に係る水銀規制に関する調査事業：登田美桜，畝山智香子

食品等試験検査費（平成29年6月～平成29年12月），平成29年12月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

「いわゆる健康食品」の安全性の確保に関する制度等の基礎的な国際比較調査：登田美桜，畝山智香子

食品等試験検査費（平成29年10月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の汚染物質に関する調査：登田美桜，畝山智香子
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

テキーラのメタノールに関する調査：畝山智香子，登田美桜
食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年6月），平成30年6月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

医薬品使用実態調査・安全対策推進事業：佐井君江，今任拓也，斎藤嘉朗
医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告

遺伝子多型探索調査事業：荒川憲昭，中村亮介，斎藤嘉朗
医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告

指定添加物の安全性に関する試験：2-プトキシエチルアセテートのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：平林容子，高橋祐次
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年4月～平成29年10月），平成30年3月厚生労働省・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

指定添加物の安全性に関する試験：S-メチルメタンチオスルフォネートのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：平林容子，高橋祐次
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年4月～平成29年10月），平成30年3月厚生労働省・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

指定添加物の安全性に関する試験：スカトールのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：平林容子，高橋祐次
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年6月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

指定添加物の安全性に関する試験： γ -テルピネンのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：平林容子，高橋祐次
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年6月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

指定添加物の安全性に関する試験：p-サイメンのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：平林容子，高橋祐次

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年6月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

指定添加物の安全性に関する試験：ブチル2-ナフチルエーテルのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：平林容子，高橋祐次

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年6月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

化学物質に係る調査等の実施：内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（用量設定試験），4-heptyloxybenzoic acid（経口/皮下投与ハーシュバーガー試験）：平林容子，高橋祐次

家庭用品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施：内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（用量設定試験），Dicyclopentenloxyethyl Methacrylate（経口/皮下投与子宮肥大試験）：平林容子，高橋祐次

家庭用品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施：内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（用量設定試験），4,4'-Dihydroxybiphenyl（経口/皮下投与子宮肥大試験）：平林容子，高橋祐次

家庭用品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定に必要な毒性データ確保のための試験の実施：フッ化アンモニウムの眼刺激性試験（BCOP法）：平林容子，高橋祐次

家庭用品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

農薬等の各種毒性試験に関する文献収集事業；チアベンダゾール：平林容子，山本雅也

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年12月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省・生活衛生局 生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

農薬等の各種毒性試験に関する文献収集事業；ピンドン：平林容子，山本雅也

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年12月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省・生活衛生局 生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

農薬等の各種毒性試験に関する文献収集事業；プロモプロピレート：平林容子，山本雅也

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成29年12月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省・生活衛生局 生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

タール色素等毒性試験法に関する調査・研究「タール色素「だいたい色403号」（オレンジSS）単回経口投与時のマウス肝における網羅的遺伝子発現変動の解析（in vivo実験）」：平林容子，北嶋 聡

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年4月厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課に報告

指定添加物（香料）の安全性に関する試験（反復投与毒性試験：4品目）（ラットを用いた5-メチルフルフラール，2-（*l*-メントキシ）エタノール，2,4-ジメチル-4-フェニルテトラヒドロフランおよびヘキサナルプロピレングリコールアセタールの90日間亜慢性反復投与試験）平成29年度最終報告書：木島綾希，石井雄二，高須伸二，豊田武士，森川朋美，松下幸平，赤木純一，水田保子，曹永晩，小川久美子

食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

指定添加物（香料）の安全性に関する試験（反復投与毒性試験：4品目）（ラットを用いた（5 or 6）-デセノイックアシド，リナロールオキシド，4-メチルベンズアルデヒドおよび4-エテニル-2-メトキシフェノールの90日間亜慢性反復投与試験）平成29年度中間報告書：石井雄二，高須伸二，木島綾希，松下幸平，豊田武士，森川朋美，赤木純一，水田保子，曹永晩，小川久美子

食品等試験検査費（平成29年7月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品

安全部基準審査課に報告

農薬等の各種毒性試験に関する文献収集事業報告書（3物質：2,4,5-T，カプタホール，ダミノジット）：豊田武士，小川久美子

食品等試験検査費（平成29年12月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

指定添加物の安全性に関する試験（復帰突然変異試験7品目，染色体異常試験8品目，げっ歯類を用いた小核試験2品目，トランスジェニック突然変異試験1品目）平成29年度報告書：本間正充，杉山圭一，安井学，増村健一，堀端克良

食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局 基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査（8品目；遺伝毒性試験）平成29年度報告書：本間正充，安井学
平成29年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施について（平成29年10月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局 基準審査課に報告

器具・容器包装関連物質に関する遺伝毒性評価（193品目；遺伝毒性試験）平成29年度報告書：本間正充，杉山圭一

平成29年度合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係わる溶出化学物質の毒性情報調査（平成29年10月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局 基準審査課に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：ジデシル（ジメチル）アンモニウム＝クロリド（CAS No. 7173-51-5）：森田健，重田善之，広瀬明彦
医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成29年10月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：2-イソブトキシエタノール（CAS No. 4439-24-1）：森田健，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：(2R)-2-(クロロメチル)オキシラン (CAS No. 51594-55-9)：森田健，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：トリクロロ（フェニル）シラン (CAS No. 98-13-5)：森田健，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：ビス(4-イソシアナトフェニル)メタン (CAS No. 101-68-8)：森田健，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：1-ビニル-2-ピロリドン (CAS No. 88-12-0)：森田健，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：メチルシクロヘキサ-1(2,3又は4)-エン-1,2-ジカルボン酸無水物 (CAS No. 11070-44-3)：森田健，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：テレフタル酸クロライド (CAS No. 100-20-9)：森田健，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

一般化学物質に係る評価（スクリーニング評価）資料の整理，分析：広瀬明彦，山田隆志，井上薫，五十嵐智女，磯貴子，牛田和夫，川村智子，松本真理子，山口治子
家庭用品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），

平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

優先評価化学物質に係る評価資料（有害性評価書）作成のための情報整理，分析等：広瀬明彦，山田隆志，井上薫，五十嵐智女，磯貴子，牛田和夫，川村智子，松本真理子，山口治子，田邊思帆里

家庭用品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査：広瀬明彦，本間正充，杉山圭一，井上薫，磯貴子，鈴木洋，松本真理子

食品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課基準審査課に報告

化審法等に係る既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集：広瀬明彦，北嶋聡，山田隆志，松本真理子

家庭用品等試験検査費（平成29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 皮膚腐食性試験代替法ヒト表皮モデル法：小島 肇

厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（平成29年4月～平成30年3月），平成29年6月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課および医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 *In vitro*膜バリア試験を用いた皮膚腐食性試験代替法：小島 肇

厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（平成29年4月～平成30年3月），平成29年10月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課および医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 経皮電気抵抗試験を用いた皮膚腐食性試験代替法：小島 肇

厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（平成29年4月～平成30年3月），平成29年10月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課および医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 再構築ヒト角膜様上皮モデル法

(RhCE法) SkinEthic™ HCE EIT：小島 肇
厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（平成
29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医
薬・生活衛生局医薬品審査管理課および医薬・生活衛生
局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法評価書 SHE細胞形質転換試験法（SHE
CTA）：小島 肇
厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（平成

29年4月～平成30年3月），平成30年3月厚生労働省医
薬・生活衛生局医薬品審査管理課および医薬・生活衛生
局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

急性毒性試験代替法に関する調査：小島 肇
医薬品承認審査等推進費（平成29年4月～平成30年3
月），平成30年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品
審査管理課に報告

学会発表

Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.

合田幸広：機能性関与成分の定義を考える
日本アントシアニン研究会第6回研究会 (2017.7.26)

合田幸広：定量NMRの基礎と日本薬局方での利用
日本薬剤学会物性フォーカスグループセミナー2017,
(2017.8.4).

合田幸広：レギュラトリーサイエンスから見たEFEの
医薬品化
第34回和漢医薬学会学術大会 (2017.8.27)

古谷裕人^{*1}, 山野井喜隆^{*1}, 河野徳昭^{*2}, 木内文之^{*3},
合田幸広, 袴塚高志, 新井一郎^{*1}, 川原信夫^{*2}: 国際調
和に向けた各国薬局方の比較研究—日本薬局方と中国薬
典における生薬の成分定量法の総合的比較—
日本生薬学会第64年会 (2017.9.9)

^{*1} 日本薬科大学
^{*2} 医薬基盤研薬用植物資源研究センター
^{*3} 慶應大学薬学部

山野井喜隆^{*1}, 古谷裕人^{*1}, 河野徳昭^{*2}, 木内文之^{*3},
合田幸広, 袴塚高志, 新井一郎^{*1}, 川原信夫^{*2}: 国際調
和に向けた各国薬局方の比較研究—日本薬局方と中国薬
典における代表的生薬の成分定量法の比較—
日本生薬学会第64年会 (2017.9.9)

^{*1} 日本薬科大学
^{*2} 医薬基盤研薬用植物資源研究センター
^{*3} 慶應大学薬学部

合田幸広：機能性表示食品の表示と機能性表示食品
日本食品化学学会第33回食品化学シンポジウム
(2017.10.13)

大野眞^{*1}, 山路誠一^{*1}, 石内悠美子^{*1}, 新井一郎^{*1}, 寺
林進^{*2}, 酒井英二^{*3}, 三宅克典^{*4}, 合田幸広, 川原信夫^{*5},
飯田修^{*5}: 日本薬局方『ボクソク』の生薬学的研究 (第
5報)
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*1} 日本薬科大学
^{*2} 横浜薬科大学
^{*3} 岐阜薬科大学
^{*4} 東京薬科大学
^{*5} 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

石内悠美子^{*1}, 山路誠一^{*1}, 大野眞^{*1}, 寺林進^{*2}, 酒井
英二^{*3}, 三宅克典^{*4}, 合田幸広, 川原信夫^{*5}, 飯田修^{*5}:
日本薬局方『ボクソク』の生薬学的研究 (第5報)
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*1} 日本薬科大学
^{*2} 横浜薬科大学
^{*3} 岐阜薬科大学
^{*4} 東京薬科大学
^{*5} 医薬基盤研薬用植物資源研究センター

合田幸広, 小出達夫, 細江潤子, 内山奈穂子, 杉本直
樹, 近藤加奈子^{*1}, 村林美香^{*1}, 藤谷敏彦^{*1}, 小野誠^{*2},
小林謙吾^{*2}, 藤峰慶徳^{*3}, 横瀬俊幸^{*3}, 岡本寿美子^{*4},
大藤克也^{*4}, 長谷部隆^{*5}, 浅井由美^{*5}, 江奈英里^{*5}, 菊
池純子^{*6}, 清田浩平^{*6}, 藤田和弘^{*6}, 牧野吉伸^{*7}, 八十
歩直子^{*7}, 小幡泰子^{*7}, 山田裕子^{*8}, 鈴木裕樹^{*8}, 三浦
亨^{*8}, 水井浩司^{*8}, 末松孝子^{*9}, 朝倉克夫^{*9}: 日本薬局
方化学薬品を対象としたqNMRとマスバランス法の比較
とqNMRの経済的利点
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*1} 武田薬品
^{*2} 第一三共
^{*3} 大塚製薬
^{*4} 中外製薬
^{*5} エーザイ
^{*6} 塩野義製薬
^{*7} 富士フィルム
^{*8} 和光純薬
^{*9} 日本電子

吉田寛幸, 竹内洋文^{*}
「吸入剤関連試験法について」
第17回日本薬局方に関する研修会 (2017.04.11)

^{*} 岐阜薬科大学

吉田寛幸, 有賀直樹^{*}, 堀内始^{*}, 白井明子, 阿部康弘,
伊豆津健一, 松原健^{*}, 林達之^{*}, 合田幸広: 吸入粉末
剤の空気力学的粒子径評価における相対湿度の影響。
日本薬剤学会第32年会 (2017.5.13)

^{*} 東亜薬品

照屋慶太^{*}, 吉田寛幸, 福澤薫^{*}, 郡司美穂子^{*}, 阿部康

弘, 伊豆津健一, 米持悦生*, 合田幸広
 フロースルーセル溶出試験法における試験液の脱気が製剤の溶出性と水流プロファイルへ及ぼす影響.
 日本薬剤学会第32年会 (2017.05.12)

* 星薬科大学

阿部康弘, 吉田寛幸, 伊豆津健一, 合田幸広: 医療用医薬品最品質新情報集 (ブルーブック) の作成とWeb公開.
 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 (2017.5.20)

吉田寛幸, 阿部康弘, 伊豆津健一, 合田幸広: 公的試験機関による後発医薬品の品質確保への取り組み: リスペリドン内服液およびガベキサートメシル酸塩注射用の品質評価.
 医療薬学フォーラム2017 (2017.7.2)

伊豆津健一: ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動について.
 第14回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.7.18)

吉田寛幸: 医薬品の生物学的同等性評価に関する最近の話題 - Biowaiverを中心に -.
 第14回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.07.18)

伊豆津健一, 阿部康弘, 吉田寛幸, 合田幸広: 化学合成ペプチド医薬品の同等性評価法の動向.
 レギュラトリーサイエンス学会第7回学術大会 (2017.9.8)

井上雅己^{*1}, 鎌田春彦^{*2}, 阿部康弘, 堤康央^{*3}, 角田慎一^{*1}

TNF/TNFR2 シグナル制御機構におけるアミノペプチダーゼP3の新規シグナル伝達分子としての役割.
 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2017.10.14)

^{*1} 神戸学院大学

^{*2} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

^{*3} 大阪大学

吉田寛幸, 阿部康弘, 伊豆津健一, 合田幸広: 医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック) の作成とその活用方法の提案.

日本薬剤師会第50回学術大会 (2017.10.9)

阿部康弘, 吉田寛幸, 伊豆津健一, 合田幸広: ジェネリック医薬品品質情報検討会におけるカベルゴリン錠の溶出性評価.
 日本医療薬学会 第27回年会 (2017.11.4)

伊豆津健一, 阿部康弘, 吉田寛幸, 合田幸広: 皮下注射モデル環境下におけるタンパク質熱変性の検討.
 熱測定討論会 (2017.11.5)

阿部康弘, 吉田寛幸, 伊豆津健一, 合田幸広: 国立衛研薬品部第一室における平成28年度収去試験—試験品目数増への対応について—.
 第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

浅原初木^{*1}, 伊豆津健一, 上川和寿^{*2}, 軽部郁雄^{*3}, 佐々木淳子^{*4}, 三浦義之^{*5}: ICH Q12施行に向けてのCMCの機会.
 日本PDA製薬学会第24回年会 (2017.11.11)

^{*1} グラクソ・スミスクライン

^{*2} 武田薬品工業

^{*3} 大正製薬

^{*4} 住化分析センター

^{*5} 武田テバファーマ

吉田寛幸: 第十七改正日本薬局方第一追補における吸入剤関連試験法の概要.
 第9回 粉末吸入剤研究会シンポジウム (2017.11.30)

伊豆津健一: ICH M9 の動きと国内でのBCSバイオウエーバー適用への課題.
 日本薬剤学会・前臨床開発/経口吸収フォーカスグループ合同合宿討論会 (2017.12.7)

吉田寛幸: 日本薬局方における吸入剤関連試験法の概要について.
 平成29年度 試験検査センター技術研修会 (2017.12.14)

伊豆津健一: 「生物学的同等性試験の動向」.

立命館大学創剤研究・製剤技術研究コンソーシアム2017年度合同研究会 (2017.6.2)

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 菅野仁美, 合田幸広: 市販経皮吸収型製剤のコールドフローの評価.
 日本薬剤学会第32年会 (2017.5.11)

Tamaki Miyazaki, Yukio Aso, Yukihiro Goda :
Feasibility of benchtop X-ray diffractometer to detect
unintentionally crystallized APE in matrix-type
transdermal patches without opening the outer bag.
2017 AAPS Annual Meeting (2017.11.12)

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 菅野仁美, 合田幸広 : イミダプリ
ル塩酸塩錠の保存安定性試験.
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.22)

宮崎玉樹, 菅野仁美, 阿曾幸男, 合田幸広 : 市販ツロブ
テロールテープのコールドフロー特性の比較.
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

島村りえ*, 小出達夫, 久田浩史*, 井上元基*, 深水啓
朗* : 製剤均一性評価における透過ラマン分光法の適用
に関する研究.
日本薬剤学会第32年会 (2017.5.11)

* 明治薬科大学

伊藤雅隆*, 秦欣森*, 坂本知昭, 濱田賢作*, 山野昭人*,
野口修* : テラヘルツ分光法及びX線CTを用いたOD錠
の吸湿性評価.
日本薬剤学会第32年会 (2017.5.11)

* 東邦大学

大瀧高志*¹, 田邊佑太*², 小瀧隆史*¹, 三浦賢*¹, 池田
幸弘*¹, 小出達夫, 深水啓朗*² : 低波数ラマン分光用プ
ローブを用いたCocrystalの製剤製造中*in-situ*モニタリ
ング.
日本薬剤学会第32年会 (2017.5.13)

*¹ 武田薬品工業 (株)

*² 明治薬科大学

井上元基*, 久田浩史*, 小出達夫, 深水啓朗* : プロ
ーブ型低波数ラマン分光器によるコクリスタル形成のモニ
タリング.
日本薬剤学会第32年会 (2017.5.13)

* 明治薬科大学

井上元基*, 久田浩史*, 小出達夫, 深水啓朗* : プロ
ーブ型低波数ラマン分光器によるコクリスタル形成のモニ
タリング.

日本薬剤学会第32年会 (2017.5.13)

* 明治薬科大学

Inoue M*¹, Hisada H*¹, Koide T, Carriere J*², Heyler
R*², Fukami T*¹ : In situ Crystallization monitoring
using probe type low frequency Raman spectroscopy.
PSWC 2017 (2017.5.22)

*¹ Meiji Pharmaceutical University

*² Ondax Inc.

坂本知昭 : 医薬品の革新的製造技術の進展及び最新の品
質保証における分光分析の役割と展望.
平成29年度日本分光学会年次講演会シンポジウム.
(2017.5.23)

Sakamoto T., Sasaki T.*¹, Chikuma T., Katori N., Goda
Y.: Study on influence of physicochemical property
of an active pharmaceutical ingredient against THz
spectrum: Example of CNS stimulant.
IRMMW-THz 2017 (2017.8.29)

* Shizuoka University

坂本知昭, 佐々木哲朗*, 知久馬敏幸, 香取典子, 合田
幸広 : 抗マラリア薬のテラヘルツスペクトルに対する計
測時温度が与える影響.
第78回応用物理学会秋季学術講演会 (2017.9.6)

* 静岡大学

秋山高一郎*, 堀田和希*, 坂本知昭, 高橋宏典*, 合田
幸広 : 広帯域THz-ATR計測を用いた医薬品の結晶化モ
ニタリング.
日本分析化学会第66年会 (2017.9.9)

* 浜松ホトニクス

佐々木哲朗*¹, 坂本知昭, 大塚誠*² : 高周波数精度連続
波テラヘルツ分光吸収スペクトル測定による有機結晶中
の微量不純物の高感度検出.
第78回応用物理学会秋季学術講演会 (2017.9.8)

*¹ 静岡大学

*² 武蔵野大学

Yamamoto Y^{*1}, Fukami T^{*2}, Koide T.: Comparison of pharmaceutical properties among clobetasol propionate cream formulations -Consideration from near-infrared spectrum-.

77th FIP 2017 (2017.9.11)

^{*1} Teikyo Heisei University

^{*2} Meiji Pharmaceutical University

竹内勇輝*, 島村りえ*, 小出達夫, 久田浩史*, 井上元基*, 深水啓朗*: 透過ラマン分光法による製剤中コクリスタルの定量に関する研究.

第61回日本薬学会関東支部大会 (2017.9.16)

* 明治薬科大学

宮坂耕平*, 野村和也*, 井上元基*, 久田浩史*, 小出達夫, 深水啓朗*: プローブ型低波数ラマン分光器を用いた造粒工程モニタリング.

第61回日本薬学会関東支部大会 (2017.9.16)

* 明治薬科大学

野村和也, 宮坂耕平, 井上元基*, 久田浩史*, 小出達夫, 深水啓朗*: Cocrystal 原薬を造粒する際の低波数ラマン分光測定によるin-situ モニタリング.

第61回日本薬学会関東支部大会 (2017.9.16)

* 明治薬科大学

星加織^{*1}, 深水啓朗^{*2}, 小出達夫, 山本佳久^{*1}: 近赤外分光法を用いたケトプロフェンパップ剤における水分消失の評価.

第61回日本薬学会関東支部大会 (2017.9.16)

^{*1} 帝京平成大学 薬学部

^{*2} 明治薬科大学

杉田みすず^{*1}, 深水啓朗^{*2}, 小出達夫, 山本佳久^{*1}: クロバタゾールプロピオン酸エステルクリームの製剤特性に関する研究.

第61回日本薬学会関東支部大会 (2017.9.16)

^{*1} 帝京平成大学 薬学部

^{*2} 明治薬科大学

花井茜^{*1}, 星野拓也^{*2}, 深水啓朗^{*2}, 小出達夫, 山本佳

久^{*1}: ステロイド軟膏とヘパリン類似物質含有保湿剤の混合物安定性.

第61回日本薬学会関東支部大会 (2017.9.16)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 明治薬科大学

Sasaki T.^{*1}, Sakamoto T., Otsuka M.^{*2}: Detection of impurities contained in organic crystals by terahertz spectroscopy measurement.

The 2nd International Symposium on Biomedical Engineering (2017.11.9)

^{*1} Shizuoka University

^{*2} Musashino University

Inoue M^{*1}, Hisada H^{*1}, Koide T, Carriere J^{*2}, Heyler R^{*2}, Fukami T^{*1}: Evaluation of carbamazepine polymorphs in solid dosage forms using low-frequency Raman spectroscopy.

2017 AAPS Annual Meeting (2017.11.13)

^{*1} Meiji Pharmaceutical University

^{*2} Ondax Inc.

坂本知昭, 藤巻康人*, 知久馬敏幸, 香取典子, 合田幸広: 市場流通医薬品の品質確保のための分光分析 第3報 近赤外イメージングによる異なる流通経路で入手した抗マラリア合剤Riamet錠における主薬及び添加剤成分の分布比較.

第33回近赤外フォーラム (2017.11.16)

* 東京都立産業技術研究センター

藤巻康人*, 坂本知昭, 小金井誠司, 林孝星, 渡辺洋人: シリカ細孔内に導入したナノグラフェンの近赤外スペクトル解析.

第33回近赤外フォーラム (2017.11.17)

* 東京都立産業技術研究センター

佐々木哲朗^{*1}, 坂本知昭, 大塚誠^{*2}: テラヘルツ分光スペクトル測定による有機結晶含有微量不純物検出.

結晶成長学会 (2017.11.27)

^{*1} 静岡大学

^{*2} 武蔵野大学

小出達夫：医薬品試験法へのQbDアプローチの適用。
日本PDA製薬学会第24回年会 (2017.11.28)

坂本知昭, 知久馬敏幸, 香取典子, 合田幸広：市場流通医薬品の品質確認のための分光分析 第5報 近赤外イメージングを用いた異なる流通経路より入手した抗マラリア合剤中の成分分布の比較。
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

知久馬敏幸, 坂本知昭, 合田幸広：市場流通医薬品の品質確認のための分光分析 第4報 抗マラリア薬 Riamet錠を用いたラマンイメージ構築の最適化のためのスペクトル解析アプローチ。
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

佐々木哲朗^{*1}, 坂本知昭, 大塚誠^{*2}：高精度テラヘルツ分光スペクトル測定による有機結晶中の高感度不純物検出。
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*1} 静岡大学
^{*2} 武蔵野大学

藤巻康人*, 小金井誠司*, 坂本知昭：内部量子効率計測によるTryptophanのキラリティー評価。
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

* 東京都立産業技術研究センター

堀田和希*, 秋山高一郎*, 坂本知昭, 中西篤司*, 藤田和上*, 高橋宏典*, 合田幸広：広帯域テラヘルツ量子カスケードレーザー光源による製剤評価技術の研究。
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

* 浜松ホトニクス

本田洸樹*, 坂本知昭, 服部祐介*, 大塚誠*：近赤外スペクトル解析による包装偽造医薬品の識別性評価。
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

* 武蔵野大学

竹内勇輝*, 島村りえ*, 岡留悠祐*, 小出達夫, 井上元基*, 深水啓朗*：製剤中コクリスタルの定量試験への透過型ラマン分光法の適用に関する研究。
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

* 明治薬科大学

秋山高一郎*, 堀田和希*, 坂本知昭, 高橋宏典*, 合田幸広：THz-ATR法を用いた溶液中での溶液媒介転移の簡易評価法。

日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

* 浜松ホトニクス

山本佳久^{*1}, 花井茜^{*1}, 大貫義則^{*2}, 小出達夫, 深水啓朗^{*3}：バタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏と保湿剤との混合物における安全性の検証。
日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

^{*1} 帝京平成大学 薬学部

^{*2} 富山大学 薬学部

^{*3} 明治薬科大学

島村りえ*, 竹内勇輝*, 岡留悠祐*, 小出達夫, 井上元基*, 深水啓朗*：測定試料数が多い場合の製剤均一性試験の規格と透過ラマン分光法の適用。
日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

* 明治薬科大学

田村悠樹^{*1}, 灘井亮^{*1}, 扇田隆司^{*1}, 原矢佑樹, 西辻和親^{*2}, 内村健治^{*3}, 長谷川功紀^{*1}, 加藤くみ子, 赤路健一^{*1}, 斎藤博幸^{*1}：新規両親媒性アルギニンペプチドの細胞膜透過性の評価。
日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*1} 京都薬科大学

^{*2} 徳島大学大学院医歯薬学研究部 (医学系)

^{*3} 名古屋大学大学院医学系研究科

加藤くみ子, 南條邦江, 合田幸広：ノンポーラスシリカ逆相HPLCカラムによる環状ペプチド分析法の開発。
新アミノ酸分析研究会 第7回学術講演会 (2017.12.4)

原矢佑樹, 加藤くみ子, 合田幸広：AFMによるリポソームサイズ測定を目的としたアビジン-ビオチン固定化法。
膜シンポジウム2017 (2017.11.13)

灘井亮^{*1}, 田村悠樹^{*1}, 錦織花梨^{*1}, 岡田圭祐^{*1}, 扇田隆司^{*1}, 原矢佑樹, 西辻和親^{*2}, 内村健治^{*3}, 加藤くみ子, 長谷川功紀^{*1}, 赤路健一^{*1}, 坂下直実^{*2}, 斎藤博幸^{*1}：アポE糖鎖結合ドメインに基づく両親媒性膜透過ペプチドの設計。

膜シンポジウム2017 (2017.11.13)

*¹ 京都薬科大学

*² 徳島大学大学院医歯薬学研究部 (医学系)

*³ 名古屋大学大学院医学系研究科

灘井亮^{*1}, 田村悠樹^{*1}, 錦織花梨^{*1}, 岡田圭祐^{*1}, 扇田隆司^{*1}, 原矢佑樹, 西辻和親^{*2}, 内村健治^{*3}, 加藤くみ子, 長谷川功紀^{*1}, 赤路健一^{*1}, 坂下直実^{*2}, 斎藤博幸^{*1}: アポEのヘパリン結合ドメインに由来した両親媒性膜透過ペプチドの開発.

第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム (2017.10.21)

*¹ 京都薬科大学

*² 徳島大学大学院医歯薬学研究部 (医学系)

*³ 名古屋大学大学院医学系研究科

原矢佑樹, 加藤くみ子, 合田幸広: 原子間力顕微鏡法による液中ナノ粒子のキャラクタリゼーション.

第33回日本DDS学会学術集会 (2017.7.6)

Takechi-Haraya Y, Goda Y, Sakai-Kato K: Characterization of nanoparticles in aqueous medium by use of atomic force microscopy.

10th European and Global Summit for Clinical Nanomedicine and Targeted Medicine (2017.5.8)

Ishii-Watabe A: Updates on the development of ICH M10 Bioanalytical Method Validation.

11th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2017.4.5)

橋井則貴, 蛭田葉子, 東阪嘉子, 秦信子^{*1}, 山田尚之^{*2}, 板屋寛^{*2}, 菊池慶実^{*2}, 新井浩司^{*3}, 星野雅輝^{*3}, 新田新一郎^{*3}, 若林弘樹^{*3}, 中井恵子^{*3}, 後藤理恵子^{*4}, 寺村俊夫^{*4}, 清水久夫^{*5}, 藤田央^{*5}, 神野文宏^{*5}, 笹原里美^{*6}, 立木秀尚^{*6}, 鈴木琢雄, 香取典子, 齊藤嘉朗, 石井明子: Protein L 精製及びLC/MS/MSを組み合わせた手法によるヒト血清中抗体医薬品のバイオアナリシス. 第65回質量分析総合討論会 (2017.5.17)

*¹ (株) Ig-M

*² 味の素 (株)

*³ (株) LSIメディエンス

*⁴ シミックファーマサイエンス (株)

*⁵ 武田薬品工業 (株)

*⁶ 東和薬品 (株)

湯地玲子^{*}, 新保和高^{*}, 竹下理絵^{*}, 松田吉彦^{*}, 木村敦子^{*}, 萬年輝久^{*}, 菊池慶実^{*}, 山田尚之^{*}, 橋井則貴, 石井明子: 抗体のバイオアナリシスに向けた安定同位体標識Fabの発現とLC/MS/MSによる高感度定量.

第65回質量分析総合討論会 (2017.5.19)

* 味の素 (株)

新見伸吾: 抗体医薬品のバイオシミラーの承認に必要な参照品との比較データ—CT-P13のケーススタディー.

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第11回学術大会 (2017.5.20)

橋井則貴, 石井明子: 質量分析によるバイオ医薬品の品質特性解析.

第67回日本電気泳動学会シンポジウム (2017.6.9)

木吉真人, 原園景, 多田稔, 田村浩子, Jose M. M. Caaveiro^{*1}, 橋井則貴, 柴田寛子, 寺尾陽介^{*2}, 大江正剛^{*2}, 井出輝彦^{*3}, 津本浩平^{*1}, 石井明子: 抗体医薬品の機能を制御するIgG-Fcγ受容体の分子認識メカニズム 第17回日本蛋白質科学会年会 (2017.6.20)

*¹ 東京大学大学院 工学系研究科

*² 東ソー (株)

鈴木琢雄, 東阪嘉子, 橋井則貴, 多田稔, 岩崎紀之, 石井明子: 抗体のFcRn親和性改変がFcγ受容体結合性や高次構造に及ぼす影響.

第17回日本蛋白質科学会年会 (2017.6.20)

多田稔, 石井明子: 抗体医薬品凝集体による免疫細胞活性化.

第17回日本蛋白質科学会年会 (2017.6.21)

クラユヒナ エレナ^{*1,2}, 野田勝紀^{*1,2}, 石井健太郎^{*3}, 丸野孝浩^{*1,2}, 若林裕継^{*1}, 多田稔, 鈴木琢雄, 石井明子, 加藤昌彦^{*4}, 内山進^{*1,2,3}: 蛍光超遠心分析による血清中における抗TNF 抗体とTNF の相互作用解析.

第17回日本蛋白質科学会年会 (2017.6.21)

*¹ 大阪大学大学院 工学研究科

*² (株) ユー・メディコ

*³ 岡崎統合バイオサイエンスセンター

*⁴ シスメックス (株)

Hiroko S, Kiyoshi M, Harazono A, Ishii-Watabe A: Usefulness and Issues of Flow Imaging Analysis for Evaluating Aggregates in Therapeutic Protein Injections.

USP Workshop on Control and Determination of Visible and Sub-visible Particulate Matter in Biologics (2017.6.26)

石井明子：これだけは知っておきたいバイオ医薬品の基礎知識。

第20回医薬品情報学会学術大会 くすりの適正使用協議会セミナー (2017.7.9)

原園景：バイオ医薬品の品質評価と質量分析に期待される役割。

第44回BMSコンファレンス (BMS2017) (2017.7.12)

岡田和恵*, 横田育子*, 花松久寿*, 鈴木淳也, 橋井則貴, 石井明子, 古川潤一*: BEP法を基盤としたO-結合型糖鎖および糖鎖結合部位の同定法。

第36回日本糖質学会年会 (2017.7.20)

* 北海道大学大学院

竹元裕明^{*1,2}, 片岡柚香里^{*1,2}, 高山真奈^{*1,2}, 萩原正和^{*1,2}, 日向須美子^{*2}, 山下忠俊^{*3}, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 日向昌司, 大嶋直浩^{*4}, 天倉吉章^{*5}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1,2}: 麻黄の中枢神経興奮作用におけるエフェドリンアルカロイドの作用様式。

第34回和漢医薬学会学術大会 (2017.8.26)

*1 北里大学薬学部

*2 北里大学東洋医学総合研究所

*3 (株) 常磐植物化学研究所

*4 東京理科大学薬学部

*5 松山大学薬学部

柴田寛子, 西村和子, 宮間ちづる, 多田稔, 鈴木琢雄, 斎藤嘉朗, 石井明子: 抗EPO抗体国際標準パネルを用いたバイオレイヤー干渉法の抗薬物抗体分析能の評価。

第24回日本免疫毒性学会学術年会 (2017.9.4)

石井明子, 斎藤嘉朗: バイオ医薬品の安全性評価法の概要と留意点。

第24回日本免疫毒性学会学術年会 試験法ワークショップ (2017.9.5)

小林哲, 鎌田泉^{*1}, 柴田寛子, 小村純子^{*2}, 豊島聰^{*1}, 石井明子: 欧州におけるフィルグラスチム後続品と先行品との安全性プロファイルの比較。

第7回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2017.9.9)

*1 武蔵野大学

*2 摂南大学

石井明子: シングルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品の品質保証。

第7回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 シンポジウム CMC Globalization ~医薬品製造に関する新たな潮流と品質保証~ (2017.9.9)

木吉真人, 原園景, 多田稔, 田村浩子^{*1}, Jose M.M. Caaveiro^{*1}, 橋井則貴, 柴田寛子, 田中亨^{*2}, 寺尾陽介^{*2}, 大江正剛^{*2}, 井出輝彦^{*2}, 津本浩平^{*1}, 石井明子: Fcγ受容体親和性カラムを用いた抗体医薬品の特性解析法の開発と, 抗体の高次構造・機能における糖鎖の役割の解明。

第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

*1 東京大学工学系研究科

*2 東ソー(株)

小林哲, 柴田寛子, 石井明子: インフリキシマブ投与後に「注入に伴う反応」が報告された症例における併用薬の解析: 自発報告データベース有効活用の試み。

日本薬剤疫学会第23回学術総会 (2017.9.16)

時枝養之^{*1}, 粟津洋寿^{*2}, 菅谷真二^{*3}, 河野栄樹^{*4}, 左海順^{*5}, 伊藤隆夫^{*6}, 岡野清^{*7}, 山本耕一^{*8}, 山本秀樹^{*9}, 末永正人^{*10}, 松野哲巖^{*11}, 吉村卓也^{*12}, 小川伸哉^{*13}, 新見伸吾: バイオ医薬品 連続生産における現状と課題。日本PDA製薬学会第24回年会 (2017.11.28-29)

*1 (一財) 化学及血清療法研究所

*2 日本ポール(株)

*3 東和薬品(株)

*4 ザルトリウス・ステディム・ジャパン(株)

*5 大日本住友製薬(株)

*6 メルク(株)

*7 (株) 鎌倉テクノサイエンス

*8 協和発酵キリン(株)

*9 Double Helix International Inc.

*¹⁰ 武田薬品工業 (株)

*¹¹ 旭化成ファーマ (株)

*¹² (株) 東レリサーチセンター

*¹³ 東洋紡 (株)

Nishimura K, Shibata H, Miyama C, Saito Y, Ishii-Watabe A : Development and characterization of the detection method of anti-drug antibodies against biopharmaceuticals used to treat rheumatoid arthritis.

日本薬物動態学会第32回年会 (2017.11.30)

石井明子, 斎藤嘉朗 : ICH M10 : 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関する国際調和ガイドライン.

日本薬物動態学会第32年会 シンポジウム (2017.12.1)

青山道彦, 多田稔, 橋井則貴, 立松謙一郎*, 瀬筒秀樹*, 石井明子 : 糖鎖改変とアミノ酸配列置換の組み合わせが抗体の生物活性に与える影響.

第90回日本生化学会大会 (2017.12.6)

* 農業・食品産業技術総合研究機構

西村和子, 宮間ちづる, 柴田寛子, 石井明子, 斎藤嘉朗, 河合眞一*, 山田壯一*, 南木敏宏* : 関節リウマチ患者血清を用いたTNF阻害薬の免疫原性評価に関する研究.

第38回日本臨床薬理学会 (2017.12.7)

* 東邦大学医学部

石井明子 : バイオ医薬品の免疫原性評価法に関する現状と課題.

第38回 臨床薬理学会学術総会 シンポジウム (2017.12.7)

石井明子 : バイオシミラーの基礎.

第38回 臨床薬理学会学術総会 教育講演 (2017.12.8)

Kiyoshi M, Harazono A, Tada M, Tamura H, Jose M.M. Caaveiro^{*1}, Hashii N, Shibata H, Tanaka T^{*2}, Terao Y^{*2}, Oe S^{*2}, Ide T^{*2}, Tsumoto K^{*1}, Ishii-Watabe A. : FcγRIIIa immobilized column : Methodology to Access Effector Function and Fc-Glycosylation.

Antibody Engineering & Therapeutics (2017.12.13)

*¹ The University of Tokyo

*² TOSOH Industry.

A. Ishii-Watabe, Yoshiro Saito : Perspective on international harmonisation of bioanalytical method validation by the establishment of ICH M10.

第9回JBFシンポジウム (2018.2.7)

西村和子, 石井明子 : リガンド結合法を用いた抗薬物抗体分析に関する技術的要件.

第9回JBFシンポジウム (2018.2.7)

水谷学*, 紀ノ岡正博*, 新見伸吾 : 再生医療等製品の無菌操作法ガイドライン (案) の作成.

第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.23)

* 大阪大学

石井明子 : 製法変更と同等性/同質性評価の考え方 - バイオ医薬品の視点から -.

第17回再生医療学会総会 (2018.3.22)

三浦ゆり^{*1}, 橋井則貴, 太田悠葵^{*2}, 鈴木淳也, 高倉大輔^{*2}, 津元裕樹^{*1}, 阿部由紀子^{*3}, 新井康通^{*3}, 川崎ナナ^{*2}, 広瀬信義^{*3}, 遠藤玉夫^{*1} : 血漿タンパク質の糖ペプチド解析による健康長寿に特徴的な糖鎖修飾の探索.

日本薬学会 第138年会 (2018.3.26)

*¹ 東京都健康長寿医療センター研究所

*² 横浜市大大学生命医科学研究科

*³ 慶応大学医学部

津元裕樹^{*1}, 西風隆司^{*2}, 橋井則貴, 阿部由紀子^{*3}, 新井康通^{*3}, 関谷禎規^{*2}, 岩本慎一^{*2}, 石井明子, 広瀬信義^{*3}, 田中耕一^{*2}, 三浦ゆり^{*1}, 遠藤玉夫^{*1} : 超百寿者血漿タンパク質のN-結合型糖鎖解析による健康長寿マーカー探索.

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

*¹ 東京都健康長寿医療センター研究所

*² 島津

*³ 慶應大学医学部

橋井則貴, 新井浩司^{*1}, 井上則子^{*2}, 奥菌剛^{*3}, 川端光彦^{*4}, 合田竜弥^{*5}, 笹原里美^{*2}, 重山拓摩^{*6}, 千原光貴^{*1}, 夏目徹^{*7,8}, 秦信子^{*9}, 八田知久^{*7}, 森下明彦^{*9}, 山口建^{*6}, 山根真一^{*3}, 渡邊伸明^{*5}, 石井明子, 斎藤嘉朗 : LC/MS法による抗体医薬品の薬物濃度測定のための前処理手法の最適化.

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

*1 LSI メディエンス

*2 東和薬品

*3 積水メディカル

*4 新日本科学

*5 第一三共

*6 住化分析センター

*7 ロボティック・バイオロジー・インスティテュート

*8 産業技術総合研究所

*9 Ig-M

日向須美子^{*1}, 日向昌司, 天倉吉章^{*2}, 中森俊輔^{*1,3}, 楊金緯^{*4}, 岡秀樹^{*5}, 大嶋直浩^{*6}, 内山奈穂子, 小林義典^{*1,3}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*1}, 花輪壽彦^{*1}: 麻黄エキスに含まれる活性成分の探索とその薬理作用. 日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

*1 北里大学東洋医学総合研究所

*2 松山大学薬学部

*3 北里大学薬学部

*4 (株) 常磐植物化学研究所

*5 ゼリア新薬工業 (株)

*6 東京理科大学薬学部

中森俊輔^{*1,2}, 日向昌司, 天倉吉章^{*3}, 日向須美子^{*2}, 高橋純^{*1,2}, 楊金緯^{*4}, 岡秀樹^{*5}, 内山奈穂子, 大嶋直浩^{*6}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1,2}: 鎮痛作用及び抗インフルエンザウイルス作用を指標としたエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) の活性画分の探索. 日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

*1 北里大学薬学部

*2 北里大学東洋医学総合研究所

*3 松山大学薬学部

*4 (株) 常磐植物化学研究所

*5 ゼリア新薬工業 (株)

*6 東京理科大学薬学部

宮嶋直紀^{*1,*2}, 中森俊輔^{*1,2}, 日向須美子^{*2}, 能村啓佑^{*1,2}, 坂本麗華^{*1,2}, 佐藤一輝^{*1,2}, 杉岡弥幸^{*1,2}, 楊金緯^{*3}, 内山奈穂子, 日向昌司, 大嶋直浩^{*4}, 天倉吉章^{*5}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1,2}: CFA誘発関節炎モデルマウスに対するエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) の治療効果及び鎮痛効果の検討. 日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

*1 北里大学薬学部

*2 北里大学東洋医学総合研究所

*3 (株) 常磐植物化学研究所

*4 東京理科大学薬学部

*5 松山大学薬学部

柴田寛子, 原園景, 木吉真人, 石井明子: フローイメージング法を使ったタンパク質医薬品注射剤中の不溶性微粒子の測定.

日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

原園景, 柴田寛子, 木吉真人, 鳥巢哲生^{*1}, 板倉由佳里^{*1}, 古木健一朗^{*2}, 福田潤^{*3}, 末友裕^{*3}, 山崎勝由^{*3}, 大庭澄明^{*4}, 小島昌太^{*4}, 西村仁孝^{*4}, 中家修一^{*5}, 前田裕貴^{*5}, 内山進^{*6}, 横山雅美^{*6}, クラユヒナ・エレナ^{*6}, 石井明子: バイオ医薬品のタンパク質微粒子評価のための多機関共同測定による光遮蔽法とフローイメージング法の比較.

日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

*1 武田薬品工業

*2 アステラス製薬

*3 協和発酵キリン

*4 持田製薬

*5 島津製作所

*6 ユー・メディコ

木吉真人, カアヴェイロ ホセ^{*1}, 多田稔, 田村浩子^{*2}, 田中亨^{*2}, 原園景, 橋井則貴, 柴田寛子, 長門石曉^{*2}, 大江正剛^{*2}, 井出輝彦^{*3}, 津本浩平^{*2}, 石井明子: 抗体Fcの高次構造・機能における糖鎖の役割.

日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

*1 九州大学

*2 東京大学

*3 東ソー

日向昌司, 関口真行^{*}, 山本蒼^{*}, 深野顕人^{*}, 多田稔, 橋井則貴, 石井明子: 宿主細胞由来タンパク質試験法の現状と技術的留意点.

日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

* 明治薬科大学

政田さやか, 細江潤子, 内山奈穂子, 合田幸広, 袴塚高志: 機能性表示食品の品質評価に関する研究 (4): 葛

の花イソフラボンを機能性関与成分とする製品の成分分析.

日本食品化学学会第23回総会・学術大会 (2017.6.2)

Olga Malyshevskaya*, 有竹浩介*, 内山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理, 裏出良博*: カンナビノイドは痙攣を誘発する.

日本法中毒学会第36年会 (2017.7.6)

* 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

木戸命*, 熊谷英敏*, 中田亮*, 許沢佳宏*, 池田祐一*, 花尻 (木倉) 瑠理, 小室一成*: 危険ドラッグ成分刺激により誘発されるカンナビノイド関連受容体下流細胞内シナル伝達経路の解析.

日本法中毒学会第36年会 (2017.7.6)

* 東京大学附属病院

李任時*, 武田知起*, 森元聡*, 花尻瑠理, 山田英之*, 石井祐次*: 合成カンナビノイドJWH-018による脳の内因性カンナビノイド2-AGの増加: 機構および学習・記憶を含む障害性との関連.

日本法中毒学会第36年会 (2017.7.6)

* 九州大学大学院薬学研究院

小早川令子*, 花尻 (木倉) 瑠理, 小早川高*: Δ^9 -THC, JWH-018, 5-fluoro-ADB が誘発するマウスの脳活動と行動.

日本法中毒学会第36年会 (2017.7.6)

* 関西医科大学

マリシェフサカヤ オリガ^{*1}, 有竹浩介^{*2}, カウシク マヘシユ^{*1}, 内山奈穂子, シェラス ヨアン^{*1}, 花尻 (木倉) 瑠理, 裏出良博^{*1}: 大麻成分 Δ^9 -THCは, CB1受容体を介して痙攣を誘発する.

日本法中毒学会第36年会 (2017.7.6)

^{*1} 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

^{*2} 第一薬科大学

前田秀将*, 永嶋瑛利香*, 川原玄理*, 花尻 (木倉) 瑠理, 林由起子*, 吉田謙一*: 合成カンナビノイド系薬物MDMB-CHMICAは, ラットに徐脈・昇圧作用と行動異常を惹起する.

日本法中毒学会第36年会 (2017.7.6)

* 東京医科大学

川原玄理*, 前田秀将*, 花尻 (木倉) 瑠理, 林由起子*, 吉田謙一*: 25B-NBOMeはゼブラフィッシュに横紋筋融解症を惹起する.

日本法中毒学会第36年会 (2017.7.6)

* 東京医科大学

内山奈穂子, 鎌倉浩之, 政田さやか, 辻本恭, 細江潤子, 丸山卓郎, 合田幸広, 袴塚高志: C型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽造品に関する成分分析.

日本法中毒学会第36年会 (2017.7.7)

河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: イオンモビリティ分離法と組み合わせたLC-Q-TOFMSを用いた生体試料中危険ドラッグ分析.

日本法中毒学会第36年会 (2017.7.7)

田中理恵, 水谷佐久美, 河村麻衣子, 淵野裕之*, 川原信夫*, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: LC-Q-TOF-MSを用いた大麻草 (*Cannabis sativa* L.) のカンナビノイドの分析.

日本法中毒学会第36年会 (2017.7.7)

* (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

川原玄理*, 前田秀将*, 花尻 (木倉) 瑠理, 吉田謙一*, 林由起子*: 麻薬成分25B-NBOMeはゼブラフィッシュに横紋筋融解症を惹起する.

日本筋学会第3回学術集会 (2017.8.5)

* 東京医科大学

吉富太一, 内山奈穂子, 袴塚高志, 丸山卓郎: サンヤクのアミノ酸分析とその多変量解析による品質評価. 第34回和漢医薬学会学術大会 (2017.8.26)

政田さやか, 高橋豊*, 内山奈穂子, 袴塚高志: オウレン市場品の化学分析における品質評価. 第34回和漢医薬学会学術大会 (2017.8.27)

* エムエス・ソリューションズ (株)

小林里沙^{*1}, 多田百花^{*1}, 日坂真輔^{*1}, 政田さやか, 袴塚高志, 本間真人^{*2}, 能勢充彦^{*1}: 漢方処方 of 科学的解析 (第19報) 各種麻黄配合処方におけるエフェドリン系アルカロイド含有量ならびにその抽出効率について.
第34回和漢医薬学会学術大会 (2017.8.27)

^{*1} 名城大学薬学部

^{*2} 筑波大学附属病院

堀井周文*, 小此木明*, 高橋隆二*, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広: 八味地黄丸エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究 Alisol 類の酸性条件下における生成物の検討.
第34回和漢医薬学会学術大会 (2017.8.27)

第34回和漢医薬学会学術大会 (2017.8.27)

* クラシエ製薬 (株) 漢方研究所

近藤未来*, 政田さやか, 寺坂和祥*, 牧野利明*: モミジバダイオウ由来アントラキノン配糖化酵素候補遺伝子の単離と機能解析.
第35回日本植物細胞分子生物学会大会 (2017.8.29)

第35回日本植物細胞分子生物学会大会 (2017.8.29)

* 名古屋市立大学薬学部

政田さやか, 山路弘樹^{*1}, 武田修己^{*1}, 嶋田康男^{*2}, 小松かつ子^{*3}, 内山奈穂子, 袴塚高志: 新疆甘草に含まれるグリチルリチン酸及びガラクツログリチルリチン酸量の調査.
日本生薬学会第64回年会 (2017.9.9)

日本生薬学会第64回年会 (2017.9.9)

^{*1} (株) ツムラ

^{*2} 三星製薬 (株)

^{*3} 富山大学和漢医薬学総合研究所

辻本恭, 内山奈穂子, 吉富太一, 丸山卓郎, 山本豊*, 袴塚高志: ¹³C-NMRを用いた生薬のメタボローム解析に関する研究 (2) —柑橘系生薬について.
日本生薬学会第64回年会 (2017.9.9)

日本生薬学会第64回年会 (2017.9.9)

* (株) 栃本天海堂

内倉崇^{*1}, 田中宏昭^{*1}, 杉脇秀美^{*1}, 好村守生^{*1}, 佐藤 (増本) 直子, 辻本恭, 内山奈穂子, 袴塚高志, 天倉吉章*: 白首烏の成分研究.
日本生薬学会第64回年会 (2017.9.9)

日本生薬学会第64回年会 (2017.9.9)

* 松山大学薬学部

中村璃蘭*, 平澤祐介*, 内山奈穂子, 袴塚高志, 森田博史*: 2種のヒカゲノカズラ科植物に含まれるアルカロイドの成分探索.
日本生薬学会第64回年会 (2017.9.9)

日本生薬学会第64回年会 (2017.9.9)

* 星薬科大学

服部莉奈*, 平澤祐介*, 内山奈穂子, 袴塚高志, 森田博史*: ヒカゲノカズラ科エゾノコスギランに含まれるアルカロイドの成分研究.
日本生薬学会第64回年会 (2017.9.9)

日本生薬学会第64回年会 (2017.9.9)

* 星薬科大学

張含培^{*1}, 朱姝^{*1}, 何毓敏^{*2}, 蔡少青^{*3}, 袴塚高志, 丸山卓郎, 小松かつ子^{*1}: 骨碎補の遺伝子解析による基原評価法の開発.
日本生薬学会第64回年会 (2017.9.10)

日本生薬学会第64回年会 (2017.9.10)

^{*1} 富山大学和漢医薬学総合研究所

^{*2} 三峽大学医学院

^{*3} 北京大学薬学部

政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志: 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究 (7): 「漢方セルフメディケーション」ホームページの開設とアクセス状況.
第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

丸山卓郎, 山路弘樹^{*1}, 山本豊^{*2}, 朱姝^{*3}, 新井玲子^{*4}, 木谷友紀^{*5}, 西尾雅世^{*6}, 横倉胤夫^{*6}, 小松かつ子^{*3}, 袴塚高志: 遺伝子情報を利用するボウフウの純度試験について.
第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

^{*1} (株) ツムラ

^{*2} (株) 栃本天海堂

^{*3} 富山大学和漢医薬学総合研究所

^{*4} (株) ウチダ和漢薬

^{*5} 小太郎漢方製薬 (株)

^{*6} 日本粉末薬品 (株)

内山奈穂子, 細江潤子, 植村清美*, 秋田幸子*, 水谷誠志*, 力石正子*, 合田幸広, 袴塚高志: 単味生薬エキス製剤の品質評価に関する研究—テンマエキスの定量について—.

第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

*ロート製薬 (株)

田中理恵, 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 平成28・29年度の新規流通危険ドラッグ成分の同定. 第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

最所和宏, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 平成28年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について—強壮用健康食品等—. 第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

河村麻衣子, 田中理恵, 緒方潤, 内山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 平成26年から27年にかけて実施した危険ドラッグ製品調査に関する報告~検出化合物の変遷と傾向~. 第54回全国衛生化学技術協議会 (2017.11.22)

神本敏弘*, 石崎昌洋*, 川崎武志*, 菊地祐一*, 近藤誠三*, 竹中勝彦*, 玉木智生*, 中尾慎治*, 成川佑次*, 日向野太郎*, 正谷大地*, 増井涼*, 山本豊*, 吉村真理子*, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 川原信夫*, 袴塚高志, 合田幸広, 木内文之*: 日局収載生薬のTLC確認試験の検討—ポウフウ, カロコン, コウブシ, ゴシユユ, コウカー—. 第46回生薬分析シンポジウム (2017.11.24)

* TLC研究班

吉富太一, 後藤佑斗, 丸山卓郎, 大嶋直浩^{*1}, 中森俊輔^{*2}, 小林義典^{*2}, 安食菜穂子^{*3}, 林茂樹^{*3}, 杉村康司^{*3}, 淵野裕之^{*3}, 飯田修^{*3}, 川原信夫^{*3}, 香川聡子^{*4}, 神野透人^{*5}: 辛味受容体TRPV1賦活活性を指標としたLC-MSメタボロームによるショウキョウ, カンキョウの品質多様性評価について. 第46回生薬分析シンポジウム (2017.11.24)

^{*1} 東京理科大学薬学部

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

^{*4} 横浜薬科大学

^{*5} 名城大学薬学部

李任時^{*1}, 福森良^{*2}, 武田知起^{*1}, 宋穎霞^{*1}, 森元聡^{*1},

渡邊和人^{*3}, 有竹浩介^{*3}, 山口拓^{*2}, 花尻 (木倉) 瑠理, 田中嘉孝^{*1}, 山本経之^{*2}, 石井祐次^{*1}: 合成カンナビノイドJWH-018による脳の内因性カンナビノイドanandamideおよび2-arachidonoylglycerolの増加とその機構: CBI-KOマウスを用いた解析.

第34回日本薬学会九州支部大会 (2017.11.29)

^{*1} 九州大学大学院薬学研究院

^{*2} 長崎国際大学薬学部

^{*3} 第一薬科大学

Li R-S*, Takeda T*, Morimoto S*, Kikura-Hanajiri R, Ishii Y*: Elevation of the endocannabinoids in brain by synthetic cannabinoid JWH-018: the mechanism and the effect on learning and memory. 57th Annual Meeting of Society of Toxicology and ToxExpo (2018.3.14)

* 九州大学大学院薬学研究院

最所和宏, 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 合成オピオイドのTLC及び呈色試薬による識別法とGC-MS及びLC-MSによる分析. 日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

緒方潤, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 大麻加工品のDNA分析. 日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

田中理恵, 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 危険ドラッグ製品中のLSD類似化合物の同定. 日本薬学会第138回年会 (2018.3.26)

河村麻衣子, 三澤隆史, 出水庸介, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: LC-CDを用いた危険ドラッグMethylphenidate類似体のキラール分析. 日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

森田いずみ*, 大山浩之*, 田中理恵, 花尻 (木倉) 瑠理, 小林典裕*: オンサイト分析を目的とするモノクローナル抗シロシン抗体作製の試み. 日本薬学会第138回年会 (2018.3.27)

* 神戸薬科大学

鎌倉浩之, 細江潤子, 袴塚高志, 合田幸広: 漢方エキス中の水銀, ヒ素, 鉛及びカドミウムについて (第5報).

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

加藤明日香^{*1}, 多田百花^{*1}, 日坂真輔^{*1}, 政田さやか, 袴塚高志, 本間真人^{*2}, 能勢充彦^{*1}: 漢方処方 of 科学的解析 (第22報) 各種甘草配合処方におけるグリチルリチン酸量及びその抽出効率について (その2).

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*1} 名城大学薬学部

^{*2} 筑波大学附属病院

吉富太一, 若菜大悟^{*1}, 内山奈穂子, 河野徳昭^{*2}, 横倉胤夫^{*3}, 山本豊^{*4}, 瀧野裕之^{*2}, 小松かつ子^{*5}, 川原信夫^{*2}, 丸山卓郎: 逆相系固相抽出による試料調製を利用したボウフウ類生薬の¹H-NMRメタボローム解析と特徴成分の同定.

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*1} 星薬科大学

^{*2} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

^{*3} 日本粉末薬品 (株)

^{*4} (株) 栃本天海堂

^{*5} 富山大学和漢医薬学総合研究所

吉富太一, 山本豊^{*}, 袴塚高志, 丸山卓郎: 高極性化合物に着目した多変量解析によるサンヤクの品質評価.

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*} (株) 栃本天海堂

君島伸^{*1}, 當銘一文^{*1}, 張含培^{*1}, 朱姝^{*1}, 何毓敏^{*2}, 蔡少青^{*3}, 袴塚高志, 丸山卓郎, 小松かつ子^{*1}: 骨碎補の品質標準化を指向した成分分析.

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*1} 富山大学和漢医薬学総合研究所

^{*2} 三峽大学医学院

^{*3} 北京大学薬学部

内山奈穂子, 辻本恭, 吉富太一, 丸山卓郎, 山本豊^{*}, 袴塚高志: LC-MSを用いた柑橘系生薬のメタボローム解析に関する研究

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*} (株) 栃本天海堂

後藤佑斗, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 丸山卓郎: 国内及びアメリカ市場で流通するカツアバ製品の基原種について.

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

大嶋直浩^{*1}, 山下忠俊^{*2}, 日向須美子^{*3}, 天倉吉章^{*4}, 日向昌司, 竹元裕明^{*5}, 中森俊輔^{*3,6}, 内山奈穂子, 楊金緯^{*2}, 伊東秀之^{*6}, 小林義典^{*5}, 袴塚高志, 小田口浩^{*3}, 花輪壽彦^{*3}, 合田幸広: 麻黄の産地の違いを反映する非アルカロイド成分.

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*1} 東京理科大学薬学部

^{*2} (株) 常磐植物化学研究所

^{*3} 北里大学東洋医学総合研究所

^{*4} 松山大学薬学部

^{*5} 北里大学薬学部

^{*6} 岡山県立大学保健福祉学部

天倉吉章^{*1}, 好村守生^{*1}, 日向須美子^{*2}, 日向昌司, 伊東秀之^{*3}, 楊金緯^{*4}, 岡秀樹^{*5}, 中森俊輔^{*2,6}, 大嶋直浩^{*7}, 内山奈穂子, 小林義典^{*2,6}, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 袴塚高志, 合田幸広: 麻黄エキス及びエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスの活性画分の構造特性解析と評価.

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

^{*1} 松山大学薬学部

^{*2} 北里大学東洋医学総合研究所

^{*3} 岡山県立大学保健福祉学部

^{*4} (株) 常磐植物化学研究所

^{*5} ゼリア新薬工業 (株)

^{*6} 北里大学薬学部

^{*7} 東京理科大学薬学部

政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志: 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究 (8): 「漢方セルフメディケーション」ホームページの周知活動とアクセス状況.

日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

Sato Y: Tumorigenicity assessment of cell therapy products.

International Society for Cellular Therapy Annual Meeting 2017 (2017.5.6)

Kuroda K, Yasuda S, Tachi S^{*}, Matsuyama S, Sato Y: A transcriptomic approach to identify potential marker genes for prediction of differentiation propensity of

human induced pluripotent stem cell lines.
International Society for Stem Cell Research 2017
Annual Meeting (2017.6.14)

* Nagoya City University

Miura T, Yasuda S, Okamura K*, Umezawa A*, Sato Y:
Assessment of the appearance of spontaneous genetic
mutations in human induced pluripotent stem cells.
International Society for Stem Cell Research 2017
Annual Meeting (2017.6.15)

* Department of Reproductive Biology, National
Research Institute for Child Health and Development

Sawada R, Kono K, Tanaka K, Sato Y, Moriyama
K*, Ebata H*, Sasaki S*, Kuboki T*, Kidoaki S*:
Comprehensive gene expression analysis of human
mesenchymal stem cells cultured on the micro
elastically-stripped pattern gel matrix.
International Society for Stem Cell Research 2017
Annual Meeting (2017.6.15)

* Institute for Materials Chemistry and Engineering,
Kyushu University

Kidoaki S*, Ebata H*, Sawada R, Moriyama K*, Kuboki
T*, Kono K, Tanaka K, Sasaki S*: Characterization
of the frustrated differentiation of mesenchymal stem
cells induced by normadic migration between stiff and
soft region of gel matrix.
XXVI Congress of the International Society of
Biomechanics (2017.7)

* Institute for Materials Chemistry and Engineering,
Kyushu University

佐藤陽治：移植に用いられる細胞・組織の安全性確保。
第16回日本組織移植学会総会・学術集会 (2017.8.5)

Sato Y : Japan's Regulatory Framework for Cell-Based
Therapeutic Products.
2017 World Stem cell and Immunotherapy Leaders
Summit (2017.8.26)

黒田拓也, 安田智, 松山さと子, 草川森士, 佐藤陽治：
不死化網膜色素上皮細胞マーカーとしてのトロポニン

T 1 の同定。
第 3 回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイ
エンスフォーラム (2017.9.16)

Sato Y: <<Technical guidance for quality, nonclinical
and clinical studies of studies of regenerative medical
products>> Tumorigenicity.
The 8th Asian Cellular Therapy Organization, Satellite
Session (2017.10.28)

Yuan Y, Maeda Y*, Sato Y, Yusa K: CHO cells
free from endogenous retrovirus production for
manufacturing biopharmaceuticals.
The 61st Annual Meeting of the Japanese Society for
Virology (2017.11.26)

* Kumamoto University

Sato Y: Tumorigenicity: A Matter of Non-Clinical
Safety? or A Matter of Qaulity?
2nd DIA Cell Therapy Products Symposium in Japan
(2017.12.15)

Yasuda S, Kusakawa S, Kuroda T, Miura T, Takada
N, Matsuyama S, Matsuyama A*¹, Nasu M*²,
Umezawa A*², Hayakawa T*³, Tsutsumi H*⁴, Sato Y:
Characterization of human induced pluripotent stem
cell lines as raw materials of cell therapy products
from a view of tumorigenicity.
World Stem Cell Summit 2018 (2018.1.23)

*¹ Platform of Therapeutics for Rare Disease, National
Institutes of Biomedical Innovation, Health and
Nutrition

*² Department of Reproductive Biology, National
Research Institute for Child Health and
Development

*³ Pharmaceutical Research and Technology Institute,
Kindai University

*⁴ Central Institute for Experimental Animals

Sato Y: Recent Progress of Industry-Academia Open
Innovation in Japan for Cell Application.
World Stem Cell Summit 2018 (2018.1.24)

Sato Y: In vitro testing methods for detection of
tumorigenic cellular impurities in pluripotent stem cell-

derived products.

CGT/CT-TRACS Workshop, Safety assessment of cell therapy products: current advances and challenges (2018.2.14)

佐藤陽治：再生医療等データ登録システム (NRMD) の構築と運用について。
第17回再生医療学会総会 (2018.3.21)

三浦巧：医療応用を目指したゲノム編集技術における品質・安全性評価の考え方。
第17回再生医療学会総会 (2018.3.21)

澤田留美, 田中和沙, 河野健, 佐藤陽治, 木戸秋悟*：ヒト間葉系幹細胞の骨分化能を予測するマーカー遺伝子の探索。
第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.21)

* 九州大学先端物質化学研究所

佐藤陽治：細胞加工製品の品質・安全性評価法の開発。
第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.22)

黒田拓也, 安田智, 城しおり*¹, 松山さと子*², 草川森士, 田埜慶子, 三浦巧, 松山晃文*², 佐藤陽治：ヒトiPS細胞における分化指向性予測マーカーの同定。
第17回再生医療学会総会 (2018.3.22)

*¹ 名古屋市立大学

*² 医薬基盤・健康・栄養研究所

佐藤陽治：細胞加工物の品質・安全性確保のための技術要件に関するミニマム・コンセンサス・パッケージについて。
第17回再生医療学会総会 (2018.3.23)

大橋文哉, 宮川繁*¹, 安田智, 三浦巧, 黒田拓也, 斎藤充弘*¹, 八代健太*¹, 増田茂夫*¹, 伊東絵望子*¹, 伊藤昌可*², 川路英哉*², 村川泰裕*², 吉原正仁*², 鮫島正*³, 河合純*², 澤芳樹*¹, 佐藤陽治：心筋細胞への高い分化指向性を有するiPS細胞株のスクリーニング法の開発。
第17回再生医療学会総会 (2018.3.23)

*¹ 大阪大学医学部附属病院

*² 国立研究開発法人理化学研究所

*³ テルモ (株)

河野健, 澤田留美, 安田智, 黒田拓也, 松山さと子, 水口裕之*, 佐藤陽治：選択的細胞傷害性ウイルスベクターを利用した造腫瘍性未分化ES/iPS細胞の高感度検出法の開発。

第17回再生医療学会総会 (2018.3.23)

* 大阪大学大学院薬学研究科

大岡伸通, 奥平桂一郎*, 服部隆行, 内藤幹彦：IAPアンタゴニストLCL161誘導体を導入したSNIPERによる効果的なプロテインノックダウン
第21回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2017.6.15)

* 徳島大学大学院医歯薬学研究部

中野なおこ*, 正田卓司, 服部隆行, 栗原正明, 内藤幹彦, 伊東進*：がん遺伝子YAPを標的とした抗がん剤開発
第21回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2017.6.15)

* 昭和薬科大学

石川遼*, 河本理恵*, 福田和男*, 森彩里穂*, 岸福子*, 正田卓司, 小野寺祥子*, 服部隆行, 栗原正明, 内藤幹彦, 山崎龍*, 中根孝久*, 岡本巖*, 中野なおこ*, 伊東進*：プロテインノックダウン法を利用したYAPシグナル阻害剤の開発
平成29年度日本生化学会関東支部例会 (2017.6.17)

* 昭和薬科大学

井上貴雄：核酸医薬品のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット効果の評価法
日本核酸医薬学会第3回年会 (2017.7.10)

Uchida E: Update on ongoing revision of guideline for gene therapy clinical research focusing on genome editing technology.

第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2017.7.21)

Furuta B, Yamaguchi T*, Uchida E: Application of droplet digital PCR (ddPCR) for AAV vector titration and impurity evaluation.

第23回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2017.7.22)

* 日本薬科大学

Nishikawa A*, Suzuki T, Iwai T*, Koyama Y*, Kaneko N*, Hachiya M* : Frequency of antimicrobial resistance in bacteria at urban pond and river in Tokyo

18th IWA International Conference on Diffuse Pollution & Eutrophication (2017.8.15)

* 中央大学

Mikihiko Naito : Protein knockdown by SNIPER compounds recruiting IAP ubiquitin ligases
2017 Chinese Medicinal Chemistry Symposium, CPA-EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (2017.8.28)

吉田徳幸, 佐々木澄美, 内藤雄樹^{*1}, 小泉誠^{*2}, 田村正和^{*2}, 三井田宏明^{*2}, 多賀谷光洋^{*3}, 高垣和史^{*3}, 小比賀聡^{*4}, 内藤幹彦, 井上貴雄 : スプライシング制御型アンチセンスのハイブリダイゼーション依存的オフターゲット効果の評価法に関する検討
第9回日本RNAi研究会 (2017.8.31)

^{*1} ライフサイエンス統合データベースセンター

^{*2} 第一三共 (株)

^{*3} 日本新薬 (株)

^{*4} 大阪大学大学院薬学研究科

吉田徳幸 : 核酸医薬開発の現状と今後の展望
第37回日本眼薬理学会 (2017.9.1)

内田恵理子, 内藤雄樹*, 小野竜一 : ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究.
平成29年度AMED再生医療・研究交流会 (2017.9.5)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

Suzuki T, Tsukumo Y, Naito M, Kasai F*, Mihara M*, Kohara A* : Preparation of cell lines for mutation standards against cancer-related gene panels for clinical sequencing

Integrating genomics and biophysics to comprehend functional genetic variation (2017.9.10)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所 細胞バンク

大岡伸通, 奥平桂一郎*, 柴田識人, 服部隆行, 内藤幹彦 : プロテインノックダウン法による新しい創薬技術の

開発に関する研究

第61回日本薬学会関東支部大会 (2017.9.16)

* 徳島大学大学院医歯薬学研究部

Mikihiko Naito, Nobumichi Ohoka, Norihito Shibata, Takayuki Hattori : Degradation of target proteins by SNIPER compounds recruiting IAP ubiquitin ligases
EMBO conference on Ubiquitin and SUMO (2017.9.17)

Yoshida T, Sasaki K, Naito Y^{*1}, Koizumi M^{*2}, Tamura M^{*2}, Miida H^{*2}, Tagaya M^{*3}, Takagaki K^{*3}, Obika S^{*4}, Naito M, Inoue T : Evaluation of Off-target Effects of Splice-switching Oligonucleotides.
13th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (2017.9.25)

^{*1} ライフサイエンス統合データベースセンター

^{*2} 第一三共 (株)

^{*3} 日本新薬 (株)

^{*4} 大阪大学大学院薬学研究科

大岡伸通, 柴田識人, 服部隆行, 内藤幹彦 : プロテインノックダウン法を基盤とした新しいがん分子標的薬の開発に関する研究
第76回日本癌学会学術総会 (2017.9.28)

築茂由則, 鈴木孝昌, 内藤幹彦 : ゲノム編集を用いたEGFR L858R変異導入細胞の作製とEGFR阻害剤感受性の解析
第76回日本癌学会学術総会 (2017.9.29)

内藤幹彦, 大岡伸通, 柴田識人, 服部隆行 : SNIPER化合物による病原性タンパク質の分解
第76回日本癌学会学術総会 (2017.9.29)

大岡伸通, 柴田識人, 服部隆行, 内藤幹彦 : 芳香族炭化水素受容体ユビキチンリガーゼをリクルートする新しいプロテインノックダウン化合物の開発
第76回日本癌学会学術総会 (2017.9.30)

柴田識人, 大岡伸通, 服部隆行, 内藤幹彦 : 発がん因子BCR-ABLのアロステリック部位を標的としたタンパク質分解剤の開発
第76回日本癌学会学術総会 (2017.9.30)

鈴木孝昌, 築茂由則, 内藤幹彦, 小原有弘* : NCCオン

コパネルの90遺伝子を網羅する変異細胞株パネルの作製
第76回日本癌学会学術総会 (2017.9.30)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所 細胞バンク

降旗千恵, 鈴木孝昌, 豊田武士, 小川久美子: 次世代シー
ケンス-Targeted mRNA Sequencingによるトキシコゲ
ノミクス指標遺伝子の検証

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.7)

Yang L*, Suzuki T: Complete structural elucidation of
a double minute chromosome in human promyelocytic
HL60 cells

第12回国際環境変異原学会 (2017.11.14)

* 上海交通大学

Suzuki T, Suresh T, Furihata C, Koyama N*, Toritsuka
N*, Asakura S*, Hakura A*: NGS-based mutation
signature analysis in the ultra-rapid mouse colon
tumorigenesis model

第12回国際環境変異原学会 (2017.11.14)

* エーザイ (株) 筑波安全性研究部

井上貴雄: 核酸医薬品開発の現状と神経変性疾患治療薬
への展開,

第36回日本認知症学会学術集会 (2017.11.26)

鈴木俊介*, 小木美恵子*, 長谷部貴亮*, 内田恵理子,
豊田淑江, 會澤康治*, 山口照英*: ヒト初代線維芽細胞
における衝撃波照射後の細胞の生理機能.

第40回日本分子生物学会年会 (2017.12.6)

* 金沢工業大学

島崎健太郎*¹, 高橋美帆*¹, 梅田真郷*², 舟本聡*³, 斎
藤芳郎*⁴, 野口範子*⁴, 熊谷圭悟*⁵, 花田賢太郎*⁵, 丸
義朗*⁶, 柴田識人, 内藤幹彦, 西川喜代孝*¹: P210型
BCR-ABL PHドメインのリガンド特性およびその病理
的意義の解明

第90回日本生化学会大会 (2017.12.7)

*^{1,3,4} 同志社大学生命医科学部

*² 京都大学工学部

*⁵ 国立感染症研究所

*⁶ 東京女子医科大学

内田恵理子: 遺伝子改変細胞製品の品質及びカルタヘナ
第一種使用規程について

バイオロジクスフォーラム第15回学術集会 (2018.1.10)

Shibata N, Miyamoto N*, Nagai K*, Shimokawa K*,
Samejima T*, Ohoka N, Hattori T, Imaeda Y*,
Nara H*, Cho N*, Naito M: Strategy for protein
degradation against oncoprotein BCR-ABL.

Keystone Symposia "Ubiquitin Signaling" (2018.1.29
and 2018.1.31)

* 武田薬品工業 (株) 化学研究所

Ohoka N, Okuhira K*², Ito M*¹, Nagai K*¹, Morita Y*¹,
Shimokawa K*¹, Ujikawa O*¹, Fujimori I*¹, Hayase Y*¹,
Shibata N, Hattori T, Samejima T*¹, Sano O*¹, Koyama
R*¹, Fujita H*¹, Teratani M*¹, Matsumoto H*¹, Imaeda
Y*¹, Nara H*¹, Cho N*¹, Naito M: In vivo degradation
of targeted protein by hybrid small-molecule SNIPERs.
Keystone Symposia "Ubiquitin Signaling" (2018.1.30)

*¹ 武田薬品工業 (株) 化学研究所

*² 徳島大学大学院医歯薬学研究部

内田恵理子: 遺伝子治療用製品の開発における規制動向.

第20回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ
(2018.3.16)

井上貴雄: 核酸医薬品の開発動向と品質・安全性評価,
日本薬学会第38回年会 (2018.3.27)

内藤幹彦, 大岡伸通, 柴田識人, 服部隆行: IAPを利用
したプロテインノックダウン法の開発とがん原性タンパ
ク質の分解, 日本薬学会第38回年会 (2018.3.27)

Shibata N, Miyamoto N*, Nagai K*, Shimokawa
K*, Samejima T*, Ohoka N, Hattori T, Imaeda Y*,
Nara H*, Cho N*, Naito M: Development of protein
degradation inducers of oncogenic BCR-ABL protein
by conjugation of ABL kinase inhibitors and IAP
ligands.

4th International Symposium for Medicinal Sciences,
138th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of
Japan (2018.3.27)

* 武田薬品工業 (株) 化学研究所

Ohoka N, Morita Y^{*1}, Nagai K^{*1}, Shimokawa K^{*1}, Ujikawa O^{*1}, Fujimori I^{*1}, Ito M^{*1}, Hayase Y^{*1}, Okuhira K^{*2}, Shibata N, Hattori T, Samejima T^{*1}, Sano O^{*1}, Koyama R^{*1}, Imaeda Y^{*1}, Nara H^{*1}, Cho N^{*1}, Naito M: In Vivo Protein Knockdown by Chimeric Small-compound SNIPERs.

4th International Symposium for Medicinal Sciences, 138th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan (2018.3.27)

植松美幸, 青見茂之^{*1}, 山崎健二^{*1}, 岩崎清隆^{*2}, 中岡竜介, 靛島由二, 鈴木孝司^{*1}, 村垣善浩^{*1}, 伊関洋^{*1,2}: 大血管手術において新規ナビゲーションシステムを用いた6症例に関する報告.

第56回日本生体医工学大会, (2017.5.5)

^{*1} 東京女子医科大学

^{*2} 早稲田大学

森下裕貴, 福井千恵, 野村祐介, 河上強志, 池田敏之^{*1}, 向井智和^{*2}, 柚場俊康^{*2}, 稲村健一^{*2}, 山岡久時^{*2}, 宮崎謙一^{*3}, 岡崎仁^{*1}, 靛島由二: 新規代替可塑剤を利用したnon-DEHP血液バッグの血液保存能評価.

第65回日本輸血・細胞治療学会総会 (2017.6.23)

^{*1} 東京大学

^{*2} 川澄化学工業

^{*3} 新日本理化学

宮島敦子, 小森谷薫, 田中賢^{*}, 比留間瞳, 加藤玲子, 靛島由二: 血液適合性試験における蛋白質マーカーの挙動への影響について.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.10)

^{*} 九州大学先端物質化学研究所

野村祐介, 福井千恵, 森下裕貴, 中村義一^{*1,2}, 靛島由二: RNAアプタマーを用いた新規骨再生材料の開発.

第19回日本RNA学会年会 (2017.7.19)

^{*1} リボミック

^{*2} 東京大学

岡本吉弘: 産官学の経験から医療機器分野の必要な人材像を考える.

第55回日本人工臓器学会大会 (2017.9.2)

植松美幸, 中岡竜介, 靛島由二: 医用材料表面水和状態の分子動力的解析に基づく中間水検出法の開発.

第55回日本人工臓器学会大会 (2017.9.3)

Miyajima-Tabata A, Kawakami T, Komoriya K, Kato R, Haishima Y, Isama K^{*1}: Effects of different secondary particle sized nickel oxide nanomaterials on cytotoxicity and immune responses.

EUROTOX 2017 (2017.9.11)

^{*1} Teikyo Heisei University

Coleman KP^{*1}, De Jong WH^{*2}, Hoffmann S^{*3}, Lee M^{*4}, Kandarova H^{*5}, Letasiova S^{*5}, De La Fonteyne L^{*2}, Pellevoisin C^{*6}, Tornier C^{*6}, Videau C^{*6}, Haishima Y, Zdawczyk A^{*7}, Turley A^{*4}, Willoughby JA^{*8}, Bachelor M^{*9}, Rollins B^{*10}: Round robin study to evaluate the reconstructed human epidermis (RhE) model as in vitro skin irritation test for medical devices.

EUROTOX 2017 Meeting (2017.9.12)

^{*1} Medtronic

^{*2} RIVM

^{*3} Seh consulting + services

^{*4} Nelson Laboratories

^{*5} MatTek In Vitro Life Science Laboratories

^{*6} EpiSkin Academy

^{*7} NAMSA

^{*8} Cyprotex US LCC

^{*9} MatTek Corporation

^{*10} Arthrex, Inc.

森下裕貴, 橋井則貴, 井上祐貴^{*1}, 鮫島啓^{*2}, 松橋祐輝^{*2}, 保延慶紀^{*2}, 福井千恵, 戸井田瞳, 野村祐介, 平井晴香^{*3}, 小林慎吾^{*3}, 田中賢^{*3}, 岩崎清隆^{*2}, 石原一彦^{*1}, 靛島由二: 高分子材料の血液適合性評価マーカーの性能検証.

第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

^{*1} 東京大学

^{*2} 早稲田大学

^{*3} 九州大学

藤澤彩乃^{*1}, 福井千恵, 野村祐介, 森下裕貴, 奥村佳奈子^{*2}, 加藤洋一^{*3}, 秦信子^{*4}, 古谷真美^{*5}, 渡辺美香^{*5}, 鄭雄一^{*1}, 靛島由二: 医療用プラスチック製品の各種可

塑剤に対する炎症誘導能評価法の再現性・頑健性評価。
第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

*¹ 東京大学

*² 化合物安全性研究所

*³ ニプロ

*⁴ Ig-M

*⁵ 食品薬品安全センター

Sakoda H, Osaka Y*, Uetsuki K*, Okamoto Y, Haishima Y: Delamination resistance of vitamin E blended and highly cross-linked ultra-high molecular weight polyethylene evaluated by novel accelerated test method.

8 th UHMWPE meeting (2017.10.20)

* 帝人ナカシマメディカル (株)

中村浩規^{*1}, 眞野成康^{*2}, 杉浦伸一^{*3}, 鮎澤純子^{*4}, 佐藤景二^{*5}, 嶋森好子^{*6}, 靛島由二, 藤盛啓成^{*2}: 医薬品と医療機器の相互作用に関する情報管理体制と発生状況調査。

第27回日本医療薬学会年会 (2017.11.4)

*¹ 東北公済病院

*² 東北大学病院

*³ 同志社女子大学

*⁴ 九州大学

*⁵ 静岡市立静岡病院

*⁶ 岩手医科大学

Sakoda H, Haishima Y: How can regulatory science support medical applications of the outcome of biotribology.

2nd Czech-Japan Tribology Workshop (2017.11.15)

森下裕貴, 野村祐介, 福井千恵, 中村義一^{*1,2}, 靛島由二: 血管内皮細胞増殖因子を特異的に捕捉するRNAアプタマー修飾材料の機能評価。

第39回日本バイオマテリアル学会大会 (2017.11.20)

*¹ リボミック

*² 東京大学

靛島由二, 橋井則貴, 井上裕貴^{*1}, 鮫島啓^{*2}, 松橋祐輝^{*2}, 保延慶紀^{*2}, 福井千恵, 戸井田瞳, 野村祐介, 森

下裕貴, 平井晴香^{*3}, 小林慎吾^{*3}, 田中賢^{*3}, 岩崎清隆^{*2}, 石原一彦^{*1}: 開放実験系及び閉鎖型拍動循環回路による血液適合性評価マーカの性能検証。

第39回日本バイオマテリアル学会大会 (2017.11.21)

*¹ 東京大学

*² 早稲田大学

*³ 九州大学

野村祐介, 福井千恵, 森下裕貴, 中村義一^{*1,2}, 靛島由二: 骨形成因子を捕捉する新規医用材料の性能評価。

第39回日本バイオマテリアル学会大会 (2017.11.21)

*¹ リボミック

*² 東京大学

野村祐介, 福井千恵, 森下裕貴, 河上強志, 池田敏之^{*1}, 向井智和^{*2}, 柚場俊康^{*2}, 稲村健一^{*2}, 山岡久時^{*2}, 宮崎謙一^{*3}, 岡崎仁^{*1}, 靛島由二: 代替可塑剤を利用したnon-DEHP血液バッグのSAGM加赤血球濃厚液保存能評価。

第39回日本バイオマテリアル学会大会 (2017.11.21)

*¹ 東京大学

*² 川澄化学工業

*³ 新日本理化

森下裕貴, 福井千恵, 野村祐介, 河上強志, 池田敏之^{*1}, 向井智和^{*2}, 柚場俊康^{*2}, 稲村健一^{*2}, 山岡久時^{*2}, 宮崎謙一^{*3}, 岡崎仁^{*1}, 靛島由二: 代替可塑剤を利用したnon-DEHP血液バッグのMAP加赤血球濃厚液保存能評価。

第39回日本バイオマテリアル学会大会 (2017.11.21)

*¹ 東京大学

*² 川澄化学工業

*³ 新日本理化

藤澤彩乃^{*1}, 福井千恵, 野村祐介, 森下裕貴, 奥村佳奈子^{*2}, 加藤洋一^{*3}, 秦信子^{*4}, 渡辺美香^{*5}, 古谷真美^{*5}, 鄭雄一^{*1}, 靛島由二: 医療用プラスチック製品の各種可塑剤に対する炎症誘導能評価法の再現性・頑健性評価。

第39回日本バイオマテリアル学会大会 (2017.11.21)

*¹ 東京大学

*² 化合物安全性研究所

*³ ニプロ

*⁴ Ig-M

*⁵ 食品薬品安全センター

宮島敦子, 小森谷薫, 比留間瞳, 加藤玲子, 井上祐貴^{*1}, 鮫島啓^{*2}, 松橋祐輝^{*2}, 保延慶紀^{*2}, 平井晴香^{*3}, 小林慎吾^{*3}, 田中賢^{*3}, 岩崎清隆^{*2}, 石原一彦^{*1}, 靛島由二: 開放系及び空気非接触/拍動循環型閉鎖系回路による血液適合性試験の比較.

第39回日本バイオマテリアル学会大会 (2017.11.21)

*¹ 東京大学

*² 早稲田大学

*³ 九州大学

加藤玲子, 小森谷薫, 宮島敦子, アミシワタル*, 加藤雅一*, 島中内子*, 靛島由二: 再構築ヒト表皮モデル LabCyteを用いた皮膚刺激性試験動物実験代替法の性能検証

第39回日本バイオマテリアル学会 (2017.11.21)

* (株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

岡本吉弘, 山家弘雄*, 迫田秀行, 靛島由二, 寺田友昭*: NBCAの安全使用に向けたカテーテル接着メカニズムの実験的要因解析

第33回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会 (2017.11.24)

* 昭和大学藤が丘病院

迫田秀行, 岡本吉弘, 靛島由二, 菅野伸彦*: 除去された親水性表面処理ライナーの表面解析.

第44回 日本臨床バイオメカニクス学会 (2017.11.25)

* 大阪大学

中岡竜介, 加藤玲子, 靛島由二: 人工知能の社会実装に向けて.

第38回日本臨床薬理学会 (2017.12.7)

迫田秀行, 比留間瞳, 相澤雅美, 中岡竜介, 宮島敦子, 靛島由二: プラスチック製医療機器を破損する薬剤成分の網羅的探索.

第30回 バイオエンジニアリング講演会 (2017.12.14)

宮島敦子: 高分子バイオマテリアルの血栓性評価マーカに関する研究.

鶴田・赤池フォーラム「水の勉強会」(2018.1.11)

Uematsu M., Aomi S. ^{*1}, Iwasaki K. ^{*2}, Umezu M. ^{*2}, Iimura H. ^{*3}, Muragaki Y. ^{*3}, Iseki H. ^{*2,3}, Nakaoka R., Haishima Y.: A navigation system for safer surgery - Lessons learned from aortic vascular surgery - Joint UK-Japan symposium on medical imaging and artificial intelligence (2018.1.23)

*¹ Ayase Heart Hospital

*² Waseda University

*³ Tokyo Women's Medical University

Sakoda H, Okamoto Y, Haishima Y, Sugano N*: Methods to evaluate the presence of hydrophilic modification layer on the surface of retrieved acetabular liner.

Orthopaedic Research Society, 64th Annual Meeting (2018.3.12)

* 大阪大学

Sakoda H, Osaka Y*, Uetsuki K*, Okamoto Y, Haishima Y: Development of a novel delamination test for ultra-high molecular weight polyethylene used for the articulating surface of joint replacements.

The 10th International Biotribology Forum (2018.3.17)

* 帝人ナカシマメディカル (株)

佐藤正人^{*1}, 浜橋恒介^{*1}, 高垣智紀^{*1}, 三谷玄弥^{*1}, 高木岳彦^{*1}, 鷹取直希^{*1}, 前原美樹^{*1}, 高橋匠^{*1}, 岡田恵理^{*1}, 渡部綾子^{*1}, 白砂早織^{*1}, 豊田恵利子^{*1}, 中村嘉彦, 佐藤忠之^{*1}, 加藤玲子, 阿久津英憲^{*2}, 石原美弥^{*3}, 赤松正^{*1}, 小林広幸^{*1}, 渡辺雅彦^{*1}: 変形性膝関節症に対する同種細胞シートを用いた軟骨再生医療.

第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.21)

*¹ 東海大学医学部

*² 国立成育医療研究センター

*³ 防衛医科大学校

靛島由二: In vitro エンドトキシン規格値の設定.

第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.22)

中岡竜介, 植松美幸, 靛島由二: Scaffoldの安全性評価に利用可能な国際標準.

第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.23)

宮島敦子, 河上強志, 小森谷薫, 加藤玲子, 靛島由二, 伊佐間和郎*: 物理化学的性質の異なる酸化亜鉛ナノマテリアルに対するTHP-1の細胞応答.

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

* 帝京平成大学

靛島由二, 迫田秀行, 戸井田瞳, 相澤雅美, 中岡竜介, 宮島敦子: プラスチック製医療機器を破損する薬剤成分の網羅的解析.

日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

森下裕貴, 福井千恵, 野村祐介, 河上強志, 池田敏之^{*1}, 向井智和^{*2}, 柚場俊康^{*2}, 稲村健一^{*2}, 山岡久時^{*2}, 宮崎謙一^{*3}, 岡崎仁^{*1}, 靛島由二: 新規代替可塑剤を利用した血液バッグの赤血球濃厚液保存能評価.

日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

*¹ 東京大学

*² 川澄化学工業

*³ 新日本理化

Kobayashi N, Ikarashi Y: Development and application of a pharmaceutical fate prediction model in Japanese water environment

SETAC Europe 27th Annual Meeting (2017.5.10).

小林憲弘, 小坂浩司^{*1,2}, 浅見真理^{*1}, 中川慎也^{*3}, 木下輝昭^{*3}, 高木総吉^{*4}, 中島孝江^{*4}, 古川浩司^{*5}, 中村弘揮^{*6}, 工藤清悠^{*7}, 粕谷智浩^{*8}, 土屋かおり^{*9}, 寺中郁夫^{*10}, 若月紀代子^{*11}, 加登優樹^{*12}, 小関栄一郎^{*13}, 井上智^{*14}, 村上真一^{*15}, 金田智^{*16}, 関桂子^{*17}, 北本靖子^{*18}, 堀池秀樹^{*19}, 米久保淳^{*20}, 清水尚登^{*21}, 高原玲華^{*22}, 齊藤香織^{*23}, 五十嵐良明: LC/MS/MSによる水道水中の臭素酸の分析条件検討と妥当性評価

第26回環境化学討論会 (2017.6.7)

*¹ 国立保健医療科学院

*² 京都大学大学院

*³ 東京都健康安全研究センター

*⁴ 大阪健康安全基盤研究所

*⁵ 三重県環境保全事業団

*⁶ 岐阜県公衆衛生検査センター

*⁷ 岩手県薬剤師会検査センター

*⁸ 千葉県薬剤師会検査センター

*⁹ 東京都水道局

*¹⁰ 埼玉県企業局

*¹¹ 福岡地区水道企業団

*¹² 広島市水道局

*¹³ 仙台市水道局

*¹⁴ 横浜市水道局

*¹⁵ 福山市上下水道局

*¹⁶ 八戸圏域水道企業団

*¹⁷ 千葉県水道局

*¹⁸ 大阪市水道局

*¹⁹ 島津製作所

*²⁰ 日本ウォーターズ

*²¹ アジレント・テクノロジー

*²² ジーエルサイエンス

*²³ サーモフィッシャーサイエンティフィック

河上強志, 和泉こなみ, 伊佐間和郎*, 五十嵐良明: ろうそく及びお香に含まれる重金属の分析及び使用時の吸入曝露量推定

第26回環境化学討論会 (2017.6.7)

* 帝京平成大学薬学部

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: 化粧品中の微量有害金属試験法の開発: マイクロ波分解条件の検討

第26回環境化学討論会 (2017.6.8)

河上強志, 伊佐間和郎*, 五十嵐良明: 繊維製品中のクロム及びコバルトの実態調査

第26回環境化学討論会 (2017.6.8)

* 帝京平成大学薬学部

小野敦^{*1}, 渡辺真一^{*2}, 菅原経継^{*2}, 若林晃次^{*3}, 田原宥^{*3}, 堀江宣行^{*4}, 藤本恵一^{*4}, 草苅啓^{*5}, 黒川嘉彦^{*5}, 寒水孝司^{*6}, 中山拓人^{*6}, 草生武^{*6}, 河上強志, 小島幸一^{*7}, 小島肇, Jon Richmond^{*8}, Nicole Kleinstreuer^{*9}, Bae-Hwa Kim^{*10}, 山本裕介^{*11}, 藤田正晴^{*11}, 笠原利彦^{*11}: 新規*in chemico*皮膚感作性試験ADRA法の多施設バリデーション試験: 第1報

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.11)

*¹ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

*² ライオン (株)

*³ 三井化学 (株)

*⁴ 住友化学 (株)

*⁵ 日産化学工業 (株)

*⁶ 東京理科大学工学部

*⁷ (一財) 食品薬品安全センター

*⁸ UK home office

*⁹ NTP Interagency Center for the Evaluation of
Alternative Toxicological Methods (NICEATM)

*¹⁰ College of Natural Sciences Keimyung University

*¹¹ 富士フイルム (株)

Kobayashi N, Tsuchiya Y, Ikarashi Y: Transformation
to a degradation product by hydrolysis of iprodione
Water and Environment Technology Conference 2017
(2017.7.23) .

内野正, 仲川清隆^{*1}, 勝野真美^{*1}, 伊藤隼哉^{*1}, 永塚貴
弘^{*1}, 宮澤陽夫^{*2,3}, 秋山卓美, 五十嵐良明: ホスファ
チジルコリンヒドロペルオキシドの細胞毒性に及ぼす抗
酸化物質の影響

日本過酸化脂質・抗酸化物質学会第25回年会
(2017.8.19)

*¹ 東北大院農・機能分子解析

*² 東北大・未来科学技術共同研究センター

*³ 東北大院農・食の健康科学ユニット

O n o A^{*1}, W a t a n a b e S^{*2}, S u g a w a r a T^{*2},
Wakabayashi K^{*3}, Tahara T^{*3}, Horie N^{*4}, Fujimoto
K^{*4}, Kusakari K^{*5}, Kurokawa Y^{*5}, Sozu T^{*6},
Nakayama T^{*6}, Kusao T^{*6}, Kawakami T, Kojima
K^{*7}, Kojima H, Richmond J^{*8}, Kleinstreuer N^{*9},
Kim B.H.^{*10}, Yamamoto Y^{*11}, Fujita M^{*11}, Kasahara
T^{*11}: Phase-1 of the validation study of amino acid
derivative reactivity assay (ADRA) : a novel *in*
chemico alternative test method of skin sensitization.

The 10th World Congress on Alternatives and Animal
Use in the Life Sciences (2017.8.22)

*¹ Graduate School of Medicine Dentistry and
Pharmacological Sciences, Okayama University

*² Lion Corporation

*³ Mitsui Chemicals, Inc.

*⁴ Sumitomo Chemical Co., Ltd.

*⁵ Nissan Chemical Industries, Ltd.

*⁶ Faculty of Engineering, Tokyo University of
Sciences

*⁷ Food and Drug Safety Center

*⁸ UK home office

*⁹ NTP Interagency Center for the Evaluation of

Alternative Toxicological Methods (NICEATM)

*¹⁰ College of Natural Sciences Keimyung University

*¹¹ Fujifilm Corporation

酒井信夫, 田原麻衣子, 曾我慶介, 安達玲子, 近藤一
成, 五十嵐良明: ヒト急性単球性白血病細胞株 (THP-1)
より分化誘導した樹状細胞様細胞の抗原提示におけるナ
ノ酸化チタン共存の影響について
第24回免疫毒性学会学術年会 (2017.9.4)

Isama K^{*}, Kawakami T, Haishima Y: Kinetic analysis
of protein adsorption on blood compatible polymer
using quartz crystal microbalance.

28th Annual Conference of the European Society for
Biomaterials (2017.9.5)

* Faculty of Pharmacological Sciences, Teikyo Heisei
University

田原麻衣子, 神野透人^{*1}, 香川 (田中) 聡子^{*2}, 酒井信夫,
五十嵐良明: アルデヒド類の市販試薬における異性体の
値付け

環境科学会2017年会 (2017.9.14)

*¹ 名城大学

*² 横浜薬科大学

小林憲弘, 小松原由美^{*}, 江里口知己^{*}, 五十嵐良明:
化学物質運命予測モデルを用いた水道水の検査対象農薬
の選定

環境科学会2017年会 (2017.9.14)

* サイエンスアンドテクノロジー

秋山卓美, 五十嵐良明, 酒井信夫, 安達玲子, 手島玲子:
医薬部外品原料として用いる加水分解コムギタンパク質
の新規規格と試験法の策定

第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエ
ンスフォーラム (2017.9.16)

高木総吉^{*1}, 吉田仁^{*1}, 安達史恵^{*1}, 宮脇崇^{*2}, 小林憲弘:
水道水質検査におけるスクリーニング分析適用に向けた挑
戦

平成29年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部理化学部
会研修会 (2017.11.2)

*¹ 大阪健康安全基盤研究所

*² 福岡県保健環境研究所

Tranquet O^{*1}, Brossard C^{*1}, Pineau F^{*1}, Lupi R^{*1}, Matsunaga K^{*2}, Teshima R, Sakai S, Gaudin JC^{*1}, Larré C^{*1}, Denery S^{*1}: Intensity of deamidation in acid-Hydrolyzed Wheat Protein epitopes a key parameter in their allergenicity
International Symposium on Molecular Allergology 2017, (2017.11.10)

*¹ Institut national de la recherche agronomique

*² Fujita Health University School of Medicine

Kobayashi N, Komatsubara Y*, Eriguchi T*, Ikarashi Y: Development and application of an agricultural chemicals fate prediction model in Japanese water environment
SETAC North America 38th Annual Meeting (2017. 11. 13)

* Science and Technology Co., Ltd.

酒井信夫, 田原麻衣子, 遠山友紀, 五十嵐良明, 奥田晴宏, 千葉真弘^{*1}, 佐々木陽^{*2}, 佐藤由紀^{*3}, 竹熊美貴子^{*4}, 横山結子^{*5}, 高梨嘉光^{*6}, 斎藤育江^{*7}, 上村仁^{*8}, 田中礼子^{*9}, 今井美紗子^{*10}, 高田博司^{*11}, 小林浩^{*12}, 鈴木光彰^{*13}, 青木梨絵^{*14}, 小林博美^{*15}, 中嶋智子^{*16}, 吉田俊明^{*17}, 古市裕子^{*18}, 八木正博^{*19}, 新井清^{*20}, 荒尾真砂^{*21}, 中島亜矢子^{*22}, 田崎盛也^{*23}: 平成28年度 室内空気環境汚染に関する全国実態調査
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

*¹ 北海道立衛生研究所

*² 岩手県環境保健研究センター

*³ 宮城県保健環境センター

*⁴ 埼玉県衛生研究所

*⁵ 千葉県衛生研究所

*⁶ 千葉市環境保健研究所

*⁷ 東京都健康安全研究センター

*⁸ 神奈川県衛生研究所

*⁹ 横浜市衛生研究所

*¹⁰ 新潟県保健環境科学研究所

*¹¹ 富山県衛生研究所

*¹² 山梨県衛生環境研究所

*¹³ 静岡県環境衛生科学研究所

*¹⁴ 愛知県衛生研究所

*¹⁵ 滋賀県衛生科学センター

*¹⁶ 京都府保健環境研究所

*¹⁷ 大阪健康安全基盤研究所

*¹⁸ 大阪市立環境科学研究所センター

*¹⁹ 神戸市環境保健研究所

*²⁰ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*²¹ 高知県衛生研究所

*²² 福岡市保健環境研究所

*²³ 沖縄県衛生環境研究所

田原麻衣子, 遠山友紀, 酒井信夫, 五十嵐良明: カーテン類から放散される揮発性有機化合物に関する研究
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

秋山卓美, 藤巻日出夫, 五十嵐良明: 化粧品中の防腐剤ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニルのGC/MSによる定量法
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: マイクロ波分解/ICP-MSによる化粧品中の微量金属分析法の検討
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

土屋裕子, 小林憲弘, 五十嵐良明: 水中におけるイプロジオン代謝産物の生成挙動とその検査法の検討
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

内野正, 小林憲弘, 五十嵐良明: 水道水中のホルムアルデヒド簡易測定法の妥当性評価
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

小林憲弘, 久保田領志, 内野正, 五十嵐良明: 平成28年度厚生労働省水道水質検査精度管理のための統一試料調査の結果
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

河上強志, 小濱とも子, 五十嵐良明: 人工芝グラウンド用ゴムチップに含まれるゴム添加剤の分析
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

川元達彦*, 井上亘*, 谷畑智也*, 鈴木雅和*, 野村素行*, 小林憲弘: 水中揮発性有機化合物61成分の多成分一斉分析法に関する研究
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

* 兵庫県立健康生活科学研究所

高木総吉*, 安達史恵*, 吉田仁, 小林憲弘: 液体クロ

マトグラフ-質量分析計による水道水中テフリルトリオンの分析法検討と妥当性評価
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

* 大阪健康安全基盤研究所

西以和貴*, 上村仁, 河上強志, 五十嵐良明: 人工芝グラウンド用ゴムチップ中の多環芳香族炭化水素類の分析
第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

* 神奈川県衛生研究所

伊佐間和郎*, 河上強志, 靛島由二: QCM 法による医用高分子材料の血液適合性評価におけるデータ解析手法の検討
第39回日本バイオマテリアル学会大会 (2017.11.22)

* 帝京平成大学薬学部

藤田正晴^{*1}, 山本裕介^{*1}, 渡辺真一^{*2}, 菅原経継^{*2}, 若林晃次^{*3}, 田原宥^{*3}, 堀江宣行^{*4}, 藤本恵一^{*4}, 草苺啓^{*5}, 黒川嘉彦^{*5}, 河上強志, 小島幸一^{*6}, 小島肇, 小野敦^{*7}, 笠原利彦^{*1}: 新規*in chemico*皮膚感作性試験ADRA法に使用するCys誘導体試薬 (NAC) の酸化原因および防止策の検討
第30回日本動物実験代替法学会 (2017.11.24)

^{*1} 富士フィルム (株)

^{*2} ライオン (株)

^{*3} 三井化学 (株)

^{*4} 住友化学 (株)

^{*5} 日産化学工業 (株)

^{*6} (一財) 食品薬品安全センター

^{*7} 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

小野敦^{*1}, 渡辺真一^{*2}, 菅原経継^{*2}, 若林晃次^{*3}, 田原宥^{*3}, 堀江宣行^{*4}, 藤本恵一^{*4}, 草苺啓^{*5}, 黒川嘉彦^{*5}, 寒水孝司^{*6}, 中山拓人^{*6}, 草生武^{*6}, 河上強志, 小島幸一^{*7}, 小島肇, Jon Richmond^{*8}, Nicole Kleinstreuer^{*9}, Bae-Hwa Kim^{*10}, 山本裕介^{*11}, 藤田正晴^{*11}, 笠原利彦^{*11}: 新規*in chemico*皮膚感作性試験ADRA法の多施設バリデーション試験: 第2報
第30回日本動物実験代替法学会 (2017.11.24)

^{*1} 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

^{*2} ライオン (株)

^{*3} 三井化学 (株)

^{*4} 住友化学 (株)

^{*5} 日産化学工業 (株)

^{*6} 東京理科大学工学部

^{*7} (一財) 食品薬品安全センター

^{*8} UK home office

^{*9} NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)

^{*10} College of Natural Sciences Keimyung University

^{*11} 富士フィルム (株)

河上強志, 秋山卓美, 伊佐間和郎*, 小濱とも子, 五十嵐良明: 重リン酸エステル系酸化防止剤の刺激性及び感作性と家庭用PVC製手袋中の実態
第47回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会・第41回皮膚脈管・膠原病研究会 (2017.12.10)

* 帝京平成大学薬学部

Kobayashi N, Komatsubara Y*, Eriguchi T*, Ikarashi Y: Application of a 3-D chemical fate prediction model for risk assessment of agricultural chemicals in Japanese river water
Society for Risk Analysis 2017 Annual Meeting (2017.12.11).

* Science and Technology Co., Ltd.

田原麻衣子, 酒井信夫, 千葉真弘^{*1}, 大泉詩織^{*1}, 斎藤育江^{*2}, 大貫文^{*2}, 香川 (田中) 聡子^{*3}, 神野透人^{*4}, 五十嵐良明, 奥田晴宏: 室内濃度指針値新規策定化合物の標準試験法の開発-加熱脱離捕集剤の検討-
平成29年室内環境学会学術大会 (2017.12.13)

^{*1} 北海道立衛生研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} 横浜薬科大学

^{*4} 名城大学

大貫文^{*1}, 菱木麻佑^{*1}, 千葉真弘^{*2}, 大泉詩織^{*2}, 香川 (田中) 聡子^{*3}, 上村仁^{*4}, 神野透人^{*5}, 田原麻衣子, 酒井信夫, 斎藤育江^{*1}, 小西浩之^{*1}, 守安貴子^{*1}: 溶媒抽出法を用いたTVOC測定法の検討
平成29年室内環境学会学術大会 (2017.12.13)

^{*1} 東京都健康安全研究センター

^{*2} 北海道立衛生研究所

^{*3} 横浜薬科大学

*4 神奈川県衛生研究所

*5 名城大学

千葉真弘^{*1}, 大泉詩織^{*1}, 大貫文^{*2}, 斎藤育江^{*2}, 神野透人^{*3}, 香川(田中)聡子^{*4}, 上村仁^{*5}, 田原麻衣子, 酒井信夫: 室内空気中における未規制揮発性有機化合物分析法の検討

化学系学協会北海道支部2018年冬季研究発表会 (2018.1.17)

*1 北海道立衛生研究所

*2 東京都健康安全研究センター

*3 名城大学

*4 横浜薬科大学

*5 神奈川県衛生研究所

Kobayashi N, Tanaka R^{*}, Ikarashi Y, Hirose A: Developmental toxicity assessment of four different preparations of multi-wall carbon nanotubes in mice after repeated intratracheal instillation

57th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2018.3.14)

* Biosafety Research Center Co., Ltd.

O no A^{*1}, Watanabe S^{*2}, Sugawara T^{*2}, Wakabayashi K^{*3}, Tahara T^{*3}, Horie N^{*4}, Fujimoto K^{*4}, Kusakari K^{*5}, Kurokawa Y^{*5}, Sozu T^{*6}, Nakayama T^{*6}, Kusao T^{*6}, Kawakami T, Kojima K^{*7}, Kojima H, Richmond J^{*8}, Kleinstreuer N^{*9}, Kim B.H.^{*10}, Yamamoto Y^{*11}, Fujita M^{*11}, Kasahara T^{*11}: A multi-centre validation study of amino acid derivative reactivity assay (ADRA) - A novel *in chemico* alternative test method for skin sensitization.

57th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2018.3.14)

*1 Graduate School of Medicine Dentistry and Pharmacological Sciences, Okayama University

*2 Lion Corporation

*3 Mitsui Chemicals, Inc.

*4 Sumitomo Chemical Co., Ltd.

*5 Nissan Chemical Industries, Ltd.

*6 Faculty of Engineering, Tokyo University of Sciences

*7 Food and Drug Safety Center

*8 UK home office

*9 NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)

*10 College of Natural Sciences Keimyung University

*11 Fujifilm Corporation

内野正, 小林憲弘, 五十嵐良明: 水道水中のホルムアルデヒド簡易測定法の定量精度について
第52回日本水環境学会年会 (2018.3.15)

五十嵐良明, 小濱とも子, 宮澤法政^{*1}, 林正人^{*2}, 久世哲也^{*3}, 森茂樹^{*4}, 安田純子^{*5}, 高野勝弘^{*6}, 吉田充哉^{*7}, 小島尚^{*8}, 藤井まき子^{*9}: 香粧品試験法 ジエタノールアミン

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

*1 埼玉県衛生研究所

*2 (株) 資生堂

*3 (株) カネボウ化粧品

*4 ポーラ化成工業 (株)

*5 (株) コーセー

*6 日本化粧品工業連合会

*7 日本食品分析センター

*8 帝京科学大学

*9 日本大学

田原麻衣子, 酒井信夫, 斎藤育江^{*1}, 大貫文^{*1}, 香川(田中)聡子^{*2}, 神野透人^{*3}, 五十嵐良明: フタル酸エステル類の室内濃度指針値の改定案と測定方法の開発
日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

*1 東京都健康安全研究センター

*2 横浜薬科大学

*3 名城大学

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: マイクロ波分解/ICP-MSを用いた化粧品中微量元素分析法の検討
日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

河上強志, 伊佐間和郎^{*1}, 五十嵐良明, 神野透人^{*2}: DPRAによる揮発性及び準揮発性有機化合物の感作性評価 (第二報)

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

*1 帝京平成大学薬学部

*2 名城大学薬学部

藤巻日出夫, 秋山卓美, 五十嵐良明: 化粧品中の防腐剤

ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピニルのGC/MSによる
定量法

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

高木総吉^{*1}, 安達史恵^{*1}, 吉田仁^{*1}, 木下輝昭^{*2}, 小林
憲弘: 液体クロマトグラフー質量分析計を用いた水道水
中140種農薬の分析法検討と妥当性評価

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

^{*1} 大阪健康安全基盤研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

味村真弓^{*1}, 中島晴信, 河上強志, 伊佐間和郎^{*2}: 繊維
製品に含まれるトリス (1-アジリジニル) ホスフィンオ
キシド (略称: APO) の分析法の改定に向けた検討

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

^{*1} 大阪健康安全基盤研究所

^{*2} 帝京平成大学薬学部

酒井信夫, 田原麻衣子, 安達玲子, 手島玲子, 小村純
子^{*1}, 伏見環^{*2}, 阿曾幸男, 宮崎玉樹, 秋山卓美, 合田
幸広, 五十嵐良明: 医薬品等に含まれる食物アレルギー
原因物質に関する規制状況および症例調査

日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

^{*1} 摂南大学

^{*2} 日本ジェネリック製薬協会

Akiyama H: Updates on Japanese Food Allergen
Regulatory Requirements.

The 2nd Food Allergen Management Symposium
(FAMS2017) & the Second Asia Pacific Food Allergen
Management Workshop (2017.5.24)

志田 (齊藤) 静夏, 根本了, 穂山浩: LC-TOF-MSを用
いた小麦, とうもろこし及び落花生中の残留農薬一斉分
析.

日本食品化学学会第23回総会・学術大会 (2017.6.2)

堤智昭, 川嶋文人^{*}, 濱田典明^{*}, 足立利華, 穂山浩:
PCB分析前処理装置を用いた魚中のPCBs分析の検討.
第26回環境化学討論会 (2017.6.8)

^{*} 愛媛大学大学院農学研究科

柿本幸子^{*1}, 吉光真人^{*1}, 阿久津和彦^{*1}, 渡邊敬浩, 服

部努^{*2}, 梶村計志^{*1}: ベニズワイガニ中の総水銀および
メチル水銀分析法の妥当性確認と実態調査.

第26回環境化学討論会 (2017.6.7)

^{*1} 大阪健康安全基盤研究所

^{*2} 国立研究開発法人水産研究・教育機構東北区水産研
究所

志田 (齊藤) 静夏, 根本了, 穂山浩: 穀類・豆類中の酸
性農薬一斉分析法の検討.

第40回農薬残留分析研究会 (2017.8.31)

Tsutsumi T, Kawashima A^{*}, Hamada N^{*}, Adachi
R, Akiyama H: Determination of polychlorinated
biphenyls in fish using a polychlorinated biphenyl
clean-up system followed by gas chromatography
tandem mass spectrometry.

37th International Symposium on Halogenated
Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2017) (2017.8.22)

^{*} Graduate School of Agriculture, Ehime University

Yasutake D^{*}, Hori T^{*}, Sato T^{*}, Watanabe T:
Estimation of Dietary Intake of Dechlorane Flame
Retardants in Japan, FY 2016.

37th International Symposium on Halogenated
Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2017) (2017.8.21)

^{*} Fukuoka Institute of Health and Environmental
Sciences

宮内佑子^{*1}, 川嶋文人^{*2}, 堤智昭, 濱田典明^{*2}, 高橋知
史^{*1}, 足立利華, 穂山浩: 環境サンプル中のPCB分析へ
のラピアナ®カラムの適用例.

第34回環境測定技術事例発表会 (2017.10.20)

^{*1} 三浦工業 (株)

^{*2} 愛媛大学大学院農学研究科

Kikuchi H, Sakai T, Nemoto S, Akiyama H: Total
determination of residual flutolanil and its metabolites
in livestock products and seafood using liquid
chromatography-tandem mass spectrometry.

8th International Symposium on Recent Advances in
food analysis (RAFA 2017) (2017.11.9)

鍋師裕美, 堤智昭, 松田りえ子, 今村正隆, 蜂須賀暁子,

手島玲子, 穂山浩: マーケットバスケット方式による放射性セシウムおよびストロンチウム90の預託実効線量の推定 (平成26~27年度調査のまとめ).

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

志田 (齊藤) 静夏, 林智子, 根本了, 穂山浩: 畜産物中のアピラマイシン分析法の開発.

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.10)

塩野弘二, 志田静夏, 今村正隆, 根本了, 穂山浩: 水素化物発生原子吸光法を用いた農産物におけるヒ素分析法の検討.

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

堤智昭, 足立利華, 植草義徳*, 高附巧, 松田りえ子, 穂山浩: GC-MS/MSによる肉類, 卵類, 乳および乳製品中のPCBs分析.

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

* 慶應義塾大学薬学部

今井浩一*, 吉田栄充*, 石井里枝*, 根本了, 穂山浩: LC-MS/MSによる畜水産物中のエマメクチン安息香酸塩分析法の検討.

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

* 埼玉県衛生研究所

安武大輔*, 佐藤環*, 堀就英*, 渡邊敬浩: 食事を通じた塩素系難燃剤摂取量の全国調査 (2016年).

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

* 福岡県保健環境研究所

穂山浩: 食物アレルギー表示制度の検知法開発と食物アレルギー解析に関する研究.

第12回日本食品免疫学会宿泊セミナー (2017.11.18)

鍋師裕美, 堤智昭, 松田りえ子, 蜂須賀暁子, 穂山浩: 食品中の放射性ストロンチウムの迅速分析法の検討.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

今村正隆, 鍋師裕美, 堤智昭, 前田朋美, 松田りえ子, 穂山浩: 市場流通食品に含まれる放射性セシウム濃度の調査 - 平成28年度調査の結果 -.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

志田 (齊藤) 静夏, 林智子, 根本了, 穂山浩: 残留農薬分析における試料量と分析値のばらつきについて.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

根本了, 志田 (齊藤) 静夏, 新井清*¹, 小林ゆかり*², 中島安基江*³, 中村宗知*⁴, 脇ますみ*⁵, 菊地博之, 坂井隆敏, 穂山浩: LC/MSによる農薬等の一斉試験法 I (農産物) [茶: 溶媒抽出法] の妥当性評価結果について.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

*¹ 広島県東部厚生環境事務所福山保健所

*² 新潟県保健環境科学研究所

*³ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*⁴ (一財) 日本食品分析センター

*⁵ 神奈川県衛生研究所

坂井隆敏, 菊地博之, 根本了, 穂山浩: HILICカラムを用いたLC-MS/MSによるアミノグリコシド系抗生物質の測定条件の検討.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

菊地博之, 坂井隆敏, 根本了, 穂山浩: 欧米等における畜水産食品中の残留抗生物質のバイオアッセイ法に関する調査.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

高附巧, 前田朋美, 堤智昭, 穂山浩: インターネットで通信販売されている水産物中のダイオキシン類濃度調査.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

堤智昭, 高附巧, 植草義徳, 今村正隆, 前田朋美, 穂山浩, 蜂須賀暁子: 東日本大震災が魚介類を介したPCBs摂取量に与えた影響 ~魚介類を使用した一食分試料を用いた摂取量調査~.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 林恭子, 穂山浩: ミネラルウォーター類製品における六価クロム濃度の実態調査.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

Akiyama H: Food safety risk management in Japan.

International Conference of Nutrition and Food Safety (2017.12.4)

Tatebe C, Kubota H, Tada A, Sato K: Development of a specification method to determine unreacted raw

materials, products of side reactions, and subsidiary colors in color additives using high-pressure liquid chromatography.

254th American Chemical Society National Meeting & Exposition (2017.8.20)

建部千絵, 鐘熙寧, 久保田浩樹, 多田敦子, 佐藤恭子: 鉄共沈法を利用した食品添加物中の鉛及びヒ素の同時分析法の検討.

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

久保田浩樹, 滝川香織^{*1}, 関根百合子^{*2}, 小野寺和子^{*2}, 中村和宏^{*3}, 萩野眞由美^{*4}, 渡邊さやか^{*3}, 安永恵^{*5}, 氏家あけみ^{*5}, 中島安基江^{*6}, 小川尚孝^{*7}, 川原るみ子^{*7}, 仲間幸俊^{*8}, 大城聡子^{*8}, 恵飛須則明^{*8}, 寺見祥子, 佐野誠, 多田敦子, 佐藤恭子: 平成28年度マーケットバスケット方式による食品添加物の一日摂取量調査.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

^{*1} 札幌市衛生研究所

^{*2} 仙台市衛生研究所

^{*3} 千葉県衛生研究所

^{*4} 千葉県市原健康福祉センター

^{*5} 香川県環境保健研究センター

^{*6} 広島県立総合技術研究所保健環境センター

^{*7} 長崎市保健環境試験所

^{*8} 沖縄県衛生環境研究所

鈴木一平^{*}, 久保田浩樹, 建部千絵, 多田敦子, 佐藤恭子: アセチルアセトン誘導体化法およびGC-MSを用いた迅速かつ選択的な食肉・食鳥肉中の次亜臭素酸および次亜塩素酸定量法の検討.

日本農芸化学会2018年度大会 (2018.3.16)

^{*} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

大槻崇^{*}, 鈴木一平, 建部千絵, 久保田浩樹, 西崎雄三, 杉本直樹, 多田敦子, 松藤寛^{*}, 佐藤恭子: ¹H-qNMRを用いた食品中のサッカリンナトリウム分析法の確立.

日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.2)

^{*} 日本大学生物資源科学部

北村陽二^{*1,2}, 佐藤恭子, 多田敦子, 小川数馬^{*2}, 小阪孝史^{*1,2}, 中島美由紀^{*1}, 茂野泰貴^{*2}, 高橋茉衣夏^{*3}, 小澤梓^{*3}, 上出菜歩^{*3}, 濱本萌風^{*3}, 吉田楓^{*3}, 斎藤寛^{*4}, 柴和弘^{*1,2}: 食品添加物確認試験の赤外スペクトル測定

におけるATR法の適用に関する検討.

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

^{*1} 金沢大学学際科学実験センター

^{*2} 金沢大学医薬保健学域

^{*3} 金沢大学保健学類

^{*4} 岡山大学薬学部

杉本直樹, 西崎雄三, 佐藤 (増本) 直子, 村島健司^{*1}, 北牧祐子^{*2}, 沼田雅彦^{*2}, 井原俊英^{*2}, 佐藤恭子: カワラヨモギ抽出物の成分規格試験法の検討: 抗菌成分カリウムの定量法.

日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.2)

^{*1} 阪本薬品工業 (株)

^{*2} (国研) 産業技術総合研究所

高橋未来^{*1}, 西崎雄三, 多田敦子, 山崎太一^{*2}, 黒江美穂^{*2}, 沼田雅彦^{*2}, 井原俊英^{*2}, 杉本直樹, 穂山浩, 佐藤恭子, 井之上浩一^{*1}: 相対モル感度係数を利用したベニコウジ黄色素中のキサントモナシン類の定量法の確立.

日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.2)

^{*1} 立命館大学薬学部

^{*2} (国研) 産業技術総合研究所

障子詩織^{*}, 高橋未来^{*}, 多田敦子, 西崎雄三, 杉本直樹, 穂山浩, 佐藤恭子, 井之上浩一^{*}: ベニコウジ色素の成分規格を目指した高速向流クロマトグラフィーによる解析法の検討.

日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.2)

^{*} 立命館大学薬学部

Sugimoto N, Nishizaki Y, Ishizuki K, Suematsu T^{*1}, Miura T^{*2}, Yamazaki T^{*3}, Kuroe M^{*3}, Numata M^{*3}, Ihara T^{*3}, Sato K: Determination of relative molar sensitivity (RMS) by combination of qNMR and chromatography: Application of RMS for quantification of lycopene in tomato colorant.

131st AOAC Annual Meeting (2017.9.27)

^{*1} JEOL Ltd.

^{*2} Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

^{*3} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Nishizaki Y, Sugimoto N, Sato K: Development of a HPLC/PDA method for quantitative analysis of food components without the need for analytical standards. 254th ACS National Meeting (2017.8.20)

西崎雄三, 佐藤 (増本) 直子, 山崎太一*, 黒江美穂*, 沼田雅彦*, 井原俊英*, 杉本直樹, 佐藤恭子: 相対モル感度を利用した天然添加物ローズマリー抽出物中のカルノソールおよびカルノシン酸の定量分析. 日本食品衛生学会第113回学術講演会 (2017.11.10)

* (国研) 産業技術総合研究所

佐藤 (増本) 直子, 西崎雄三, 斎藤直樹*, 山崎太一*, 沼田雅彦*, 井原俊英*, 杉本直樹, 佐藤恭子: qNMRおよびHPLCによる機能性関与成分ルテインの定量. 日本食品化学学会第23回総会・学術大会 (2017.6.2)

* (国研) 産業技術総合研究所

石附京子, 西崎雄三, 多田敦子, 箕川剛*¹, 中島光一*¹, 大槻崇*², 穂山浩, 杉本直樹, 佐藤恭子: 既存添加物クチナシ青色素の色素生成メカニズムの解明: 青色素の推定構造. 日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.2)

*¹ 三栄源エフ・エフ・アイ (株)

*² 日本大学

箕川剛*, 中島光一*, 武川泰哲*, 西崎雄三, 杉本直樹: オービトラップLC/MSのAIF測定による既存添加物スピルリナ青色素中の総ミクロシスチン定量法の検討. 日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.2)

* 三栄源エフ・エフ・アイ (株)

Kuroe M*, Yamazaki T*, Saito N*, Numata M*, Ihara T*, Nishizaki Y, Sugimoto N: Determination of a non-ionic surfactant without its own calibration standard by qNMR/chromatography. Asian Conference on Oleo Science 2017 (2017.9.12)

* National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

森美保菜*, 寺倉理央奈*, 間瀬貴巳*, 藤原裕未*, 永津明人*, 西崎雄三, 杉本直樹, 佐藤恭子: 定量NMR

(¹H-qNMR) を応用した生薬コウカ中のcarthaminの定量.

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

* 金城学院大学

Takahashi M*, Nishizaki Y, Sugimoto N, Sato K, Inoue K*: Development of quantitative analysis of main components in natural products by liquid chromatography with molar absorption coefficient ratio and high-speed countercurrent chromatography. Pittcon (2018.2.28)

* Ritsumeikan University

高橋未来*, 西崎雄三, 杉本直樹, 佐藤恭子, 井之上浩一*: HSCCC/qNMR-HPLCによる相対モル感度係数を利用した天然色素中キサントモナシンの定量法の開発. 第28回クロマトグラフィー科学会議 (2017.11.16)

* 立命館大学

高橋未来*, 西崎雄三, 杉本直樹, 佐藤恭子, 井之上浩一*: シングルリファレンス定量分析: 相対モル感度に基づく新たなHPLC定量法の開発とゴマリグナンへの応用.

日本薬学会第138年会 (2018.3.27)

* 立命館大学

六鹿元雄, 河村葉子, 有菌幸司*¹, 大野浩之*², 尾崎麻子*³, 金子令子*⁴, 中西徹*⁵, 羽石奈穂子*⁶, 松井秀俊*⁷, 渡辺一成*⁸: 生活用品試験法 器具・容器包装および玩具試験法 プラスチック製品からの金属類の溶出試験法.

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

*¹ 熊本県立大学

*² 名古屋市衛生研究所

*³ (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*⁴ 前東京健康安全研究センター

*⁵ (一財) 日本食品分析センター

*⁶ 東京健康安全研究センター

*⁷ 東洋製罐 (株)

*⁸ (一財) 化学研究戦略機構

阿部裕, 小林憲弘, 山口未来, 六鹿元雄, 岸映里*, 尾

崎麻子*, 佐藤恭子:PETボトル入りミネラルウォーター中のホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドの分析法の簡易化および実態調査.

日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.1)

* (地独) 大阪健康安全基盤研究所

Abe Y, Mutsuga M, Sato K: Performance evaluation for the analytical methods of metals in food contact materials.

254th American Chemical Society National Meeting & Exposition (2017.8.21)

山口未来, 阿部裕, 六鹿元雄, 佐藤恭子:おもちゃにおけるフタル酸エステル類の溶出挙動に関する研究.

日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.1)

山口未来, 阿部裕, 六鹿元雄, 佐藤恭子:フタル酸エステル類の溶出挙動に関する研究.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

高橋怜子*, 阿部裕, 山口未来, 伊藤裕才*, 六鹿元雄, 佐藤恭子:ポリ塩化ビニル製玩具から溶出する可塑剤とリスク評価.

日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.1)

* 共立女子大学

阿部智之*¹, 村上亮*², 六鹿元雄, 阿部裕, 天野保希*², 石原絹代*², 大坂郁恵*², 大野浩之*², 大野雄一郎*², 尾崎麻子*², 後藤智美*², 小林尚*², 外岡大幸*², 柴田博*², 高居久義*², 竹中佑*², 中西徹*², 花澤耕太郎*², 羽石菜穂子*², 早川雅人*², 松山重倫*², 宮脇麻衣*², 谷戸雅和*¹, 山口未来, 渡辺一成*², 佐藤恭子:おもちゃにおけるフタル酸エステル試験の試験室間共同試験.

日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.1)

*¹ (公社) 日本食品衛生協会

*² その他の試験機関, 衛生研究所等

尾崎麻子*, 岸映里*, 大嶋智子*, 角谷直哉*, 阿部裕, 六鹿元雄, 山口之彦*, 山野哲夫*:ペットボトルから溶出する化学物質に関する検討 (1) 揮発性物質の探索およびPT-GC-MS法による微量分析.

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

* (地独) 大阪健康安全基盤研究所

岸映里*, 尾崎麻子*, 大嶋智子*, 阿部裕, 六鹿元雄, 山口之彦*, 山野哲夫*:ペットボトルから溶出する化学物質に関する検討 (2) 金属類の溶出について.

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

* (地独) 大阪健康安全基盤研究所

朝倉宏, 山本詩織, 中山達哉, 森田幸雄*¹, 中馬猛久*²:冷凍条件下における *Campylobacter jejuni* の遺伝子発現挙動.

第91回日本細菌学会学術総会 (2018.3.27)

*¹ 東京家政大学

*² 鹿児島大学

中村寛海*, 朝倉宏, 山本香織*, 梅田薫*, 小笠原準*:飲食店の調理環境におけるカンピロバクター汚染状況.

第91回日本細菌学会学術総会 (2018.3.27)

* 大阪健康安全基盤研究所

山本詩織, 朝倉宏, 石井良和*¹, 五十君静信*²:国内の市販鶏肉から分離されたバンコマイシン耐性 *Enterococcus gallinarum* のフルオロキノロン耐性について.

第91回日本細菌学会総会 (2018.3.28)

*¹ 東邦大学

*² 東京農業大学

朝倉宏, 坂田淳子*¹, 田口眞澄*¹, 中村寛海*¹, 中山達哉, 佐々木貴正, 山本詩織, 村上覚史*²:ヒト及び動物由来 *Campylobacter coli* 株の遺伝特性並びに薬剤耐性.

第10回日本カンピロバクター研究会総会 (2017.12.1)

*¹ 大阪健康安全基盤研究所

*² 東京農業大学

中村寛海*, 朝倉宏, 山本香織*, 梅田薫*, 小笠原準*:飲食店のふきとり材料からのカンピロバクター検出状況.

第10回日本カンピロバクター研究会総会 (2017.12.1)

* 大阪健康安全基盤研究所

菅野巧*¹, 高崎一人*², 小林直樹*¹, 春口和輝*¹, 伊藤未来*¹, 朝倉宏, 布藤聡*², 小西良子*¹:鹿肉中の志賀

毒素産生性大腸菌及びサルコシステイスのLAMPクマト法を用いた検出法の開発.

第38回日本食品微生物学会学術総会 (2017.10.5)

*1 麻布大学

*2 ファスマック

豊島裕樹, 渡邊真弘, 山本詩織, 朝倉宏: 過酢酸製剤及び亜塩素酸ナトリウムによる, 中抜きと鳥でのカンピロバクター・ジェジュニ汚染低減効果に関する検討.

第44回日本防菌防黴学会年次大会 (2017.9.27)

山本詩織, 朝倉宏: 国内市販鶏肉における*Arcobacter butzleri*の汚染実態と*Campylobacter jejuni*へのフルオロキノロン耐性伝播について.

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

Sasaki Y, Okada Y, Asakura H: Prevalence of foodborne bacteria and Enterobacteriaceae in bovine liver and bile collected at abattoirs.

12th International Symposium on Toxins, Pathogens and Foods: Challenges and Opportunities for Public Health (2017.5.17)

佐々木貴正, 朝倉宏: カラスにおけるカンピロバクター保有率と薬剤耐性状況.

第19回関東鶏病臨床研究会 (2017.6.23)

佐々木貴正, 岡田由美子, 朝倉宏: 鶏肝臓内部のカンピロバクター汚染と高圧処理による殺菌効果.

2017年関東・東北鶏病臨床合同研究会 (2017.11.19)

中山達哉, 陣内理生^{*1}, 河原隆二^{*2}, 久米田裕子^{*3}, 住村佳範^{*4}, 山本容正^{*4}: ベトナム, タイビン省における抗菌剤の販売実態調査及び鶏肉中における薬剤耐性菌の拡がり.

第38回日本食品微生物学会学術総会 (2017.10.5-6)

*1 神奈川県衛生研究所

*2 大阪安全健康基盤研究所

*3 大阪府立大学

*4 大阪大学

山口貴弘^{*1}, 河原隆二^{*1}, 照屋志帆乃^{*2}, 原田和生^{*2}, 元岡大祐^{*1}, 中村昇太^{*2}, 中山達哉, 山本容正^{*2}, 平田収正^{*2}: ベトナムの豚肉から分離した*mcr-3*を有するコロスチン耐性大腸菌の解析.

第91回日本細菌学会総会 (2018.3.27-29)

*1 大阪安全健康基盤研究所

*2 大阪大学

藤田和弘^{*1}, 福沢栄太^{*1}, 佐藤信彦^{*2}, 佐野勇氣^{*2}, 高橋洋武^{*2}, 梶田弘子^{*3}, 松田りえ子^{*4}, 森曜子^{*4}, 大城直雅, 五十君静信^{*5}, 鎌田洋一^{*6}: LC-MS/MSによる米飯中のセレウス菌嘔吐毒(セレウリド)分析法の検討.

日本食品化学学会第23回学術大会 (2017.6.1-2)

*1 (一財) 日本食品分析センター

*2 (一財) 日本食品検査

*3 岩手県環境保健研究センター

*4 (公社) 日本食品衛生協会

*5 (一財) 東京農業大学

*6 (一財) 岩手大学獣医学部

Oshiro N, Nagasawa H^{*1}, Nishimura M^{*2}, Kuniyoshi K, Tanigawa T^{*3}, Sugita-Konishi Y^{*1}, Tachihara K^{*4}, Asakura H, Yasumoto T^{*5}: LC-MS Analysis of ciguatoxins from *Variola louti* collected off the Japanese Waters.

The 10th Indo-Pacific Fish Conference (2017.10.02-06)

*1 Department of Food and Life Science, Azabu University

*2 Graduate School of Science, University of the Ryukyus

*3 Bonins a Pirates

*4 Faculty of Science, University of the Ryukyus

*5 Tama Laboratory, Japan Food Research Laboratories

Oshiro N, Tomikawa T^{*1}, Kuniyoshi K, Ishikawa A^{*2}, Toyofuku H^{*3}, Kojima T^{*1}, Asakura H, Yasumoto T^{*4}: LC-MS Analysis of Ciguatoxins in Fish Specimens Collected off the Tropical Western Pacific.

6th International Symposium "Marine and Freshwater Toxins Analysis" (2017.10.22-25)

*1 Teikyo University of Science

*2 Graduate School of Bioresource, Mie University

*3 Joint Faculty of Veterinary Medicine, Yamaguchi University

*4 Tama Laboratory, Japan Food Research Laboratories

Kuniyoshi K, Oshiro N, Yasumoto T: Preparation of mixed Ciguatoxin Standards to Facilitate Identification and Quantification of Ciguatoxins in Fish and Gambierdiscus from the Pacific.

6th International Symposium "Marine and Freshwater Toxins Analysis" (2017.10.22-25)

* Tama Laboratory, Japan Food Research Laboratories

大城直雅, 杉田典子^{*1}, 山田拓磨^{*1}, 山元繁秀^{*1}, 國吉杏子, 中島安基江^{*2}, 安西洋一^{*3}, 松浦啓一^{*4}, 朝倉宏: コモンフグ筋肉から検出されたテトロドトキシンの由来 日本食品衛生学会第113回学術講演会 (2017.11.09-10)

^{*1} 明治薬科大学

^{*2} 広島県立総合技術研究所保健環境センター

^{*3} 広島市健康福祉局保健部食品保健課

^{*4} 国立科学博物館

大久保博英^{*1}, 伊藤茉美^{*2}, 國吉杏子, 小島尚^{*1}, 立原一憲^{*3}, 朝倉宏, 安元健^{*4}, 大城直雅: LC-MS/MSによるドクウツボのシガトキシン類分析

日本食品衛生学会第113回学術講演会 (2017.11.09-10)

^{*1} 帝京科学大学

^{*2} 琉球大学大学院理工学研究科

^{*3} 琉球大学理学部

^{*4} (一財) 日本食品分析センター

永江美加^{*}, 五十嵐友二^{*}, 國吉杏子, 大城直雅, 安元健^{*}: LC-MS/MSによるシガトキシン分析法の検討

日本食品衛生学会第113回学術講演会 (2017.11.09-10)

^{*} (一財) 日本食品分析センター

日比慶久^{*}, 大城直雅, 河野裕美^{*}, 齋藤俊郎^{*}: 西表島産バラフエダイ *Lutjanus bohar* のシガテラ毒量測定と煮調理による毒の移動および消化管内容物の同定について 日本食品衛生学会第113回学術講演会 (2017.11.09-10)

^{*} 東海大学海洋学部

國吉杏子, 大城直雅, 朝倉宏, 安元健^{*}: 魚肉標準物質(シガテラ毒)調製の検討

日本食品衛生学会第113回学術講演会 (2017.11.09-10)

^{*} (一財) 日本食品分析センター

大城直雅, 富川拓海^{*1}, 國吉杏子, 木村圭介^{*2}, 小島尚^{*1}, 朝倉宏, 安元健^{*3}: 卸売市場に搬入された魚類のシガトキシン類分析

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.21-22)

^{*1} 帝京科学大学大学院

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} (一財) 日本食品分析センター

長谷川晶子^{*}, 早川大輔^{*}, 柘植康^{*}, 大城直雅, 松本昌門^{*}, 皆川洋子^{*}: 愛知県産コモンフグの毒性分析調査

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.21-22)

^{*} 愛知県衛生研究所

中谷実^{*1}, 山本明美^{*1}, 工藤志保^{*1}, 増田幸保^{*1}, 木村淳子^{*1}, 大城直雅, 鈴木達也^{*2}, 高坂典子^{*2}: 麻痺性貝毒試験における代替標準品に係る比較試験

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.21-22)

^{*1} 青森県環境保健センター

^{*2} (一財) 食品薬品安全センター 秦野研究所

岡田由美子, 鈴木穂高^{*1}, 百瀬愛佳, 吉田麻利江, 荻原博和^{*2}: クロノバクター属菌の病原性評価

第160回日本獣医学会 (2017.9.14)

^{*1} 茨城大学

^{*2} 日本大学

鈴木穂高^{*}, 岡田由美子: セボフルラン麻酔下でのフグ毒のマウス・バイオアッセイ

第160回日本獣医学会 (2017.9.14)

^{*} 茨城大学

岡田由美子, 鈴木穂高^{*}, 百瀬愛佳: 高圧処理による *Listeria monocytogenes* の損傷と耐性機構

第91回日本細菌学会 (2018.3.27-29)

^{*} 茨城大学

Uema M, Nagata F, Noda M: Norovirus large diffuse outbreak in 2017 in Japan. UJNR Toxic Microbioorganisms Panel, 12th international symposium (2017.5.16)

小林孝行*, 吉富秀亮*, 中村麻子*, 芦塚由紀*, 梶原淳睦*, 野田衛: 福岡県内の食中毒事例から検出されたノロウイルスGIPc-GI5の遺伝子解析.

第38回日本食品微生物学会学術総会 (2017.10.5)

* 福岡県保健環境研究所

今村彩貴^{*1}, 金指大海^{*1}, 五島朋子^{*1}, 須藤篤史^{*2}, 植木洋^{*3}, 菅原直子^{*3}, 伊藤博^{*4}, 鄒碧珍^{*5}, 上間匡, 野田衛, 秋元京子*: 高圧処理によるノロウイルス人為汚染カキの汚染低減効果.

第38回日本食品微生物学会学術総会 (2017.10.5)

^{*1} 農林水産省

^{*2} 宮城県

^{*3} 宮城県保健環境センター

^{*4} 宮城県水産技術総合センター

^{*5} (一財) 東京顕微鏡院

高木弘隆*, 永田文宏, 上間匡, 野田衛: 食品媒介性及び介在性ウイルスに関する不活性化評価手法の策定に向けた検討 (1) - ヒトノロウイルス代替ウイルス選定に関する検討.

第38回日本食品微生物学会学術総会 (2017.10.5)

* 国立感染症研究所

斎藤博之^{*1}, 秋野和華子^{*1}, 佐藤寛子^{*1}, 清水優子^{*2}, 早川智^{*2}, 牛島廣治^{*2}, 野田衛: パンソルビン・トラップ法の捕捉抗体供給源としてのガンマグロブリンの再評価.

第38回日本食品微生物学会学術総会 (2017.10.5)

^{*1} 秋田県健康環境センター

^{*2} 日本大学医学部

永田文宏, 上間匡, 濱島洋介*, 寺杣文男*, 野田衛: パンソルビントラップ法による食品からのノロウイルスの検出.

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

* 和歌山県環境衛生研究センター

斎藤博之^{*1}, 秋野和華子^{*1}, 佐藤寛子^{*1}, 清水優子^{*2}, 早川智^{*2}, 牛島廣治^{*2}, 野田衛: ノロウイルスGII.17に対するパンソルビントラップ・トラップ法の有効性に関する検討.

日本食品衛生学会第113回学術講演会 (2017.11.09-10)

^{*1} 秋田県健康環境センター

^{*2} 日本大学医学部

今村彩貴^{*1}, 金指大海^{*1}, 五島朋子^{*1}, 須藤篤史^{*2}, 植木洋^{*3}, 菅原直子^{*3}, 伊藤博^{*4}, 鄒碧珍^{*5}, 上間匡, 野田衛, 秋元京子^{*1}: 高圧処理による養殖カキ中のノロウイルス汚染低減効果.

日本食品衛生学会第113回学術講演会 (2017.11.09-10)

^{*1} 農林水産省

^{*2} 宮城県

^{*3} 宮城県保健環境センター

^{*4} 宮城県水産技術総合センター

^{*5} (一財) 東京顕微鏡院

上間匡, 永田文宏, 野田衛: 糞便汚染指標としてのPepper mild mottle virusの評価.

日本食品衛生学会第113回学術講演会 (2017.11.09-10)

Kikuchi Y: Rapid microbiological methods: Regulatory perspectives: Japanese Pharmacopoeia (JP) perspective.

International Microbiology Symposium (2017.10.11)

菊池裕: 宇宙居住環境における微生物の全体像理解と地上応用～人類の長期宇宙居住の安全・安心を目指して～微生物迅速法の薬学分野への展開.

日本薬学会第138回年会 (2018.3.27)

豊田淑江, 石井明子, 菊池裕, 北川博子^{*1}, 鈴木浩子^{*1}, 田村悦臣^{*1}, 水口裕之^{*2}, 山口照英: 血管内皮前駆細胞の*in vitro*管腔形成におけるoccludinの役割.

第90回日本生化学会大会 (2017.12.7)

^{*1} 慶応大学

^{*2} 大阪大学

豊田淑江, 石井明子, 菊池裕, 北川博子, 鈴木浩子^{*1}, 田村悦臣^{*1}, 水口裕之^{*2}, 山口照英: 血管内皮前駆細胞 (late EPC) の*in vitro*管腔形成におけるoccludinの役割. 第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.21)

^{*1} 慶応大学

^{*2} 大阪大学

湯之前雄太^{*1}, 島田ひかり^{*1}, 渡邊健^{*1,2}, 清水則夫^{*1}, 関矢一郎^{*1}, 菊池裕: 再生医療の微生物安全性確保: マイコプラズマ否定試験に用いる参照品作製法の確立. 第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.23)

^{*1} 東京医科歯科大学

^{*2} 日水製薬

工藤由起子, 田中恵美^{*}, 都丸亜希子, 寺嶋淳: 冷凍メンチカツによる腸管出血性大腸菌O157食中毒発生とその要因である加熱調理方法での菌数減少の検証. 第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

^{*} 静岡県東部健康福祉センター

大阪美紗^{*1}, 大塚佳代子^{*1}, 門脇奈津子^{*1}, 榎田希^{*1}, 小西典子^{*2}, 尾畑浩魅^{*2}, 甲斐明美^{*3}, 寺嶋淳, 工藤由起子: 食品からの腸管毒素原性大腸菌検出におけるリアルタイムPCR法の検討. 第38回日本食品微生物学会学術総会 (2017.10.6)

^{*1} 埼玉県衛生研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} (公社) 日本食品衛生協会

宮田晃一^{*}, 吉成知也, 堤智昭, 西村秀郷^{*}, 後藤慶一^{*}, 大西貴弘, 寺嶋淳, 工藤由起子: 魚からの簡易ヒスタミン抽出試料のHPLC測定法への応用. 第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

^{*} 東海大学海洋学部

Yamazaki A^{*1}, Izumiyama S^{*2}, Yagita K^{*2}, Kishida N^{*3}, Kubosaki A, Hara-Kudo Y, Kamata Y^{*4}, Terajima J: Detection of *Cryptosporidium* and *Giardia* by real-time PCR in Sika deer (*Cervus nippon centralis*) in Japan. UJNR有毒微生物専門部会第51回大会日米合同部会 (2017.5.16)

^{*1} Iwate University

^{*2} National Institute of Infectious Diseases

^{*3} National Institute of Public Health

^{*4} Koshien University

Watanabe M: Comparative study including fumonisin production on the phylogenetic tree of kuro-koji molds and their relatives isolated from Japanese fermented

foods.

UJNR有毒微生物専門部会第51回大会日米合同部会 (2017.5.15-19)

Kobayashi N^{*}, Kubosaki A, Shiratori N^{*}, Watanabe M, Terajima J, Konishi-Sugita Y^{*}: Classification and sterigmatocystin-production of *Aspergillus* section *Versicolores* from Japanese foods and environments.

UJNR有毒微生物専門部会第51回大会日米合同部会 (2017.5.15-19)

^{*} 麻布大学

釣木澤尚実^{*1}, 押方智也子^{*1}, 石田雅嗣^{*2}, 小林誠一^{*2}, 窪崎敦隆, 鎌田洋一^{*3}, 栗山進一^{*4}, 矢内勝^{*2}, 渡辺麻衣子: 石巻市における応急仮設住宅住民を対象とした集団検診におけるダニアレルゲン感作の推移. 第57回日本呼吸器学会学術講演会 (2017.4.21-23)

^{*1} 国立病院機構埼玉病院呼吸器内科

^{*2} 石巻赤十字病院呼吸器内科

^{*3} 岩手大学

^{*4} 東北メディカル・メガバンク機構

押方智也子^{*1}, 渡辺麻衣子, 石田雅嗣^{*2}, 小林誠一^{*2}, 窪崎敦隆, 鎌田洋一^{*3}, 栗山進一^{*4}, 矢内勝^{*2}, 釣木澤尚実^{*1}: 石巻市における応急仮設住宅住民を対象とした集団検診におけるダニアレルゲン感作の推移. 第57回日本呼吸器学会学術講演会 (2017.4.21-23)

^{*1} NHO埼玉病院呼吸器内科

^{*2} 石巻赤十字病院呼吸器内科

^{*3} 岩手大学

^{*4} 東北大学災害科学国際研究所

押方智也子^{*1}, 渡辺麻衣子, 石田雅嗣^{*2}, 小林誠一^{*2}, 鎌田洋一^{*3}, 山崎朗子^{*4}, 栗山進一^{*5}, 矢内勝^{*2}, 釣木澤尚実^{*1}: 東日本大震災後の住環境の変化によるアレルギー疾患の有症率・有病率調査とダニアレルゲン・真菌の関与.

第48回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 (2017.6.30)

^{*1} NHO埼玉病院内科

^{*2} 石巻赤十字病院呼吸器内科

^{*3} 甲子園大学

^{*4} 岩手大学

*5 東北大学災害科学国際研究所

釣木澤尚実^{*1}, 押方智也子^{*1}, 山田敦子^{*2}, 松原博子^{*3}, 栗山進一^{*3}, 呉繁夫^{*4}, 鎌田洋一^{*5}, 矢内勝^{*6}, 渡辺麻衣子: 石巻市小学校2年生のアレルギー疾患の期間有症率と震災後の環境および寝具ダニアレルゲン調査.

第48回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 (2017.6.30)

*1 国立病院機構埼玉病院内科

*2 石巻市教育委員会

*3 東北大学災害科学国際研究所

*4 東北大学大学院医学系研究科

*5 甲子園大学

*6 石巻赤十字病院呼吸器内科

小林直樹^{*1}, 窪崎敦隆, 渡辺麻衣子, 小沼ルミ^{*2}, 上原さとみ^{*3}, 高橋由美^{*3}, 矢内美幸^{*4}, 寺嶋淳, 高橋治男, 高鳥浩介^{*5}, 小西良子^{*1}: *Aspergillus* section *Versicolores*におけるステリグマトシスチン産生菌種の分子生物学的検出方法の開発.

日本マイコトキシン学会第80回学術講演会 (2017.7.7)

*1 麻布大学

*2 東京都立産業技術研究センター

*3 東京都健康安全研究センター

*4 一般財団法人日本食品分析センター

*5 NPO法人カビ相談センター

窪崎敦隆, 渡辺麻衣子, 野地歩^{*1}, 吉成知也, 久保文, 南千紘, 小林直樹^{*1}, 小西良子^{*1}, 石毛太郎^{*2}, 佐々木剛^{*2}, 寺嶋淳: 培養検査およびアンプリコンシーケンス解析で検出された室内微生物叢の比較.

環境微生物学系学会合同大会2017 (2017.8.28-9.1)

*1 麻布大学

*2 東京農業大学

窪崎敦隆, 小林直樹^{*1}, 高橋治男, 吉成知也, 上原さとみ^{*2}, 高橋由美^{*2}, 矢内美幸^{*3}, 高鳥浩介^{*4}, 寺嶋淳, 小西良子^{*1}, 渡辺麻衣子: 高度識別型DNA合成酵素を用いた玄米汚染真菌の検出.

日本防菌防黴学会第44回年次大会 (2017.9.26-27)

*1 麻布大学

*2 東京都健康安全研究センター

*3 一般財団法人日本食品分析センター

*4 NPO法人カビ相談センター

高橋玲^{*1}, 平谷寛樹^{*1,2}, 山崎朗子^{*1}, 福富友馬^{*3}, 長井和哉^{*1}, 小林直樹^{*4}, 渡辺麻衣子, 鎌田洋一^{*1,5}: 白癬菌 *Trichophyton rubrum* エノラーゼのアレルゲンとしての同定と免疫学的性状解析.

日本防菌防黴学会第44回年次大会 (2017.9.26-27)

*1 岩手大学

*2 全国農業協同組合連合会

*3 国立病院機構相模原病院

*4 麻布大学

*5 甲子園大学

土田康之^{*1}, 渡辺麻衣子, 高木拓也^{*1}, 小沼ルミ^{*2}, 寺嶋淳, 木村悟隆^{*1}: 水害被災後の家屋の真菌叢の推移及び家屋の環境による真菌叢の相違.

日本防菌防黴学会第44回年次大会 (2017.9.26-27)

*1 長岡技術科学大学

*2 東京都立産業技術研究センター

久保文, 窪崎敦隆, 押方智也子^{*1}, 齋藤明美^{*2}, 石田雅嗣^{*3}, 小林誠一^{*3}, 鎌田洋一^{*5}, 山崎朗子^{*5}, 矢内勝^{*3}, 寺嶋淳, 栗山進一^{*5}, 釣木澤尚実^{*1}, 渡辺麻衣子: 応急仮設住宅居住者における住宅汚染真菌特異的IgE濃度の測定.

日本防菌防黴学会第44回年次大会 (2017.9.26-27)

*1 国立病院機構埼玉病院

*2 国立病院機構相模原病院

*3 石巻赤十字病院

*4 岩手大学

*5 東北大学

高橋玲^{*1}, 平谷寛樹^{*1}, 山崎朗子^{*1}, 福富友馬^{*2}, 長井和哉^{*1}, 小林直樹^{*3}, 渡辺麻衣子, 鎌田洋一^{*1,4}: 喘息と関連する白癬菌 *Trichophyton rubrum* アレルゲンのバイオフィォマティクス利用による同定とIgEエピトープの解析.

第106回日本獣医学会学術集会 (2017.9.13-15)

*1 岩手大学

*2 国立病院機構相模原病院

*3 麻布大学

*4 甲子園大学

青木渉*, 渡辺麻衣子, 渡邊雅樹*, 小林直樹*, 小西良子*, 寺嶋淳, 近藤一成: ウラベニホテイシメジとその近縁菌群における系統分類.

第38回日本食品微生物学会学術総会 (2017.10.5-6)

* 麻布大学

押方智也子*¹, 渡辺麻衣子, 山田敦子*², 松原博子*³, 矢内勝*⁴, 鎌田洋一*⁵, 栗山進一*³, 呉繁夫*⁶, 釣木澤尚実*¹: 石巻市小学校2年生のアレルギー疾患有症率と寝具ダニ・真菌アレルゲン調査.

第54回日本小児アレルギー学会学術大会 (2017.11.18-19)

*¹ 国立病院機構埼玉病院内科

*² 石巻市教育委員会

*³ 東北大学災害科学国際研究所

*⁴ 石巻日赤病院呼吸器内科

*⁵ 甲子園大学

*⁶ 東北大学大学院医学系研究学小児学科

青木渉*¹, 窪崎敦隆, 野地歩*¹, 吉成知也, 橋本一浩*², 小沼ルミ*³, 久保文, 南千紘, 小林直樹*¹, 小西良子*¹, 石毛太郎*⁴, 寺嶋淳, 佐々木剛*⁵, 渡辺麻衣子: 培養法およびアンプリコンシーケンス解析による室内真菌叢の比較.

平成29年室内環境学会学術大会 (2017.12.13-14)

*¹ 麻布大学

*² (株) エフシージー総合研究所

*³ 東京都立産業技術研究センター

*⁴ 東京農業大学生物資源ゲノム解析センター

*⁵ 東京農業大学農学部

青木渉*¹, 渡辺麻衣子, 渡邊雅樹*¹, 小林直樹*¹, 小西良子*¹, 寺嶋淳*², 近藤一成: ウラベニホテイシメジとその近縁菌群における系統分類.

日本マイコトキシン学会第81回学術講演会 (2018.1.11)

*¹ 麻布大学

*² 岩手大学

新井沙倉, 吉成知也, 寺嶋淳, 大西貴弘: *Kudoa hexapunctata*および*K. neothunni*検出用multiplex PCRの開発と市販流通生マグロ肉への応用.

第38回日本食品微生物学会学術総会 (2017.10.6)

吉成知也, 竹田名菜水*, 小西良子*, 寺嶋淳: 4,15-ジ

アセトキシシルベノールのモディファイド化合物の汚染実態.

日本マイコトキシン学会第80回学術講演会 (2017.7.7)

* 麻布大学

古川智宏*, 吉成知也, 作田庄平*: MnSODによる細胞内スーパーオキシドレベルの調節とトリコセン生産の関係.

日本マイコトキシン学会第80回学術講演会 (2017.7.7)

* 東京大学

吉成知也: フザリウムトキシンの分析法の開発及び汚染実態調査に関する研究.

第113回日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

吉成知也: ポリオキシン類のアフラトキシン生産阻害活性.

日本マイコトキシン学会第81回学術講演会 (2018.1.11)

金炫呈*¹, 新井沙倉, 村瀬一典*², 渡辺孝康*¹, 黒木香澄*¹, 丸山史人*³, 遠矢真理*⁴, 鈴木詠律子*¹, 小方奈知子*¹, 中川一路*³, 大澤朗*⁵, 関崎勉*¹: 豚レンサ球菌 (*Streptococcus suis*) 感染ルート解明のための養豚場内細菌叢.

日本細菌学会第91回総会 (2018.3.27)

*¹ 東京大学

*² 宮崎大学

*³ 京都大学

*⁴ 国立国際医療研究センター

*⁵ 神戸大学

Kim H*¹, Arai S, Watanabe T*¹, Murase K*², Maruyama F*³, Tohya M*⁴, Suzuki E*¹, Ogata N*¹, Yamada R*¹, Dozaki S*¹, Vo TH*⁵, Nguyen TPB*⁵, Nguyen NH*⁵, Nakagawa I*³, Sekizaki T*¹: Comparison of *Streptococcus suis* in pig farms and the swine oral microbiota between Japan and Vietnam.

20th Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (2017.10.16)

*¹ The University of Tokyo

*² University of Miyazaki

*³ Kyoto University

*⁴ National Center for Global Health and Medicine

*⁵ Nong Lam University

新井沙倉, 吉成知也, 寺嶋淳, 大西貴弘: *Kudoa hexapunctata* および *K. neothunni* 検出用 multiplex PCR の開発と市販流通生マグロ肉への応用.

日本食品微生物学会第38回学術集会 (2017.10.6)

Kim H^{*1}, Arai S, Watanabe T^{*1}, Tohya M^{*2}, Suzuki E^{*1}, Ogata N^{*1}, Yamada R^{*1}, Dozaki S^{*1}, Sekizaki T^{*1}: Comprehensive analysis for profiling the swine oral and environmental microbiota by pyrosequencing of 16S rRNA gene.

15th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology (2017.7.17)

*¹ The University of Tokyo

*² National Center for Global Health and Medicine

小方奈知*, Yaqi Pan*, 渡辺孝康*, 新井沙倉, Hyunjung Kim*, 関崎勉*: プロイラー養鶏場におけるカンピロバクターの汚染状況と細菌叢組成調査.

日本獣医学会第160回学術集会 (2017.9.13)

* 東京大学

金炫呈^{*1}, 新井沙倉, 渡辺孝康^{*1}, 遠矢真理^{*2}, 鈴木詠律子^{*1}, 小方奈知子^{*1}, 山田良子^{*1}, 堂崎真一^{*1}, Tan Hung Vo^{*3}, Thi Phuong Binh Nguyen^{*3}, Ngoc Hai Nguyen^{*3}, 関崎勉^{*1}: 日本・ベトナムのブタ口腔内細菌叢解析と養豚場内 *Streptococcus suis* の分布調査.

日本獣医学会第160回学術集会 (2017.9.13)

*¹ 東京大学

*² 国立国際医療研究センター

*³ Nong Lam University

Hyunjung Kim^{*1}, 新井沙倉, 渡辺孝康^{*1}, 遠矢真理^{*2}, 鈴木詠律子^{*1}, 小方奈知子^{*1}, 山田良子^{*1}, 堂崎真一^{*1}, Tan Hung Vo^{*3}, Thi Phuong Binh^{*3}, Ngoc Hai Nguyen^{*3}, 大澤朗^{*4}, 関崎勉^{*1}: 日本, ベトナム養豚場内における豚レンサ球菌の分布とブタ口腔内細菌叢の比較.

レンサ球菌研究会49回集会 (2017.6.17)

*¹ 東京大学

*² 国立国際医療研究センター

*³ Nong Lam University

*⁴ 神戸大学

三澤隆史, 大岡伸通, 大庭誠^{*1}, 田中正一^{*1}, 内藤幹彦, 栗原正明^{*2}, 出水庸介: 親水性分子の細胞導入を志向した細胞膜高透過性ペプチドの開発.

第15回次世代を担う有機化学シンポジウム (2017.5.26)

*¹ 長崎大学医歯薬学総合研究科

*² 国際医療福祉大学薬学部

三澤隆史, 出水庸介, 栗原正明*: 二次構造制御に基づくVDR-コアクチベーター相互作用阻害剤の開発.

第69回ビタミン学会 (2017.6.10)

* 国際医療福祉大学薬学部

沖津航陽, 服部隆行, 三澤隆史, 栗原正明*, 内藤幹彦, 出水庸介: Hisタグ融合タンパク質分解誘導分子の設計と合成.

ケミカルバイオロジー第12回年会 (2017.6.8)

* 国際医療福祉大学薬学部

山下博子*, 三澤隆史, 栗原正明, 出水庸介: Development of helical cell penetrating peptides using non-proteinogenic amino acids.

Lindau Nobel Laureate Meeting. (2017.6.8)

* 東京大学分子細胞生物学研究所

三澤隆史, 山下博子^{*1}, 出水庸介, 服部隆行, 原矢佑樹, 加藤巧馬^{*2}, 大庭誠^{*2}, 加藤くみ子, 田中正一^{*2}, 合田幸広, 内藤幹彦, 栗原正明^{*3}: 二次構造制御に基づく高膜透過性ペプチドの開発.

第32回DDS学会 (2017.6.30)

*¹ 東京大学分子細胞生物学研究所

*² 長崎大学医歯薬学総合研究科

*³ 国際医療福祉大学薬学部

古場百合恵^{*1}, 池田光生^{*1}, 上田篤志^{*1}, 大庭誠^{*1}, 出水庸介, 栗原正明^{*2}, 田中正一^{*1}: キラルな三環状ジ置換アミノ酸とそのペプチドの合成.

第54回化学関連支部合同九州大会 (2017.7.1)

*¹ 長崎大学医歯薬学総合研究科

*² 国際医療福祉大学薬学部

出水庸介, 田中理恵, 袴田高志, 栗原正明*, 花尻 (木倉) 瑠理: コンピュータシミュレーションによる違法薬物の活性予測に関する研究.

日本法中毒学会第36回年会 (2017.7.6)

* 国際医療福祉大学薬学部

栗原正明*, 三澤隆史, 出水庸介: ジフェニルメタンを基本骨格とするリガンドの創製.

第3回Neo Vitamin D workshop (2017.8.)

* 国際医療福祉大学薬学部

小林寛幸*, 三澤隆史, 松野研司*, 出水庸介: カチオン性プロリン誘導体を含む細胞膜透過性ペプチドの開発.

第49回若手ペプチド夏の勉強会 (2017.8.6)

* 工学院大学

小林寛幸^{*1}, 三澤隆史, 大庭誠^{*2}, 田中正一^{*2}, 内藤幹彦, 松野研司^{*1}, 出水庸介: カチオン性プロリン誘導体を含む細胞膜透過性ペプチドの開発.

第47回複素環化学討論会 (2017.10.28)

^{*1} 工学院大学

^{*2} 長崎大学医歯薬学総合研究科

小林寛幸^{*1}, 三澤隆史, 大庭誠^{*2}, 田中正一^{*2}, 内藤幹彦, 松野研司^{*1}, 出水庸介: カチオン性プロリン誘導体を含む細胞膜透過性ペプチドの開発.

第34回メディシナルケミストリーシンポジウム (2017.10.28)

^{*1} 工学院大学

^{*2} 長崎大学医歯薬学総合研究科

大庭誠^{*1}, 古川かほり^{*1}, 遠山琴美^{*1}, George Ouma Opiyo^{*1}, 出水庸介, 栗原正明^{*2}, 土井光暢^{*3}, 田中正一^{*1}: 低pHに反応して二次構造を変化させるペプチドフォルダマーの開発.

第34回メディシナルケミストリーシンポジウム (2017.10.28)

^{*1} 長崎大学医歯薬学総合研究科

^{*2} 国際医療福祉大学薬学部

^{*3} 大阪薬科大学薬学部

木村康明^{*1}, 丸山豪斗^{*2}, 笈川涼太^{*1}, 早川真由^{*1}, 辻巖一郎, 阿部奈保子^{*1}, 松田彰^{*2}, 周東智^{*2}, 伊藤憲浩^{*3}, 阿部洋^{*1}: 低pHに反応して二次構造を変化させるペプチドフォルダマーの開発.

第34回メディシナルケミストリーシンポジウム (2017.10.28)

^{*1} 名古屋大学理学部

^{*2} 北海道大学薬学部

^{*3} 理化学研究所

杉山亨^{*1}, 小原美咲^{*1}, 桑田啓子^{*2}, 今村保忠^{*3}, 出水庸介, 栗原正明^{*4}, 橋高敦史^{*1}: 正電荷を帯びたグアニン誘導体をもつPNAの合成.

第34回メディシナルケミストリーシンポジウム (2017.10.28)

^{*1} 帝京大学薬学部

^{*2} 名古屋大学トランスフォーメティブ生命分子研究所

^{*3} 工学院大学工学部

^{*4} 国際医療福祉大学薬学部

出水庸介, 三澤隆史, 栗原正明*: 二次構造制御に基づくペプチド創薬研究

第43回反応と合成の進歩シンポジウム (2017.11.6)

* 国際医療福祉大学薬学部

古場百合恵^{*1}, 池田光生^{*1}, 上田篤志^{*1}, 大庭誠^{*1}, 出水庸介, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*1}: Synthesis of chiral three-membered ring α , α -disubstituted α -amino acid and conformational analysis of its peptides.

第54回ペプチド討論会 (2017.11.20)

^{*1} 長崎大学医歯薬学総合研究科

^{*2} 大阪薬科大学薬学部

小林寛幸^{*1}, 三澤隆史, 大庭誠^{*2}, 田中正一^{*2}, 内藤幹彦, 松野研司^{*1}, 出水庸介: Development of cationic cell-penetrating peptides focused on their secondary structures.

第54回ペプチド討論会 (2017.11.20)

^{*1} 工学院大学

^{*2} 長崎大学医歯薬学総合研究科

三澤隆史, 出水庸介: Development of post

functionalizable oligopeptides as helical templates.

第54回ペプチド討論会 (2017.11.20)

杉山亨^{*1}, 小原美咲^{*1}, 桑田啓子^{*2}, 今村保忠^{*3}, 出水庸介, 栗原正明^{*4}, 橘高敦史^{*1}: Peptide nucleic acid possessing PreQ1 as a cationic analogue of guanine.

第54回ペプチド討論会 (2017.11.20)

^{*1} 帝京大学薬学部

^{*2} 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所

^{*3} 工学院大学工学部

^{*4} 国際福祉医療大学薬学部

池田光生^{*1}, 古場合恵^{*1}, 上田篤志^{*1}, 大庭誠^{*1}, 出水庸介, 栗原正明^{*2}, 田中正一^{*1}: 側鎖に不正中心を有する三環状ジ置換アミノ酸とそのペプチドの合成

第34回日本薬学会九州支部大会 (2017.11.25)

^{*1} 長崎大学医歯薬学総合研究科

^{*2} 国際医療福祉大学薬学部

古場合恵^{*1}, 池田光生^{*1}, 上田篤志^{*1}, 大庭誠^{*1}, 出水庸介, 土井光暢^{*2}, 田中正一^{*1}: キラルな三環状ジ置換アミノ酸と含有ペプチドのコンフォメーション解析.

第138回日本薬学会年会 (2017.3.27)

^{*1} 長崎大学医歯薬学総合研究科

^{*2} 大阪薬科大学薬学部

江藤諒^{*1}, 大庭誠^{*1}, 上田篤志^{*1}, 土井光暢^{*2}, 出水庸介, 栗原正明^{*3}, 宇久翼^{*1}, 田中正一^{*1}: 側鎖にキラルな汗タールを有する4員環状ジ置換アミノ酸よりなるペプチドの二次構造解析.

第138回日本薬学会年会 (2017.3.27)

^{*1} 長崎大学医歯薬学総合研究科

^{*2} 大阪薬科大学薬学部

^{*3} 国際医療福祉大学薬学部

辻巖一郎, 小林寛幸*, 三澤隆史, 木下恵愛, 松野研司*, 出水庸介: 種々の側鎖官能基を有する環状a, a-ジ置換アミノ酸の合成と含有ペプチドの機能評価.

第138回日本薬学会年会 (2017.3.27)

* 工学院大学

三澤隆史, 諫田泰成, 出水庸介: 多様な官能基修飾を志

向したヘリカルテンプレートペプチドの開発.

第138回日本薬学会年会 (2017.3.27)

杉山亨^{*1}, 小原美咲^{*1}, 桑田啓子^{*2}, 今村保忠^{*3}, 出水庸介, 栗原正明^{*4}, 橘高敦史^{*1}: グアニンPNAモノマーの新規カチオン性アナログ.

第138回日本薬学会年会 (2017.3.27)

^{*1} 帝京大学薬学部

^{*2} 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所

^{*3} 工学院大学工学部

^{*4} 国際福祉医療大学薬学部

曾我慶介, 近藤一成, 蜂須賀暁子: 食品中の放射性核種ポロニウム分析法検討.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

Soga K, Nishimaki-Mogami T, Kondo K, Hachisuka A: Practical improvement of tritium analysis in foods using a liquid scintillation counting after azeotropic distillation method.

Health Physics Society 62nd Annual meeting, (2017.7.10)

中村公亮, 石垣拓実, 権藤崇裕^{*1}, 菅野洋平^{*2}, 田中秀典^{*1}, 橋口正嗣^{*1}, 明石良^{*1}, 近藤一成: ダイズ品種間における発芽遺伝子の発現プロファイルの違い-第1報-

第113回 日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

^{*1} 宮崎大学

^{*2} 北海道立衛生研究所

真野潤一^{*1}, 野間聡^{*2}, 菊池洋介^{*2}, 福留真一^{*2}, 佐藤恵美^{*3}, 瀧屋俊幸^{*3}, 田中智樹^{*3}, 布藤聡^{*4}, 曾我慶介, 中村公亮, 近藤一成, 高島令王奈^{*1}, 橋田和美^{*1}: デジタルPCRによる組換えトウモロコシ定量スクリーニング法のコーンスターチへの適用.

第113回 日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.9)

^{*1} (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

^{*2} 日清製粉グループ本社

^{*3} 日本製粉

^{*4} ファスマック

菅野陽平*, 青塚圭二*, 坂田こずえ, 中村公亮, 鈴木

智宏*, 近藤一成: LAMP法を用いた有毒キノコの迅速判別法の構築 - 国内産クサウラベニタケ判別法の開発について -

2017年度 生命科学系学会合同年次大会 (2017.12.7)

* 北海道立衛生研究所

近藤一成, 加藤怜子, 中村公亮, 坂田こずえ: Apoptosis inducing factor (AIF) 核内作用解明のためのミトコンドリア局在性 AIF 変異体細胞の構築
2017年度生命科学系学会合同年次大会 (2017.12.6)

菅野陽平*, 坂田こずえ, 野口秋雄, 中村公亮, 青塚圭二*, 佐藤正幸*, 鈴木智宏*, 近藤一成: LAMP法を用いた有毒キノコ迅速判別法の構築.
第54回 全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

* 北海道立衛生研究所

藤井宇希, 中西希代子*¹, 中村公亮, 大槻崇*², 曾我慶介, 岸根雅宏*³, 高畠令王奈*³, 橋田和美*³, 川上浩*⁴, 穂山浩, 池田恵*¹, 近藤一成: コメ加工食品中のカルボキシメチルセルロースナトリウムがDNA抽出精製効率, 並びに, 遺伝子組換え食品検査へ与える影響について
第54回 全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.21)

*¹ 千葉県衛生研究所

*² 日本大学

*³ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*⁴ 共立女子大学

真野潤一*¹, 野間聡*², 菊池洋介*², 福留真一*², 川上裕之*³, 栗本洋一*³, 布藤聡*⁴, 中村公亮, 近藤一成, 高畠令王奈*¹, 橋田和美*¹: デジタルPCRを利用した遺伝子組換えトウモロコシ定量分析法の開発とその性能評価

AOAC INTERNATIONAL JAPAN SECTION 第20回記念年次大会 (2017.7.20)

*¹ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*² 日清製粉グループ本社

*³ 日本製粉

*⁴ ファスマック

中村公亮, 石垣拓実, 坂田こずえ, 加藤怜子, 高崎一

人*, 布藤聡*, 近藤一成: 食品中のゲノムDNAの1塩基変異を検知する方法の開発と性能比較
日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.1)

* ファスマック

石垣拓実, 中村公亮, 近藤一成: 遺伝子組換えサケ (AquAdvantage salmon) を対象とした系統特異的検知法の開発
日本食品化学学会 第23回総会・学術大会 (2017.6.1)

為広紀正, 安達玲子, 中村政志*^{1,2}, 竹尾直子*³, 山口正雄*⁴, 中村亮介, 永井晶代*¹, 矢上晶子*¹, 松永佳世子*¹, 近藤一成: EXiLE法によるコチニールアレルギー患者IgEの抗原性解析
第66回日本アレルギー学会学術大会 (2017.6.16)

*¹ 藤田保健衛生大学

*² ホーユー

*³ 大分大学

*⁴ 帝京大学

為広紀正, 安達玲子, 木村美恵, 酒井信夫, 崔紅艶, 最上 (西巻) 知子, 近藤一成: ナノ酸化チタンの結晶構造の違いが抗原の経皮感作性に与える影響
第43回日本毒性学会学術年会 (2017.7.10)

Adachi R, Tamehiro N, Sakai S, Kimura Y, Cui H, Nishimaki-Mogami T, Kondo K: Enhancement of transdermal protein sensitization by titanium dioxide nanomaterials.

57th SOT Annual Meeting & ToxExpo (2018.3.15)

坂田こずえ, 野口秋雄, 加藤怜子, 篠崎淳一*¹, 紺野勝弘*², 近藤一成: 有毒植物のリアルタイムPCRを用いた検知法について.

第113回 日本食品衛生学会学術講演会 (2017.11.10)

*¹ 昭和薬科大学

*² 富山大学

坂田こずえ, 野口秋雄, 加藤怜子, 篠崎淳一*¹, 紺野勝弘*², 近藤一成: リアルタイムPCR法による有毒植物の検出法開発.

第54回 全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

*¹ 昭和薬科大学

*2 富山大学

青木良子, 前田初代, 鈴木菜穂, 丸野有利子: 「NIHS医薬品安全性情報」として収集した15年間のトピックスから

～安全性問題の発生から決着までを振り返る～.

日本薬学会 第138年会 (2018.3.27)

窪田邦宏, 天沼宏, 桜井芳明*1, 小松真由美*1, 玉井清子*2, 坂上武文*2, 滝将太*2, 霜島正浩*3, 山下知成*4, 熊谷優子*5, 春日文子*6: 全国を対象として新たに実施した下痢症に関する電話住民調査と, その結果を利用したカンピロバクター, サルモネラ, 腸炎ビブリオに起因する食中毒被害実態の推定 (2006~2015年).

第38回日本食品微生物学会学術総会 (2017.10.06)

*1 宮城県医師会健康センター

*2 (株) ミロクメディカルラボラトリー

*3 (株) ビー・エム・エル

*4 LSIメディエンス (株)

*5 国立感染症研究所

*6 国立環境研究所

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏, 今川正紀*1, 中地佐知江*1, 溝口嘉範*2, 熊谷優子*3: 全国における食品への異物混入被害実態の把握.

第113回食品衛生学会学術講演会 (2017.11.09)

日本食品衛生学会学術集会

*1 さいたま市保健福祉局保健部,

*2 岡山市保健所

*3 国立感染症研究所

登田美桜: ヒスタミン食中毒に関する国内外の動向.

日本食品衛生学会平成29年度総会シンポジウム (2017.6.9)

登田美桜, 畝山智香子: ヒスタミン食中毒の国内外における状況と規制.

日本薬学会第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

登田美桜: 海外におけるいわゆる「健康食品」の状況について.

日本薬学会第138年会シンポジウム (2018.3.28)

Saito Y: Updates on Microsampling and Biomarkers.

11th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2017.4.5)

秋山晴代*1, 鈴木麻希*1, 中村亮介, 田中裕*2, 甲斐茂美*1, 栗原和幸*2, 宮澤真紀*1: EXiLE法を用いた経口免疫療法実施時における減感作状態の評価法の検討 (第2報).

第66回日本アレルギー学会学術大会 (2017.6.16)

*1 神奈川県衛生研究所

*2 神奈川県立こども医療センター

齊藤公亮, 斎藤嘉朗: テトラサイクリンによる脂肪肝のメカニズム解析及び血漿中バイオマーカー探索.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.11)

齊藤公亮, 斎藤嘉朗: バルプロ酸による脂肪肝のメカニズム解析及び血漿中バイオマーカー探索.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.12)

中村亮介, 荒川憲昭, 前川京子*, 斎藤嘉朗: 血漿プロテオームへのバッフィーコートコンタミネーションの影響.

日本プロテオーム学会2017年大会 (JHUP0第15回大会) (2017.7.27)

* 同志社女子大学

Nakamura R: Pharmacogenomics based personalized medicine: implementation & obstacles — Pharmacogenomics-based research for preventing severe adverse drug reactions —.

1st CICM International Conference (2017.8.28)

Imatoh T, Sai K, Hori K*, Segawa K, Kimura M*, Kawakami J*, Saito Y: The combination of selective serotonin reuptake inhibitors and statins increases the risk of hyperglycemia in Japanese patients: a case cross-over study.

33rd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (2017.8.29)

* Hamamatsu University School of Medicine

Watanabe C*1, Okiyama Y*1, Takaya D*1, Nagase S*1, Kamisaka K*1, Watanabe H*2, Fukuzawa K*3, Honma T*1: Construction of IFIE-database with semi-

automated FMO calculation protocol.

The 12th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC) (2017.8.31)

^{*1} RIKEN Center for Life Science Technologies

^{*2} Kobe University Education Center on Computational Science and Engineering

^{*3} Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

中村亮介, 荒川憲昭, 前川京子*, 斎藤嘉朗: 血漿の試料調製条件が免疫系タンパク質の測定値に及ぼす影響について.

第24回日本免疫毒性学会学術年会 (2017.9.4)

* 同志社女子大学

岡本 (内田) 好海, 中村亮介, 松永佳世子^{*1}, 相原道子^{*2}, 斎藤嘉朗: 日本人の重症眼障害併発性風邪薬誘発性ステイブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症に関連する遺伝子多型の解析

第24回日本免疫毒性学会学術年会 (2017.9.4)

^{*1} 藤田保健衛生大学

^{*2} 横浜市立大学

Saito Y, Ishii-Watabe A: Regulatory Perspectives—Differences between Regional Guidances

AAPS Workshop: Towards Global Harmonization of Bioanalytical Method Validation (2017.9.13)

今任拓也, 佐井君江, 深澤ちさと*, 日野村靖*, 瀬川勝智, 斎藤嘉朗: JADERを用いた感染症と重篤副作用との関連に関する薬剤疫学研究: 薬効別解析.

第3回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

* JAPIC

Sakaguchi K*, Okiyama Y, Tanaka S*: In silico modeling of PAX8-PPAR γ fusion protein with unknown three-dimensional structure in follicular thyroid adenoma and carcinoma.

Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2017 (2017.10.3-5)

* Kobe University Graduate School of System Informatics

Watanabe C^{*1}, Takaya D^{*1}, Nagase S^{*1}, Kamisaka K^{*1}, Okiyama Y^{*1}, Fukuzawa K^{*2}, Honma T^{*1}: Construction of FMO IFIE-database.

Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2017 (2017.10.3-5)

^{*1} RIKEN Center for Life Science Technologies

^{*2} Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

Yagi Y^{*1}, Kimura T^{*2}, Watanabe C^{*3}, Okiyama Y, Tanaka S^{*4}, Honma T^{*3}, Fukuzawa K^{*5}: The role of water molecules in protein-ligand binding: fragment molecular orbital calculations on the complexes of renin with its inhibitors.

Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2017 (2017.10.3-5)

^{*1} Okayama University of Science Department of Electrical and Electronic Engineering

^{*2} Konan Chemical Industry Co., Ltd.

^{*3} RIKEN Center for Life Science Technologies

^{*4} Kobe University Graduate School of System Informatics

^{*5} Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

斎藤嘉朗, 齊藤公亮, 荒川憲昭, 中村亮介: 副作用回避へのバイオマーカー情報の応用と課題
第55回日本癌治療学会学術集会 (2017.10.20)

今任拓也, 佐井君江, 堀雄史^{*1}, 柄山正人^{*2}, 古橋一樹^{*2}, 木村通男^{*2}, 川上純一^{*1}, 斎藤嘉朗: 医療情報データベースを用いたデノスマブによる低カルシウム血症の検出方法の検討およびそのリスク要因に関する薬剤疫学研究.

第23回日本薬剤疫学会学術総会 (2017.11.19)

^{*1} 浜松医科大 薬剤部

^{*2} 浜松医科大 医学部

齊藤公亮, 斎藤嘉朗: 血清リポドミクスにおける人種差.
日本薬物動態学会第32回年会 (2017.11.29)

斎藤嘉朗, 平塚真弘^{*1}, 頭金正博^{*2}: 革新的医薬品等実用化促進事業について.

日本薬物動態学会第32回年会 (2017.12.1)

^{*1} 東北大学

^{*2} 名古屋市立大学

佐井君江: 国際共同治験データを用いた医薬品の有効性に関するアジア諸地域の民族差解析.

第38回日本臨床薬理学会学術総会 (2017.12.7)

斎藤嘉朗, 岡本 (内田) 好海, 中村亮介: バイオ医薬品における免疫原性の臨床影響総論

第38回日本臨床薬理学会学術総会 (2017.12.7)

齊藤公亮, 斎藤嘉朗: 尿中脂質レベルの性差・年齢差・人種差.

第38回日本臨床薬理学会学術総会 (2017.12.9)

斎藤嘉朗, 齊藤公亮, 荒川憲昭: オミックス解析による副作用バイオマーカー開発の進展

第38回日本臨床薬理学会学術総会 (2017.12.9)

Nakamura R, Okamoto-Uchida Y, Kodama S, Ueta M*, Kinoshita S*, Saito Y: Analyses of physicochemical interaction of a drug with its risk HLA type.

3rd International Symposium of Stevens-Johnson syndrome (2018.2.4)

* Kyoto Prefectural University of Medicine

Okamoto-Uchida Y, Nakamura R, Matsunaga K^{*1}, Aihara M^{*2}, Saito Y: Risk Factors for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Severe Ocular Involvements

3rd International Symposium of Stevens-Johnson syndrome (2018.2.4)

^{*1} Fujita Health University

^{*2} Yokohama City University

斎藤嘉朗: ICH S3A マイクロサンプリングに関するQ&Aについて

第9回JBF (バイオアナリスフォーラム) シンポジウム (2018.2.6)

Komeiji Y^{*1}, Okiyama Y, Mochizuki Y^{*2,3}, Fukuzawa

K^{*3,4}: The interaction between a single-stranded DNA and binding protein viewed by the fragment molecular orbital (FMO) method.

The 65th Japan Society of Applied Physics (JSAP) Spring Meeting, 2018 (2018.3.18)

^{*1} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

^{*2} Rikkyo University Faculty of Science

^{*3} The University of Tokyo Institute of Industrial Science

^{*4} Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

秋山晴代^{*1}, 西村光平^{*2}, 中村亮介, 堀雅之^{*3}, 甲斐茂美^{*4}, 松藤寛^{*2}, 根来孝治^{*1}, 宮澤真紀^{*4}, 松原康策^{*3}: 経口免疫寛容誘導時における減感作状態のEXiLE法を用いた評価.

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 日本大学

^{*3} 西神戸医療センター

^{*4} 神奈川県衛生研究所

中村亮介, 鹿庭なほ子, 斎藤嘉朗, JSAR Research Group: JSAR Research Groupによる重症薬疹ゲノムバイオマーカー研究を振り返る.

日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

斎藤嘉朗: 健康食品に関する現状と医薬品との相互作用, 有害事象事例

日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

平林容子, 壺井功^{*1}, 楠洋一郎^{*2}, 相澤信^{*1}: 2 Gyの単回全身照射後に未分化造血前駆細胞分画に局限して遷延する造血障害と加齢影響: 細胞動態の解析.

第106回日本病理学会総会 (2017.4.28)

^{*1} 日本大学医学部

^{*2} 放射線影響研究所

Kitajima S, Aisaki K, Kanno J*: Progress of Percellome Toxicogenomics Project, and the use of Garuda Platform as a tool for Open Toxicology.

OpenTox Asia Conference 2017 (2016.5.17)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Yasuhiko Y, Hirabayashi Y, Ono R: Tbx6 regulates gene expression via binding sites in Long Terminal Repeats (LTR) of endogenous retrovirus during mouse embryogenesis.

18th International Congress of Developmental Biology (2017.6.20)

Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki K, Hirabayashi Y, Kitajima S, Kanno J*: Double strand break repair by capture of unintentional sequences and a novel mechanism of genome evolution.

4th JSEV Annual Meeting (2017.7.11)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

北嶋聡：シックハウス症候群レベルの極低濃度ばく露の際の海馬におけるPercellome法による吸入トキシコゲノミクスと遅発性の情動認知行動影響解析。

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.12)

平林容子：シンポジウム5「レギュラトリーサイエンス」バイオ医薬品との比較における核酸医薬品の非臨床安全性評価の課題

日本核酸医薬学会 第3回年会 (2017.7.14)

平林容子, 壺井功^{*1}, 倉田和直^{*2}, 楠陽一郎^{*3}. 単回全身照射後の回復性増生における加齢影響：BUUV法による造血前駆細胞特異的なin vivo細胞動態解析。

第76回日本癌学会学術総会 (2017.9.28)

^{*1} 日本大学医学部

^{*2} 東京都健康長寿医療センター研究所

^{*3} 放射線影響研究所

Kanno J*, Kitajima S, Aisaki K: Interferon signaling chemicals identified by Percellome Toxicogenomics Project.

EUROTOX 2017 (2017.9.13)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Kanno J*, Kitajima S, Aisaki K: Percellome

Toxicogenomics for the mechanistic prediction of chemical toxicity.

the 8th National Congress of Toxicology (VIII COST) (2017.10.16)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Hirabayashi Y: Japanese Initiative to Develop a White Paper for Oligonucleotide Therapeutics, Luncheon presentation: Japanese perspective on the preclinical safety assessment of oligonucleotide therapeutics

DIA Oligonucleotide-based Therapeutics Conference (2017.10.26)

Takahashi Y, Yasuhiko Y, Ikeno E, Kanno J and Hirabayashi Y: Abnormality in scapula formation in *open brain 1*, a mouse mutant with defects in Shh signaling pathway.

(Shhシグナル伝達経路に欠損をもつ変異体マウス*open brain 1*における肩甲骨の形成異常)

第40回日本分子生物学会年会 (2017.12.6)

Ono R, Tano K, Yasuda S, Yasuhiko Y, Aisaki K, Kitajima S, Kanno J*, Sato Y and Hirabayashi Y: An emerging new possible risk of genome editing for human gene therapy.

Keystone Symposia Conference (2018.1.30)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki K, Kitajima S, Kanno J* and Hirabayashi Y: Double Strand Break Repair by Capture of Unintentional Sequences, an Emerging New Possible Risk for the Leading Edge Technology.

57th Annual Meeting of Society of Toxicology (2018.3.12)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Taquahashi Y, Morita K, Tsuji M, Hirabayashi Y, Hirose A, Aiso S*, Kanno J*: A short-term whole-body inhalation study of potassium titanate whisker in mice with an improved dispersion and inhalation system

57th Annual Meeting of the Society of Toxicology

(2018.3.12)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Kanno J*, Kitajima S, Aisaki K: Interferon signaling chemical, pentachlorophenol, identified by Percellome Toxicogenomics Project.

57th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2018.3.13)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Kitajima S, Tanemura K^{*1}, Kanno J^{*2}: Neurobehavioral toxicity at adult period induced by neonicotinoid pesticides exposure at juvenile period of male mice.

57th Annual Meeting of the Society of Toxicology (SOT 2018) (2018.3.14)

^{*1} Tohoku University

^{*2} Japan Organization of Occupational Health and Safety

平林容子, 小野竜一: シンポジウム22 再生医療分野における品質・安全性評価法の最前線, ゲノム編集技術の安全性評価

第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.22)

諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を活用した薬理試験法の開発と国際標準化

AMEDシンポジウム2017 (2017.5.30)

黒川洵子^{*1}, 芦原貴司^{*2}, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた抗不整脈薬の評価

国際心血管薬物療法学会日本部会第三回J-ISCP学術集会 (2017.6.18)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 滋賀医大

諫田泰成: ヒトiPS細胞の実用化に向けた取り組み

第136回日本薬理学会関東部会シンポジウム (2017.7.8)

児玉昌美^{*1}, 木村麗子^{*1}, 酒徳航平^{*2}, 岩崎菜々美^{*2}, 古谷和春^{*3}, 永森收志^{*3}, 芦原貴司^{*4}, 古川哲史^{*1}, 関野祐子^{*5}, 諫田泰成, 黒川洵子^{*2}: ヒトiPS細胞由来心

筋の活動電位形成に関連する遺伝子の定量的発現解析
第136回日本薬理学会関東部会 (2017.7.8)

^{*1} 東京医科歯科大学

^{*2} 静岡県立大学

^{*3} 大阪大学

^{*4} 滋賀県立大学

^{*5} 東京大学

諫田泰成: ヒトiPS細胞のミトコンドリア機能に基づく発達神経毒性評価系の構築

第44回日本毒性学会シンポジウム (2017.7.11)

笛田由紀子^{*1}, 石田尾徹^{*1}, 吉田祥子^{*2}, 保利一^{*1}, 諫田泰成, 上野晋^{*1}: 産業化学物質 1-ブロモプロパンの遅発性発達神経毒性評価

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.12)

^{*1} 産業医大

^{*2} 豊橋技術科学大学

岩本早起^{*1}, 富田達郎^{*1}, 中嶋さりい^{*1}, 笛田由紀子^{*2}, 上野晋^{*2}, 関野祐子^{*3}, R Maev^{*1}, 穂積直裕^{*1}, 吉田祥子^{*1}: 成熟した自閉症モデルラットにおける小脳構造の成熟依存的变化

第40回日本神経科学大会 (2017.7.21)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} 産業医大

^{*3} 東京大学

西川ちひろ^{*1}, 高橋信人^{*1}, 馬淵光^{*1}, 最上(重本)由香里, 佐藤薫, 関野祐子^{*2}, 穂積直裕^{*1}, 吉田祥子^{*1}: 培養ニューロスフィア細胞の神経分化および伝達物質放出の可視化

第40回日本神経科学大会 (2017.7.21)

^{*1} 豊橋技術科学大学産業医大

^{*2} 東京大学

笛田由紀子^{*1}, 石田尾徹^{*1}, 吉田祥子^{*2}, 関野祐子^{*3}, 諫田泰成, 保利一^{*1}, 上野晋^{*1}: 化学物質の胎生期曝露がもたらす発達神経毒性の評価 - 授乳期ラット海馬スライスを用いた神経細胞の応答特性の検討

第6回日本DOHaD学会学術集会 (2017.8.26)

^{*1} 産業医大

*2 豊橋技術科学大学

*3 東京大学

諫田 泰成 : Development of developmental neurotoxicity testing using human iPS cells

第60回日本神経化学学会大会 (2017.9.7)

Miyamoto K^{*1}, Mikami T^{*1}, Fueta Y^{*2}, Ueno S^{*2}, Sekino Y^{*3}, Kanda Y, Hozumi N^{*1}, Yoshida S^{*1}: Alteration of GABA release in developing cerebellar cortex of VPA-administrated autistic model rat

第60回日本神経化学学会大会 (2017.9.8)

*1 豊橋技術科学大学

*2 産業医大

*3 東京大学

Mikami T^{*1}, Fueta Y^{*2}, Ueno S^{*2}, Sekino Y^{*3}, Kanda Y, Hozumi N^{*1}, Yoshida S^{*1}: Alteration of neurotransmitter release in cerebellar cortex of Valproate-administrated Autistic model rat

第60回日本神経化学学会大会 (2017.9.8)

*1 豊橋技術科学大学

*2 産業医大

*3 東京大学

Sato S^{*1}, Fueta Y^{*2}, Ueno S^{*2}, Sekino Y^{*3}, Kanda Y, Yoshida S^{*1}: Alteration of neural circuit with autism-inducing drug administration in developing rat cerebellum

第60回日本神経化学学会大会 (2017.9.8)

*1 豊橋技術科学大学

*2 産業医大

*3 東京大学

Ikai K^{*1}, Nakajima S^{*1}, Tomida T^{*1}, Ueno S^{*2}, Sekino Y^{*3}, Kanda Y, Yoshida S^{*1}: Recovery effects from chemical-induced autistic degeneration with bumetanide or oxytocin in developing rat cerebellum

第60回日本神経化学学会大会 (2017.9.8)

*1 豊橋技術科学大学

*2 産業医大

*3 東京大学

諫田 泰成 : Drug-Induced Proarrhythmia Risk Assessment Using Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes

第10回アジア太平洋不整脈学会学術集会 (APHRS2017)

第64回日本不整脈心電学会学術大会 (JHRS2017) 合同学術集会 (2017.9.16)

Yoshida Y^{*1}, Fueta Y^{*2}, Ueno S^{*2}, Hozumi N^{*1}, Sekino Y^{*3}, Kanda Y: Structural and functional alteration of developing rat cerebellum by administration of autism-inducing drugs

10th DOHaD world congress (2017.10.16)

*1 豊橋技術科学大学

*2 産業医大

*3 東京大学

Yoshida S^{*1}, Ikai K^{*1}, Nakajima S^{*1}, Fueta Y^{*2}, Ueno S^{*2}, Hozumi N^{*1}, Sekino Y^{*3}, Kanda Y: Recovery effects with bumetanide or oxytocin administration in developing cerebellar cortex of drug-induced autistic model rat

Neuroscience 2017 (2017.11.15)

*1 豊橋技術科学大学

*2 産業医大

*3 東京大学

鈴木結衣^{*1}, 佐野優介^{*1}, 高橋健太郎^{*1}, 児玉昌美^{*2}, 諫田泰成, 山口賢彦^{*1}, 古川哲史^{*2}, 黒川洵子^{*1}: MVP法を用いたヒトiPS細胞由来分化心筋細胞の心臓部位特異的な薬効評価技術の開発

第137回日本薬理学会関東部会 (2017.10.26)

*1 静岡県立大学

*2 東京医科歯科大学

諫田 泰成 : in vitro試験法におけるGood Cell Culture Practice (GCCP) の考え方

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.25)

諫田 泰成 : Application of human iPS cells for neurotoxicity assessment

第38回日本臨床薬理学会シンポジウム (2017.12.7)

諫田 泰成 : ヒトiPS細胞を用いた新規試験法の開発と国際標準化戦略

AMED第3回レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム (2018.2.5)

諫田泰成: Development of cardiotoxicity test method using iPS cell-derived cardiomyocytes

第5回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング 2018合同公開シンポジウム (2018.2.8)

鈴木結衣^{*1}, 佐野優介^{*1}, 高橋健太郎^{*1}, 児玉昌美^{*2}, 諫田泰成, 山口賢彦^{*1}, 早川智広^{*3}, 松居恵理子^{*3}, 古川哲史^{*2}, 黒川洵子^{*1}: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新規薬効および毒性評価法の構築へのセルモーシオンイメージングの応用

日本安全性薬理研究会 (2018.2.10)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 東京医科歯科大学

^{*3} ソニー

Kanda Y, Hirata N, Yamada S, Yamazaki D: Translational Control of Cancer Stem Cells

62nd Annual Meeting of Biophysical Society (2018.2.21)

諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を活用した安全性評価法における分化細胞の品質の考え方

第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.22)

諫田泰成: ヒトiPS細胞を利用した神経毒性評価の新たな展開と国際動向

日本薬学会第138年会シンポジウム (2018.3.26)

Yamada S, Yamazaki D, Kanda Y: Mfn1-mediated neural differentiation in human induced pluripotent stem cells

2018 Keystone Symposia Conference: Mitochondrial Biology (2018.3.27)

鈴木結衣^{*1}, 佐野優介^{*1}, 高橋健太郎^{*1}, 児玉昌美^{*2}, 諫田泰成, 山口賢彦^{*1}, 早川智広^{*3}, 松居恵理子^{*3}, 古川哲史^{*2}, 黒川洵子^{*1}: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた新規薬効および毒性評価法の構築へのセルモーシオンイメージングの応用

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 東京医科歯科大学

^{*3} ソニー

Tiong TKS^{*1}, Nishikawa C^{*1}, Fueta Y^{*2}, Ueno S^{*2}, Sekino Y^{*3}, Kanda Y, Nomura Y^{*4}, Yoshida S^{*1}: Altered gut microbiota observed in valproate-administrated autistic model rats

第95回日本生理学会大会 (2018.3.28)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} 産業医大

^{*3} 東京大学

^{*4} Queens College

西川ちひろ^{*1}, 佐藤薫, 関野祐子^{*2}, 穂積直裕^{*1}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*1}: グリアまたはVPA処理したグリアの調整培地中での培養ニューロスフィア細胞の異なる分化

第95回日本生理学会大会 (2018.3.28)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} 東京大学

黒川洵子^{*1}, 芦原貴司^{*2}, 古谷和春^{*3}, 永森収志^{*3}, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞の電気生理学的成熟化に対する統合的アプローチ

第95回日本生理学会大会シンポジウム (2018.3.30)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 滋賀医大

^{*3} 大阪大学

石田誠一: バイオバンクの活用と創薬の変革.

第24回クロマトグラフィーシンポジウム (2017.6.14)

Yamazaki D, Sekino Y^{*}, Kanda Y: International cooperation toward ICH S7 B/E14 revision: JiCSA update.

The 3rd Chinese Safety Pharmacology Committee (CSPS) annual meeting (2017. 5. 26)

^{*} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo

黒田幸恵, 金秀良, 金木達郎^{*1}, 堀川正人^{*1}, 関野祐子^{*2}, 石田誠一: FCEM培地による浮遊培養は細胞の凍結融解ダメージを改善する.

第24回HAB研究機構学術年会 (2017.6.1)

^{*1} 日産化学

*² 東京大学

山崎ちひろ*, 吉実康美*, 柳愛美*, 小川裕子*, 石田雄二*, 石田誠一, 立野知世*: ヒト肝細胞キメラマウス (PXBマウス[®]) 由来新鮮ヒト肝細胞PXB-cells[®]を用いたin vitro P450酵素誘導試験系の検討.
第24回HAB研究機構学術年会 (2017.6.1)

* フェニックスバイオ

石田誠一: バイオバンクの活用と創薬の変革.
第24回クロマトグラフィーシンポジウム (2017.6.14)

平田尚也*, 山田茂*, 諫田泰成: リゾホスファチジン酸によるトリプルネガティブ型乳癌幹細胞の増殖機構.
第136回日本薬理学会関東部会 (2017.7.8)

* 日本薬理評価機構

山田茂*, 山崎大樹, 諫田泰成: ヒトiPS細胞の神経分化に対するクロルピリホス曝露の影響.
第136回日本薬理学会関東部会 (2017.7.8)

* 日本薬理評価機構

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Kanda Y, Sato K: Microglia Promote the Functional Maturation of Blood-Brain Barrier by Regulating Cytokine/Chemokine Concentrations.
GLIA2017 (2017. 7. 9)

鈴木郁郎*¹, 宮本憲優*², 白川誉史*³, 近藤卓也*⁴, 岡村愛*³, 佐藤薫: ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた微小電極アレイシステムによる痙攣・てんかん評価法確立の試み (第2報) - CSAHi: 神経チーム.
第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.10)

*¹ 東北工業大学

*² (株) エーザイ

*³ アステラス製薬 (株)

*⁴ 大鵬薬品工業 (株)

山崎ちひろ*, 吉実康美*, 柳愛美*, 小川裕子*, 石田雄二*, 石田誠一, 立野知世*: ヒト肝細胞キメラマウス (PXBマウス[®]) 由来新鮮ヒト肝細胞PXB-cells[®]を用いた薬物代謝酵素誘導試験系の検討.
第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.10)

* フェニックスバイオ

山田茂*, 山崎大樹, 諫田泰成: ヒトiPS細胞の神経分化に対するトリプチルスズの影響.
第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.11)

* 日本薬理評価機構

山崎大樹, 後藤和愛, 小金澤紀子*¹, 花村健次*¹, 白尾智明*¹, 関野祐子*², 諫田泰成: 海馬ニューロンを用いた神経活動ネットワークによる評価法の開発.
第44回日本毒性学会 (2017.7.12)

*¹ 群馬大学医学部

*² 東京大学

金秀良, 堀内新一郎, 黒田幸恵, 内田翔子, 関野祐子, Jane Synnergren*, 石田誠一: ヒト人工多能性幹細胞由来肝細胞のゲノムのメチル化及び遺伝子発現の網羅的な解析.
第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.12)

* シェブデ大学

Irie T, Trussell LO *: Double nanodomain coupling of calcium channels, ryanodine receptors and BK channels controls generation of burst firing.
Neuroscience 2017 (2017.7.22)

* Oregon Health and Science University

Yamazaki D, Goto K, Koganezawa N*¹, Hanamura K*¹, Shirao T*¹, Sekino Y*², Kanda Y: Development the assay of spontaneous activity in rat hippocampal neural networks.
10th world congress, Alternative and animal use in the life science (2017.8.21)

*¹ Gunma University Graduate School of Medicine

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo

Ishida S, Horiuchi S, Hara M*¹, Kuroda Y, Uchida S, Kim S-R, Matsuura T*², Morel F*³, Corlu A*³, Kojima S*¹: Modulation of hepatic progenitor and stellate cell fate by VECCELL 3-D insert.

The 10th World Congress on Alternatives and Animals in the Life Sciences (WC10). (2017.8.21-23)

*¹ RIKEN

*² The Jikei University

*³ INSERM

Matsushita T^{*1}, Mizutami T^{*1}, Nagasaki H^{*1}, Ishii T^{*1}, Komizu Y^{*1}, Iwasa T^{*2}, Kawabe M^{*2}, Ishida S: Maintenance of viability and functional expression of cryopreserved human hepatocytes using silicate fiber-based three-dimensional scaffold.

The 10th World Congress on Alternatives and Animals in the Life Sciences (WC10). (2017.8.21-23)

*¹ 崇城大学

*² 日本バイリーン

Takahashi K, Ohara H^{*}, Kasahara N^{*}, Takase M^{*}, Chujo K, Kanda Y, Sekino Y, Tanabe M^{*}, Sato K: The neurosphere culture period affects the yield of neurons after differentiation.

第60回日本神経化学大会 (2017.9.7)

* 北里大学

山田茂^{*}, 山崎大樹, 諫田泰成: ヒトiPS細胞の神経分化能を指標にした発達神経毒性評価系の開発.

第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

* 日本薬理評価機構

山崎大樹, 北口隆^{*1}, 石村正和^{*2}, 谷口智彦^{*3}, 山西充洋^{*4}, 佐治大介^{*5}, 高橋越史^{*6}, 小口正夫^{*7}, 森山友太^{*1}, 前田早苗^{*3}, 宮本香織^{*6}, 森村馨^{*6}, 大中浩貴^{*5}, 田澁弘行^{*7}, 関野祐子^{*8}, 宮本憲優^{*3}, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた高精度な薬剤誘発性催不整脈リスク予測法の開発.

第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

*¹ 持田製薬 (株)

*² 科研製薬 (株)

*³ エーザイ (株)

*⁴ 杏林製薬 (株)

*⁵ 日精バイリス (株)

*⁶ 富山化学工業 (株)

*⁷ イナリサーチ (株)

*⁸ 東京大学

Takahashi K, Ohara H^{*}, Kasahara N^{*}, Takase M^{*}, Chujo K, Kanda Y, Sekino Y, Tanabe M^{*}, Sato K: What should be noted when you use neurospheres in the pharmacological experiments-The neurosphere culture period affects the yield of neurons after differentiation. SPS2017 (2017.9.24)

* Kitasato University

Yamada S, Yamazaki D, Kanda Y: Development of human iPS cell-based platform for developmental neurotoxicity testing.

Safety Pharmacology Society 17th Annual Meeting (2017.9.25-26)

Yamazaki D, Kitaguchi T^{*1}, Ishimura M^{*2}, Taniguchi T^{*3}, Yamanishi A^{*4}, Saji D^{*5}, Takahashi E^{*6}, Oguchi M^{*7}, Moriyama Y^{*1}, Maeda S^{*3}, Miyamoto K^{*6}, Morimura K^{*6}, Ohnaka H^{*5}, Tashibu H^{*7}, Sekino Y^{*8}, Miyamoto N^{*3}, Kanda Y: Drug-induced torsadogenic risk assessment using human iPS cell-derived cardiomyocytes.

Safety Pharmacology Society 17th Annual Meeting (2017.9.25-26)

*¹ Mochida Pharmaceutical Co. Ltd.

*² Kaken Pharmaceutical Co. Ltd.

*³ Eisai Co. Ltd.

*⁴ Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.

*⁵ NISSEI BILIS Co. Ltd.

*⁶ Toyama Chemical Co. Ltd.

*⁷ Ina Research Inc.

*⁸ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo

Seiichi Ishida, Su-Ryang Kim, Shinichiro Horiuchi, Yukie Kuroda, Shoko Uchida, Jane Synnergren^{*}, Yasunari Kanda: Genome-wide analysis of DNA methylation and gene expression patterns in human iPSC-derived hepatocytes.

CBI学会2017年大会 (2017.10.3-5)

* シェブデ大学

平田尚也^{*1}, 山田茂^{*1}, 中林一彦^{*2}, 秦健一郎^{*2}, 諫田泰成: リボソームプロファイル法を用いた乳癌幹細胞の増殖制御因子の探索.
第136回日本薬理学会関東部会 (2017.10.28)

^{*1} 日本薬理評価機構

^{*2} (国研) 成育医療研究センター

石田誠一: Organs-on-a-chipの創薬応用への期待と基盤整備.
日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.23)

杉浦慎治^{*1}, 佐藤琢^{*1}, 進和美^{*1}, 長崎玲子^{*1}, 石田誠一, 菊池きよ美^{*1}, 柿木基治^{*2}, 金森敏幸^{*1}: 圧力駆動型マルチスルー putt Multiorgan-on-a-chip プラットフォームの開発.
日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.23)

^{*1} 産総研

^{*2} エーザイ

古水雄志^{*}, 稲村恒亮^{*}, 石田誠一, 松本陽子^{*}, 松下琢^{*}: ハイブリッドリボソームは肝臓がん幹細胞の増殖を抑制する.
日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.23-24)

^{*} 崇城大学

長崎花佳^{*1}, 水民敬浩^{*1}, 古水雄志^{*1}, 岩佐卓哉^{*2}, 佐々木皓平^{*2}, 渡邊理恵^{*2}, 川部雅章^{*2}, 石田誠一, 松下琢^{*1}: 三次元培養担体Cellbedを用いたヒト凍結肝細胞の機能発現および維持培養に関する研究.
日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.23-24)

^{*1} 崇城大学

^{*2} 日本バイリン

中村茉莉^{*1}, 水民敬浩^{*1}, 古水雄志^{*1}, 岩佐卓哉^{*2}, 佐々木皓平^{*2}, 渡邊理恵^{*2}, 川部雅章^{*2}, 石田誠一, 松下琢^{*1}: 三次元培養担体Cellbed[®]を用いたHepG2細胞の薬剤耐性現象及び胆汁排泄機能の再現.
日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.23-24)

^{*1} 崇城大学

^{*2} 日本バイリン

白木明日香^{*}, 稲村恒亮^{*}, 水民敬浩^{*}, 古水雄志^{*}, 金

秀良, 石田誠一, 松下琢^{*}: 胎児肝細胞及び成人肝細胞のメタボローム解析と化学物質毒性発現の比較解析 (第四報).
日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.23-24)

^{*} 崇城大学

石田誠一: Microphysiological System (MPS) の創薬応用と規格化に向けた取り組み-臓器連関の in vitro 解析を目指して-.
日本薬物動態学会第32回年会 (2017.11.29)

石田誠一: in vitro細胞アッセイからMPS (microphysiological systems) への展開.
iCell Users' Meeting 2018 (2018.2.7)

平田尚也^{*1}, 山田茂^{*1}, 中林一彦^{*2}, 秦健一郎^{*2}, 諫田泰成: リボソームプロファイル法による乳癌幹細胞の増殖制御の解析.
第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.21)

^{*1} 日本薬理評価機構

^{*2} (国研) 成育医療研究センター

山田茂^{*}, 山崎大樹, 諫田泰成: ミトコンドリアを介した新たな神経分化機構の解析.
第17回日本再生医療学会 (2018.3.21)

^{*} 日本薬理評価機構

古水雄志^{*}, 稲村恒亮^{*}, 我那覇一冨^{*}, 坂田望^{*}, 石田誠一, 松本陽子^{*}, 松下琢^{*}: 肝臓がん幹細胞を標的とするハイブリッドリボソームの増殖抑制効果.
第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.21)

^{*} 崇城大学

石田誠一, 堀内新一郎, 金秀良, 黒田幸恵, 諫田泰成: ヒト肝細胞の代替としてのヒトiPS細胞由来肝細胞の機能評価.
日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

Irie T, Trussell LO^{*}: Double nanodomain coupling of calcium channels, ryanodine receptors and BK channels controls generation of burst firing.
第95回日本生理学会大会 (2018.3.28)

* Oregon Health and Science University

山崎大樹, 諫田泰成: Development of proarrhythmia risk prediction method using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.

第95回日本生理学会大会 (2018.3.30)

竹島秀幸*, 丹羽透*, 豊田武士, 山下聡*, 牛島俊和*: 組織におけるエピゲノム傷害の程度は, 発がん要因への曝露期間により決まる.

第11回日本エピジェネティクス研究会年会 (2017.5.23)

* 国立がん研究センター研究所

木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 梅村隆志, 小川久美子: 食品用途香料であるFurfural propyleneglycol acetalのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験.

日本食品化学学会第23回総会・学術大会 (2017.6.2)

野村幸世*, 豊田武士, 長田梨比人*, 市田晃彦*, 大津洋*, 石橋祐子*, 愛甲丞*, 菅原寧彦*, 國土典弘*, 瀬戸泰之*: 胃癌, 膀胱癌早期発見バイオマーカーとしての血清TFF 3の起源とその上昇機序の解明.

第26回日本癌病態治療研究会 (2017.6.2)

* 東京大学

高須伸二, 石井雄二, 木島綾希, 小川久美子, 梅村隆志: 急性的な増殖刺激により惹起される肝細胞再生過程におけるNrf2の関与.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.11)

石井雄二, 時亮, 高須伸二, 木島綾希, 能美健彦, 小川久美子, 梅村隆志: *gpt* deltaラットを用いたエレミシンの遺伝毒性評価.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.12)

豊田武士, 松下幸平, 森川朋美, 小川久美子: 芳香族アミン投与ラット膀胱粘膜における γ H2AX発現.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.12)

曹永晩, 赤木純一, 水田保子, 豊田武士, 小川久美子: サイズによって異なるナノ銀の急性毒性.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.12)

高須伸二, 石井雄二, 木島綾希, 小川久美子, 梅村隆志: Furan及びDEN投与により誘発されるGST-P陽性細胞集

の生物学的差異.

第32回発癌病理研究会 (2017.8.24)

Takasu S, Yokoo Y, Ishii Y, Kijima A, Ogawa K, Umemura T: Molecular pathological differences between nodular regenerative hepatocellular hyperplasias and hepatocellular adenoma induced by long term exposure of piperonyl butoxide to mice.

15th European Congress of Toxicologic Pathology (2017.8.31)

Ishii Y, Shi L, Takasu S, Yokoo Y, Kijima A, Ogawa K, Umemura T: Comprehensive evaluation of general toxicity, genotoxicity and carcinogenicity of elemicin using *gpt* delta rats.

15th European Congress of Toxicologic Pathology (2017.8.31)

小川久美子, 高須伸二: 新規臭素系難燃剤の毒性影響について.

環境科学会2017年会 (2017.9.15)

赤木純一, 横井雅幸^{*1,2}, Young-Man Cho, 豊田武士, 大森治夫^{*1}, 花岡文雄^{*1,3}, 小川久美子: 損傷乗り越え型DNAポリメラーゼ イータ・イオタ・カッパ三重欠損細胞を用いた新規遺伝毒性試験法の研究.

第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2017.9.16)

*¹ 学習院大学

*² 神戸大学

*³ 筑波大学

豊田武士, 三好規之*, 小川久美子: *o*-トルイジンおよび*o*-アニシジンはラット膀胱粘膜に γ H2AX形成を誘導する.

第76回日本癌学会学術総会 (2017.9.29)

* 静岡県立大学

石井雄二, 高須伸二, 木島綾希, 能美健彦, 小川久美子, 梅村隆志: 肝発がん物質EstragoleのDNA修飾に対するDNA Polymerase ζ の作用.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.6)

小川久美子, 曹永晩, 石井雄二, 豊田武士: 病理からみた遺伝毒性.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.7)

Tajima Y*, Toyoda T, Matsushita K, Hashidume T*, Wakabayashi K*, Miyoshi N* : Analysis of genotoxic activities of urinary bladder carcinogenic aromatic amines.

12th International Conference on Environmental Mutagens (2017.11.15)

* University of Shizuoka

赤木純一, 曹永晩, 豊田武士, 水田保子, 横井雅幸^{*1,2}, 花岡文雄^{*1,3}, 大森治夫^{*1}, 小川久美子 : ベンゾ [a] ピレン混餌投与によるマウス前胃腫瘍発生に対するPol κ の寄与.

2017年度生命科学系学会合同年次大会 (2017.12.7)

^{*1} 学習院大学

^{*2} 神戸大学

^{*3} 筑波大学

豊田武士, 松下幸平, 曹永晩, 赤木純一, 曾根瑞季, 西川秋佳, 小川久美子 : γ -H2 AX免疫染色による膀胱発がんリスク早期検出法の開発.

第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2018.1.25)

山田貴宣, 松下幸平, 豊田武士, 森川朋美, 高橋美和, 井上薫, 小川久美子 : ラットを用いたバニリンプロピレングリコールアセタール (バニリンPGA) の90日間亜慢性反復経口投与毒性試験.

第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2018.1.25)

赤木純一, 曹永晩, 水田保子, 小川久美子 : イソオイゲニルメチルエーテルのF344ラットにおける90日間反復投与毒性試験.

第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2018.1.25)

西村次平*, 野中瑞穂*, 直田みさき*, 角田聡*, 三枝由紀恵*, 堂口裕士*, 小野寺博志*, 笹木修*, 篠田和俊*, 小川久美子, 西川秋佳 : 医療用医薬品のがん原性試験に関する調査-その1-.

第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2018.1.25)

* (独) 医薬品医療機器総合機構

時亮, 石井雄二, 高須伸二, 土屋卓磨, 木島綾希, 小川久美子, 西川秋佳, 梅村隆志 : F344ラットにおける

2-Furanmethanethiolの13週間反復経口投与による毒性評価.

第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2018.1.25)

曹永晩, 水田保子, 赤木純一, 豊田武士, 小川久美子 : 経皮曝露感作性試験におけるコレラトキシン及びコレラトキシンBサブユニットのアジュバント作用.

第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2018.1.26)

松下幸平, 木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 黒田顕, 能美健彦, 小川久美子, 梅村隆志 : F344系*gpt delta*ラットの自然発生病変スペクトラム.

第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2018.1.26)

高須伸二, 石井雄二, 木島綾希, 小川久美子, 梅村隆志 : 異なる挙動を示すFuran及びDEN誘発GST-P陽性細胞巢の網羅的遺伝子発現解析.

第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2018.1.26)

Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Toyoda T, Ogawa K : Adjuvant effects of transcutaneously exposed cholera toxin and its B sub-unit.

57th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2018.3.12)

Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Yamada T, Miyoshi N*, Ogawa K : γ -H2AX formation induced by the bladder-carcinogenic aromatic amines *o*-toluidine and *o*-anisidine in the urinary bladder of rats.

57th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2018.3.13)

* University of Shizuoka

Ishii Y, Takasu S, Kijima A, Ogawa K, Umemura T : The role of DNA polymerase ζ to benzo[a]pyrene-induced DNA damage in the lungs of mice.

57th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2018.3.15)

Takasu S, Ishii Y, Kijima A, Ogawa K, Umemura T : Comprehensive gene expression analysis for two different types of GST-P positive foci in terms of their kinetics after cessation of carcinogen treatment.

57th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2018.3.15)

赤木純一, 曹永晩, 豊田武士, 水田保子, 横井雅幸^{*1,2}, 大森治夫^{*1}, 花岡文雄^{*1,3}, 小川久美子: ベンゾ[a]ピレン誘発発がんに対するPol κ の寄与の解析.

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

^{*1} 学習院大学

^{*2} 神戸大学

^{*3} 筑波大学

本間正充: IWGT, ICEM

JEMS・MMS研究会 第70回定例会 (2017.5.19)

堀端克良: *Pig-a* 試験

JEMS・MMS研究会 第70回定例会 (2017.5.19)

佐々彰^{*}, 安井学, 本間正充, 浦聖恵^{*}: ヒト細胞DNA中のリボヌクレオチドが引き起こすゲノム不安定性の解析.

第11回日本エピジェネティクス研究会年会 (2017.05.22)

^{*} 千葉大学大学院 理学研究院

増村健一, 豊田尚美, 鶴飼明子, 能美健彦, 本間正充: NGSを用いた遺伝毒性試験の新時代.

NGS現場の会第5回研究会 (2017.5.22)

杉山圭一, 古沢博子, グルーズ ピーター, 本間正充: 酵母凝集反応を指標としたエピ変異原スクリーニング系の開発.

第11回日本エピジェネティクス研究会年会 (2017.5.23)

増村健一: 化学物質の生殖細胞変異原性と次世代影響.

第44回日本毒性学会 (2017.7.10)

大杉直弘^{*1}, 野崎祐次^{*1}, 和田邦生^{*2}, 松元郷六^{*2}, 増村健一, 山田雅巳, 落合敏秋^{*1}, 高木久宜^{*1}: *gpt* delta ラットを用いた*gpt*アッセイおよび*Pig-a*アッセイによるニトロフラントインの*in vivo*変異原性の検討.

第44回日本毒性学会 (2017.7.12)

^{*1} 日本エスエルシー (株)

^{*2} 一般財団法人残留農薬研究所

Sassa A^{*1}, Çağlayan M^{*2}, Rodriguez Y^{*2}, Beard WA^{*2}, Wilson SH^{*2}, Nohmi T, Honma M, Yasui M, Ura K^{*1}: Effect of Sugar Backbone on Translesion Synthesis, Repair, and Mutagenic Potential of 7, 8-Dihydro-8-

oxoguanine,

Environmental Mutagenesis & Genomics Society 48th Annual Meeting (2017.09.11)

^{*1} 千葉大学大学院 理学研究院

^{*2} NIEHS, National Institutes of Health

Takasawa H^{*}, Hamada S^{*}, Taquahashi Y, Horibata K, Nakagawa M^{*}, Honma M: *In vivo* genotoxicity assessment of multi-wall carbon nanotubes using *in vivo* / *in vitro* lung micronucleus assay in mice.

Environmental Mutagenesis & Genomics Society 48th Annual Meeting (2017.9.10)

^{*} LSIメディアエンス (株)

Sugiyama K, Furusawa H, Grúz P, Honma M: Detection of epigenetic mutagens by GFP reporter activity driven by yeast *FLO I* promoter.

Environmental Mutagenesis & Genomics Society 48th Annual Meeting (2017.9.11)

増村健一: 生殖細胞変異原性試験と次世代影響.

第33回生殖・発生毒性学東京セミナー (2017.9.29)

堀端克良, 本間正充: Evaluation of the genotoxicity of Acrylamide by *in vivo* *Pig-a* gene mutation assay.

第76回日本癌学会学術総会 (2017.9.29)

本間正充: TK6 細胞を用いる *in vitro* 遺伝毒性評価.

JEMS・MMS研究会 第71回定例会 (2017.11.5)

堀端克良: *Pig-a*アッセイ.

JEMS・MMS研究会 第71回定例会 (2017.11.5)

グルーズ ピーター, 清水雅富, 杉山圭一, 古沢博子, 本間正充: 非発がん性変異原物質アジドグリセロールの突然変異誘発機構の解明.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.6)

中村真生^{*1}, 鶴飼明子, 佐々彰^{*2}, 高部道仁^{*1}, 福田隆之^{*1}, 高村岳樹^{*3}, 本間正充, 安井学: TK 6 及び変異株を用いたヌクレオチド除去修復機構におけるゲノム全体修復と転写共役修復を区別する方法の開発.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.6)

^{*1} (株) ボゾリサーチセンター 東京研究所

*² 千葉大学大学院 理学研究院

*³ 神奈川工科大学 応用化学科

佐々彰^{*1}, 安井学, 笹沼博之^{*2}, 武田俊一^{*2}, 菅澤薫^{*3}, 本間正充, 浦聖恵^{*1}: リボスクレオチドが誘発する突然変異の抑制におけるDNA修復機構の役割.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.6)

*¹ 千葉大学大学院 理学研究院

*² 京都大学大学院 医学研究科

*³ 神戸大学バイオシグナル総合研究センター

増村健一: 生殖細胞突然変異と次世代影響.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.7)

杉山圭一: エピジェネティック変異原試験系の開発.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.7)

本間正充: トキシコロジストとジェノトキシコロジスト.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.7)

福田隆之^{*1}, 中村真生^{*1}, 佐藤亮佑^{*1}, 藤原聖^{*1}, 佐々彰^{*2}, 鶴飼明子, 武田俊一^{*3}, 安井学, 本間正充: TK 6 及びそのDNA修復遺伝子破壊変異体を用いた高感度遺伝毒性試験法の開発.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.7)

*¹ (株) ボゾリサーチセンター 東京研究所

*² 千葉大学大学院 理学研究院

*³ 京都大学大学院 医学研究科

堀端克良, 鶴飼明子, 小縣昭夫^{*1}, 中江大^{*1,2}, 安藤弘^{*1}, 久保喜一^{*1}, 長澤明道^{*1}, 湯澤勝廣^{*1}, 本間正充: F344 *gpt* delta ratsを用いた多層カーボンナノチューブ単回気管内投与による *in vivo* 遺伝毒性評価.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.7)

*¹ 東京都健康安全研究センター 環境保健部

*² 東東京農業大学 応用生物科学部

高沢博修*, 志賀野美幸*, 高橋祐次, 田中亜矢子*, 中館記代子*, 堀端克良, 安永勝昭*, 中川宗洋*, 濱田修一*, 本間正充: *In vivo-in vitro* マウス肺小核試験を用いたカーボンナノチューブの *in vivo* 遺伝毒性評価.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.7)

* LSIメディエンス (株)

Yasui M, Sassa A*, Ukai A, Honma M: Trial for establishment of a locus-specific mutation assay system.

12th International Conference and 5th Asian Congress on Environmental Mutagens (ICEM-ACEM 2017), (2017.11.13)

* 千葉大学大学院 理学研究科

Fukuda T^{*1}, Nakamura M^{*1}, Fujiwara S^{*1}, Sasa A^{*2}, Takeda S^{*3}, Yasui M, Honma M: Development of high-sensitive TK gene mutation assay for detection of Ames-positive compounds by using DNA repair deficient TK6 mutant.

12th International Conference and 5th Asian Congress on Environmental Mutagens (ICEM-ACEM 2017), (2017.11.13)

*¹ (株) ボゾリサーチセンター 東京研究所

*² 千葉大学大学院 理学研究院

*³ 京都大学大学院 医学研究科

Honma M: AOP-based evaluation of chemical mutagenicity and development of new endpoints and models.

12th International Conference and 5th Asian Congress on Environmental Mutagens (ICEM-ACEM 2017), (2017.11.14)

Sassa A^{*1}, Yasui M, Sasanuma H^{*2}, Takeda S^{*2}, Sugasawa K^{*3}, Honma M, Ura K^{*1}: Effect of ribonucleotide backbone on mutagenic potential and repair mechanism of 7,8-dihydro-8-oxoguanine,

The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry. (2017.11.14)

*¹ 千葉大学大学院 理学研究院

*² 京都大学大学院 医学研究科

*³ 神戸大学バイオシグナル総合研究センター

Honma M: *In silico* approaches in genetic toxicology: progress and future.

12th International Conference and 5th Asian Congress on Environmental Mutagens (ICEM-ACEM 2017), (2017.11.15)

Masumura K, Ukai A, Toyoda-Hokaiwado N, Nohmi

T, Honma M: Estimation of the frequency of *de novo* germline mutations induced by chemical mutagen by whole exome sequencing.

12th International Conference and 5th Asian Congress on Environmental Mutagens (ICEM-ACEM 2017), (2017.11.15)

Horibata K, Ukai A, Honma M: Mice mutagenicity on the next generation and effect on the differences of both age and sex detected by the *Pig-a* assay.

12th International Conference and 5th Asian Congress on Environmental Mutagens (ICEM-ACEM 2017), (2017.11.15)

佐々彰^{*1}, 安井学, 笹沼博之^{*2}, 武田俊一^{*2}, 菅澤薫^{*3}, 本間正充, 浦聖恵^{*1}: DNA中のリボヌクレオチドが引き起こす突然変異とその抑制機構

2017年度生命科学系学会合同年次大会 (2017.12.06)

^{*1} 千葉大学大学院 理学研究院

^{*2} 京都大学大学院医学研究科

^{*3} 神戸大学バイオシグナル総合研究センター

杉山圭一, 古沢博子, グルーズ ピーター, 本間正充: 出芽酵母の凝集関連遺伝子*FLO1* プロモーターにおけるDNAメチル化の影響.

2017年度生命科学系学会合同年次大会 (2017.12.6)

Honma M: In silico approach in genetic toxicology - progress and future -

17th National Conference of Chinese Environmental Mutagen Society (2017.12.7)

佐々彰^{*1}, 安井学, 笹沼博之^{*2}, 武田俊一^{*2}, 菅澤薫^{*3}, 本間正充, 浦聖恵^{*1}: リボヌクレオチドが引き起こすゲノム不安定性とその抑制機構.

第35回染色体ワークショップ・第16回核ダイナミクス研究会 (2017.12.21)

^{*1} 千葉大学大学院 理学研究院

^{*2} 京都大学大学院医学研究科

^{*3} 神戸大学バイオシグナル総合研究センター

Honma M: Mutator Phenotype and DNA Double Strand Break Repair in BLM Deficient Human Cells
XXXXII Annual Conference of Environmental Mutagen Society of India (EMSI) (2018.1.25)

杉山圭一, 古沢博子, グルーズ ピーター, 本間正充: カビ毒オクラトキシンAが示すエピジェネティック変異原活性の可視化検出.

日本農芸化学会 (2018.3.17)

田邊思帆里, 大原匡史^{*}, 伊藤雅也^{*}, 野田篤^{*}, 小林克己, 松本真理子, 広瀬明彦: N-phenyl-1-naphthylamine ラット28日間反復経口投与時の毒性.

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

^{*} 生物科学安全研

五十嵐智女, 芹澤英樹^{*1}, 小林克己, 鈴木洋, 松本真理子, 磯貴子, 川村智子, 井上薫, 小野敦^{*2}, 山田隆志, 広瀬明彦: ビスフェノールF構造類似体4-ベンジルフェノールの有害性評価.

日本薬学会第138年会 (2018.3.26)

^{*1} ボゾリサーチセンター

^{*2} 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

村上将登^{*}, 赤木隆美^{*}, 小島肇, 明石満^{*}: LbL 3D Skinモデルを用いた皮膚刺激性試験代替法の国際標準化に向けて.

第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.21)

^{*} 大阪大学大学院生命機能研究科

田邊思帆里, 青柳一彦^{*1}, 横崎宏^{*2}, 佐々木博己^{*1}: 間葉系幹細胞及び胃癌における上皮間葉転換関連遺伝子発現ネットワークパスウェイの組み合わせ

第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.21)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} 神戸大学大学院医学研究科

Hirose A, Kawamura T, Igarashi T, Yamada T, Inoue K, Nishimura T^{*}, Matsumoto M: Expansion of the sub-acute reference doses for non-quality-standard chemicals in drinking water.

57th SOT (2018.3.14)

^{*} Teikyo Heisei University

Yamada T, Hirose A, Yang C^{*1,2}, Rathman J^{*3}: Evaluation of Genotoxicity and Carcinogenicity Profile for the TTC Database Used to Develop

Safety Thresholds of Industrial Chemicals. Society of Toxicology Society, 57th Annual Meeting and ToxExpo (March 2018, San Antonio, USA) .

57th Annual meeting of Society of Toxicology (2018.3.13)

*¹ Molecular Networks GmbH, Nürnberg Germany

*² Altamira LLC, Columbus OH USA

*³ The Ohio State University, Columbus OH USA

Kojima H, Furukawa M*, Itoh K*, Sakakibara T*, Matsuura M*: An approach for assessing mild irritants with the bovine corneal opacity and permeability test method.

57th Annual meeting of Society of Toxicology (2018.3.12)

* Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd

坂本義光^{*1}, 北條幹^{*1}, 鈴木俊也^{*1}, 猪又明子^{*1}, 広瀬明彦, 中江大^{*2}: 多層カーボンナノチューブの経気管反復投与によりラット肺に誘発された増殖性病変の免疫組織学的解析.

第34回日本毒性病理学会学術集会 (2018.1.26)

*¹ 東京都健康安全センター

*² 東京農業大学

El-Gazzar AM^{*1}, Abdelgied M^{*1}, Alexander DB^{*1}, Alexander WT^{*1}, Numano T^{*1}, Iigo M^{*1}, Naiki A^{*1}, Takase H^{*1}, Hirose A, Taquahashi Y, Kannno J^{*2}, Takahashi S^{*1}, Nazem AM^{*1}, Elokke OS^{*1}, Tsuda H^{*1}: Comparative Pulmonary toxicity of DWCNT and MWCNT-7 in Rats.

第34回日本毒性病理学会学術集会 (2018.1.26)

*¹ 名古屋市立大学

*² 日本バイオアッセイ研究センター

Abdelgied M^{*1}, El-Gazzar AM^{*1}, Alexander DB^{*1}, Alexander WT^{*1}, Numano T^{*1}, Iigo M^{*1}, Naiki A^{*1}, Takase H^{*1}, Abdou KA^{*1}, Hirose A, Taquahashi Y, Kannno J^{*2}, Takahashi S, Tsuda H^{*1}: Potassium octatitanate fiber (K₂O · 8TiO₂) fiber is a potent inducer of lung and pleural injury in male Fischer 344 rats: A comparative study of titanium dioxide

nanoparticles

第34回日本毒性病理学会学術集会 (2018.1.26)

*¹ 名古屋市立大学

*² 日本バイオアッセイ研究センター

北條幹^{*1}, 坂本義光^{*1}, 山本行男^{*1}, 村上詩歩^{*1}, 長谷川悠子^{*1}, 前野愛^{*1}, 五十嵐海^{*1}, 湯澤勝廣^{*1}, 生嶋清美^{*1}, 多田幸恵^{*1}, 清水本武^{*1}, 長澤明道^{*1}, 久保喜一^{*1}, 安藤弘^{*1}, 海鋒藤文^{*1}, 田中和良^{*1}, 矢野範男^{*1}, 鈴木俊也^{*1}, 猪又明子^{*1}, 守安貴子^{*1}, 広瀬明彦, 中江大^{*2}: ラットにおける多層カーボンナノチューブおよびクリソタイル誘発中皮腫の病理学的性状の比較.

第34回日本毒性病理学会学術集会 (2018.1.25)

*¹ 東京都健康安全センター

*² 東京農業大学

広瀬明彦: ナノ化学物質のリスク評価の国際動向と慢性試験の必要性.

第34回日本毒性病理学会学術集会 (2018.1.25)

田邊思帆里, 青柳一彦^{*1}, 横崎宏^{*2}, 佐々木博己^{*1}: ひまん型胃がん及び間葉系幹細胞におけるERBBの遺伝子発現及びネットワークパスウェイ解析.

2017年度生命科学系学会合同年次大会 (第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学大会) (ConBio2017) (2017.12.8)

*¹ 国立がん研究センター研究所

*² 神戸大学大学院医学研究科

小島肇, 黒澤努^{*1}, 鈴木真^{*2}, 武吉正博^{*3}, 諫田泰成, 竹内小苗^{*4}, 佐久間めぐみ^{*5}, 中村牧^{*6}, 寒水孝司^{*7}: 日本動物実験代替法学会 国際交流委員会報告.

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.24)

*¹ 鹿児島大学

*² 沖縄国際大学

*³ (一財) 化学物質評価研究機構

*⁴ P&G

*⁵ (株) コーサー

*⁶ 小林製薬 (株)

*⁷ 東京理科大学工学部

古川正敏*, 榊原隆史*, 伊藤浩太*, 松浦正男*, 小島肇: ウシ摘出角膜を用いる眼刺激性試験 (BCOP試験)

における病理組織学的検査を用いた弱刺激性物質判定の検討。

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.24)

* (株) 化合物安全性研究所

謝丹^{*1}, 九十九英恵^{*1}, 山下邦彦^{*2}, 小島肇, 板垣宏^{*1}: タンパク質のアレルギー性を評価試する *in vitro* 試験法の開発, I. 偽陽性評価の原因究明。

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.24)

^{*1} 横浜国立大学

^{*2} (株) ダイセル

九十九英恵^{*1}, 謝丹^{*1}, 山下邦彦^{*2}, 小島肇, 板垣宏^{*1}: タンパク質のアレルギー性を評価試する *in vitro* 試験法の開発, II. 試薬中のLPSの影響除外に関する検討。

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.24)

^{*1} 横浜国立大学

^{*2} (株) ダイセル

平松範子^{*1}, 山本直樹^{*1}, 加藤義直^{*2}, 佐藤淳^{*2}, 磯谷澄都^{*1}, 今泉和良^{*1}, 谷川篤宏^{*1}, 平野耕治^{*1}, 堀口正之^{*1}, 小島肇: 不死化ヒト角膜上皮細胞株 (iHCE-NY1) を用いて作製した三次元角膜構築モデルの眼刺激性試験代替法に関する研究。

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.24)

^{*1} 藤田保健衛生大学

^{*2} 日本メナード化粧品 (株)

小島肇, 森梓^{*1}, 小林真弓^{*1}, 篠田伸介^{*2}, 萩原沙織^{*2}, 山本裕介^{*3}, 笠原利彦^{*3}, 山口典子^{*4}, 佐藤亮佑^{*4}, 福田隆之^{*4}, アミシアレクサンドラワタル^{*5}, 加藤雅一^{*5}, 真下奈々^{*6}, 大森崇^{*1}: LabCyte EPI-Model 24 皮膚腐食性試験バリデーション研究。

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.24)

^{*1} 神戸大学

^{*2} (株) 薬物安全性試験センター

^{*3} 富士フイルム (株) 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター

^{*4} (株) ボゾリサーチセンター

^{*5} (株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

^{*6} 同志社大学

木村裕^{*1}, 安野理恵^{*2}, 渡辺美香^{*3}, 小林美和子^{*3}, 岩城友子^{*4}, 藤村千恵^{*1}, 近江谷克裕^{*2}, 山影康次^{*3}, 中島芳浩^{*2}, 小林真弓^{*4}, 大森崇^{*4}, 小島肇, 相場節也^{*1}: Multi-immuno Tox Assay (MITA): データセットの作成およびバリデーション研究の結果。

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.24)

^{*1} 東北大学大学院医学研究科

^{*2} 産業技術総合研究所

^{*3} (一財) 食品薬品安全センター 秦野研究所

^{*4} 神戸大学大学院医学研究科

木村裕^{*1}, 渡辺美香^{*2}, 鈴木紀之^{*3}, 岩城友子^{*4}, 山影康次^{*2}, 斎藤幸一^{*3}, 藤村千鶴^{*1}, 近江谷克裕^{*4}, 中島芳浩^{*4}, 大森崇^{*5}, 小島肇, 相場節也^{*1}: DMSOを用いない *in vitro* 感作性試験。

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.24)

^{*1} 東北大学大学院医学研究科

^{*2} (一財) 食品薬品安全センター 秦野研究所

^{*3} 住友化学 (株)

^{*4} 産業技術総合研究所

^{*5} 神戸大学大学院医学研究科

成田和人^{*}, 石井悠貴^{*}, 小島肇, 板垣宏^{*}: 皮膚感作性試験h-CLATの偽陰性評価改善に関する検討 (第二報)。

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.24)

* 横浜国立大学

洪水麻衣^{*}, 三田地隆史^{*}, 目崎美紀^{*}, 丸山諒^{*}, 小島肇, 板垣宏^{*}: *in vitro* 皮膚感作性試験におけるNLRP3インフラマソームの影響。

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.24)

* 横浜国立大学

三田地隆史^{*}, 目崎美紀^{*}, 洪水麻衣^{*}, 丸山諒^{*}, 小島肇, 板垣宏^{*}: *in vitro* 皮膚感作性試験h-CLATにおけるCD86, CD54の発現変動の検討。

日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11.24)

* 横浜国立大学

Morita T, Shigeta Y, Kawamura T, Fujita Y^{*}, Honda H^{*}, Honma M: Comparison of three QSAR models for prediction of chromosome damage.

12th International Conference on Environmental Mutagenicity (2017.11.15)

* Kao Corporation

Yamada T: Toxicity databases of chemical substances in Japan to improve in silico approaches for regulatory safety assessment. 12th International Conference and 5th Asian Congress on Environmental Mutagens (2017.11.14)

Fujita Y^{*1}, Honda H^{*1}, Matsumura S^{*1}, Morita T, Matsuda T^{*2}, Yamane M^{*1}, Morita O^{*1}: Development of new in silico cytogenicity evaluation tools and integrated testing strategy for carcinogenicity based on genotoxicity data and chemical space.

12th International Conference on Environmental Mutagenicity (2017.11.14)

^{*1} Kao Corporation

^{*2} Kyoto University

Beevers C^{*1}, Morita T, LeBaron M^{*2}, Kirkland D^{*3}: Presentations on approaches to verify bone marrow exposure in the MN test, acceptable levels of exposure and issues relating to route of administration.

8th International Workshop on Genotoxicity Testing (2017.11.9)

^{*1} Exponent Ltd.

^{*2} Dow Chemical Ltd.

^{*3} Kirkland Consulting

森田健, 重田善之, 川村智子, 藤田侑里香*, 本田大士*, 本間正充: 染色体異常誘発性の*in silico*予測. 日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.7)

* 花王

森田健, 濱田修一*: 小核: 発がん性との関りと遺伝毒性試験における展望.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.7)

* LSIメディエンス

大野彰子, 山田隆志, 能美健彦, 福原潔*, 広瀬明彦: *In silico*を用いたニトロアレーンの変異原性評価: ニト

ロ基の還元特性と立体構造.

日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.7)

* 昭和大学薬学部

森田健: 遺伝毒性試験法の最適化と国際標準への貢献. 日本環境変異原学会第46回大会 (2017.11.6)

田邊思帆里, 青柳一彦^{*1}, 山口鉄生^{*2}, 横崎宏^{*3}, 佐々木博己^{*1}: びまん型胃がん及び間葉系幹細胞におけるEFNA1の発現変化及びネットワークパスウェイ解析. 第76回日本癌学会学術総会 (2017.9.29)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} 徳島大学総合科学部

^{*3} 神戸大学大学院医学研究科

坂本義光^{*1}, 広瀬明彦, 中江大^{*2}: 多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の経気管投与ラットに見られた肺胞過形成病変の免疫組織学的性状.

第76回日本癌学会学術総会, 横浜 (2017.9.28)

^{*1} 東京都健康安全センター

^{*2} 東京農業大学

Yamada T, Hirose A, Yang C^{*1,2}, Rathman J^{*3}: Development of a new database of non-cancer toxicity endpoints of industrial chemicals for improving TTC approach.

53_{rd} EUROTOX (2017.9.12)

^{*1} Molecular Networks GmbH, Nürnberg Germany

^{*2} Altamira LLC, Columbus OH USA

^{*3} The Ohio State University, Columbus OH USA

Matsumoto M, Miura M, Kawamura T, Yamada T, Kobayashi N, Suzuki T^{*1}, Nishimura T^{*2}, Hirose A: Derivation of health advisory values for sub-acute exposure of contaminants in drinking water.

53_{rd} EUROTOX (2017.9.11)

^{*1} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*2} Teikyo Heisei University

Morita T, Toda M, Inoue K: Contribution of mouse carcinogenicity study for safety assessment of pesticide approved in Japan.

The 53rd Congress of the European Society of Toxicology, Eurotox 2017 (2017.9.11)

Yamada T, Hayahshi, M*, Honma, M: Toxicity databases of chemical substances in Japan to improve in silico approaches for regulatory safety assessment. 53rd EUROTOX (2017.9.11)

* Makoto International Consulting

Fujita Y^{*1}, Honda H^{*1}, Matsumura S^{*1}, Kawamoto T^{*1}, Morita T, Matsuda T^{*2}, Ito Y^{*1}, Yamane M^{*1}, Morita O^{*1}: Refinement of *in silico* cytogenicity evaluation and development of an integrated testing strategy for carcinogenicity based on data science. The 53rd Congress of the European Society of Toxicology, Eurotox 2017 (2017.9.10)

^{*1} Kao Corporation

^{*2} Kyoto University

Kojima H: The status of cosmetic safety regulation in Japan. 2017 China Cosmetics (Bayun) International Summit Forum (2017.9.2)

広瀬明彦：健康リスク評価におけるベンチマークドース法。フォーラム2017 衛生薬学・環境トキシコロジー (2017.9.1)

Yamada T, Hirose A, Honma M: Our recent experiences for development of read-across approach for chemical safety assessment. 10th World Congress of Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2017.8.23)

Kojima H, Nishikawa A: JaCVAM update. 10th World Congress on Alternatives and Animals in the Life Sciences (WC10) (2017.8.21)

Sakai Y*, Kojima H: Latest activities and future directions of JSAAE for Asian cooperation toward 3Rs. 10th World Congress on Alternatives and Animals in the Life Sciences (WC10) (2017.8.21)

* Graduate School of Engineering, University of Tokyo

Tennant RE*, Canipa S*, Drewe W*, Cayley A*, Guesne S*, Stalford SA*, Williams RV*, Masumura K, Morita T, Hirose A, Honma M: Extrapolation of in vitro mutagenicity alerts to the in vivo endpoint in Derek Nexus.

Tenth World Congress on Alternatives and Animal use in the life sciences (2017.8.20)

* Lhasa Limited

Kojima H: Revision of judgment criteria for poisonous and deleterious substances -Utilizing knowledge of effective alternatives to animal testing. NC3R, Toward global elimination of the acute toxicity 'six-pack' (2017.8.20)

Sakai Y*, Kojima H: Latest activities and future directions of JSAAE for 3R. 14th Annual Meeting of Korean Society of Alternatives to Animal Experiments (KSAAE) (2017.8.11)

* Graduate School of Engineering, University of Tokyo

Tanabe S, Kawabata T^{*1}, Aoyagi K^{*2}, Yokozaki H^{*3}, Sasaki H^{*2}: Gene expression and pathway analysis of CTNBN1 in cancer and stem cells. Gordon Research Conference, Wnt Signaling: A Pathway Implicated in Animal Development, Stem Cell Control and Cancer (2017.8.9-10)

^{*1} Institute for Protein Research, Osaka University

^{*2} National Cancer Center Research Institute

^{*3} Kobe University Graduate School of Medicine

田邊思帆里, 青柳一彦^{*1}, 川端猛^{*2}, 山口鉄生^{*3}, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*1}: 間葉系幹細胞及びがん細胞における上皮間葉転換及びがん幹細胞関連分子に関するシグナルパスウェイ解析。第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.12)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} 大阪大学蛋白質研究所

^{*3} 徳島大学総合科学部

^{*4} 神戸大学大学院医学研究科

広瀬明彦：発がん性の定量的リスク評価における閾値判定の意義。

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.12)

森田健, 重田善之: 中毒事故起因物質のLC50値とAEGL値の比較.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.11)

津田洋幸^{*1}, 徐結荷^{*1}, Alexander WT^{*1}, Alexander DB^{*1}, Abdelgied MAM^{*1}, El-Gazzar AMM^{*1}, 沼野琢旬^{*1}, 酒々井眞澄^{*1}, 二口充^{*1}, 深町勝巳^{*1}, 広瀬明彦, 菅野純^{*2}: 気管内噴霧投与方法による各種のMWCNTの毒性と発がん性試験結果の比較.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.10)

^{*1} 名古屋市立大学

^{*2} 日本バイオアッセイ研究センター

鈴木俊也^{*1}, 小杉有希^{*1}, 渡邊喜美代^{*1}, 保三継^{*1}, 西村哲治^{*2}, 広瀬明彦: 都市河川水中のヒト用医薬品の実測濃度と予測濃度.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.10)

^{*1} 東京都健康安全センター

^{*2} 帝京平成大学

Abdelgied M^{*1}, El-Gazzar A^{*1}, Alexander D^{*1}, Alexander W^{*1}, Numano T^{*1}, Takahashi S^{*1}, Takase H^{*1}, Hirose A, Taquahashi Y, Kanno J^{*2}, Tsuda H: Potassium octatitanate (K₂O · 8TiO₂) fiber is a potent inducer of lung and pleural injury – A comparative study to titanium dioxide nanoparticles.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.10)

^{*1} 名古屋市立大学

^{*2} 日本バイオアッセイ研究センター

古川正敏^{*}, 伊藤浩太^{*}, 榊原隆史^{*}, 越田美^{*}, 奥村宗平^{*}, 立野沙香^{*}, 河村公太郎^{*}, 松浦正男^{*}, 小島肇: ウシ摘出角膜を用いる眼刺激性試験 (BCOP試験) におけるPAS染色の有用性.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.11)

^{*} (株) 化合物安全性研究所

Kojima H: AOPs are development by Japan in the OECD process.

2017 The 3rd International Conference on Toxicity Testing Alternative & Translational Toxicology

(2017.7.10)

藤田侑里香^{*1}, 本田大士^{*1}, 松村奨士^{*1}, 川本泰輔^{*1}, 森田健, 松田知成^{*2}, 伊藤勇一^{*1}, 山根雅之^{*1}, 森田修^{*1}: データサイエンスに基づいた染色体異常誘発性の高精度予測と発がん性予測への展開.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.10)

^{*1} 花王

^{*2} 京都大学

松本真理子, 古川正敏^{*}, 小林克己, 川村智子, 五十嵐智女, 磯貴子, 山田隆志, 広瀬明彦: 殺虫剤共力剤として用いられるN-(2-エチルヘキシル)-1-イソプロピル-4-メチルピシクロ[2.2.2]オクタ-5-エン-2,3-ジカルボキシミドのラットにおける28日間反復経口投与毒性試験.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.10)

^{*} (株) 化合物安全性研究所

山田隆志: 全身毒性の予測へ向けた毒性データベースー透明性・データの共有・国際動向ー.

第44回日本毒性学会学術年会 (2017.7.10)

小島肇: 試験法開発におけるGood Cell Culture Practice (GCCP) の重要性.

日本組織培養学会第90回大会 (2017.7.1)

平松範子^{*1}, 加藤義直^{*2}, 佐藤淳^{*2}, 谷川篤宏^{*1}, 平野耕治^{*1}, 堀口正之^{*1}, 小島肇, 山本直樹^{*1}: 不死化ヒト角膜上皮細胞株 (iHCE-NY1) を用いて作製した三次元角膜再構築モデルの眼刺激性試験代替法に関する研究.

日本組織培養学会第90回大会 (2017.7.1)

^{*1} 藤田保健衛生大学

^{*2} 日本メナード化粧品 (株)

森田健, 重田善之: 急性曝露ガイドラインレベル (AEGL) を活用した化学物質中毒事故の削減.

第39回日本中毒学会総会・学術集会 (2017.6.30)

Hirose A: Quality risk assessment and management for the application of the single-use systems.

6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (2017.5.22)

Hirose A, Kurimoto M, Shiraishi H^{*1}, Yamamoto H^{*1}, Tatarazako N^{*1}, Nishimura T^{*2}, Yamada T: Applicability of the in silico ecotoxicity prediction tool for pharmaceuticals in environment.

Society of Environmental Toxicology and Chemistry (2017.5.8)

^{*1} National Institute for Environmental Studies

^{*2} Teikyo Heisei University

Yamada T, Kurimoto M, Shiraishi H^{*1}, Yamamoto H^{*1}, Tatarazako N^{*1}, Nishimura T^{*2}, Hirose A:

Development of threshold of ecotoxicological concerns (eco-TTC) for assessing the environmental safety of industrial chemicals and pharmaceuticals.

Society of Environmental Toxicology and Chemistry (2017.5.8)

^{*1} National Institute for Environmental Studies

^{*2} Teikyo Heisei University

Kojima H: The application of in vitro skin absorption test in the safety assessment of cosmetic and medical.

7th Conference of Alternative Methods (2017.4.12)

会議名：医薬品規制調和国際会議 M10専門家作業部会
出席者：石井明子, 斎藤嘉朗

開催場所, 時期：モントリオール, 2017年5月27日～6月1日

参加者内訳, 人数：MHLW/PMDA, FDA, EMA, Health Canada, Swiss Medic, ANVISA, MFDS, JPMA, PhRMA, EFPIA, IGBA, BIO, WHO, TFDAより, 計21人

会議内容：ICH M10 (生体試料中薬物濃度分析法バリデーション)の専門家作業部会の第2回対面会合が開催された。クロマトグラフィーを用いる方法を中心に、生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションと実試料分析における要件を議論し、M10 Technical Document案を作成した。

会議名：医薬品規制調和国際会議 M10専門家作業部会
出席者：石井明子

開催場所, 時期：ジュネーブ, 2017年11月11日～15日

参加者内訳, 人数：MHLW/PMDA, FDA, EMA, Health Canada, Swiss Medic, ANVISA, MFDS, CFDA, JPMA, PhRMA, EFPIA, IGBA, BIO, WHO, TFDA, IFPMAより, 計25人

会議内容：ICH M10専門家作業部会の第3回対面会合が開催された。リガンド結合法を用いる方法を中心に、生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションと実試料分析における要件を議論し、M10 Technical Document案を改訂した。

会議名：国際標準化機構TC249第8回全体会議

出席者：生薬部 袴塚高志, 内山奈穂子

開催場所, 時期：香港 (中国), 2017年6月5日～8日

参加者内訳, 人数：250名

会議内容：国際標準化機構 (ISO) TC249 (中国伝統医学 (仮題) 専門委員会)に参加し、東アジア伝統医薬の原料生薬、製品、医療機器の品質と安全性を確保するための国際規格について審議した。また、日本より提案した天然物由来医薬品の製造工程に関する標準案が、各国照会段階に進んだ。

会議名：2017年度生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会 (FHH) 第2分科会

出席者：生薬部 袴塚高志, 政田さやか

開催場所, 時期：ハロン (ベトナム), 2017年6月29日～30日

参加者内訳, 人数：25名

会議内容：生薬に関する国際調和のための西太平洋地区

会議の第2分科会に参加した。FHHの7つのメンバー国のうち5つの国・地域 (日本, 韓国, 中国, 香港, ベトナム) より12名の代表とオブザーバーとしてUSP及びWHO関係者等が参加し、生薬標準品の確立及び植物薬不純物情報の扱い方、及びFHH websiteの改正について議論された。

会議名：第15回生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議 (FHH) 常任委員会

出席者：生薬部 袴塚高志, 政田さやか

開催場所, 時期：東京 (日本), 2017年10月23日～24日

参加者内訳, 人数：29名

会議内容：生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議の第15回常任委員会に参加した。7つのメンバー国・地域より代表が参加し、生薬に関する局方比較、生薬標準品、FHH website改正、植物薬不純物情報、植物製剤の安全性評価、今後10年のFHHの方針について議論された。

会議名：第4回国連薬物犯罪事務所 (UNODC) -WHO・新規精神賦活物質 (NPS)に関する専門家委員会

出席者：生薬部 花尻瑠理

開催場所, 時期：ウィーン (オーストリア), 2017年11月25日

参加者内訳, 人数：各国の危険ドラッグ専門家, 国連薬物犯罪事務所 (UNODC), 欧州薬物・薬物依存監視センター (EMCDDA), 欧州刑事警察機構 (EUROPOL), 国連麻薬統制委員会 (INCB) 及びWHO等, 約50名

会議内容：本会議では、2016年に開催された第4回専門家会議のフォローアップとして、UNODC, EMCDDA, EUROPOL, INCV, WHO等の国際機関の危険ドラッグ (NPS)に関する取り組みに関する報告、また各国のNPSに関する現状報告が行われた。

会議名：第2回日中薬局方 (生薬等) 検討会

出席者：生薬部 袴塚高志, 丸山卓郎, 内山奈穂子, 政田さやか

開催場所, 時期：京都 (日本), 2017年11月26日

参加者内訳, 人数：39名

会議内容：日中の薬局方委員会 (生薬部門)において局方作成に携わる委員が一同に会し、同じ東洋文化圏での天然物医薬品の規格化・標準化に関する方針、手順、課題、将来構想などについて意見交換する場として設けられた本検討会において、本年度は日中薬局方における原案審議の過程と2017年におけるトピックスが詳細に説明

された。

会議名：第61会期国連麻薬委員会

出席者：生薬部 花尻瑠理

開催場所，時期：ウィーン（オーストリア），2018年3月12日～16日

参加者内訳，人数：麻薬委員会の委員国53カ国（日本を含む）及びその他関係諸国・地域の代表者，約1,000名

会議内容：プレナリーや決議案審議（11課題が提出）が終日行われた。その他，麻薬，覚せい剤，大麻，危険ドラッグ等に関する100近いサイドイベントが開催された。日本からは5省庁9機関及びウィーン国際機関日本政府代表部の関係者が出席した。

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）総会及びISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）会議

出席者：中岡竜介，岡本吉弘，迫田秀行

開催場所，時期：名古屋市，2017年9月4日～8日

参加者内訳，人数：日本，ドイツ，米国，英国，韓国等15ヶ国，約200名

会議内容：会議では，整形外科用インプラント，循環器系医療機器，電気駆動型医療機器等の植込み型医療機器に関する国際標準化文書作成のための発表及び討議が行われた。中岡はSC 7の国際幹事であるため，前日の標準化の重複を防ぐためのタスクフォース会議及び総会事前打合せ会議から参加した。SC 7では，いわゆる「umbrella document」となるWD 21560 “General requirements for TEMPs” 文書作成を行なっているが，当該文書の提案者及び討議していたWGのconvenorそれぞれがその職を辞したため，その業務継続についての討議を行った。その結果，WebExで会議に参加していた米国FDA関係者を新しいconvenorとしてWG 1を存続させ，原案のブラッシュアップを継続することが決定した。また，投票が終了した日本提案を国際標準として発行することが正式に確認された。

TC 150直下のWGや他のSCでも，現在作成が進んでいる各種外科用インプラント関係の標準化作業が行われ，数件の日本発提案についても活発な議論が行われた。特に，今回は，骨固定器具等を扱うSCに日本から医療機器の評価系に利用するための三次元患者モデルに関する標準化提案が為されたが，外科用インプラントの評価にどのようなメリットがあるのかを提案者が明確に示せなかった一方，その重要性を理解したメンバーも存在したことから，TC直下に新しいWGを設立することになった。また，カスタムインプラントに関する標準化作業に関しては，各国が興味を示しており，幾つかのSCで討議が開始された。これらの討議に出席者らが加わり，活

発な意見交換を行った。

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的・臨床的評価）総会

出席者：中岡竜介，加藤玲子

開催場所，時期：韓国，ソウル市，2017年10月16日～20日

参加者内訳，人数：日本，ドイツ，米国，英国，韓国等15ヶ国以上，約150名

会議内容：今年度は，総会及び関連する8のWG会議が開催され，医療機器及び材料の生物学的安全性評価に関する標準化作業が行われた。なお，本TCで作成され国内規制にも引用されているPart 1作成を討議するWG 1は，7月に臨時開催した会議で寄せられた全てのコメント処理を終了し，編集作業も完了したとの判断が為されたことから，その開催は急遽キャンセルされた。規制にも引用されている最も重要な標準の討議が行われなかったことは残念であるが，その標準に紐付けされている様々な標準の討議は行われたため，出席者らも参加し，活発な意見交換を行った。

今回の改定では，リスク評価に化学分析技術を積極的に導入する流れが強くなっており，化学分析に関する標準案がそのためのガイダンスとなるように作業が進んでいたり，毒性学的閾値の概念を医療機器のリスク評価に導入する提案が行われたりしており，一部WGではこれまでより生物学的技術に関する議論のウエイトが低くなっていた。一方，刺激性試験分野では，新たなin vitro試験を導入するためのラウンドロビントの結果に基づいた標準作成のための議論が開始され，テストで使用された日本製陽性対照材料を標準に取り入れるべく，出席者らが積極的に議論に参加した。その他の出席者も，参加したWG全てで，我が国の規制などを考慮した積極的な意見交換を行い，日本の考えを文書内に取り込んでもらえるよう活動を行った。

会議名：第49回コーデックス残留農薬部会

出席者：食品部 渡邊敬浩

開催場所，時期：北京（中華人民共和国），2017年4月24日～4月29日

参加者内訳，人数：52加盟国，EU及び11国際組織

会議内容：食品中残留農薬の最大残留基準値（MRL）案，食品のコーデックス分類案，残留農薬基準設定のコーデックス優先リストの策定及び国際短期摂取量推定（IESTI）の方法の見直し等に関して議論された。また，残留農薬分析法に関する性能規準に関するガイダンスの策定について議論され，最終案が承認された。

会議名：第38回コーデックス分析・サンプリング法部会

出席者：食品部 渡邊敬浩

開催場所，時期：ブダペスト（ハンガリー），2017年5月8日～5月12日

参加者内訳，人数：47加盟国，EU及び11国際組織

会議内容：更新を含め多数の分析法ならびにサンプリング法が承認された。その一方で，分析対象の不明確さあるいは統計学的根拠の不足を理由に複数の方法が承認されなかった。多成分の和を求める分析法の性能規準設定に関する作業を終了し，手続きマニュアル中の関連個所の改訂が承認され情報提供文書の公開が決まった。また，STAN234の見直し作業は継続となり，CAC/GL-54と50の改訂は新規作業提案を含め継続して検討することになった。

会議名：第50回コーデックス食品添加物部会

出席者：食品添加物部 佐藤恭子

開催場所，時期：厦門（中国），2018年3月26日～30日

参加者内訳，人数：53加盟国，EU及び32国際機関

会議内容：コーデックス委員会等から付託事項，コーデックス規格における食品添加物及び加工助剤の食品中の最大濃度の承認／改訂，個別食品規格の食品添加物条項と食品添加物の一般規格（GSFA）の関連条項の整合，硝酸塩及び亜硝酸塩に関する討議文書，JECFAによる評価のための食品添加物の優先リストへの追加及び変更の提案，CCFAの将来戦略に関する討議文書等が検討された。

会議名：第84回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）

出席者：食品添加物部 多田敦子

開催場所，時期：ローマ（イタリア），2017年6月6日～15日

参加者内訳，人数：毒性等20名，規格等12名，事務局等6名の合計38名

会議内容：食品添加物では食用青色1号，食用緑色3号，ガティガム，ジャグア（ゲニピン-グリシン）ブルー，メタ酒石酸，タマリンドシードガム，タンニン（ぶどう酒醸造タンニン），マンノプロテイン含有酵母抽出物，*Dunaliella salina*由来高β-カロテン抽出物の安全性評価が行われた。また，マイクロクリスタリンセルロース，非結晶二酸化ケイ素，アルミノケイ酸ナトリウム，ステビオール配糖体，ショ糖脂肪酸エステル及び上記を含む添加物規格の新規作成や見直しが行われた。

会議名：天然資源の開発利用に関する日米会議有毒微生物専門部会第51回日米合同部会（United States-Japan

cooperative program on development and utilization of Natural Resources (UJNR) Joint panel on toxic microorganisms 51st Annual meeting)

出席者：食品衛生管理部 朝倉宏，佐々木貴正，上間匡，衛生微生物部 寺嶋淳，渡辺麻衣子

開催場所，時期：ワシントンDC（米国），2017年5月15日～19日

参加者内訳，人数：米国FDA，CDC等の委員及び日本側委員等，約30人

会議内容：食品に関わる有毒微生物等の制御に資するための科学的知見の収集及び交換を行った。

会議名：第36回国際標準化機構技術委員会34分科会9（36th ISO/TC34/SC 9）

出席者：食品衛生管理部 岡田由美子

開催場所，時期：東京（日本），2017年6月19日～23日

参加者内訳，人数：フランス，オーストラリア，ベルギー，カナダ，中国，フィンランド，ドイツ，インド，アイルランド，イラン，日本，オランダ，スペイン，スイス，イギリス，タイ，アメリカ 60人

会議内容：食品中の微生物検出のための国際標準法であるISO法の改正，バリデーション及び新規試験法に関する討議

会議名：第32回OECD GLP作業部会（OECD 32th Meeting of the Working Group on GLP）

出席者：毒性部 山本雅也

開催場所，時期：フランス，パリ，2018年3月7日～8日

参加者内訳，人数：OECD加盟国，試験結果相互受け入れ制度参加非加盟国，オブザーバー参加国 約50名

会議内容：2017年現地評価訪問報告，2018年度現地評価訪問計画，GLP原則及びそれに関連する規定文書等に基づく必要な規定類の整備，各国のGLP適合施設に係る情報交換，査察官のトレーニングコースの実施結果，計画等について議論を行った。

会議名：日米EU医薬品規制調和国際会議（S11）

出席者：毒性部 高橋祐次

参加者内訳，人数：カナダ，モントリオール，2017年5月29日～6月1日

参加者内訳，人数：EU，EFPIA，MHLW/PMDA，JPMA，FDA，PhRMA，Swissmedic，BIO，MFDS，20名（S11参加者のみ）

会議内容：ドラフティングに資する情報として，レギュラトリーからは幼若動物試験が必要となった事例，インダストリーからは国際アンケート調査の最終報告があっ

た。Section 2 (幼若動物試験が必要となる条件) について、具体的事例に基づき、要否判断のポイントとなる点について抽出を行った。Section 3 (試験デザイン) では神経行動学的評価の方法については、各極の評価の必要性についての考え方の差異が議論中あきらかとなったため、今後もTCにおいて議論し、解決していくこととした。それ以外の記載については合意した。幼若動物試験デザインの投与開始や投与期間を設定する上で、ヒトと動物のOntogenyの比較は重要であるが、その重要性についてはSection 3を主体に記述することとし、その概念を明確にするため、Appendixにおいてヒトとげっ歯類のOntogenyの比較を図示することとした。ジュネーブ会合でSTEP 2 ab到達を目指し作業をすすめることで合意した。

会議名：日米EU医薬品規制調和国際会議 (S11)

出席者：毒性部 高橋祐次

開催場所、時期：スイス、ジュネーブ、2017年11月12日～16日

参加者内訳、人数：EU, EFPIA, MHLW/PMDA, JPMA, FDA, PhRMA, Swissmedic, BIO, MFDS, CFDA, 22名 (S11参加者のみ)

会議内容：各パーティから示されたコメントを踏まえ、ガイドラインの全セクションについて、記載の方向性及び整備を行った。幼若動物試験のデザインとして、標的臓器だけでなく発達過程にある組織・臓器に対する病理組織学的検査や、中枢神経系への異常を捉えるための行動観察を必須な試験デザインとして追加することで合意し、記載についてはほぼ合意した。幼若動物試験の要否判断について、WOE (重み付け) アプローチをより明確にする記載方針ではほぼ合意したが、多くの時間を要した。そのため、本会議においてステップ2 B到達する予定であったが合意文書の作成に至らず、STEP 2 ab到達は神戸会議へと持ち越された。

会議名：医薬品規制調和国際会議 (ICH) S1改訂作業グループ

出席者：病理部 小川久美子、安全性生物試験研究センター 西川秋佳

開催場所、時期：モントリオール (カナダ)、2017年5月29日～6月1日

参加者内訳、人数：7か国より18名

会議内容：進行中のラット2年間がん原性試験の前向き評価において、がん原性評価文書 (CAD) とそのがん原性試験結果の双方が得られている14品目について、スポンサーと規制当局の見解の一致している品目および一致していない品目の要件等を検討した。また、S1 B補

遺のドラフト作成に着手し、その中でマウス試験の扱いについても議論された。

会議名：国際がん研究機関 (IARC) モノグラフ119巻ワーキンググループ

出席者：病理部 小川久美子

開催場所、時期：リヨン (フランス)、2017年6月6日～13日

参加者内訳、人数：12か国より26名

会議内容：Hazard identification を目的とし、7つの“Some Chemicals That Cause Tumours of the Urinary Tract in Rodents”として1-tert-Butoxypropan-2-ol (CAS No. 57018-52-7), β -Myrcene (CAS No. 123-35-3), Furfuryl alcohol (CAS No. 98-00-0), Melamine (CAS No. 108-78-1), Pyridine (CAS No. 110-86-1), Tetrahydrofuran (CAS No. 109-99-9) およびVinylidene chloride (CAS No. 75-35-4) について、ヒト曝露状況、実験動物発がんおよびメカニズム解析の3つのサブグループに分かれてモノグラフならびにサマリーを作成し全体会議で評価を行った。

会議名：第2回WHO化学物質リスク評価ネットワーク会合

出席者：病理部 小川久美子、安全性生物試験研究センター 西川秋佳、安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所、時期：パルマ (イタリア)、2017年6月19日～24日

参加者内訳、人数：39か国より74名

会議内容：途上国からも多数の参加者があり、それらの国々における状況を考慮した上で、化学物質のリスクに対して、WHOとしての対応標的および対応方法について広く議論が行われた。先進国主導の毒性データ集積や不確実係数に関する議論と併せて、各国での曝露データの集積やその情報共有の重要性について意見交換された。

会議名：動物用医薬品の食品残留に関する、第85回FAO/WHO合同食品添加物専門家会合 (JECFA)

出席者：病理部 小川久美子

開催場所、時期：ジュネーブ (スイス)、2017年10月16日～28日

参加者内訳、人数：14か国より32名

会議内容：新規2剤、再評価4剤およびFAO/WHO合同残留農薬専門家会議JMPPにて審議済みであり、新たに動物用医薬品として審査する3剤について議論し、一日許容摂取量 (ADI) の設定、急性参照用量 (ARfD) 設定の必要性および、限られた期間の曝露へのリスク

(Less than life time) の必要性に関する討議ならびにレポート作成を行った。また、General considerationsとして、動物用医薬品のLess than life timeの考え方、可食部残留薬物 (incurred drug residues) の生物学的利用率 (biological availability) の考え方、微生物学的影響を考慮した動物用医薬品のARfDの設定方法ならびに抗生物質のリスク評価の考え方などに関するコメント作成がなされた。

会議名：IPCS国際化学物質安全性カード (ICSC) 原案検討会議

出席者：安全性予測評価部 森田健

開催場所、時期：リヨン (フランス), 2017年4月22日～4月29日

参加者内訳、人数：ICSC作成担当機関, WHO, ILO等, 28名

会議内容：各国の作成担当機関により作成されたICSC原案の最終検討会議が行なわれ, 64物質のICSCが最終化された。

会議名：第29回OECDテストガイドラインナショナルコーディネーター会議 (WNT-29)

出席者：安全性予測評価部 小島 肇, 広瀬明彦

開催場所、時期：パリ (フランス), 2017年4月25～28日

参加者内訳、人数：OECD加盟国の代表, OECD職員等約30名

会議内容：日本から提案していた皮膚感受性試験代替法IL-8 Luc assayが, 本年中にTGとして採択されることが内定した。ナノマテリアル評価に適応させるための吸入試験法のガイドラインTG412とTG413 (28日間と90日間の吸入毒性試験) の改定が了承された。

会議名：OECD第17回工業用ナノマテリアル作業会合

出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所、時期：パリ (フランス), 2017年5月10日～5月12日

参加者内訳、人数：OECD加盟国の代表, OECD職員等約50名

会議内容：日本はBIACと共同で, ナノマテリアルの短期間曝露による*in vivo*試験 (短期吸入曝露と気管内投与) の評価に関する新規プロジェクトについて, 条件付きで了承された。物化性状を基にした評価フレームワークの開発や, AOPの開発プロジェクト, EUとOECDが合同で昨年末に行ったレギュレーションに関連するProSAFEワークショップのとり纏め状況などの進捗状況が報告された。

会議名：OECD第10回分子スクリーニング及びトキシコゲノミクス拡大顧問委員会会議及びAOP-KB開発者トレーニング

出席者：安全性予測評価部 小島 肇, 山田隆志, 田邊思帆里

開催場所、時期：パリ (フランス), 2017年6月13～6月15日

参加者内訳、人数：OECD加盟国の代表, OECD職員等約50名

会議内容：日本から提案したプランも含む種々のAOP (Adverse Outcome Pathway; 有害性発現作用機構) に関して各国の研究者と意見交換し, 情報収集した。また, AOP-KB (Knowledge Base; 知識基盤) に関するトレーニングを受けた。

会議名：OECD 試験ガイドラインの知的財産問題に関するワークショップ (Workshop on Intellectual Property Issues in OECD Test Guidelines)

出席者：安全性予測評価部 小島 肇

開催場所、時期：パリ (フランス), 2017年7月21～22日

参加者内訳、人数：OECD加盟国の代表, OECD職員等約30名

会議内容：動物実験の使用削減が進んでいる現状, それに代わる*in vitro*試験 (新たな細胞, 3次元モデルや臓器モデル) 試験法は特許等で守られている場合が多く, 試験法の標準化の妨げになっている。

本ワークショップでは, 試験法開発者の権利を守りながら, 安全性評価に利用できる試験法を増やすための方策について討論がなされた。結論として, 今後, OECDにおいて試験法の知的財産に関する原則案を作成することが合意された。

会議名：カナダ動物実験代替法センターのワークショップ (Workshop on the Canadian Centre for Alternatives to Animal Methods)

出席者：安全性予測評価部 小島 肇, 西川秋佳

開催場所、時期：ウィンザー (カナダ), 2017年10月2～3日

参加者内訳、人数：カナダ関係者, 他国バリデーションセンター参加者 約50名

会議内容：カナダのウィンザー大学内に動物実験代替法センターが設立されることになった。この設立ワークショップに参加し, 祝いの言葉を述べるとともに, このセンターを含めた動物実験代替法 (代替法) や動物実験を用いた安全性評価における国際協調について, 世界各国の代替法センターの代表者と意見交換を行った。

会議名：EDTA（内分泌かく乱試験及び評価法）諮問グループ会合出席

出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所，時期：パリ（フランス），2017年10月4日～10月5日

参加者内訳，人数：OECD加盟国の代表，OECD職員等約50名

会議内容：OECD加盟国で行われている内分泌かく乱化学物質の毒性試験法の開発及びバリデーション活動に関する報告とOECDにおける内分泌かく乱作用に関する各種試験法のガイドラインやガイダンスの作成活動に関する進捗状況報告と今後の方針等に関して討論が行われた。Guidance Document (GD) 150の改定の状況に関して報告があり，GD150に記載する内分泌かく乱物質の定義についての議論や“Smart” Version としてlive pdf形式での出版の可能性について報告された。

会議名：OECD皮膚感作性専門家会議および，皮膚／眼刺激性および腐食性専門家会議（OECD meeting of the expert group on skin sensitisation and the expert group on skin and eye irritation and corrosion）

出席者：安全性予測評価部 小島 肇

開催場所，時期：パリ（フランス），2017年11月9～10日

参加者内訳，人数：OECD加盟国の代表，OECD職員等約20名

会議内容：皮膚感作性専門家会議において，一昨年試験法ガイドライン（TG）となった皮膚感作性試験代替法h-CLAT（TG442E）に関わる実使用で問題となった懸念事項について意見交換がなされた。

皮膚／眼刺激性および腐食性専門家会議においては，眼刺激性試験代替法である日本製モデルLabCyte Cornea-model EITを追記したTG492改訂案を提案し，各国の専門家に理解を求めた。また，同じく，眼刺激性試験代替法であるVitrigel-EITのTG開発の進捗を報告した。

会議名：医薬品規制調和国際会議（ICH）ジュネーブ会合

出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），2017年11月13日～11月16日

参加者内訳，人数：EU，EFPIA，FDA，PhRMA，PMDA，NIHS，JPMAを中心としたICHメンバーなどから毒性評価の専門家 約15名（Q3D（R1）の参加者のみ）

会議内容：今回は元素不純物のICHQ3Dガイドライン

の補遺作成トピック活動として，皮膚及び経皮曝露のPDE（許容一日摂取量）を設定するために毒性学的な議論が行われ，通常皮膚に適用する場合と損傷皮膚に適用する場合，感作性を持つ元素への対応という3つに分類して検討することが合意された。また，現状のQ3Dガイドラインにおけるカドミウムの吸入曝露PDEの修正について参加者内で合意された。

会議名：第3回OECD IATAケーススタディプロジェクト会議

出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦，山田隆志

開催場所，時期：パリ（フランス），2017年11月27日～11月28日

参加者内訳，人数：OECD加盟国，産業界，欧州化学物質庁，約20名

会議内容：フランス・パリ（OECD事務局）において開催されたOECD第3回IATAケーススタディプロジェクト会議に参加し，本年度のIATAケーススタディレポートについて，レビュー後の修正案の最終化を行うと共に，IATAの国際的なガイダンスの作成における重要項目である不確実性の記述について検討が行われた。今後も引き続き，ケーススタディによる事例の蓄積を行って行くため，我が国を含め加盟国から提案される次年度のケーススタディの紹介が行われた。

会議名：第12（Q）SARツールボックス・マネジメント・グループ会議

出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦，山田隆志，変異遺伝部 本間正充

開催場所，時期：パリ（フランス），2017年11月29日～11月30日

参加者内訳，人数：OECD加盟国，欧州化学物質庁，約30名

会議内容：OECD QSARツールボックスの今後の開発方針や現在の開発状況について議論を行った。DNA，タンパク質との結合性に関するプロファイラーの更新，ウェブサービスインターフェース，予測結果のレポート機能の更新について紹介された。また，発達毒性，農薬の遺伝毒性データベースの追加が公表された。また，日本からは安衛法下の12000物質のエームス試験データを用いたAmes/QSAR International Collaborative Studyが紹介された。

会議名：皮膚感作性のための確立された評価法に関するテストガイドラインのプロジェクトについてのナショナルコーディネーター特別会議（OECD Special Session of the WNT on the project Performance-

Based Test Guideline on Defined Approaches for Skin Sensitisation)

出席者：安全性予測評価部 小島 肇

開催場所，時期：イスプラ（イタリア），2017年12月13～15日

参加者内訳，人数：OECD加盟国の代表，OECD職員等約30名

会議内容：これまで数種の皮膚感作性試験代替法が開発され，OECDでも採択されているが，いずれも単独試験法では安全性を評価できないとされている。この度，OECD WNT特別会議にて，構造活性相関ソフトやOECDですでに採択されている試験法を複数組み合わせた皮膚感作性の評価のあり方について検討した。

各国の研究者と意見交換および情報収集の結果，評価法の基本的な基準を定めることができた。ただし，具体的な案件の採択については，OECDにて新たに専門家委員会を設けて対処することになった。

会議名：JaCVAM顧問会議

出席者：安全性予測評価部 小島 肇

開催場所，時期：東京（日本）2018年2月13日

参加者内訳，人数：JaCVAM顧問委員，運営委員 約

20名

会議内容：平成29年度のJaCVAMの活動を顧問会議で報告し，各学会，業界等の代表者から意見および助言を頂いた。

会議名：OECD第18回工業用ナノマテリアル作業会合

出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所，時期：パリ（フランス），2018年2月14日～2月16日

参加者内訳，人数：OECD加盟国の代表，OECD職員等約50名

会議内容：日本がBIACと共同で提案しているナノマテリアルの短期間曝露による*in vivo*試験（短期吸入曝露と気管内投与）の評価に関する評価文書作成プロジェクトの計画案について，別の作業として行っているガイダンス文書39の改定が終わるまで延期することとなった。その他，EUではナノマテリアルに適用できるOECDのガイドライン改訂や新規作成作業を促進するためのMaltaプロジェクトが始まっており，今回の会議ではこのEUのプロジェクトを中心に7つのプロジェクトが新規に提案された。

各審議会、委員会等について

Committee Members List in Fiscal Year 2017

○厚生労働省

薬事・食品衛生審議会

薬事分科会

日本薬局方部会：川西徹

医薬品第一部会：奥田晴宏，内藤幹彦

血液事業部会安全技術調査会：内田恵理子

医療機器・体外診断薬部会：靛島由二，石井明子

再生医療等製品・生物由来技術部会：佐藤陽治，中岡竜介

動物用組換えDNA技術応用医薬品調査会：石井明子

要指導・一般用医薬品部会：阿曾幸男

化粧品・医薬部外品部会：栗原正明，西川秋佳，佐藤薫

医薬品等安全対策部会：佐藤薫，石井明子

安全性対策調査会員：佐藤薫

医療機器・再生医療等製品安全対策部会：澤田留美，靛島由二

指定薬物部会：花尻（木倉）瑠理

毒物劇物部会：栗原正明，平林容子

取扱技術基準等調査部会：森田健

毒物劇物調査会：栗原正明，森田健，高橋祐次，石田誠一

化学物質安全対策部会：平林容子

化学物質調査会：西川秋佳，平林容子，高橋祐次，小川久美子

PRTR対象物質調査会：森田健

家庭用品安全対策調査会：畝山智香子，北嶋聡

動物用医薬品等部会：西川秋佳，小川久美子

動物用一般用医薬品調査会：袴塚高志，平林容子

動物用医薬品残留問題調査会：穂山浩，根本了，安達玲子

動物用医薬品再評価調査会：根本了

食品衛生分科会：川西徹，穂山浩

食品規格部会：寺嶋淳，渡辺麻衣子，畝山智香子，小川久美子

食中毒部会：朝倉宏，野田衛，寺嶋淳

乳肉水産食品部会：野田衛，寺嶋淳，渡辺麻衣子

添加物部会：佐藤恭子，杉本直樹，小川久美子

農薬・動物用医薬品部会：穂山浩，根本了

器具・容器包装部会：六鹿元雄

新開発食品調査部会：北嶋聡，岡田由美子，近藤一成

遺伝子組換え食品等調査会：近藤一成

放射性物質対策部会：川西徹，穂山浩

厚生科学審議会

再生医療等評価部会

遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会：内田恵理子

遺伝子治療等臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会：内田恵理子

平成29年度厚生労働省獣医系技術職員採用試験問題（専門）作成委員：朝倉宏，寺嶋淳，大西貴弘，工藤由起子，窪田邦宏，北嶋聡，高橋祐次，高須伸二
皮膚適用製剤生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会：香取典子，坂本知昭

水道水質検査精度管理検討会：五十嵐良明，小林憲弘，内野正

水質基準逐次改正検討会：広瀬明彦，小林憲弘

水道水質検査法検討会：五十嵐良明，小林憲弘

水道における微生物問題検討会：五十嵐良明

化学物質安全性評価委員会構成員：石田誠一，安井学，杉山圭一，増村健一，広瀬明彦，山田隆志，豊田武士

既存化学物質安全性点検事業におけるピアレビュー委員会委員：安彦行人，山本雅也，石田誠一，本間正充，杉山圭一，増村健一，堀端克良，広瀬明彦，山田隆志，豊田武士

家庭用品専門家会議：五十嵐良明，高木篤也，森田健

化学物質GLP評価会議：西川秋佳，宇佐見誠，本間正充，高橋祐次

化審法施行状況検討会：本間正充，広瀬明彦

化審法GLP査察官：松下幸平，山本雅也，増村健一，杉山圭一，安井学，堀端克良

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員：合田幸広，西川秋佳

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会：佐藤陽治，靛島由二

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業審査ワーキンググループ事務局：佐藤陽治，澤田留美，河野健，靛島由二，植松美幸，宮島敦子，中岡竜介，迫田秀行，加藤玲子，野村祐介，岡本吉弘
日本薬局方外生薬規格検討委員会：袴塚高志，丸山卓郎，内山奈穂子

医薬部外品原料規格検討委員会委員：五十嵐良明，坂本知昭

依存性薬物検討会：花尻（木倉）瑠理

放射性医薬品基準改正検討委員会：阿曾幸男，蜂須賀暁子

医薬品の成分本質に関するワーキンググループ：合

田幸広、袴塚高志、西川秋佳、小川久美子
 医薬品添加物規格検討委員会委員：阿曾幸男、宮崎玉樹、坂本知昭、五十嵐良明、靄島由二
 食品添加物安全性評価検討会：佐藤恭子、西川秋佳、平林容子、小川久美子、本間正充、広瀬明彦
 残留農薬等試験法開発事業評価会議：穂山浩、根本了、坂井隆敏
 試験法開発事業に関する意見交換会：穂山浩、根本了、坂井隆敏、志田（齊藤）静夏、菊地博之
 加工食品中の残留農薬等分析法検討会：根本了、坂井隆敏
 食品用器具及び容器包装の規制の在り方に関する技術検討会：六鹿元雄
 労働安全衛生法第57条の3第1項第2号の確認に係る有害皮膚適用製剤生物学的同等性試験ガイドライン検討委員会：香取典子、坂本知昭
 家庭用品専門家会議委員：五十嵐良明、森田健、高木篤也
 労働安全衛生法第57条の3第1項第2号の確認に係る有害性の評価等に関する検討会：本間正充
 化学物質のリスク評価検討会：西川秋佳
 殺虫剤指針等検討委員会：坂本知昭、秋山卓美、西川秋佳、小川幸男
 有害性評価小検討会：西川秋佳
 ナノ医薬品に関する勉強会：川西徹、奥田晴宏、合田幸広、加藤くみ子
 発がん性評価ワーキンググループ：西川秋佳、小川久美子
 シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会委員：酒井信夫、西川秋佳、広瀬明彦
 健康危機管理調整会議：畝山智香子
 厚生労働省東京オリンピック・パラリンピック健康危機管理連絡会議：畝山智香子
 遺伝毒性評価ワーキンググループ：本間正充
 GHS分類検討委員会：森田健
 リスク評価のための有害性評価委員会：小川久美子
 厚生労働科学研究「医薬品等規制調和・評価研究事業」「地球規模保健課題解決推進のための研究事業」事前評価委員会委員：川西徹
 国産医療機器創出促進基盤整備等事業評価委員会構成員：靄島由二
 国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する協議のためのワーキンググループ：靄島由二
 国立保健医療科学院薬事衛生管理研修運営委員会委員：坂本知昭、小出達夫、香取典子、中岡竜介、植松美幸

国立保健医療科学院食肉衛生検査研修運営委員会委員：朝倉宏、岡田由美子
 国立保健医療科学院食品衛生監視指導研修・食品衛生危機管理研修合同運営委員会委員：大城直雅、野田衛、百瀬愛佳、上間匡
 国立保健医療科学院健康危機管理情報支援事業運営委員会委員：奥田晴宏
 国立保健医療科学院健康危機管理情報支援事業運営実行委員会：窪田邦宏
 個人輸入・指定薬物等に係るホームページを活用した広報業務に係る提案書技術審査委員会：花尻（木倉）瑠理
 変異原性試験等結果検討委員候補者：西川秋佳、本間正充、杉山圭一
 がん原性試験指針検討委員候補者：西川秋佳後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会委員：伊豆津健一
 重篤副作用総合対策検討会：齋藤嘉朗
 高齢者医薬品適正使用検討会：齋藤嘉朗
 食品衛生管理に関する技術検討会構成員：朝倉宏、畝山智香子
 食鳥肉における微生物汚染低減策の有効性実証事業実施団体選定審査委員会：朝倉宏

○人事院

国家公務員採用I種試験（理工IV）試験専門委員：内藤幹彦
 国家公務員採用I種試験（薬学）試験専門委員：諫田泰成

○内閣府

食品安全委員会
 企画等専門調査会：川西徹、畝山智香子
 添加物専門調査会：宇佐見誠、佐藤恭子、高須伸二
 栄養成分関連添加物WG：合田幸広、高須伸二
 香料ワーキンググループ：佐藤恭子、高須伸二
 農薬専門調査会：森田健、西川秋佳、平林容子、高橋祐次、高木篤也、豊田武士、石井雄二、本間正充、増村健一、小野敦
 動物用医薬品専門調査会：小川久美子
 器具・容器包装専門調査会：六鹿元雄
 汚染物質等専門調査会：増村健一、齋藤嘉朗、穂山浩、広瀬明彦
 微生物・ウイルス専門調査会：野田衛、工藤由起子、大西貴弘
 かび毒・自然毒等専門調査会：合田幸広、渡辺麻衣子、吉成知也、杉山圭一

遺伝子組換え食品等専門調査会：岡田由美子，近藤一成

新開発食品専門調査会：本間正充，佐藤恭子

肥料・飼料等専門調査会：宮島敦子

「動物用再生医療等製品のリスク評価ガイドライン案を検討するための基礎的調査」検討会委員：佐藤陽治

アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ：穂山浩

六価クロムワーキンググループ：穂山浩，増村健一，齋藤嘉朗，広瀬明彦

評価技術企画ワーキンググループ：広瀬明彦，山田隆志

アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ：安達玲子

消費者委員会

食品表示部会：安達玲子

新開発食品調査部会

新開発食品評価第一調査会：佐藤恭子

化学物質の安全管理に関するシンポジウム実行委員会：広瀬明彦

次世代医療機器開発推進協議会：奥田晴宏

研究・調査企画会議プログラム評価部会：川西徹

ゲノム医療実現推進に関するアドバイザーボード参考人：内田恵理子

総合科学技術イノベーション会議・バイオ戦略ワーキンググループ：近藤一成

○消費者庁

機能性表示食品制度における機能性関与成分の取扱い等に関する検討会：合田幸広

遺伝子組換え表示制度に関する検討会：近藤一成

○環境省

中央環境審議会

環境保健部会：西川秋佳

水環境部会：西川秋佳

環境基準健康項目専門委員会：広瀬明彦

平成29年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会：平林容子

平成29年度ダイオキシン類環境測定調査受注資格審査検討会：堤智昭

平成28年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会：西川秋佳

大気経路による農薬暴露吸入毒性部会委員：小川久美子

平成28年度新規POPs等研究会：広瀬明彦

平成28年度POPs廃棄物適正処理推進に関する検討会

委員：小川久美子

ナノ材料の環境影響評価に関する検討委員会：広瀬明彦

環境測定分析検討会 統一精度管理調査部会：小林憲弘

EXTEND2016化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会：広瀬明彦

第五次環境基本計画（化学物質分野）の検討に関する研究会：広瀬明彦

PPCPsによる生態系への影響把握研究班会議：広瀬明彦

○農林水産省

農業資材審議会

飼料分科会：佐藤恭子，北嶋聡

飼料安全部会：佐藤恭子，北嶋聡

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則第10条の規定に基づく農林水産大臣及び環境大臣が意見を聴く学識経験者：石井明子
遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則第13条第1項の規定に基づく拡散防止措置の確認に先立ち意見を聞く学識経験者：石井明子

レギュラトリーサイエンス新技術開発事業審査委員会：合田幸広

農業と生物機能の高度利用による新価値創造に関する研究会：石井明子

動物用再生医療等製品の安全性試験等開発事業検討委員会委員：佐藤陽治

安全な農林水産物安定供給のためのレギュラトリーサイエンス研究委託事業審査委員会：合田幸広，大城直雅

○経済産業省

日本工業標準調査会標準部会医療用具技術専門委員会：靄島由二

日本工業標準調査会医療機器技術専門委員会臨時委員：植松美幸

試薬JIS改正原案作成委員会：坂本知昭，多田敦子
分析化学用語（分析機器部門）改正原案作成委員会：坂本知昭

JIS K 0117赤外分光分析方法通則改正原案作成委員会：坂本知昭

ナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的安全性評価技術の開発事後評価検討委員会委員：広瀬明彦

ナノ物質の管理に関する検討会リスク評価WG：広瀬明彦

化審法リスク評価におけるQSAR等の活用検討会：広瀬明彦，小野敦

化審法のスクリーニング評価に関する検討会：広瀬明彦，小野敦

平成28年度化学物質安全対策（化学物質管理に関する科学的知見の充実に向けた調査研究）に係る事業者選定のための第三者審査委員会委員：小島肇

JIS L 1940改正原案作成委員会：河上強志

○文部科学省

学校給食における衛生管理の改善・充実に関する調査研究協力者：寺嶋淳

○国土交通省

固体ばら積み貨物査定検討ワーキンググループ委員：森田健

○独立行政法人医薬品医療機器総合機構

運営評議会委員：川西徹

審査・安全業務委員会構成員：川西徹

日本薬局方原案審議委員会総合委員会：川西徹，奥田晴宏，合田幸広，香取典子，袴塚高志，菊池裕，栗原正明，加藤くみ子，石井明子

総合小委員会：川西徹，奥田晴宏，合田幸広，伊豆津健一，香取典子，坂本知昭，袴塚高志，栗原正明

総合委員会クロマトグラフィーWG：合田幸広，香取典子，加藤くみ子，袴塚高志

日本薬局方原案審議委員会標準品委員会：奥田晴宏，坂本知昭，香取典子，加藤くみ子，石井明子

化学薬品委員会(1)：合田幸広，香取典子，小出達夫，出水庸介

化学薬品委員会(2)：合田幸広，坂本知昭，花尻（木倉）瑠理

製法問題小委員会：奥田晴宏，合田幸広，阿曾幸男，香取典子，伊豆津健一，石井明子，袴塚高志，加藤くみ子

試薬検討会（化学1）：奥田晴宏

抗生物質委員会：香取典子

生薬等A委員会：袴塚高志，丸山卓郎，内山奈穂子

生薬等B委員会：合田幸広，袴塚高志，丸山卓郎，政田さやか，徳本廣子

製剤委員会：伊豆津健一，柴田寛子，加藤くみ子

製剤WG：伊豆津健一，吉田寛幸

Inhalation WG：吉田寛幸

無菌医薬品包装の完全性評価WG：伊豆津健一，柴田寛子，菊池裕，窪崎敦隆

国際調和検討委員会：川西徹，奥田晴宏，菊池裕，加

藤くみ子

理化学試験法委員会：加藤くみ子，花尻（木倉）瑠理，杉本直樹，原園景

理化学試験法委員会近赤外WG：坂本知昭

理化学試験法委員会ラマン分光法検討WG：加藤くみ子，小出達夫

生物薬品委員会：石井明子，日向昌司，原園景，橋井則貴，柴田寛子，多田稔

医薬品添加物委員会：阿曾幸男，宮崎玉樹，阿部康弘，五十嵐良明，佐藤恭子

医薬品添加物委員会注射用水WG：五十嵐良明，齋島由二

医薬品名称委員会：奥田晴宏，合田幸広，栗原正明，出水庸介，正田卓司，中野達也，橋井則貴，志田（齊藤）静夏，佐藤薫，石井明子

生物試験法委員会：菊池裕，窪崎敦隆

無菌医薬品包装の完全性評価WG：伊豆津健一，柴田寛子

物性試験法委員会：阿曾幸男，宮崎玉樹

医薬品一般名称に係る専門協議：奥田晴宏，橋井則貴，内田恵理子，正田卓司，大野彰子，中野達也，小島肇，石井明子，出水庸介

GLP専門協議委員：西川秋佳，高木篤也，小川久美子，本間正充

医療機器承認基準等原案作成委員会：鈴木孝昌，齋島由二

専門委員：川西徹，奥田晴宏，合田幸広，香取典子，阿曾幸男，宮崎玉樹，伊豆津健一，柴田寛子，坂本知昭，小出達夫，加藤くみ子，吉田寛幸，阿部康弘，石井明子，橋井則貴，鈴木琢雄，原園景，多田稔，日向昌司，袴塚高志，丸山卓郎，内山奈穂子，政田さやか，徳本廣子，花尻（木倉）瑠理，佐藤陽治，三浦巧，安田智，内田恵理子，鈴木孝昌，新見伸吾，齋島由二，中岡竜介，五十嵐良明，志田（齊藤）静夏，佐藤恭子，杉本直樹，菊池裕，栗原正明，大野彰子，出水庸介，正田卓司，蜂須賀暁子，齋藤嘉朗，中野達也，今任拓也，西川秋佳，平林容子，小川幸男，高木篤也，高橋祐次，小川久美子，本間正充，増村健一，小島肇，小野敦，森田健

科学委員会委員：西川秋佳

科学委員会専門部会：齋島由二

新薬三部専門委員：佐藤薫

○国立研究開発法人・独立行政法人

国民生活センター商品テスト分析・評価委員会：合田幸広

革新的技術創造促進事業（異分野融合共同研究）工学

との連携による農林水産物由来の物質を用いた高機能性素材等の開発専門委員：広瀬明彦
 物質・材料研究機構生体材料研究センターVAMAS・TEMPS国内委員会：齋島由二
 科学技術振興機構先端計測分析技術・機器開発推進委員会（放射線計測領域分科会）委員：松田りえ子
 科学技術振興機構健康健康研究成果の実用化加速のための研究・開発システム関連の隘路解消を支援するプログラム推進委員会委員：川西徹
 科学技術振興機構先産学共同実用化開発事業評価委員会専門委員：松田りえ子
 日本学術振興会科学研究費委員会専門委員：石井明子，内藤幹彦，岡田由美子，中村亮介，諫田泰成，加藤くみ子
 日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査員：齋藤嘉朗
 日本学術振興会産学協力研究委員会第182委員会委員：坂本知昭
 日本スポーツ振興センター平成29年度食中毒防止に関する実態調査委員会：寺嶋淳
 医薬基盤・健康・栄養研究所運営評議会：川西徹
 医薬基盤・健康・栄養研究所人事委員会外部委員：川西徹
 医薬基盤・健康・栄養研究所基盤的研究等外部評価委員：川西徹
 医薬基盤・健康・栄養研究所医薬推進研究評価委員会専門委員：奥田晴宏，佐藤陽治，鈴木孝昌
 医薬基盤・健康・栄養研究所成果管理委員会専門委員：内田恵理子
 医薬基盤・健康・栄養研究所実用化研究評価委員会専門委員：奥田晴宏，佐藤陽治
 医薬基盤・健康・栄養研究所医薬推進研究評価委員会：川西徹，齋島由二
 医薬基盤・健康・栄養研究所再生医療実現拠点ネットワーク事業「再生医療の実現化ハイウェイ」プロジェクトマネージャー会議におけるオブザーバー：佐藤陽治
 産業技術総合研究所「平成28年度戦略的国際標準化加速事業（政府戦略分野に係る国際標準開発活動）」「発光計測管理・発光培養細胞品質検定方法の国際標準開発委員会」委員：小島肇
 新エネルギー・産業技術総合開発機構NEDO「次世代機能代替技術の研究開発」事後評価委員：佐藤陽治
 新エネルギー・産業技術総合開発機構NEDO評価委員：小島肇
 新エネルギー・産業技術総合開発機構分野横断的公募事業に係る事前書面審査員（ピアレビュー）：小島肇

新エネルギー・産業技術総合開発機構NEDO「非可食性植物由来化学品製造プロセス技術開発」技術委員：高橋祐次
 日本医療研究開発機構医薬推進研究評価委員会委員：川西徹
 日本医療研究開発機構再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システム）運営委員会委員：佐藤陽治
 日本医療研究開発機構医薬品等規制調和・評価研究事業課題プログラムスーパーバイザー：川西徹
 日本医療研究開発機構未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業プログラムオフィサー：佐藤陽治
 日本医療研究開発機構再生医療の実現化ハイウェイ課題運営委員会委員：佐藤陽治
 日本医療研究開発機構再生医療実現拠点ネットワークプログラム研究開発課題評価委員会外部専門家：佐藤陽治
 日本医療研究開発機構医療機器開発推進研究事業専門委員：佐藤陽治
 日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業課題評価委員会委員：内田恵理子
 日本医療研究開発機構 科学技術調査員：井上貴雄
 国立環境研究所平成29年度環境リスク評価委員会曝露評価分科会委員：堤智昭
 国立環境研究所平成28年度有害大気汚染物質健康リスク評価手法等に関する検討会委員：広瀬明彦
 日本医療研究開発機構再生医療実用化研究事業「培養細胞を用いた基礎研究ならびに創薬研究開発のための細胞培養ガイダンス案（GCCP）」の作成についてのワーキンググループ有識者委員：諫田泰成，小島肇
 日本医療研究開発機構再生医療実用化研究事業評価委員：佐藤薫

○国際機関

FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）食品添加物部会（CCFA）：佐藤恭子
 FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）分析法サンプリング部会（CCMAS）：渡邊敬浩
 FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）残留農薬部会（CCPR）：渡邊敬浩
 FAO/WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）食品残留動物用医薬品部会（CCRVDF）：坂井隆敏
 FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）：小川久美子，多田敦子
 FAO/WHO合同食品微生物専門家委員会

(JEMFA)：朝倉宏
 OECD: Expert group on biotransformation assays：石田誠一
 OECD: Expert group on PBK modeling：石田誠一，諫田泰成
 OECD: Expert group on genotoxicity：本間正充
 OECD: Expert group on transgenic rodent in vivo gene mutation assays：本間正充
 OECD: Expert group on miniaturized Ames assay：本間正充，杉山圭一
 OECD: Expert group on good in vitro method practice：諫田泰成
 OECD Working Group of National Co-ordinators of the Test Guidelines Programme：北嶋聡，小島肇
 OECD-EDTA（内分泌かく乱物質タスクフォース）非動物試験バリデーションマネジメント委員会：小島肇，小野敦
 OECD: Expert group on skin irritation testing：小島肇
 OECD: Expert group on eye irritation testing：小島肇
 OECD: Expert group on cell transformation assay：小島肇
 OECD: Expert group on skin sensitization assay：小島肇
 OECD: Expert group on developmental neurotoxicity：佐藤薫，諫田泰成
 OECD: QSAR Toolbox Management Group：山田隆志
 OECD: Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics：広瀬明彦，小島肇，小野敦，山田隆志，田邊思帆里
 OECD: Expert Group on Integrated Approaches to Testing and Assessment of Non-genotoxic Carcinogens：西川秋佳，小川久美子
 OCED IATA Case Studies Project：広瀬明彦，山田隆志
 WHO飲料水水質ガイドライン改定専門家会合：広瀬明彦
 WHO医薬品国際一般名称委員会臨時委員：奥田晴宏
 WHO International Pharmacopoeia, Pharmaceutical preparation パネルメンバー：川西徹，奥田晴宏
 ICH Q3C「医薬品の残留溶媒ガイドライン」R6 専門作業部会：広瀬明彦，香取典子
 ICH Q3D「金属不純物ガイドライン」専門作業部会：広瀬明彦
 ICH Q11「Q&A：原薬製造における出発物質の選択

と妥当性」実施作業部会：奥田晴宏
 ICH S1「がん原性試験に関する研究」専門作業部会：西川秋佳，小川久美子
 ICH S3A「トキシコキネティクスに関するガイダンス」マイクロサンプリングQ&A専門作業部会：齋藤嘉朗，香取典子，中村亮介
 ICH S11「小児用医薬品開発の非臨床試験」専門作業部会：高橋祐次
 ICH M7「医薬品中DNA反応性不純物に関するガイドライン」専門作業部会：本間正充，阿曾幸男，増村健一
 ICH M9「BCSに基づくバイオウエーバー」専門作業部会：吉田寛幸
 ICH M10「生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関するガイドライン」専門作業部会：石井明子，齋藤嘉朗
 IPCS/WHO Peer review board of International Chemical Safety Cards (ICSCs)：森田健
 ICCR（化粧品国際規制会議）動物実験代替法バリデーションワーキンググループ：小島肇
 ICCR Nanotechnology Joint Working Group on Safety Approachesメンバー：広瀬明彦
 ICCR Industry-Regulators Analytical Test Methods Working Group：五十嵐良明，秋山卓美
 ICCR Microbial Contaminants Working Group：菊池裕
 ICCR Product Preservation Working Group：菊池裕
 OECD Nano experts to the WNT Nano projects TG for Inhalation Toxicity：高橋祐次
 FHH Standing Committee：袴塚高志
 FHH Sub-committee II：袴塚高志
 OECD AOP external expert review “Binding of antagonist to N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) during brain development induces impairment of learning and memory abilities”：佐藤薫
 OECD AOP external expert review “Binding to the picrotoxin site of ionotropic GABA receptors leading to epileptic seizures”：諫田泰成

○都道府県

東京都食品安全審議会：畝山智香子
 東京都食品安全情報評価委員会：穂山浩，寺嶋淳，広瀬明彦
 東京都情報選定専門委員会：穂山浩
 東京都薬物情報評価委員会委員：合田幸広
 東京都健康安全研究センター研究評価会議委員：川西

徹, 穂山浩

東京都環境保健対策専門委員会化学物質保健対策分科会: 松田りえ子

富山県薬事研究所外部評価委員会: 合田幸広

山梨県食の安全・安心審議会委員: 登田美桜

大阪府薬物指定審査会委員: 合田幸広

兵庫県立健康生活科学研究所(健康科学研究センター)研究アドバイザー: 小林憲弘

兵庫県立健康生活科学研究所(健康科学研究センター)研究アドバイザー: 小林憲弘

神奈川県衛生研究所中堅研究職員選考委員会委員: 五十嵐良明

○ヒューマンサイエンス振興財団

評議員: 川西徹

○その他

ISO/TC34/SC9国内対策委員: 岡田由美子

ISO/TC34/SC16一般分子生物指標規格専門分科会委員: 近藤一成

ISO/TC106国際規格作成委員: 薮島由二

ISO/TC106日本委員会・分科会委員: 薮島由二

ISO/TC146/SC6国内対策委員: 酒井信夫

ISO/TC150/SC7国際幹事: 中岡竜介

ISO/TC150国内委員: 中岡竜介, 迫田秀行, 岡本吉弘

ISO/TC194国内委員: 澤田留美, 薮島由二, 中岡竜介, 加藤玲子, 宮島敦子, 菊池裕

ISO/TC198国内委員: 菊池裕

ISO/TC34/SC16遺伝子組換え体等規格専門分科会: 近藤一成

ISO/TC249中国伝統医学専門委員会: 袴塚高志, 内山奈穂子

ISO/TC249生薬分科会/伝統薬製剤分科会: 袴塚高志, 内山奈穂子

ISO/TC276国内委員: 澤田留美

ISO/TC282国内委員: 薮島由二

標準化調査研究企画委員会: 穂山浩

国際規格回答原案作成等調査ISO/TC106分科会: 薮島由二

香港生薬標準国際諮問委員会: 合田幸広

危険物等海上運送国際基準検討委員会危険物UN対応部会: 森田健

危険物等海上運送国際基準検討委員会危険性評価試験部会: 森田健

ESAC (ECVAM: European Center for the Validation of Alternative Methods Scientific Advisory Committee) オブザーバー: 小島肇

SACATM (Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods, USA) オブザーバー: 小島肇

天然資源の開発利用に関する日米会議(UJNR) 有毒微生物専門部会: 朝倉宏, 寺嶋淳, 渡辺麻衣子, 佐々木貴正

IEC SC62D/PT 60601-2-62国内対応委員会: 植松美幸

IEC TC62/SC 62D/JWG 38: 植松美幸

ISO化粧品審議委員会: 五十嵐良明

USP<1059> Expert Panel: 柴田寛子

一般社団法人くすりの適正使用協議会バイオ医薬品適正使用推進委員会アドバイザー: 石井明子

一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 生物薬品標準品評価委員会: 石井明子, 橋井則貴, 柴田寛子, 原園景

日中薬局方(生薬等)検討会: 袴塚高志, 丸山卓郎, 内山奈穂子, 政田さやか

ISO/TC282/WG3注射用水製造国内検討会: 五十嵐良明, 薮島由二

(一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 生物薬品標準品評価委員: 菊池裕

1. 講義

- 合田幸広, 「医薬品の品質保証とジェネリック医薬品」, 保健医療科学院地域保健臨床研修 (2017.11.28)
- 合田幸広, 「食薬区分と生薬」, 東京農工大学工学部生命工学科 (2018.1.5)
- 伊豆津健一, 「経口固形製剤等の生物学的同等性について」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修 (2017.5.23)
- 阿曾幸男, 「医薬品の安定性」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修 (2016.5)
- 坂本知昭, 「品質管理概論 (1)」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修 (2017.5.18)
- 坂本知昭, 「品質管理概論 (2)」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修 (2017.5.18)
- 小出達夫, 「理化学試験機器概論」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修 (2017.5.17)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の品質保証」, 国立保健医療科学院 (2017.5.19)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の研究開発とレギュラトリーサイエンス」, 高崎健康福祉大学薬学部 (2017.6.28)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の品質安全性確保」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2017.6.30)
- 袴塚高志, 「生薬及び漢方製剤等の品質確保について」, 国立保健医療科学院平成29年度薬事衛生管理研修 (2017.5.31)
- 袴塚高志, 「生薬・漢方製剤の薬事規制について - 生薬・漢方製剤の公定書及び承認基準による標準化 -」, 慶応義塾大学薬学研究科大学院特別講義 創薬・有機化学特論 (2017.6.20)
- 袴塚高志, 「生薬・漢方製剤の品質確保及び製造販売承認基準について」, 中国広西チワン族自治区伝統薬品質基準製造販売指導監督研修団講義 (2017.7.26)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「指定薬物の現状」, 平成29年度指定薬物分析研修会議 (2017.10.13)
- 田中理恵, 「指定薬物と危険ドラッグ製品の分析について」, 平成29年度指定薬物分析研修会議 (2017.10.13)
- 緒方潤, 「植物系危険ドラッグ製品の基原植物について」, 平成29年度指定薬物分析研修会議 (2017.10.13)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「医薬品と乱用薬物 - メディシナルケミストリーの暗黒面 -」, 横浜市立大学大学院特別講義 (2017.11.27)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「危険ドラッグによる健康被害を防ぐために」, 国立保健医療科学院 院外研修プログラム (2017.11.28)
- 佐藤陽治, 「医薬品等レギュラトリーサイエンス概論」, 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座講義 (2017.9.25)
- 内藤幹彦, 「プロテインノックダウン法の開発と創薬への応用」, 平成29年度慶応大学薬学部 バイオと医療・ゲノム医学 (2017.5.16)
- 内藤幹彦, 「標的医薬品の創製」, 平成29年度昭和薬科大学講義 (2017.5.19)
- 井上貴雄, 「核酸医薬 - 実用化までの道のり -」, 大阪大学大学院薬学研究科 レギュラトリーサイエンス特別講義 (2017.7.21)
- 井上貴雄, 「革新的医薬品のレギュラトリーサイエンス - 核酸医薬開発を例として -」, 徳島大学薬学部 基礎医療薬学 2 (2017.10.27)
- 鈴木孝昌, 「バイオマーカーと個別化医療」, 横浜市立大学大学院講義 (2017.10.30)
- 葩島由二, 「医療機器概論」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2017.8.4)
- 植松美幸, 「臓器工学特論」, 早稲田大学先進理工学研究科 (2017.10.9, 2017.10.16, 2017.10.23)
- 河上強志, 「家庭用品の安全性」, 国立保健医療科学院平成29年度短期研修住まいと健康研修 (2017.6.5)

酒井信夫, 「生物資源科学特論 I 食物アレルギーに関するレギュラトリーサイエンス研究」, 日本大学大学院 (2017.6.12)

酒井信夫, 「行政に求められる理化学的検査 シックハウス (室内空気汚染) 問題」, 平成29年度地方衛生研究所全国協議会衛生理化学分野研修会 (2018.1.26)

根本了, 「品中の残留農薬等試験法の開発と最近の動向」, 厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課平成29年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2017.5)

渡邊敬浩, 「検査とは? - 検査の要素としてのサンプリングと分析, そして品質保証 -」, 厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課平成29年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2017.5)

穂山浩, 「食物アレルギーについて」, 千葉大学薬学部 (2017.7)

穂山浩, 「食品安全分野のレギュラトリーサイエンス」, 千葉大学薬学部 (2017.7)

穂山浩, 「食品安全分野のレギュラトリーサイエンス」, 東京農業大学大学院 (2017.7)

根本了, 「食品中に残留する農薬等の規制と公示試験法について」, 国立保健医療科学院平成29年度短期研修食肉衛生検査研修 (2017.7)

渡邊敬浩, 「国際対応に必要な分析の基礎知識」, 平成29年度食品安全行政の国際化研修 (2017.7)

渡邊敬浩, 「分析の目的と実行 - サンプリング -」, 平成29年度食品安全行政の国際化研修 (2017.7)

渡邊敬浩, 「分析の目的と実行 - 分析法への要求と分析結果の品質保証 -」, 平成29年度食品安全行政の国際化研修 (2017.7)

穂山浩, 「食品添加物のこと」, 上智大学地球環境学研究科 (2017.10)

片岡洋平, 「コメのカドミウム分析法について」, 平成29年度食品衛生登録検査機関協会汚染物質研修会 (2017.10)

穂山浩, 「食品中アレルギーのリスク評価」, 東京農工大学工学部 (2017.11)

Takahiro Watanabe, 「Sampling, Sample Preparation and Analysis」, Workshop on the Harmonization of Maximum Residue Limit (MRL) Setting Process in the Asian Region through Training on Pesticide Residue Evaluation (2018.11)

根本了, 「食品中の残留農薬等公示試験法の最近の動向について」, 近畿厚生局登録検査機関及び食品衛生検査施設向け講習会 (2017.12)

穂山浩, 「食品分野のレギュラトリーサイエンス」, 東京大学農学部 (2017.12)

穂山浩, 「食物アレルギーの検査法について」, 麻布大学生命・環境科学部 (2018.1)

根本了, 「食品中の残留農薬等の公示試験法について」, (一社) 食品衛生登録検査機関協会平成29年度残留農薬等研修会 (2018.1)

渡邊敬浩, 「試験所のミッションと能力の証明 - 業務管理要領の改定に向けて -」, 平成29年度食品衛生検査登録検査機関協会業務管理研修会 (2018.2)

渡邊敬浩, 「国際的に妥当と認められる分析結果 - それを得るために試験所に求められる能力 -」, 平成29年度検査精度管理業務研修会 (2018.2)

佐藤恭子, 「添加物の規格I」, 一般財団法人日本食品添加物協会 平成29年度食品衛生管理者登録講習会 (2017.8.18)

佐藤恭子, 「食品添加物の開発と規制」, 東京農工大学大学院工学府講義 (2017.10.13)

佐藤恭子, 「栄養化学 8」, 千葉大学薬学部講義 (2018.1.26)

多田敦子, 「添加物の規格II」, 一般財団法人日本食品添加物協会 平成29年度食品衛生管理者登録講習会 (2017.8.18)

久保田浩樹, 「分析法概論I」, 一般財団法人日本食品添加物協会 平成29年度食品衛生管理者登録講習会

- (2017.8.17)
- 建部千絵, 「分析法概論II」, 一般財団法人日本食品添加物協会 平成29年度食品衛生管理者登録講習会 (2017.8.17)
- 建部千絵, 「食品中のポリソルベート分析」, 一般財団法人食品衛生登録検査機関協会 食品添加物研修会 (2017.10.5)
- 杉本直樹, 「添加物の規格III」, 一般財団法人日本食品添加物協会 平成29年度食品衛生管理者登録講習会 (2017.8.21)
- 杉本直樹, 「既存添加物の規格基準, 分析法」, 日本大学 (2017.11.17)
- 杉本直樹, 「NMRを用いた有機化合物の定量分析法に関する研究」, 星薬科大学 (2017.12.8)
- 六鹿元雄, 「添加物の規格IV」, 一般財団法人日本食品添加物協会 平成28年度食品衛生管理者登録講習会 (2017.8.21)
- 六鹿元雄, 「食品用器具・容器包装における法規制」, 東京農工大学 (2017.10.19)
- 六鹿元雄, 「食品器具・容器包装の規制」, 日本大学 (2017.11.24)
- 阿部裕, 「乳幼児用玩具の規制および乳幼児用玩具に関する研究」, 日本大学 (2017.11.24)
- 六鹿元雄, 「食品用器具・容器包装の材質とその特性」, 実践女子大学 (2018.1.24)
- 朝倉宏, 「レギュラトリーサイエンス学」, 東京農工大学 (2017.11)
- 西川秋佳, 朝倉宏, 北嶋聡, 大西貴弘, 「獣医学特別実験III実践実習」, 岐阜大学 (2017.12)
- 朝倉宏, 「カンピロバクター食中毒の発生状況と想定される汚染低減手法について」, 国立保健医療科学院主催食肉衛生検査研修 (2017.6)
- 朝倉宏, 「カンピロバクター食中毒の現状と対策」, 国立保健医療科学院主催食品衛生監視員危機管理研修 (2017.10)
- 朝倉宏, 「カンピロバクター総論」, 国立保健医療科学院主催細菌検査研修 (2017.11)
- 大城直雅, 「マリンバイオトキシン」, 平成29年度短期研修食品衛生危機管理研修, 国立保健医療科学院 (2017.10.12)
- 岡田由美子, 「微生物試験法の国際整合性」, 国立保健医療科学院食肉衛生検査研修 (2017.7)
- 岡田由美子, 「リステリア・モノサイトゲネスの微生物基準策定と試験法」, 国立保健医療科学院食品衛生危機管理研修 (2017.10)
- 岡田由美子, 「食中毒」, 国立保健医療科学院院外研修プログラム (2017.11)
- 岡田由美子, 「リステリア・モノサイトゲネスの試験法作成の背景 (ISO法から公定法へ)」, 公益社団法人日本食品衛生協会 厚労省通知リステリア・モノサイトゲネスの検査法実習 (2018.3)
- 野田衛, 「最近のノロウイルス対策をめぐる状況について」, 平成29年度食品安全行政講習会 (2017.5)
- 野田衛, 「ウイルス性食中毒」, 平成29年度食品衛生危機管理研修 (2017.10)
- 野田衛, 「食品からのノロウイルス検査法について」, 平成29年度一般社団法人食品衛生登録検査機関協会微生物研修会 (2017.11)
- 菊池裕, 「レギュラトリーサイエンス講座 薬食衛生微生物分野講義」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2017.6.16)
- 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
菊池裕, 「エンドトキシン及び制がん剤等化学物質の液相下不活化法並びに滅菌法の開発」, 平成29年度日本医療研究開発機構研究費創薬基盤推進研究事業研究成果発表会 (2018.2.21)
- 工藤由起子, 「病原大腸菌による食中毒と食品の検査法について」, 国立保健医療科学院 (2017.10.25)

- 渡辺麻衣子, 「食品真菌の検査－異物としての真菌とその同定－」, 平成29年度短期研修 食品衛生危機管理研修 (国立保健医療科学院) (2017.2.2)
- 渡辺麻衣子, 「食品・環境に分布する真菌とその検査」平成29年度岩手大学農学部食品衛生学実習 (岩手大学) (2017.8.1)
- 大西貴弘, 「魚肉における原因不明食中毒の究明と対策」, 平成29年度食品衛生危機管理研修 (2017.10.20)
- 大西貴弘, 「魚の生食に伴う粘液胞子虫による健康被害」, 平成29年度細菌研修 (2017.11.8)
- 大西貴弘, 「寄生虫による新しい食中毒」, 岐阜大学・獣医学特別実験Ⅲ 実践実習 (2017.12.7)
- 吉成知也, 「食品中のカビ毒に係る規制」, (独) 農林水産消費安全技術センター OIE コラボレーティング・センター活動としての加盟国職員向け短期技術研修 (2017.12.4)
- 近藤一成, 「きのこによる食中毒」, 国立保健医療科学院平成29年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2017.10.18)
- 中村公亮, 為広紀正, 近藤一成 「遺伝子組換え食品分析能力向上」, JICA 国別研修モンゴル (2018.3.8)
- 安達玲子, 「基礎から学ぶ特定原材料表示 ～導入の背景から新しい表示法における取扱いまで～」, 日本食品衛生協会食品衛生研究所 食物アレルギー検査実習 (2017.7.6)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価」, 東京農業大学 (2017.4.19, 2017.4.26, 2017.5.11)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価」, 十文字学園女子大学 (2017.5.8)
- 畝山智香子, 「食のリスク管理」, 実践女子大学 (2017.6.8)
- 畝山智香子, 「食の安全と薬学」, 東北大学薬学部 (2017.6.16)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価」, 国立保健医療科学院食品衛生危機管理研修 (2017.10.18)
- 畝山智香子, 「ほんとうの『食の安全』を考える」, 宮城大学食産業学部 (2018.1.16)
- 畝山智香子, 「食品の安全性～食品添加物はすべて悪者か～」, 東工大特別講義 (2018.3.12)
- 青木良子, 「医薬品の安全使用のために, 海外の副作用情報を活用する」, 東北大学薬学部感染症学講義 (2017.11.9)
- 窪田邦宏, 「安全情報部」, 厚生労働省 医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部 獣医系職員研修 (2017.4.24)
- 窪田邦宏, 「食品安全情報と食品媒介感染症被害実態の推定」, 国立保健医療科学院 平成29年度食品衛生危機管理研修 (2017.10.20)
- 窪田邦宏, 「安全情報部」, 国立保健医療科学院 平成29年度地域保健臨床研修 院外研修プログラム (2017.11.28)
- 中村亮介, 「医薬品の重篤副作用と発症関連バイオマーカー」, 東北大学 (2017.7)
- 中村亮介, 「医薬品開発と重篤副作用～皮膚毒性を中心に～」, 東北大学 (2017.12)
- 齋藤嘉朗, 「医薬品の適正使用と安全性に関するガイドラインと最近の研究動向」, 長崎大学 (2017.12)
- 齋藤嘉朗, 「医薬品開発における肝毒性評価」, 東北大学 (2017.12)
- 齋藤嘉朗, 「医薬品の製造販売後の安全性確保に関する行政施策と医療情報データベースを用いた研究」, 東北大学 (2017.12)
- 齋藤嘉朗, 「ゲノム薬理学の最前線」, 北里大学大学院 (2018.1)
- 北嶋聡, 「最先端毒性研究の紹介」, 東京大学農学部獣医学専修「毒性学実習」特別講義 (2017.12.6)
- 諫田泰成, 「幹細胞 (基礎編) - ヒトiPS細胞の実用化を目指して-」, 神奈川工科大学講義 (2017.5.24)
- 諫田泰成, 「幹細胞 (応用編) - ヒトiPS細胞の実用化を

目指してー」, 神奈川工科大学講義 (2017.5.31)

山崎大樹, 「ヒトiPS細胞由来分化心筋細胞はどこまで創薬に応用できるか?」, 熊本大学大学院講義「起業・大学教員演習」主催 特別講演会 (2017.7.5)

諫田泰成, 「ヒト幹細胞の実用化に向けたレギュラトリーサイエンス研究」, 静岡県立大学講義 (2017.7.14)

諫田泰成, 「ヒトiPS細胞の実用化を目指したレギュラトリーサイエンス研究」, 豊橋技術科学大学講義 (2017.10.11)

諫田泰成, 「ヒト幹細胞の実用化に向けたレギュラトリーサイエンス研究」, 徳島大学講義 (2018.1.12)

杉山圭一, 「栄養保健」, 東京医科歯科大学 (2017.6)

広瀬明彦, 「化学物質の定量的リスク評価手法<レギュラトリーサイエンス講座>」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2017.7.14)

広瀬明彦, 「化学物質のレギュラトリーサイエンス」, 城西大学大学院薬学研究科 (2018.1.12)

2. 講演

Goda, Y., "Quality control of crude drugs and their products and related regulations in the Japanese Pharmacopoeia", 2017 Consensus Camp of Taiwan Herbal Pharmacopoeia, Taipei (2017.5.5)

合田幸広, 「機能性表示食品の品質保証について」, IFIA (国際食品素材/添加物会議) Japan 2017 会議棟セミナー (2017.5.25)

合田幸広, 「機能性表示食品(届出企業)に求められる品質保証の考え方」, メディカルライター協会セミナー (2017.7.10)

合田幸広, 「機能性表示食品の品質保証について1」, JADMAセミナー (2017.7.28)

合田幸広, 「機能性表示食品の品質保証について2」, JADMAセミナー (2017.8.21)

合田幸広, 「分析・科学機器と化学薬品分析法」, JASIS2017特別セミナー (2017.9.7)

Goda, Y., "Lessons learned in establishing qNMR at a pharmacopoeia, and key issue for progress of qNMR in pharmaceutical laboratories", USP qNMR Symposium in Tokyo, Tokyo (2018.1.30)

Goda, Y., "Introduction and implementation of qNMR in the Japanese Pharmacopoeia", International qNMR Symposium, Tokyo, (2018.1.30)

宮崎玉樹: 貼付製剤のコールドフローの評価法, 外用製剤協議会技術委員会 (2017.7.18)

宮崎玉樹: 経皮吸収型製剤の粘着特性, 平成29年度試験検査センター技術研修会 (2017.12.14)

坂本知昭, 「医薬品, 医薬部外品等の規格設定の考え方と試験法のバリデーション」, 平成29年度静岡県医薬品・化粧品等品質管理研修会 (2017.10.13)

坂本知昭, 「製薬分野における分光分析と分子科学」, 平成29年度神戸大学分子フォトサイエンス研究センター共同研究成果報告会特別講演会 (2018.3.9)

小出達夫, 「医薬品添加剤の分析評価法の近代化の必要性」, 製剤と添加剤研究会第3回シンポジウム (2017.12.8)

小出達夫, 「スケールアップ検討における中間製品の物性評価の重要性」, 粉体プロセス/物性/製剤処方・プロセスの最適化検討フォーカスグループ合同講演会 (2018.3.8)

加藤くみ子: ナノDDS製剤の分析評価技術, 総括, 日本薬学会第138年会 (2018.3.28)

加藤くみ子: 新規技術と規制について, 日本工学アカデミーバイオ・医療プロジェクトワークショップ (2018.2.24)

加藤くみ子: 医薬品の元素不純物ガイドライン (ICH Q3D) の日局収載に向けた一般試験法の検討その他について, 第18回日本薬局方に関する研修会 (2018.1.22)

加藤くみ子: 医薬品の元素不純物ガイドライン (ICH Q3D) の日局収載に向けた一般試験法の検討その他について,

第18回日本薬局方に関する研修会 (2018.1.16)

加藤くみ子：リポソーム製剤の開発と評価.

第24回日本血液代替物学会年次大会 (2017.12.7)

加藤くみ子：医薬品の元素不純物ガイドライン (ICHQ 3 D) の日局収載に向けた一般試験法の検討について.

公益社団法人東京医薬品工業協会 研修講演会 第十七改正日本薬局方第一追補について (2017.11.14)

加藤くみ子：医薬品の元素不純物ガイドライン (ICHQ 3 D) の日局収載に向けた一般試験法の検討について.

公益社団法人東京医薬品工業協会 研修講演会 第十七改正日本薬局方第一追補について (2017.11.10)

加藤くみ子：先端的DDS製剤の品質評価.

第33回日本DDS学会学術集会 (2017.7.7)

加藤くみ子：DDSを利用した核酸医薬の品質・安全性評価.

第33回日本DDS学会学術集会 (2017.7.6)

加藤くみ子：核酸医薬DDS製剤のレギュラトリーサイエンス研究.

日本薬剤学会第32年会 (2017.5.12)

加藤くみ子：標的性を指向したDDS製剤の評価.

日本薬剤学会第32年会 (2017.5.12)

Kumiko Sakai-Kato : Regulatory science research for the evaluation of nanomedicines at NIHS, CLINAM 2017 (2017.5.9)

加藤くみ子, 「D-アミノ酸の機能と分析化学研究」, 九州大学第20回創薬育薬産学官連携セミナー (2018.3.13)

石井明子, 「バイオ医薬品の品質管理戦略構築と分析法」, JASIS 2017 特別セミナー 分析・科学機器と日本薬局方 (2017.9.7)

石井明子, 「M10生体試料中薬物濃度分析法バリデーション」, ICH日本シンポジウム2017 (第37回ICH即時報告会) (2017.12.15)

石井明子, 「次世代バイオ医薬品の品質・安全性評価に

関する研究」, 医薬産業政策研究所 政策研究 第1回ワークショップ (2017.12.22)

石井明子, 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法バリデーションの国際調和 - AMED研究からICH M10ガイドラインへ」, AMEDレギュラトリーサイエンスシンポジウム (2018.2.5)

石井明子, 「次世代バイオ医薬品の効率的実用化推進のための品質評価法の開発と標準化に関する研究」, 平成29年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2018.2.21)

柴田寛子, 「バイオ医薬品の凝集体/不溶性微粒子試験法」, 平成29年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2018.2.21)

原園 景, 「バイオ医薬品の糖鎖試験法」, 平成29年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2018.2.21)

日向昌司, 「バイオ医薬品の宿主細胞由来タンパク質試験法」, 平成29年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2018.2.21)

石井明子, 「抗体医薬品のレギュラトリーサイエンス研究-免疫原性の評価とリスク低減策-」, 阪大蛋白研セミナー「次世代抗体の現状と今後 ~基礎研究から医薬品開発まで~」 (2018.2.22)

柴田寛子, 「バイオ医薬品の品質管理と凝集体/不溶性微粒子の評価方法」, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 大阪事業所職員研修会 (2018.2.22)

石井明子, 「バイオ医薬品の品質評価」, 富山県薬事研究所スタートアップセミナー (薬事講演会) (2018.3.9)

袴塚高志, 「生薬・漢方製剤に関する公定書及び承認基準等について」, 第41回日本生薬学会北海道支部例会 (2017.5.20)

Uchiyama N. "Experiences in Japan: Current Status of Counterfeit Drugs in Japan", APEC Conference on Management and Related Scientific Detection Technology for Adulteration of Dietary Supplements with Drug and Drug Analogs (2017.6.28)

袴塚高志, 「食薬区分と無承認無許可医薬品の規制について」, 第43回KSS健康フォーラム (2017.7.10)

Kikura-Hanajiri R. “Changes in the prevalence of new psychoactive substances and their legal status in Japan”, NPS expert meeting in Taipei (2017.11.6)

Maruyama T. “Quality assurance for crude drugs: genetic and chemical approaches”, The 15th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama (2017.11.9)

内山奈穂子, 「C型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽造品に関する成分分析」, 第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

袴塚高志, 「漢方製剤等多成分系医薬品の承認申請ガイドラインについて」, 国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会2017 (2017.12.12)

花尻 (木倉) 瑠理, 「健康食品に関する調査から見える課題と展望－いわゆる健康食品中の無承認無許可医薬品成分含有調査について－」, 第42回社福協健康食品フォーラム (2018.2.7)

花尻 (木倉) 瑠理, 「危険ドラッグの流行はどう変わったか?」, 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会 (2018.3.5)

佐藤陽治, 「わが国の再生医療等製品 (細胞加工製品) の実用化のための規制」, 日本薬剤学会第32年会 (2017.5.11)

佐藤陽治, 「再生医療等製品 (細胞加工製品) の品質・安全性に関する国内外の規制」, ISPE日本本部15周年記念大会 (2017.5.19)

佐藤陽治, 「再生医療等製品 (細胞加工製品) の品質・安全性に関わる規制や試験法について」, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団大阪事業所職員研修会 (2017.5.29)

佐藤陽治, 「レギュラトリーサイエンス: 再生医療の安全性を理解するために必要なこと」, 文部科学省「リスクコミュニケーションのモデル形成事業」市民シンポジウム (2017.7.15 (東京)) (2017.12.3 (大阪))

佐藤陽治, 「iPS細胞加工製品の造腫瘍性に関連した品質・非臨床安全性評価について」, 平成29年度AMED iPS細胞関連拡大拠点長会議 (2017.9.5)

佐藤陽治, 「再生医療実用化推進のための国内外の取り組み」, 第2回RINK公開フォーラム (2017.9.15)

Sato Y, 「Discussion on Genomic Variants and Current Regulation in Japan」 ISCI Workshop (2017.10.4)

佐藤陽治, 「A multisite evaluation study and international discussion on tumorigenicity assessment of cell therapy products」, 第2回日英ライフイノベーションシンポジウム@LIC (2017.10.10)

佐藤陽治, 「再生医療等製品 (細胞加工製品) の規制に関する国内外の取り組み」, 2017ライフサイエンスバイオマテリアル研究会 (2017.10.13)

佐藤陽治, 「ヒトiPS細胞加工製品に混在する造腫瘍性細胞の検出法の開発」, 「幹細胞の培養法・培養工学のためのコンソーシアム」第二回シンポジウム (2017.10.14)

佐藤陽治, 「再生医療の推進施策に関する最新の海外動向」, 第2回再生医療産学官連携シンポジウム (2017.10.17)

佐藤陽治, 「再生医療推進のための規制・施策に関する最近の動向」, 平成29年度神戸再生医療勉強会 (2017.12.1)

佐藤陽治, 「再生医療等製品 (細胞加工製品) の品質・非臨床安全性の評価」, 薬学振興会 先端創薬科学講座セミナーコース2018 (2018.1.19)

佐藤陽治, 「細胞加工製品の造腫瘍性評価に関するグローバル・コンセンサス形成に向けた官民共同研究」, 第3回レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム (2018.2.5)

三浦巧, 「再生医療等製品評価のレギュラトリーサイエンスに関する新しい考え方」, 第4回RINK公開フォーラム (2018.2.13)

内田恵理子, 「遺伝子治療とゲノム編集の臨床研究に関する日本と欧米の規制の現状」, 厚生科学審議会第2回遺伝子治療等臨床研究に関する指針の見直しに関する専

門委員会 (2017.5.15)

井上貴雄, 「核酸医薬開発の現状と今後の展望」, 東京大学アイソトープ総合センター研究会 (2017.6.24)

井上貴雄, 「核酸医薬品開発の現状・課題・規制動向と安全性評価」, サイエンス&テクノロジーセミナー (2017.6.29)

内田恵理子, 「国立医薬品食品衛生研究所の仕事について- 遺伝子治療とゲノム編集について-」, 鷗友学園女子中学校3年生職場見学 (2017.7.14).

吉田徳幸, 「核酸医薬における基礎と開発の現状」, R&D支援センター主催セミナー (2017.9.22)

井上貴雄, 「核酸医薬品開発の現状・課題・規制動向と安全性評価」, サイエンス&テクノロジーセミナー (2017.10.5)

井上貴雄, 「核酸医薬の非臨床/臨床試験—安全性評価の考え方—」, 日経バイオテクセミナー (2017.11.2)

吉田徳幸, 「核酸医薬品開発の現状・課題・国内外の規制動向と品質/安全性評価のポイント」, 情報機構セミナー (2017.12.21)

内田恵理子, 「遺伝子治療のカルタヘナ規制について」, AMEDカルタヘナ勉強会 (2018.1.29)

内田恵理子, 「遺伝子治療とゲノム編集治療の研究開発の現状と課題」, 内閣府健康医療戦略推進本部第4回ゲノム医療実現推進に関するアドバイザリーボード (2018.2.14)

井上貴雄, 「核酸医薬開発の現状と課題」, 第16期バイオファイナンスギルド 第7回セミナー「RNAワールドの探検と商業化はどこまで進んだか?」 (2018.2.16)

吉田徳幸, 「核酸医薬の開発中止品目の整理と考察—毒性発現の観点から—」, 第3回革新的バイオ研究開発シンポジウム (2018.2.20)

井上貴雄: 核酸医薬品開発のポイント—開発の現状・市場動向・課題・レギュラトリーサイエンス—, R&D支援センター主催セミナー (2018.2.20)

靄島由二, 「科学的根拠に基づいたカラーコンタクトレンズの安全性評価について」, 第60回日本コンタクトレンズ学会総会 (2017.7.16)

靄島由二, 「In vitroエンドトキシン規格値の設定」, 第17回日本再生医療学会総会 (2018.3.22)

中岡竜介, 「バイオマテリアルに関連した標準化の意味とその利用」, 日本バイオマテリアル学会第5回セミナー (2017.5.12)

中岡竜介, 植松美幸, 靄島由二, 「医療機器における薬事と標準化—歯科領域に関して—」, 日本歯科医学会連合主催大型医療研究推進フォーラム (2017.8.21)

中岡竜介, 加藤玲子, 迫田秀行, 宮島敦子, 靄島由二, 「生体吸収性・生体由来材料に関するガイドライン (評価指標等) 解説」, 医療機器ガイドライン活用セミナー #15 生体吸収性・生体由来材料に関するガイドライン解説「次世代インプラントの開発をめざして」 (2017.9.1)

岡本吉弘, 加藤玲子, 中岡竜介, 「積層造形技術に関する次世代医療機器評価指標の活用のポイント」, 医療機器ガイドライン活用セミナー #16 「積層造形医療機器ガイドライン解説」 (2017.10.13)

中岡竜介, 植松美幸, 靄島由二, 「医療機器分野における日本の国際戦略への提言」, 第5回JMACシンポジウム (2017.11.2)

Ryusuke Nakaoka. “Global Summit on Regulatory Sciences (GSRS) : Japan's perspective”, Workshop: Emerging Regulatory Science- Building a platform for forecasting and identification - (2017.11.3)

中岡竜介, 「試験液抽出法 (Part 12の現状報告)」, TC 194国内委員会活動報告会 (2017.12.6)

加藤玲子, 「刺激性試験 (Part 8の現状報告)」, TC 194国内委員会活動報告会 (2017.12.6)

中岡竜介, 「ISO/TC 150 (外科用インプラント) /SC 7 (再生医療機器) の国際標準化状況」, 平成30年「ISO/TC 150 (外科用インプラント) とバイオセラミックスの標準化の状況」講演会 (2018.2.13)

中岡竜介, 植松美幸, 迫田秀行, 岡本吉弘, 靄島由二,

「インプラント分野-ISO/TC 150」, 医療機器等ガイドライン活用セミナー#17 開発ガイドライン・評価指標から国際標準化「日本初の次世代医療機器・再生医療等製品の開発・事業化の国際戦略」(2018.2.21)

小林憲弘, 「水道水質検査の最新動向～検査方法告示と妥当性評価ガイドラインの改正について～」, 水道水質・環境分析セミナー2017 (2017.4.26)

小林憲弘, 「水道水質検査方法の改正のポイントと今後の改正方針」, 水質分析セミナー2017 (京都会場) (2017.5.16)

小林憲弘, 「水道水質検査方法の改正のポイントと今後の改正方針」, 水質分析セミナー2017 (名古屋会場) (2017.5.18)

小林憲弘, 「水道水質検査に用いる検量線の妥当性評価について」, 平成29年度水質検査精度管理研修会 (2017.5.19)

小林憲弘, 「水道水質検査方法の改正のポイントと今後の改正方針」, 水質分析セミナー2017 (東京会場) (2017.5.24)

小林憲弘, 「水道水質検査の最新情報-平成29年度の改正内容-」, 平成29年度 飲料水検査技術研修会 (2017.9.7)

小林憲弘, 「水道水質検査におけるスクリーニング分析手法の開発と適用」, 平成29年度兵庫県立健康生活科学研究所・研究アドバイザーによる講演会 (2017.10.20).

河上強志, 「家庭用品の安全性」, 平成29年度育児用品衛生連絡協議会 (2017.11.17)

酒井信夫: 「室内空気の規制に関する最新情報」, 第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2017.11.22)

河上強志, 「家庭用品の規制に関する最新情報」, 第54回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会 環境・家庭用品部門 (2017.11.22)

小林憲弘, 「厚生労働省の精度管理調査の現状と課題」, 第54回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会 環境・家庭用品部門 (2017.11.22)

久保田領志, 「生活に身近な化学物質の分析とその規制水道水と化粧品について」, 鳥取総合分析研究懇談会第20回定例講演会併日本分析化学会中国四国支部鳥取地区講演会 (2017.12.22)

小林憲弘, 「水質異常への対応に関する考え方と検査方法の整備について」, 相模川・酒匂水質協議会 平成29年度講演会 (2018.1.12)

秋山卓美, 「化粧品及び医薬部外品の効能・効果と安全性」, 第130回医工学フォーラム (2018.2.1) .

小林憲弘, 「水道水質検査の最新情報」, 平成29年度 (第16回) 広島県水質問題情報交換会 (2018.2.9)

小林憲弘, 「平成30年度厚生労働省精度管理調査について」, 水道水質検査精度管理に関する研修会 (2018.2.20)

小林憲弘, 「LC/MS を用いた新規分析法および妥当性評価ガイドラインの改定」, 平成29年度 神奈川県水道水質検査機関技術研修会 (2018.2.28)

小林憲弘, 「水道水質検査方法と精度管理に関する最新の話題」, 平成29年度 飲料水検査精度管理調査に関する研修会 (2018.3.2)

穂山浩, 「食品安全分野におけるレギュラトリーサイエンスと質量分析」, 千葉質量分析懇談会 (2017.7)

穂山浩, 「食物アレルギー表示制度における特定原材料等の分析法及び表示閾値の意義」, 食物アレルギーのリスク管理と低減化策に関するフォーラムⅢ (2017.7)

Hiroshi Akiyama, 「Labeling regulations on food allergy in Japan」, The 9th ILSI BeSeTo Meeting Symposium on Food Allergy (2017.8)

堤智昭, 「東日本大震災に起因する食品中の有害物質に対する対応」, 福岡県保健環境研究所第421回集談会 (2017.10)

穂山浩, 「食品と食品添加物の安全性について～評価科学を中心に～」, 神奈川県皮膚科医会第28回Joy Derma Club (2017.11)

穂山浩, 「食物アレルギーの現状と表示制度～特定原材料等の分析方法, 表示閾値の意義について～」, 山梨県

食品技術研究会技術講演会 (2017.11)

穂山浩, 「10ppm決断の理由」, 食物アレルギーとアナフィラキシーに関するアジア会議開催記念シンポジウム (2017.11)

佐藤恭子, 「食品添加物の役割や安全性 身体への影響について学びましょう!」, 習志野市消費生活講座 (2018.2.13)

杉本直樹, 「定量NMRの公的な分析法への適用とその応用」, 日本食品科学工学会 第64回大会 (シンポジウム B3. 「NMRによる新しい定量技術～その基礎と食品, 化学分析への応用～」) (2017.8.29)

杉本直樹, 「qNMR/Chromatographyの開発と規格試験への応用」, 日本分析化学会 第66年会 (特別シンポジウム2. 「定量分析法としてのNMRの意義と応用」) (2017.9.11)

北牧祐子, 斎藤直樹, 西崎雄三, 杉本直樹, 沼田雅彦, 井原俊英, 「ガスクロマトグラフィーの新たな展開 - 定量NMRから求めたモル比を用いる一対多型の定量法の紹介-」, 日本分析化学会 第66年会 (ガスクロマトグラフィー懇談会) (2017.9.11)

Sugimoto N, "Overview of the Introductory Meeting on qNMR", International qNMR forum in qNMR summit 2018 (2018.1.29)

Sugimoto N, "qNMR in Japan's Specification and standards for food additives", International qNMR forum in qNMR summit 2018 (2018.1.29)

杉本直樹, 「天然由来の食品添加物の利用と規制」, 日本薬学会 第138回年会 (一般シンポジウムS26「食品にかかわる天然成分の安全性とその活用」) (2018.3.27)

六鹿元雄, 「器具・容器包装の規制と自主的管理のあり方について」, 厚生労働省 平成29年度食品安全行政講習会 (2017.5.25)

六鹿元雄, 「国内外の器具・容器包装の規制について」, 育児用品衛生連絡協議会講習会 (2017.11.17)

六鹿元雄, 「器具・容器包装の試験法に係る検討事項について」, 公益社団法人日本食品衛生協会 器具・容器

包装研修会 (2017.12.1)

朝倉宏, 「衛生微生物の基礎知識」日本防菌防黴学会微生物制御システム研究部会HACCP導入のための微生物コントロール研修会 (2017.7.8)

朝倉宏, 「基準B手引書の考え方のポイントについて～食品衛生管理に関する技術検討会から～」日本食品衛生協会食品衛生講演会「食品衛生法改正に向けた検討状況について」(2017.10.20)

朝倉宏, 「食中毒原因探知へのゲノム解析技術の活用」平成29年度地域保健総合推進事業「東海北陸ブロック専門家会議 (微生物)」(2017.10.19)

朝倉宏, 「HACCP法制化に向けた近年の動向と自主検査の在り方について」日水製薬食品衛生検査セミナー (2017.10.18及び25)

朝倉宏, 「近年の食品媒介性細菌感染症の動向」日本大学シンポジウム・食の安全を守る—食品由来感染症のリスクと制御 (2017.12.9)

朝倉宏, 「食鳥処理場におけるカンピロバクター汚染低減対策について」, 平成29年度全国食肉・食鳥肉衛生技術研修 (2018.1.17)

朝倉宏, 「食肉・食鳥肉等におけるカンピロバクター食中毒の現状と課題について」, 平成29年度名古屋市食品衛生監視員研修会学術講演会 (2018.1.30)

朝倉宏, 「カンピロバクター食中毒の発生状況と想定される汚染低減手法について」平成29年度沖縄県食肉衛生技術研修会 (2018.2.7)

朝倉宏, 「食鳥肉におけるカンピロバクター汚染と対策の現況」平成29年度岡山県獣医公衆衛生講習会 (2018.2.9)

朝倉宏, 「腸管出血性大腸菌の現状と課題」日本食品衛生協会主催 (2018.3)

大城直雅, 「貝毒の機器分析法における現状及び今後の見通し」, 日本マイコトキシン学会第80回学術講演会特別講演 (2017.7.7)

大城直雅・登田美桜, 「自然毒食中毒に関する最近の話

題」, 平成29年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会研究発表会, (2017.12.1)

登田美桜・大城直雅, 「シガテラ対策の国際的動向」, 東北大学理学研究科 シガトキシン関連資料展示記念ワークショップ, 『シガテラ研究の最前線』, (2018.1.17)

國吉杏子・大城直雅, 「国内外魚肉試料のシガトキシン分析」, 東北大学理学研究科 シガトキシン関連資料展示記念ワークショップ, 『シガテラ研究の最前線』, (2018.1.17)

大城直雅, 「シガトキシンの分析: 標準物質とリスク管理」, 平成29年度関東甲信静支部理化学研究部会自然毒勉強会, (2018.2.16)

野田衛, 「ノロウイルスの最新情報と学校給食における予防・対応策」, 平成29年度沖縄県栄養教諭・学校影響職員等研修会 (2017.7)

野田衛, 「ノロウイルス食中毒についての最新情報と発生防止対策等について」, 平成29年度鹿児島県学校給食に関する夏期講座 (2017.8)

野田衛, 「最新! ノロウイルス対策」, 平成29年度第2回食の安全都民講座 (2017.10)

野田衛, 「ノロウイルス食中毒・感染症対策について」, 平成29年度岩手県食の安全安心リスクコミュニケーション「ノロウイルスによる食中毒・感染症対策を考えるシンポジウム」 (2017.10)

野田衛, 「大量調理施設衛生管理マニュアルにおけるノロウイルス検査」, NPO法人食の安全を確保するための微生物検査協議会平成29年度研修会 (2017.11)

野田衛, 「ノロウイルスによる食中毒の現状と対策」, 平成29年度栃木県第2回食品安全セミナー (2017.12)

野田衛, 「ウイルス性食品由来感染症」, 平成29年度公開シンポジウム「食の安全を守る-食品由来感染症のリスクと制御-」 (2017.12)

野田衛, 「刻み海苔などによるノロウイルス食中毒事件から学べること」, 平成29年度明治薬科大学第6回市民大学講座 (2017.12)

野田衛, 「最近のノロウイルス対策をめぐる状況について」, 平成29年度三重県HACCP研修会 (2018.1)

野田衛, 「我が国における食品媒介性ウイルス感染症の現状と対策」, 平成29年度愛知県獣医師会学術研究発表会 (2018.3)

野田衛, 「学校給食を中心としたノロウイルス食中毒の現状と予防対策について」, 平成29年度品川区学校給食春季講習会 (2018.3)

工藤由起子, 「細菌性食中毒についての近年の話題」, (公社) 静岡県獣医師会公衆衛生部会 (2017.10.28)

渡辺麻衣子, 「培養によるカビ・酵母数計測方法の基本」第40回生活環境とカビ管理対策セミナー (NPO法人カビ相談センター) (2017.5.23)

渡辺麻衣子, 「住宅の性能・住まい方と室内のダニ・カビ汚染」, かながわ健康・省エネ住宅2017シンポジウム (一般社団法人 健康・省エネ住宅を推進する国民会議) (2017.10.28)

渡辺麻衣子, 「住宅室内のダニ・カビ汚染と居住者のアレルギー, その対策」, 東邦大学理学部公開講座-健康に良い住まいとは (東邦大学) (2017.10.28)

大西貴弘, 「寄生虫による食中毒について」, 平成29年度第2回滋賀県食品衛生監視員研修会 (2017.11.22)

大西貴弘, 「魚肉における原因不明食中毒の究明と対策」, 平成29年度千葉県食品衛生研究協議会東葛地区研究会研修会 (2018.3.7)

蜂須賀暁子, 「PETプロープの品質に関する課題」, 第4回RIイメージング創薬活用研究会 (2018.2.28)

畝山智香子, 「安全な食品ってなんだろう~リスクのものさしで考える」, 消費者庁, 内閣府食品安全委員会, 厚生労働省, 農林水産省主催食品に関するリスクコミュニケーション「食品の安全を守る取組~農場から食卓まで~」 (2017.6.27, 2017.7.5, 2017.7.11)

畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 大津市食の安全講座 (2017.7.6)

畝山智香子, 「安全な食べ物は存在するのか? ~食品の

- リスクについて考える～, 神奈川県鎌倉保健福祉事務所三崎センター特定給食施設講習会 (2017.7.21) (2018.1.30)
- 畝山智香子, 「安全な食品ってなんだろう～リスクのものさしで考える」, ASIF食品事業者セミナー2017 (2017.7.13, 2017.7.25) 畝山智香子, 「リスクアナリシスによる食の安全確保」, 日本食品工業倶楽部品質保証懇話会 (2018.2.13)
- 畝山智香子, 「ほんとうの食の安全を考える」, 毎日新聞学校教職員対象セミナー『食育を科学的に考える』 (2017.7.31) 畝山智香子, 「食品のリスク評価～化学物質編～」, さいたま市サイエンスカフェ (2018.2.28)
- 畝山智香子, 「安全な食べもの」ってなんだろう～食のリスクと機能を考える～, 武蔵野市くらしフェスタむさしの2017 (2017.9.22) 畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える～ゼロリスクという幻想～」, 毎日新聞学校教職員対象セミナー『食育を科学的に考える』 (2018.3.3)
- 畝山智香子, 「食品中に含まれる様々な発がん物質のリスク」, 2017食肉安全フォーラム (2017.9.28) 登田美桜, 「カフェインに関する諸外国での対応状況&中毒の課題」, 報道関係者との意見交換会 (2017.5.25)
- 畝山智香子, 「ほんとうの「食品の安全」を考える」, 福岡県 平成29年度食品の安全・安心シンポジウム (2017.10.12) 登田美桜, 「カフェインに関する諸外国での対応状況&中毒の課題」, 消費者団体との情報交換会 (2017.7.27)
- 畝山智香子, 「リスクアナリシスによる食品の安全性確保」, 第46期食品保健指導士養成講習会 (2017.10.20) 登田美桜, 「有毒植物による食中毒の最近の傾向について」「ヒスタミン食中毒に関する国内外の動向」, 平成29年度第1回関東甲信静ブロック会議 (2017.9.13)
- 畝山智香子, 「食品添加物のリスク評価」, 食のリスクコミュニケーション・フォーラム2017 (2017.10.22) 登田美桜, 「有毒植物による食中毒」, 平成29年度地方衛生研究所全国協議会 (2018.1.26)
- 畝山智香子, 「安全な食品ってなんだろう?～リスクのものさしで考える～」, 全国味噌工業協同組合連合会平成28年度農林水産省補助事業成果報告会 (2017.10.24) 登田美桜, 「マリンバイオトキシンによる食中毒」, 平成29年度地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部理化学研究部会 (2018.2.16)
- 畝山智香子, 「本当の「食の安全」を考える～リスクのものさし～」, さいたま市 食の安全フォーラム (2017.10.31) 登田美桜, 「有毒植物による食中毒について」, 平成29年度福井県衛生環境研究センター研修会 (2018.3.2)
- 畝山智香子, 「安全な食べもの」ってなんだろう?～リスクのものさしで考える～」, コープながの食の安全学習会 (2017.12.11, 2017.12.12) 齋藤嘉朗, 「Scientific insights about ethnic factors」, PMDA-Asia Training Center Multi-Regional Clinical Trial Seminar 2018 (2018.1)
- 畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える～食品中に含まれる様々な発がん物質のリスクについて～」, 福島県食と放射能に関する説明会 (2017.9.26, 2017.11.2, 2017.12.19) 北嶋聡, 毒性学研究の最先端の話から: 毒性学分野における獣医師の重要性, 東京大学農学部獣医学専修 獣医学特別セミナー (2017.5.8)
- 畝山智香子, 「安全な食品ってなんだろう?～リスクのものさしで考える～」, 宮城県環境衛生技術員研修 石井雄二, 「化学発がん過程早期のイベントを理解する」, 日本環境変異原学会平成29年度公開シンポジウム (2017.6.10)
- 高須伸二, 「食品添加物-特に栄養成分・加工助剤・酵素のリスク評価について」, 第33回食品化学シンポジウム (2017.10.13)

- 小島肇, 「動物実験代替法の国内外の動向」, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム (2017.7.13) (2017.12.21)
- 小島肇, 「動物実験代替法の国内外の動向」, ライフサイエンス法令セミナー (第3回) (2017.7.18) 小島肇, 「OECDにおける試験法標準化のための戦略」, 第3回日本医療研究開発機構レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム「レギュラトリーサイエンス研究のグローバル展開」 (2018.2.5)
- 小島肇, 「Adverse Outcome Pathwayの基礎, 現状と動向」, 日本保健物理学会専門研究会「低線量・低線量率リスク推定法専門研究会」電力中央研究所 (2017.9.28) 広瀬明彦, 「許容一日摂取量 (PDE/ADI/TDI) の導出方法の考え方について」, 安全性評価研究会春のセミナー (2017.4.15)
- 小島肇, 「国際環境における化粧品の安全性評価の動向」, 第7回JC/OEMセミナー (2017.10.17) Akihiko Hirose, 「Current Status and Experience with New Drug Submissions in Japan.」, PQRI/USP Workshop on ICH Q3D Elemental Impurities Requirements (2017.11.2)
- 小島肇, 「化粧品の国内外規制動向と安全性のリスク評価」, 第7回CSJ化学フェスタ2017 (2017.10.19) 広瀬明彦, 「Q3D (R1): 元素不純物 (改定) - 皮膚及び経皮投与PDE-」, 第37回ICH即時報告会 (2017.12.15)
- 小島肇, 「動物実験における代替法の重要性」, 産総研 平成29年度 動物実験に関する教育訓練講演

平成29年度特別講演会演題

1. 特別講演会

講師名	所属	講演名	講演日	担当部
Dr. Christian Schoneich	Takeru Higuchi Distinguished Professor and Chair Department of Pharmaceutical Chemistry The University of Kansas	Novel Degradation Pathways of Protein Biotherapeutics with Impact on Formulation Stability and Immunogenicity	平成29年5月9日	生物薬品部
落谷 孝広	国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究所 分子細胞治療研究分野 主任分野長	エクソソームによる癌の診断・治療の最前線	平成29年8月3日	毒性部

2. 退職者講演会

講師名	所属	講演名	講演日
寺嶋 淳	衛生微生物部長	細菌学研究者と行政との関わり合い	平成30年3月20日
西川 秋佳	安全性生物試験研究 センター長	サイエンスに携わった日々の追憶	
川西 徹	所 長	国立衛研での40年を振り返って	

医薬品審査等業務庁費（厚生労働省）

1. 後発医薬品品質情報提供等推進事業（薬品）
Quality evaluation studies for generic drugs
2. 後発医薬品品質確保対策事業（薬品）
Quality sampling and testing programs for generic drugs
3. 日局各条へパリンナトリウム等に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究（生物）
Studies on purity test of heparin products in JP monographs
4. 生薬製剤の規格整備に係る研究（生薬）
Studies on improvement in standard for crude drug products
5. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業（医療，再細）
Development of guidances for the approval process of brand - new medical devices and cellular and tissue-based products
6. JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業（医療）
Development of Japanese Industrial Standard and approval standards for medical devices
7. 化粧品・医薬部外品成分の分析法に関する調査（生活）
Studies on the analytical methods for ingredients of cosmetics and quasi drugs
8. 医薬部外品原料の規格に関する調査（生活）
Studies on standards for ingredients of quasi drugs
9. 後発医薬品品質確保対策事業 化粧品及び医薬部外品の一斉収去試験（生活）
Survey for quality ascertainment of quasi drugs and cosmetics
10. エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究（衛微）
Studies on 3rd international standard for bacterial endotoxin and evaluation of the standard
11. 毒物劇物の指定に係る毒性情報等の調査および評価研究（評価）
Studies on the toxicological information and evaluation of chemicals for designation of poisonous and deleterious substances
12. 医薬品使用実態調査（医安）
Drug utilization study
13. 遺伝子多型探索調査事業（医安）
Examination of international study organizations

- of pharmacogenetics related to severe adverse drug reactions
14. タール色素等毒性試験法に関する調査研究（毒性）
Studies on safety evaluation for artificial colours by using toxicogenomics technology and related basic research
15. 構造活性相関手法による有害性評価手法開発（評価）
Development of quantitative structure activity relationship (QSAR)-based hazard assessment methodologies
16. 急性毒性試験代替法に関する調査（評価）
Study on alternative to acute toxicity testing
17. 日本薬局方等の医薬品品質公定試験法拡充のための研究開発（衛微）
Studies on improvement of the standard test methods in Japanese Pharmacopoeia necessary to assure the quality of medicines.

食品等試験検査費（厚生労働省）

1. 水道水質検査の精度管理に関する研究（生活）
Research on the quality control in drinking water examination
2. 水質基準等検査方法検討調査（生活）
Survey of the analytical methods for drinking water quality control
3. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品）
Estimation of dietary intake of radionuclides
4. 清涼飲料水中のヒ素・鉛濃度の実態調査事業（食品）
Survey of arsenic and lead concentrations in soft drink
5. ミネラルウォーター類中の有害物質濃度の実態調査事業（食品）
Survey of harmful substance concentrations in mineral water
6. 野菜及び果実における残留農薬のヒ素試験法の改訂のための検討（食品）
Improvement of the quantification method for inorganic arsenic in vegetables and fruits
7. 残留農薬等の毒性試験の概要作成の検討（食品）
Research on summary of toxicological studies for pesticide residues
8. フィプロニル，イソキサフルトール及びアラクロール等の試験法開発のための検討（食品）
Development of official analytical methods for

- fipronil, Isoxaflutole and Alachlor in foods
9. 食品中の放射性物質実態調査等事業 (食品)
Survey of radioactive materials in foods
 10. 農薬等検査データの集計・解析事業 (食品)
Analysis of results of testing for contaminants and pesticides residues in foods
 11. 残留農薬等に関するポジティブリスト制度導入に係る分析法の開発・検証に関する試験 (食品)
Development and validation of official analytical methods for the introduction of the positive list system for agricultural chemical residues in foods
 12. 農薬等の成分でありかつ食品に天然に含有される物質の調査 (食品)
Survey of the substances which are both ingredients of agricultural chemicals and naturally contained in food
 13. コメにおける無機ヒ素濃度の実態調査事業 (食品)
Survey of inorganic arsenic concentration in Rice
 14. 放射線照射された食品の検知法開発 (食品)
Development of detection methods for irradiated foods
 15. 食品中の食品添加物分析法の検討 (食添)
Studies of analytical methods for food additives in foods
 16. 食品添加物一日摂取量調査 (食添)
Estimation of daily intake of food additives
 17. 既存添加物の成分規格の設定 (食添)
Research on specifications of natural food additives
 18. 添加物の指定に向けた研究 (食添)
Research on specifications and standards of food additives toward the designation
 19. 食品添加物の規格基準の設定に関する試験 (食添)
Establishment of specifications and standards of food additives
 20. 食品添加物公定書の策定に関わる検討 (食添)
Studies for Japan's Specifications and Standards for Food Additives
 21. 器具・容器包装及びおもちゃにおける金属類の試験法に関する研究 (食添)
Study on test method of metals for utensils packages and toys
 22. 合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理及び品質管理に関する調査 (食添)
Survey for the manufacturing management and quality management of the manufacturing process for plastic utensils and packages
 23. 食品添加物の指定等要請に係る事前相談等業務 (食添)
Consultation for application for designation of food additives and revision of use standards
 24. マリントキシン検査外部精度管理 (食管)
External Investigation of Accuracy Control on Marine Toxin Analysis
 25. 清涼飲料水の製造基準 (高圧殺菌) に係るガイドラインの検討等に関する調査 (食管)
Studies for the establishment of hygienic guideline to beverages at manufacture
 26. 生食用カキの安全性確保に係る試験法 (食管)
Evaluation and establishment of methods to control virological safety of oysters
 27. ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌有) 等の微生物規格 (大腸菌群) に関する調査 (食管)
Studies on microbiological standards for mineral water and the related products
 28. 冷凍食品の微生物規格基準の設定に関する調査 (食管)
Studies on microbiological standards for frozen foods
 29. 常温保存可能な乳及び乳飲料中の微生物に関する試験調査 (食管)
Microbiological examination in milk and milk products that can be stored at room temperature
 30. 平成28年度和歌山県学校給食集団食中毒事件に係る検査 (食管)
Virological investigation of a food poisoning outbreak in schools of Wakayama Prefecture, 2017
 31. 乳の製造基準に係る衛生指標菌設定に関する試験検査 (食管)
Studies on indicator bacterial standard in milk at manufacture
 32. 冷凍流通食品の微生物規格基準に関する文献等の調査 (食管)
Studies on microbiological standards for frozen foods
 33. 水産食品中のヒスタミン生成菌に係る試験検査 (衛微)
Studies on histamine-producing bacteria in seafood
 34. 食品中のかび毒に係る試験検査 (衛微)
Development of a nalytical method for determination of mycotoxins in food
 35. 安全性未承認GM食品監視対策 (生化)
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
 36. 遺伝子組換え食品の検査法の外部精度管理について

(生化)

Proficiency test for the detection methods of genetically modified foods

37. 主要な国及び地域における、遺伝子組換え食品及び添加物 (GM食品等) の審査制度等調査事業 (生化)

Regulatory system survey of genetically modified foods and additives in major countries and regions.

38. 食中毒関連情報調査 (情報, 食管)

Studies on food poisoning information

39. 輸出国における農薬等の使用状況等調査 (情報)

Studies on pesticides and veterinary drugs usage in food-exporting countries

40. 輸出国における食品の病原微生物等による汚染状況等調査 (情報)

Studies on microbial contamination of food in exporting countries

41. 抗体放射性医薬品の品質リスク評価・製造品質管理に関する研究 (生化)

Study on quality risk assessment / manufacturing quality control of antibody radiopharmaceuticals

42. テキーラのメタノールに関する調査 (情報)

Studies on safety data of methanol in tequila

43. 食品中の汚染物質に関する調査 (情報)

Studies on risk profiles of contaminants in food

44. 諸外国における魚介類等に係る水銀規制に関する調査事業 (情報)

Studies on risk management on mercury in fish in other countries

45. 「健康食品」の安全性の確保に関する国際制度調査 (情報)

Studies on management system to ensure the safety of healthy foods

46. 指定添加物の安全性に関する調査検討 (毒性)

Studies on safety evaluation of designated food additives (dimethyl sulfide, 1,3,5-Undecatriene, Grapefruit seed extract)

47. 指定添加物の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験) (毒性)

Repeated dose toxicity study for safety evaluation of designated food additive

48. 農薬等の各種毒性試験に関する文献収集事業 (毒性, 病理)

Studies on toxicological testing information of pesticides

49. 指定添加物 (香料) の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験 4 品目: (5or6)-デセノイックアシド, リナロールオキシド, 4-メチルベンズアルデヒド,

4-エテニル-2-メトキシフェノール) (病理)

Safety evaluation of food additives (90-day repeated-dose toxicity studies of (5or6)-decanoic acid, linalol oxide, 4-methylbenzaldehyde, and 4-ethenyl-2-methoxyphenol)

50. 指定添加物 (香料) の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験 4 品目: 5-メチルフルフラール, 2-(*l*-メントキシ) エタノール, 2,4-ジメチル-4-フェニルテトラヒドロフラン, ヘキサナールプロピレングリコールアセタール) (病理)

Safety evaluation of food additives (90-day repeated-dose toxicity studies of 5-methylfurfural, 2-(*l*-menthoxy) ethanol, 2,4-dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran, and hexanal propyleneglycol acetal)

51. 食品添加物安全性再評価費・変異原性試験 (変異)

Mutagenicity tests of food additives

52. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査 (評価)

Studies on toxicity information of the leachable chemicals in the positive list operation for the food plastic, utensils and packages

家庭用品等試験検査費 (厚生労働省)

1. 多環芳香族炭化水素類 (PAHs) の規制基準改正に向けた調査 (生活)

Studies on revise of regulation for polyaromatic hydrocarbon (PAHs)

2. 芳香・消臭・脱臭剤等に含まれる抗菌・防腐剤の健康リスクに関する研究 (生活)

Studies on health risk assessment of antibacterial and preservative argents contained in air fresheners and deodorants.

3. 家庭用品からの揮発性有機化合物 (VOC) 放散に関する研究 (生活)

Studies on the emission of volatile organic compounds from household products

4. 室内空気環境汚染化学物質調査 (生活)

Survey of indoor air pollution in Japan

5. Good in vitro Test Method Practice (GIVTMP) のdraftingに必要な文献検索等の調査研究 (薬理)

Studies of draft guideline on Good in vitro Test Method Practice (GIVTMP)

6. 化審法等に係る化学物質リスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集 (評価)

Update of the latest toxicity information necessary for improving chemical risk assessment under the

Chemical Substances Control Law

化学物質安全対策費(厚生労働省)

1. Good *in vitro* Method Practice (GIVMP) の draftingに必要な論点整理のための調査研究(再細) Investigative research for sorting out issues necessary for drafting for Good *in vitro* Method Practice (GIVMP)
2. 実験動物による急性毒性試験(毒性) Acute toxicity studies in laboratory animals
3. 内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験(毒性) Endocrine toxicological studies by using endocrine disruptor screening tests
4. 化審法試験ガイドライン(併合試験, 簡易生殖試験)の改定に関する調査(毒性) Studies for revision of Chemical Substances Control Law guideline for testing of chemicals (Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test, Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test)

食品健康影響評価技術研究委託(内閣府食品安全委員会)

1. 食品用ペットボトルから溶出する化学物質の摂取量の推定に関する研究(食添) Estimation of dietary intake of chemical substances eluted from PET bottles
2. インビボ毒性試験成績のデータベース化とそのインシリコ解析・評価への応用に関する研究(評価) Research on the construction of database for the *in vivo* toxicity studies and on application of the database for the *in silico* analysis and assessment
3. アレルギー物質を含む食品についてのリスク評価方法の確立に関する研究(食品) Research on the development of risk assessment method for foods containing allergen
4. 合成樹脂製器具・容器包装のリスク評価における溶出試験法に関する研究(食添) Study on migration test in risk assessment for plastic utensils and packages

消費者政策調査費(内閣府消費者庁)

1. 即時型食物アレルギーによる健康被害防止のための資料改訂及び各種食物アレルギーに関する解析並びにアレルギー物質を含む食品の検査法の開発及び改良(生化) Studies on food allergens, detection methods of

food allergens in processed foods, and revision of handbooks for food allergy patients and medical specialists

2. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証(薬品, 生薬, 食品, 食添, 衛微) Inspection and validation for functional substances in foods with function claims
3. 安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と妥当性確認試験(生化) Development and validation of detection method for authorized genetically modified foods

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働省)

1. 室内濃度指針値見直しスキーム・曝露情報の収集に資する室内空気中化学物質測定方法の開発(副所長, 生活) Development of the analytical methods used to collect the exposure information of indoor chemicals and to revise indoor concentration guideline values
2. GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究(薬品) Studies on international harmonization of GMP, QMS, GTP guidelines
3. 一般用医薬品における, 化学合成品等のリスク区分の見直しと生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究(生薬) Studies on reevaluation of risk category of chemical synthetic drugs and on safe use of crude drug products and Kampo products
4. 無承認無許可医薬品の調査・分析及び量的概念を含む専ら医薬品の規制に関する研究(生薬, 薬品, センター長, 病理) Studies on monitoring and analysis of unapproved/unlicensed drugs and on the regulations of the raw materials exclusively used as pharmaceuticals with the quantitative viewpoints
5. 危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究(生薬, 有機, 薬理) Studies on analytical methods of new psychoactive substances/plants and estimation of their harmful effects on the central nervous system
6. 麻薬・向精神薬, 法規制植物等の規制薬物の鑑別等に関する研究(生薬, 有機) Studies on the method for distinguishing of narcotics, psychotropics and regulated plants
7. 危険ドラッグ等の乱用防止のより効果的な普及啓発

- に関する特別研究 (生薬)
Study on effective enlightenment methods for prevention of drug abuse
8. 新規in vitro 評価系とマーカーの開発によるナノマテリアルのリスク評価及びリスク低減化に関する研究 (医療, 生活)
Study on the new in vitro evaluation system and development of new markers for the the risk assessment and risk reduction of nanomaterials
9. 人工芝グラウンド用ゴムチップの健康リスク評価に関する研究 (生活, 評価)
Study on the health risk assessment for crumb rubber used in synthetic turf fields
10. 水道水質の評価及び管理に関する総合研究 (生活, 評価)
Comprehensive research on the risk evaluation and management of drinking water quality
11. 気道障害性を指標とする室内環境化学物質のリスク評価手法の開発に関する研究 (生活)
Studies on the development of risk assessment method of environmental chemicals in living air by respiratory disorder as indicator
12. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究 (食品, 情報)
Studies on the evaluation of dietary intake of dioxins and other toxic chemicals and the development of the methods to use
13. 行政機関や食品企業における食品防御の具体的な対策に関する研究 (食品)
Studies on the specific measure of food defense in government institute and food company
14. 既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究 (食添)
Study on evaluation method for ensuring the quality of existing natural food additive
15. 食品中残留農薬等の分析法に関する研究 (食品)
Studies on the analytical method of agricultural chemical residues in foods
16. 国際整合性を踏まえた業務管理要領案の開発に関する研究 (食品)
Studies on the development of the guidance document for quality assurance system used in the food-testing laboratories
17. 食品に残留する農薬管理における方法論の国際整合に関する研究 (食品, 情報)
Studies on harmonization of the regulatory measure for the pesticide residues in food
18. 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 (食品)
Studies on internationalization of the food safety regulations based on the food standard development process in Codex
19. 食品用器具・容器包装等に使用される化学物質に関する研究 (食添)
Study of chemical substances used in food contact utensils and packages
20. 食品添加物の安全性確保のための研究 (食添, 変異)
Study for the safety of food additives
21. 食鳥肉におけるカンピロバクター汚染のリスク管理に関する研究 (食管, 情報)
Studies on the development of risk control for Campylobacter in poultry meat
22. 畜産食品の生物学的ハザードとその低減手法に関する研究 (食管)
Studies on the biological hazards and their reduction in meats and offals
23. ウイルスを原因とする食品媒介性疾患の制御に関する研究 (食管)
Studies on control of foodborne diseases caused by viruses
24. 食品中の微生物試験法の開発及びその実効性・妥当性評価に関する研究 (食管)
Development of the bacterial standard methods for food hygiene and studies on the method validation and quality assurance of test
25. 小規模事業者等におけるHACCP導入支援に関する研究 (食管, 情報)
Studies on how to support small sized food business in introducing HACCP.
26. 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究 (食管)
Studies on the hygienic management of game meats
27. マリントキシンのリスク管理に関する研究 (食管)
Studies for risk management of marine biotoxins
28. 国際的な動向を踏まえた乳及び乳製品の試験法の研究 (衛微)
Studies on the methods for the analysis of milk and milk products based on international trend of analysis
29. 食品での新たな病原大腸菌のリスク管理に関する研究 (衛微)
Studies on risk management of pathogenic Escherichia coli newly categorized in food

30. 国際的に問題となる食品中のかび毒の安全性確保に関する研究 (衛微)
Studies on safety assurance of mycotoxins in foods based on international trend
31. 東日本大震災後に発生した小児の健康被害への対応に関する研究 (衛微)
Studies on the supports for health hazards of children after the Great East Japan Earthquake
32. 透明性を確保した化学物質の新規なインシリコ毒性予測法の開発 (変異)
A new approach to *in silico* prediction of Ames mutagenicity
33. 危険ドラッグおよび関連代謝物の有害性予測法の確立と乱用実態把握に関する研究 (有機)
Studies on establishment of prediction method for law-evading drugs and their actual situation
34. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究 (生化, 食品, 情報)
Studies on evaluation method of inspection system of radioactive and harmful materials in food
35. 我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究 (生化, 食管)
Investigation of biologically hazardous materials and safety control measures
36. バイオテクノロジーを用いて得られた食品のリスク管理及び国民受容に関する研究 (生化)
Studies on risk management and public acceptance of genetically modified foods
37. 遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の確立と香料の安全性評価への応用に関する研究 (センター長, 病理)
Development of integrated and comprehensive testing methods for genotoxicity and carcinogenicity and application to safety evaluation of perfume materials
38. AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立 (センター長, 病理, 変異, 評価)
Development of international standard for safety evaluation based on AOP and IATA
39. シックハウス (室内空気汚染) 対策に関する研究 - 室内汚染化学物質の, ヒトばく露濃度におけるハザード評価研究 - (毒性)
Studies for preventing sick building syndrome induced by indoor air pollutants -Evaluation study of the hazard of indoor air pollutants at a very low human-relevant exposure levels corresponding to the so-called human sick building syndrome
40. ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する研究 - 生体内マクロファージの機能に着目した有害性カテゴリー評価基盤の構築 - (毒性)
Studies on evaluation approach for risk assessment of nanomaterials - A category appraisal of hazardous properties focused on functions of macrophages *in vivo*.
41. ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する研究 - 全身暴露吸入による毒性評価研究 - (毒性)
Comprehensive studies for establishment of human health risk assessment methodology for nanomaterials-induced toxicities, with a whole-body inhalation exposure
42. 発生-発達期における低用量の化学物質暴露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と, その毒性学的評価系構築に資する研究 (毒性, 評価)
Studies of the risk assessment for neuro-behavioral toxicity induced by low-dosed chemical exposure at the developmental stage
43. 発達期における統合的な遅発性神経毒性試験法の開発 (薬理)
Development of comprehensive *in vitro* delayed neurotoxicity
44. ラット前がん病変の生物学的特徴に基づいた新たな肝発がんバイオマーカーの探索 (病理)
Searching for promising biomarkers of hepatocarcinogenesis based on the biological characterization of rat preneoplastic lesions
45. 食品用途となるナノマテリアルの暴露による毒性評価に関する研究 (病理, センター長, 生化, 評価)
Evaluation of toxicity by nanomaterials for food application
46. 芳香族アミンの膀胱に対する *in vivo* 遺伝毒性および細胞動態の短期解析 (病理)
Short-term analysis of *in vivo* genotoxicity and cell kinetics in urinary bladders of rats treated with aromatic amines
47. アクリルアミドの発がん過程早期における遺伝子突然変異誘発性に関する研究 (病理)
Studies for *in vivo* mutagenicity at an early stage of AA-induced carcinogenesis
48. 化学物質の有害性評価の迅速化・高度化・標準化に関する研究 (病理)
Acceleration, sophistication, and standardization of the risk assessment of chemical substances
49. 化学物質のヒト健康リスク評価における (定量的) 構造活性相関およびカテゴリーアプローチの実用化

- に関する研究 (変異, 評価)
A study on applying (Q) SAR and category approaches to risk assessment of industrial chemicals
50. 食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価のための新戦略法に関する研究 (変異)
A study of the development of strategy for carcinogenic risk assessment with genotoxic mode of action
51. 化審法で規定された変異原性検出試験 (チミジンキナーゼ試験) を改善する手法の開発 (変異)
Improvement of Thymidine Kinase (TK) gene mutation assay according to Chemical Substance Control Law
52. ナノマテリアル曝露による慢性及び遅発毒性評価手法に関する研究 (評価, 生活, 毒性, 変異, 生化)
Studies on the evaluation methodology for chronic and delayed health effects by exposure of nanomaterials
53. 美白成分の安全性評価法の策定に関する研究 (生化, 生活)
Studies on safety evaluation of skin whitening agents
54. 化学物質の有害性評価手法の迅速化, 高度化に関する研究 - 新型反復暴露実験と単回暴露実験の網羅的定量的遺伝子発現情報の対比による毒性予測の精緻化と実用版毒性予測評価システムの構築 - (評価, 毒性)
A study on acceleration and refinement of the chemical risk assessment - A comprehensive and quantitative gene-expression data analysis of single dose studies and newly designed repeated dose studies for the refinement of toxicity predication and the technical development of the practical toxicity-prediction/risk-assessment system -
55. 免疫毒性評価試験法 Multi-Immuno Toxicity assay の国際validationへ向けての検討 (評価)
International validation study on Multi-Immuno Toxicity assay as an immunotoxicity screening
56. カーボンナノチューブ等の肺, 胸腔及び全身臓器における有害性並びに発癌リスクの新規高効率評価手法の開発 (評価)
Development of new efficient carcinogenic risk assessment methods for lung, pleural and systemic toxicity exposed with carbon nanotubes
57. AI技術を用いた手術支援システムの基盤を確立するための研究 (医療)
Research to establish the foundation of surgery support system using AI technology
58. 家庭用品中有害物質の試験法及び基準に関する研究 (生活)
Studies on analytical methods and regulated value of harmful substances in household products
59. 人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価 (医安)
Development and trial evaluation of decision support system for adverse reaction using artificial intelligence
60. 新たな治療手法に対応する医療放射線防護に関する研究 (生化)
Research on medical radiation protection corresponding to new treatment method
- 医薬品等審査迅速化事業費補助金 (厚生労働省)**
1. ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関する評価方法 (薬品)
Establishment of evaluation methods for innovative medicines based on nanotechnology
 2. 革新的医療機器等国際標準獲得推進事業 (再細)
Promotion of acquisition of international standards such as innovative medical equipment
 3. 革新的医療機器の先進的非臨床試験法に関するガイドライン (医療)
Guideline of an advanced method of nonclinical evaluation for medical device with innovative technology
- 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (厚生労働特別研究事業) (厚生労働省)**
1. ゲノム編集技術を取り入れた遺伝子治療等臨床研究における品質, 安全性確保等に関する研究 (遺医)
Study on ensuring quality and safety of gene therapy clinical research based on genome editing technology
- 医療研究開発推進事業費補助金 ((国研) 日本医療研究開発機構)**
(創薬基盤推進研究事業)
1. 次世代医薬品の効率の実用化推進のための品質評価技術基盤の開発 (薬品, 生物, 生薬, 医安, 衛微)
Development of technical bases for quality evaluation of next-generation pharmaceuticals for their efficient commercial realization
 2. 革新的医薬品等開発のための次世代安全性評価法の

開発・標準化と基盤データ取得 (医安, 生物, 遺医, 有機, 薬理)

Development and standardization of next-generation evaluation methods for innovative medicines

3. 多層のオミックス解析による, がん, 精神疾患, 腎疾患を対象とした医療技術開発 (医安)

Medical technology development of target cancer, mental illness and kidney disease by multi-layered omics analysis

4. 革新的医薬品等開発のための次世代安全性評価法の開発・標準化と基盤データ取得 (薬理)

Establishment and standardization of novel safety evaluation methods for accelerating innovative medicine development and data acquisition using these methods

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

1. 核酸・遺伝子を用いた医薬品, ナノテクノロジーを応用したDDS 製剤等の品質及び安全性評価に関する研究 (副所長, 薬品, 遺医)

Studies on evaluation of quality and safety of oligonucleotide therapeutics, gene therapy products, and nanotechnology-based DDS formulations

2. 医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究 (副所長, 薬品)

Study on quality control techniques in a new development and manufacturing change of pharmaceutical products

3. 日本薬局方各条改正を指向した医薬品品質確保のための研究 (薬品)

Studies for quality control of pharmaceuticals focusing on revision of monographs in the Japanese Pharmacopoeia

4. 医療用医薬品の生物学的同等性評価手法に関する研究 (薬品)

Studies on Bioequivalence Evaluation of Ethical Pharmaceutical Products

5. 先端薬物キャリアを利用した製剤の品質特性評価に関する研究 (副所長, 薬品)

Studies on evaluation of quality attributes of drug formulations using advanced drug carriers

6. 改変型抗体医薬品の品質・安全性確保に関するレギュラトリーサイエンス研究 (生物)

Study of regulatory science to ensure the quality and safety of modified antibodies

7. バイオ医薬品等の品質管理・安全性評価とガイドライン策定に関する研究 (生物, 医安)

Regulatory science research on safety and quality biologics and related guideline development

8. 生薬及び生薬製剤の規格化と品質・有効性・安全性の確保並びに国際調和等に関する研究 (生薬, 薬品)

Studies on crude drugs and their products for their standardization and for assurance of their quality, efficacy and safety and for their international harmonization

9. 再生医療研究における品質及び安全性の評価に係る調査研究 (再細)

Investigation on assessment of quality and safety in regenerative medicinal research

10. 再生医療等製品の原料等となる細胞等の品質及び安全性の評価に関する研究 (再細)

Studies on quality and safety assessment of the cells and other materials used for cell-based therapeutic products

11. 異種由来再生医療等製品のウイルス安全性評価に関する研究 (再細)

Studies on viral safety of xenogeneic regenerative medical products

12. ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究 (遺医, 毒性)

Study on the safety assessment of genome editing technologies for human gene therapy

13. 血液製剤のウイルス安全性向上に関する研究 (遺医)

Study on improvement of viral safety of blood products

14. 次世代シーケンサーを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究 (遺医, 情報)

Study on evaluation methods of the next generation in vitro diagnostics using the next generation sequencer

15. 遺伝子治療におけるカルタヘナ法の第一種使用規程の考え方に関する研究 (遺医)

Study on the point of view about regulations on Type I use of living modified organisms in the Cartagena Law applicable for gene therapy clinical trials in Japan

16. 革新的医療機器で用いられる医療材料の生体への安全性等の評価方法等に関する研究 (医療)

Study on the safety evaluation methods of medical materials for medical devices with innovative technology

17. 医療機器の材質における薬剤との相互作用に関する

- 研究 (医療)
Study on the interaction between pharmaceuticals and plastic materials for medical devices
18. 医療機器規格の国際標準化を加速する環境整備に関する研究 (医療)
Establishment of frameworks to accelerate international standardization of standards for medical devices
19. 化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法開発と原料規格の設定に関する研究 (生活)
Study on the developments of test procedures and setting of standards for impurities and ingredients in cosmetics and quasi-drugs
20. 医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究 (生化, 生活)
Studies on improvement in standards for ingredients of cosmetics and quasi drugs for safety assurance
21. 複数の免疫学的重篤副作用に関する遺伝学的要因及び感染症要因の同定と安全対策への応用に関する研究 (医安)
Identification of genomic biomarkers and involvement of infection on the onset of 3 immunological severe drug adverse reactions
22. 薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究 (医安)
Evaluation of ethnic/population differences in incidence of adverse drug reactions using pharmacoepidemiological databases
23. 東アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意事項に関する研究 (医安)
Studies on points to consider for planning multi-regional clinical trials in Asian countries
24. 個別症例安全性報告の国際標準規格の円滑な国内導入に向けた課題の調査・整理等に関する研究 (医安)
Research for promoting implementation of international standards for individual case safety reports
25. 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発 (医安)
Development of blood and urine biomarkers for severe adverse reactions.
26. 医薬品の安全性及び品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究 (センター長, 毒性, 薬理, 生物, 評価)
Studies on the acceleration of global harmonization for regulating safety and quality assurance of pharmaceuticals
27. ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた医薬品の肝毒性を予測・評価するin vitro試験法の開発研究 (薬理)
Establishment and standardization of in vitro hepatotoxicity prediction and evaluation tests using human iPS cell derived hepatocyte-like cells
28. ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究 (薬理, 評価)
The development and international standardization of the next generation toxicity and safety assessment of medicines by utilizing human iPS differentiation cell technology
29. ヒトiPS細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコツールの開発 (薬理)
Development of in silico tool to bridge the gap between iPS cell-derived cardiomyocytes and human adult cardiomyocytes
30. 医薬品等の安全性評価に関するin vitro試験 (代替法) の開発, 国際標準化及び普及促進に関する研究 (評価)
Research into the development, international standardization, and promotion of in vitro alternative test methods for evaluating the safety of drugs and quasi-drugs
31. 構造活性相関手法に基づいたヒト用医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究 (評価, 生活)
Development of evaluation methods for environmental risk assessment of human pharmaceuticals using quantitative structure activity relationship
32. 医薬品等の原材料や製造工程に使用されるアレルギー物質を含む食品成分の情報提供の在り方に関する研究 (生活, 薬品, 生化)
Information provision on food allergy-causing substances present in pharmaceuticals, quasi-drugs, and cosmetics
33. 抗体放射性医薬品の品質リスク評価・製造品質管理に関する研究 (生化)
Study on quality risk assessment / manufacturing quality control of antibody radiopharmaceuticals
- (再生医療実用化研究事業)**
1. 細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究 (再細)
Multisite evaluation study on analytical methods for non-clinical safety assessment of human-

derived regenerative medicinal products

2. 再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現 (再細)

Formulation of regenerative medicine national consortium which renders nation-wide assistance to clinical researchers

3. ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究 (再細)

Etiological approaches for prevention of malignant tumors derived from human stem cell-based products

4. 小児難病患者及び成育疾患患者由来iPS細胞の樹立と薬剤スクリーニング系の確立 (再細)

Development of the drug screening system using iPS cell lines derived from patients with incurable pediatric diseases or developmental disorders

5. セル・バンク等を構築する幹細胞等由来製品のウイルス否定試験における評価技術要件に関する研究 (遺医)

Study on viral safety evaluation of the cell therapy products derived from human stem cells and development of new test methods

6. 同種細胞シートを用いた変形性膝関節症に対する再生医療の実現 (医療)

Realization of regenerative medicine through allogeneic chondrocyte sheets for the treatment of osteoarthritis of the knee

7. iPS細胞の品質変動と実用化を目指した培養技術の標準化に関する研究 (薬理)

Research regarding standardization of human iPS cell culture: toward quality control and practical application

8. 医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた in vitro 安全性薬理評価法開発に関する研究 (薬理)

Study of the development of in vitro safety pharmacological evaluation system to predict seizure risks of new drugs in human

(感染症実用化研究事業)

1. わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築 (薬品)

Research on Chemotherapy of Tropical Diseases

(医療機器開発推進研究事業)

1. セミカスタムメイド人工股関節インプラントと手術支援ガイドの臨床応用 (医療)

Clinical application of semi-customized hip joint implants and surgical guides

(革新的先端研究開発支援事業)

1. 幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発 (再細)

Development of mechanobiomaterials those maintain the quality of mesenchymal stem cells for human stem cell-based products

(難治性疾患実用化研究事業)

1. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型に対する新規医薬品開発に向けた確定診断法の確立 (医安)

Establishment of diagnostic method for development of new drugs for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1

(ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 (先端ゲノム研究開発))

1. 精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究 (医安)

Pharmacogenomics research on drugs for treating mental and neurological disorders and cancer therapeutics

(次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業)

1. 糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業 (生物)

The project for utilizing glycans in the development of innovative drug discovery technologies

2. 小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミクス解析拠点形成 (医安)

COE for omics research of intractable diseases in childhood and perinatal.

(次世代がん医療創生研究事業)

1. プロテインノックダウン法の特性を活かした新しいがん分子標的薬の開発 (遺医)

Development of new molecular target drugs with application of protein knockdown technology

2. がん特異的融合タンパク質の安定化機構を標的とした新規抗がん薬の開発 (遺医)

Development of novel anti-tumor drugs targeting the stability of oncogenic fusion proteins

(次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業)

1. 性差に基づく薬物療法の有効性・安全性の評価研究 (医安)

Evaluation study for efficacy and safety of drug therapy based on sex differences

(未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業)

1. 脳血管内治療における暗黙知の可視化とデジタル画像処理に基づいたカテーテル治療支援システム開発 (医療)

Development of support system for catheter

treatments based on visualization of tacit knowledge and digital image process of neuro-endovascular treatment

(再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業)

1. 薬物動態・安全性試験用organ(s)-on-a-chipに搭載可能な臓器細胞／組織の基準作成 (薬理)

Preparation of criteria for organ cells and tissues that can be mounted on organ (s)-on-a-chip for pharmacokinetic/safety tests

2. 中枢神経系の薬物動態・安全性試験を可能にする血液脳関門チューブネットワークデバイスの開発 (薬理)

Development of Blood-Brain Barrier (BBB) Tube Network Devices Optimal for Pharmacokinetics and Safety Pharmacology of the Central Nerve System

3. 高純度な国産ヒトES/iPS 細胞由来肝細胞の安定的かつ安価な製造法の開発 (薬理)

Domestic, inexpensive, and stable production of high-purity human ES/iPS-derived hepatocytes

政策創薬総合研究事業(ヒューマンサイエンス振興財団)

1. 新たな肝細胞資源の有用性の評価とそれを用いた医薬品安全性評価法の構築 (薬理)

Evaluation of the usefulness of new hepatocytes resources and their application to drug safety tests

科学研究費補助金 (日本学術振興会)

(基盤S)

1. ヒトゲノム編集細胞を使った, 化学物質の薬理作用・有害性を解析するシステムの構築 (変異)

Development of an integrative assay system for detecting pharmacological and genotoxic agents using genome-edited mutant cells

(基盤B)

1. 低振動スペクトルに現れる有機分子結晶中不純物分子の影響解明とその利用 (薬品)

Study on influence of impurity molecules in an organic molecule crystal against low-frequency spectrum and its practical use

2. ゼブラフィッシュを用いた危険ドラッグの網羅的病態解析に関する研究 (生薬)

Study on the pathomechanism of rhabdomyolysis caused by new psychoactive substances using zebrafish larvae

3. 人的ユビキチン化修飾による細胞機能の制御 (遺

医)

Modulation of cellular function by forced ubiquitylation

4. 過酸化脂質の生成機序, 疾病への関与機構および食品成分による抑制効果の解明 (生活)

Lipid peroxidation and diseases: their prevention by food constituents

5. 腫瘍組織におけるオーファンP450発現の病態生理学的意義の解明と創薬への応用 (医安)

Elucidation on pathophysiological significance of orphan P450 expression in tumor tissue and its application to drug discovery research

6. 重症薬疹のゲノムバイオマーカー探索と病態学的関連性検証に基づく発症予測診断系の開発 (医安)

Development of a diagnostic method for severe cutaneous adverse reactions by genomic biomarkers and their pathophysiological relevance

7. EXiLEを用いた舌下免疫療法の機序解明と奏効性予測バイオマーカーの探索 (医安)

Study of the mechanism and therapeutic biomarkers for sublingual immunotherapy by using the EXiLE method

8. 遺伝毒性発がん物質の閾値形成におけるDNAポリメラーゼζの役割に関する研究 (センター長)

Studies on the role of DNA polymerase zeta in thresholds for genotoxic carcinogens

9. 成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用 (薬理)

Development of mature cardiomyocytes from human iPS cells and application for drug discovery and regenerative medicine

10. コンディショナルTRIC-B欠損マウスの作製と機能解析 (薬理)

Conditional TRIC-B knockout mice production and functional analysis

11. 薬物誘発性不整脈に関する機能解析および発症予測へ向けた統合的評価法の構築 (薬理)

Development of integrated assessment of drug-induced proarrhythmia and its predictability

12. DNAメチル化制御の破綻に着目した脳発達リスク評価法の開発 (薬理)

Development of the risk assessment system focusing on the breakdown of the control of DNA methylation

13. DNA付加体1分子が関わる遺伝子変異誘発機構の緻密性に関する研究 (変異)

Mechanism of gene mutations involving a single

DNA adduct

(基盤C)

1. リポタンパク質受容体を介したリポソームの細胞内動態の分子メカニズム (薬品)
Molecular mechanism of lipoprotein receptor-mediated intracellular trafficking of liposome
2. 免疫グロブリン製剤に含まれる凝集体の特性と安全性に関する研究 (生物)
Studies on characteristics and safety of aggregates contained in therapeutic intravenous immunoglobulins
3. 水素/重水素交換質量分析法による糖タンパク質-糖鎖複合体の相互作用解析技術の開発 (生物)
Development of analytical method for glycoprotein-glycan interaction by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry
4. 抗体医薬品の血中半減期延長技術確立を目指したFcRn親和性の基盤研究 (生物)
Basic research on neonatal Fc receptor (FcRn) affinity to establish half-life extension technology of therapeutic antibodies
5. カンナビノイドの睡眠調節に及ぼす作用に関する研究 (生薬)
Studies on the mechanism of cannabonids on sleep modulation
6. 細胞組織加工製品における「ウイルス安全性実現のための基本スキーム」に関する研究 (再細)
A scheme of viral safety for cell-based therapeutic products
7. ヒト多能性幹細胞のゲノム不安定性誘導機構の解明とその統合的品質評価系構築への応用 (再細)
Study on the mechanism of genomic instability in human pluripotent stem cells and establishment of quality assessment system based on genomic instability
8. 志賀毒素による細胞死誘導機構の解析と治療薬の開発 (遺医)
Mechanism of Shiga toxin-induced cell death and development of therapeutic agent
9. 核酸医薬品による肝毒性評価手法の構築に向けた基盤研究 (遺医)
Evaluation of hepatotoxicity of oligonucleotide therapeutics
10. 都市河川・湖沼への抗生物質拡散と環境微生物生態系への影響を評価する (遺医)
Evaluation on the diffusion of antibiotics into urban rivers and lakes and their impact on environmental microbial ecosystem
11. 医用材料の生体内劣化に対する臨床的対策の構築 (医療, 生活)
Development of clinical countermeasures against in-vivo degradation of biomaterials
12. 革新的脳血管治療デバイス：フローダイバーターの省資源非臨床評価システムの構築 (医療)
Development of efficient nonclinical evaluation system for innovative medical equipment flow diverter
13. 簡便かつ迅速な食物アレルギー検知法の開発と外食・中食オンサイト分析への利用 (生活)
Development of the simple and rapid detection method for food allergen
14. 水環境中汚染物質の常時監視・記録のための時間加重平均型サンプリング法の確立と適用 (生活)
Establishment and application of time weighted average sampling method for continuous monitoring and recording of pollutants in water environment
15. 食品添加物の新規抗原感受性評価手法の開発に関する研究 (食品)
Study on the development of evaluation method for the sensitization of food additives
16. 乳児用粉乳汚染細菌*Cronobacter* spp.の新分類と病原機構に関する研究 (食管)
Studies on the taxonomy and mechanism of virulence of *Cronobacter* spp.
17. ゲノムのゆらぎを基盤とするカンピロバクターの宿主適応及び病原性変動に関する研究 (食管)
Studies on the genomic fluctuation-based host adaptation and virulence mimics in *Campylobacter*
18. 白色脂肪の褐色化：RXRアゴニスト・有機スズによる制御とその機構 (生化)
Mechanism underlies brown fat-like development of white fat by RXR agonists and organotin compounds
19. 食物アレルギーにおけるアレルギー経皮感作のメカニズム解析及びマーカー分子の探索 (生化)
Analysis of the mechanism for skin sensitization by food allergens and screening of biomarkers
20. マスト細胞を介するアレルギー反応を制御する食品由来機能性分子の探索 (生化)
Screening for food-derived substances that regulates mast cell mediated allergic reaction
21. 急性脳症解明のための細胞核とミトコンドリアにおける細胞死制御分子の機能解析 (生化)

- Mechanistic study of apoptotic molecules in the nucleus and mitochondria to investigate unknown encephalopathy caused by mushroom intake
22. 結晶性インフラマソーム活性化異物の認識機構とスタチンによる制御の解明 (生化)
Mechanism whereby statins suppress crystal-elicited inflammasome activation
23. 新規序糖尿病治療薬の副作用に関する薬剤疫学研究とその応用 (医安)
The pharmacoepidemiological study on the adverse reaction of novel therapeutic agent for type 2 diabetes mellitus and the application
24. 新規卵巣癌診断マーカーTFPI2の基礎的性状解析 (医安)
Basic characterization of novel ovarian cancer diagnostic marker TFPI2
25. 新規卵巣癌バイオマーカーTFPI2の血中発現メカニズムと機能解析 (医安)
Blood expression mechanism and function of TFPI2: a new biomarker for ovarian cancer
26. 医療ビッグデータを用いた免疫機序による重篤副作用の発症リスク要因の同定及び評価 (医安)
Identification and evaluation of risk factors for severe immune-mediated adverse drug reactions using Big Data
27. 多発性骨髄腫における分子標的薬の効果を予測する血液中バイオマーカーの同定 (医安)
Identification of biomarkers in blood for predicting the efficacy of molecular target drug for multiple myeloma
28. 食物アレルギーの架橋活性に及ぼす環境中マイクロプラスチックの影響 (医安)
Effect of environmental microplastics on the crosslinking ability of food allergens
29. 父性発現インプリンティング遺伝子Peg10の機能解明 (毒性)
Functional analyses of paternally expressed imprinted gene, Peg10
30. ミトコンドリア内分子シャペロンを標的とした尿路上皮癌に対する新規癌治療戦略 (毒性)
A new cancer treatment strategy the inner mitochondrial molecular chaperone for urothelial cancer that target
31. 子宮内膜でのアポトーシスに及ぼす一酸化窒素とS-ニトロシル化タンパク質の関与 (薬理)
Studies on the involvement of nitric oxide and S-nitrosylated protein in endometrial apoptosis
32. リアノジン受容体による, 新規な神経細胞自発発火パターン調節機構の総合的解明 (薬理)
Modulation of neural firings by ryanodine receptor-mediated Ca^{2+} signaling
33. 心筋梗塞に対するエクソソーム投与による心筋再生誘導の検討 (薬理)
Potential application of exosomes for myocardial infarction
34. ミクログリアによる血液脳関門バリア機能成熟機構の解明 (薬理)
Clarification of the mechanisms underlying microglia-induced functional maturation of blood brain barrier.
35. 肝再生プログラミング破綻とNrf2の意義 (病理)
Effects of Nrf2 on the disruption of liver regeneration process
36. DNA二本鎖切断モデルの構築と, それを用いた修復と低線量影響に関する研究 (変異)
Development of a model for DNA double strand break in mammalian cells and its application to studies of DNA repair and low dose irradiation effects
37. エピ変異可視化システムの創成 (変異)
Development of visible detection system for epimutation
38. 大腸菌のテトラサイクリン耐性克服のための芳香族ポリケタイド生合成解明と応用研究 (食品)
Biosynthetic studies of aromatic polyketides to overcome tetracycline-resistance of *Escherichia coli*.
39. 二次構造制御を基軸としたペプチド創薬研究 (有機)
Development of peptide therapeutics based on regulation of its secondary structure.
40. 突然変異生成におけるDNA構造位相と転写・修復・クロマチン構造変換の共役 (変異)
Analysis of mutagenesis relating to DNA topology, transcription and DNA repair
- (挑戦的萌芽研究)**
1. タンパク質相互作用に基づくペプチドリガンドの設計とプロテインノックダウンへの応用 (遺医)
Design of peptide ligands based on the protein-protein interaction and its application to protein knockdown
2. 薬物性筋障害発症へのHLAクラスII分子関与に基づく新たな解析戦略・評価系の構築 (医安)
Construction of novel MHC-class II based strategy

and evaluation method for drug-induced myopathy
(若手研究B)

1. 抗体医薬品の有害作用発現に関連するヒト免疫応答メカニズムの解析 (生物)
Mechanisms of the immune responses related to adverse events of therapeutic mAbs
2. FcR1の分子認識機構に着目したリガンド抗体分子探索と機能解析 (生物)
Elucidation of FcR1 ligand based on recognition mechanism
3. さく葉標本を利用した、薬用植物のDNA鑑別のためのプラットフォーム構築 (生薬)
Development of the DNA database of herbarium specimen useful for identification of herbal plants
4. ヒトiPS細胞の均一性を評価するマーカーの探索 (再細)
Screening of markers for quality assessment of hiPSCs used for cell-based therapeutic products
5. 不死化RPE細胞マーカーIRM1の機能解析 (再細)
Functional characterization of the immortalized RPE cell marker IRM1
6. トランスレートーム解析による分子標的薬の効果予測因子の探索 (遺医)
Screening of a novel predictor for molecular targeting drugs through translome analysis
7. 環境水中農薬の動態予測シミュレーションとモニタリングに関する研究 (生活)
Environmental behavior simulation and monitoring of agricultural chemicals in river water
8. 蛍光指紋を利用した非破壊的な生薬品質評価法の確立 (食添)
Study on non-destructive quality evaluation of natural products using fluorescence fingerprint
9. qNMRに基づく相対感度係数を利用した新しい食品品質評価法の確立 (食添)
Development of novel food quality evaluation method using relative response factor based on qNMR
10. 多様な活性の付与を指向した安定化ヘリカルテンプレートペプチドの開発 (有機)
Development of stable helical peptides as template to alter its biological activities by post-modification
11. 選択的エストロゲン受容体分解薬の効率的分子デザイン法の開発 (有機)
Development of an efficient molecular design of selective estrogen receptor down-regulators
12. 食品に含まれる α/β 線放出核種の分析と哺乳動物

における体内動態の解析 (生化)

- Analysis of the alpha- or beta-emitters in foods and the biokinetics of the emitter in mammals
 13. 官能基非依存性固定化ビーズを用いた重症薬疹の初期発症メカニズムの解明 (医安)
Analysis of molecular mechanisms involved in severe cutaneous drug adverse reactions using drug-immobilized beads
 14. メタボロミクス解析を用いた薬剤性間質性肺炎の発症メカニズムの解析 (医安)
Analysis of the pathogenic mechanism of drug-induced interstitial pneumonia using a metabolomics analysis
 15. 次世代インシリコ創薬のための高解像度相互作用エネルギー空間分割法の開発 (医安)
Development of high-resolution interaction-energy-space decomposition analysis for the next-generation in silico drug discovery
 16. 突然変異誘発過程におけるPP2Aリン酸化の役割とその機序 (病理)
The role and mechanism of PP2A phosphorylation in the process of gene mutation
 17. 細胞内損傷乗り越え複製アッセイを用いたアクリルアミド誘発遺伝毒性の分子機構の研究 (病理)
Analysis of the molecular mechanisms of acrylamide-induced mutagenesis by using intracellular translesion synthesis assay
 18. DNA構造位相変換制御と修復・転写・クロマチン構造変換のカップリング (変異)
Analysis of DNA topology, transcription and DNA repair
 19. 補体活性化に着目したバイオ医薬品の凝集体特性と安全性との関連 (生物)
Relationship between characteristics of protein aggregates and complement activation
 20. 食品製造環境におけるリステリアのバイオフィーム形成機構の探知と制圧に向けた研究 (食管)
Studies on the molecular basis and control on the biofilm formation of *Listeria monocytogenes* at food manufacture environments
- (特別研究員奨励費)
1. 天然物医薬品の日独双方向国際展開に資する薬用植物の化学的研究 (生薬)
Chemical study on medicinal plants for Japan-German bidirectional developments of herbal medicines
 2. 機能性材料の開発を加速させる新規RNAアプタ

マー修飾医用材料の創出 (医療)
Development of functional biomaterials using RNA aptamer

Development of tissue engineering method for regenerative medicine

(財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金

1. 液体クロマトグラフィーを用いたバイオ医薬品の試験における分析条件変更管理等に関する研究 (生物)
Study on adjustment of chromatography conditions and change control in tests for biopharmaceuticals by liquid chromatography
2. 日局グルカゴン各条試験法に関する研究 (生物)
Study of glucagon listed as the new candidate monographs in JP
3. 細菌と真菌の同時検出を達成する群衆構造解析条件とバリデーション標準品の検討 (衛微)
Development of a method of metagenomics survey of both bacteria and fungi
4. エンドトキシン試験法に用いる組換試薬の評価に関する研究 (衛微)
Collaborative study on the bacterial endotoxins test using recombinant Factor C-based procedure for detection of lipopolysaccharides
5. 経皮吸収型製剤のコールドフロー評価法に関する研究 (薬品)
Studies on the establishment of evaluating method of cold flow for transdermal patches
6. 多様化・高機能化するHPLC用カラムに関する国内外の情勢の調査と日本薬局方への対応に関する研究 (薬品)
Study for the trend on the use of diversified and functionalized HPLC columns and the issues for Japanese Pharmacopoeia
7. 合成ペプチド医薬品の品質確保のための理化学試験に関する研究 (薬品)
Study on the physicochemical tests for the quality assurance of synthetic peptide drugs

(財) 喫煙科学研究財団研究助成金

1. 肺癌幹細胞の機能に対する喫煙の影響 (薬理)
Effect of Smoking on function of Lung Cancer Stem Cells

(公財) 武田科学振興財団研究助成金

1. 組織機能回復の革新を目指した細胞パーティ編成技術の開発 (毒性)

(公財) 日本食品化学研究振興財団

1. 肝がん病変の生物学的特徴を考慮したfuran類香料の肝発がん性評価の精緻化 (病理)
Refinement of hepatocarcinogenicity evaluation for furans based on the biological characterization of rat preneoplastic lesions
2. 自動前処理装置を用いた食品中のポリ塩化ビフェニル分析法の開発に関する研究 (食品)
Analysis of PCBs in foods using the PCB clean-up system
3. 魚類食中毒シガテラの原因物質シガトキシン類分析のための標準試料作製検討 (食管)
Study on preparation of reference materials for analysis of ciguateras, principal toxins of ciguatera fish poisoning
4. 機能性関与成分として使用されている食品添加物の実態調査研究 (生薬)
Survey of food additives using as functional substances in “Foods with Function Claims”
5. 化学合成によるカロテノイドの標品供給に関する研究 (有機)
Chemical synthesis of carotenoids for reference standards
6. 遺伝子組換え食品の検査に及ぼす食品添加物の複合影響に関する基盤的研究 (生化)
Studies on the effect of food additives on detection of genetically modified food

(公財) 臨床薬理研究振興財団研究奨励金

1. 解熱鎮痛薬誘発性スティーブンス・ジョンソン症候群・中毒性壊死症の発症予測系の構築 (医安)
Development of estimation method for onset of antipyretic analgesic-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

(公財) テルモ生命科学芸術財団

1. 二次構造制御に基づく高機能DDSキャリアペプチドの開発 (有機)
Development of functionalized DDS carrier peptides based on their secondary structural control

(公財) 内藤記念科学振興財団

1. 特殊な構造を有するペプチド医薬品創出のための基

盤技術開発(有機)

Development of basic technology for peptides as next-generation therapeutics

(公財) 武田科学振興財団薬学系研究奨励

1. 非天然アミノ酸を利用したペプチド二次構造制御と創薬への展開(有機)

Structural control of oligopeptides using non-proteinogenic amino acids and their application for a drug discovery

(公財) 鈴木謙三記念医科学応用研究財団

1. 安定化ヘリカルペプチドを用いた標的タンパク質分解誘導剤の開発研究(有機)

Development of target protein degradation inducers based on stabilized helical peptides

(公財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

1. 薬局方各条における有害試薬の可及的排除に関する研究(有機)

Studies for elimination of harmful reagents in JP monographs

(公財) エリザベスアーノルド富士財団

1. パンにおける食の安全確保のための小麦アレルギー発症メカニズムの解析(生化)

Analysis of wheat allergy for food safety

JST 科学技術振興機構 産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)

1. 短寿命治療用RI製剤の臨床応用に向けての基盤整備研究(生化)

Study on infrastructure development for clinical application of short-lived RI formulations for therapy

原子力規制庁 放射線安全規制研究戦略的推進事業 規制等整備・運用領域

1. 短寿命 α 核種等のRI利用における合理的な放射線安全管理のあり方に関する研究(生化)

Safety management for short-lived alpha emitters by grant of Nuclear Regulatory Agency

一般試験研究費(基盤的研究費等試験研究費)

1. プロテインノックダウン法の開発と創薬に関する研究(遺医)

Drug discovery research based on the protein

knockdown technology

2. 細胞死阻害タンパク質の機能に関する研究(遺医)
Studies on the function of cell-death inhibitory proteins

3. オリゴ核酸の細胞内動態に関する研究(遺医)
Analysis of intracellular transport of oligonucleotide therapeutics

4. アンチセンス医薬品の相補配列依存的オフターゲット効果に関する研究(遺医)
Evaluation of Off-target Effects of Antisense Oligonucleotides

5. 調理等による食品中の放射性物質の除去機構に関する研究(食品)

Studies on removal mechanism of radioactive material in foods by cooking

6. 医薬品の安全性に関する情報の収集、解析、評価および提供に関する研究(情報)

Studies on drug safety information: research, analysis, assessment and dissemination

7. 食品の安全性に関する情報の収集、解析、評価および提供に関する研究(情報)

Studies on food safety information: research, analysis, assessment and dissemination

8. 酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究(病理)

Studies on involvement of oxidative stress in carcinogenesis process

9. 国際協力を伴う情報基盤の化学物質安全性に関する研究(評価)

Studies on information-based chemical safety with international collaboration

10. 化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤の研究(評価)

Studies on knowledge platform to support countermeasure against emergent chemical safety hazards

注: アンダーラインは研究代表者・主任研究者が所属する部を示す

部名略称

薬品部……………薬品
生物薬品部……………生物
生薬部……………生薬
再生・細胞医療製品部……………再細
遺伝子医薬部……………遺医
医療機器部……………医療

生活衛生化学部……………生活
食品部……………食品
食品添加物部……………食添
食品衛生管理部……………食管
衛生微生物部……………衛微
有機化学部……………有機
生化学部……………生化
安全情報部……………情報

医薬安全科学部……………医安
安全センター長……………センター長
毒性部……………毒性
薬理部……………薬理
病理部……………病理
変異遺伝部……………変異
安全性予測評価部……………評価

平成29年度行政試験等の処理状況

区 分	依頼事項	処理件数
行政試験・検査(※1)		
医薬品・医療機器関係	後発医薬品品質確保対策事業	460
	後発医薬品品質情報提供等に係る試験検査等	348
	国際調和作業に伴う日本薬局方収載添加物規格等の改定原案策定に関する調査	1
	医薬品等GMP対策事業	20
	日局各条へバリンナトリウムに含まれる不純物の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究	1
	医薬品迅速分析法作成のための試験	3
	健康食品及び無承認無許可医薬品に係る成分分析	1,104
	危険ドラッグの製品分析	91,583
	危険ドラッグ分析法等の調査	38
	危険ドラッグ買上調査における成分分析	4,816
	麻薬及び向精神薬取締法に基づく薬物鑑定法策定・標準品整備	121
	あへんのモルヒネ含有率試験(国産)	7
	あへんのモルヒネ含有率試験(外国産)	30
	水道水質検査に関する調査の実施	21,310
	化粧品成分の分析法に関する調査	1
	化粧品及び医薬部外品の試験検査	11
	化学物質に係る試験調査等	7,613
	国設自動車交通環境測定所における大気汚染測定調査	12,045
	エンドトキシン試験法に関する調査	32
食品関係	機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証	623
	食品・添加物等の規格基準に関する試験検査等	15,956
	食中毒関連情報調査等	27,046
	食品表示に関する試験検査等	618
	安全性未審査GM食品監視対策事業	128
	食中毒検体試験検査	96
センター関係	食品・添加物等規格基準に関する試験検査等	40
	化学物質に係る調査等	55
	タール色素等毒性試験法に関する調査研究	1
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	87
	指定薬物配布	23
	鑑識用麻薬標品配布	41

※1 行政試験・検査：厚生労働省及び他省庁から依頼され、庁費として入った試験検査費により行う業務

平成29年医薬品等の
公的認定試験検査機関としての活動報告

副所長 合 田 幸 広

平成26年度に整備した医薬品収去試験に係る品質システムに従って、公的試験検査に係る担当者に対して教育訓練を実施するとともに、厚生労働省監視指導対策課の公的試験検査機関認定調査を受けた。実地査察は生物薬品部を対象とし、重度の不備事項に関する指摘は受けなかったものの、実験ノートの生データと試験記録書等の関連性の明確化、手順書の新旧切替えに要する期間の是正、各部における手順書策定及び管理に関する手順設定などの軽微な指摘を受け、現在、改善作業中である。

平成29年度は、薬品部、生薬部および生活衛生化学部が一斉監視指導収去指定品目の試験検査を実施した。後発品普及促進の国家目標達成のため、平成28年度に引き続き化学合成医薬品の試験数が急増した。

化学合成医薬品に関してはイソプロピルウノプロストン含有する点眼剤、トラネキサム酸含有する注射剤、ニカルジピン塩酸塩含有する注射剤、ファモチジン含有する注射剤、レボカバステチン含有する点眼剤、レボフロキサシン水和物含有する点眼剤、エダラボン含有する注射剤、オメプラゾールナトリウム含有する注射剤、グラニセトロン塩酸塩含有する注射剤、シメ

チジン含有する注射剤、ドブタミン塩酸塩含有する注射剤、ニプラジロール含有する点眼剤の12品目、214製剤について定量試験（試験数214）、アフロクアロン含有する錠剤、アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物含有する配合錠、カプトプリル含有する錠剤、スプラタストシル酸塩含有するカプセル剤、チキジウム臭化物含有するカプセル剤、ブチルスコポラミン臭化物含有する錠剤、マプロチリン塩酸塩含有する錠剤、ミルナシプラン塩酸塩含有する錠剤の8品目142製剤について溶出試験（試験数としては186）を実施した。

また、生薬については、サイコ、ケイヒ、ケイシ及びサイコ・ケイヒ・ケイシを含む漢方処方製剤（柴胡桂枝湯）について、重金属試験（試験数10）を実施した。医薬部外品・化粧品に関しては2,4-ビス-[4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ-フェニル]-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン含有する化粧品又は医薬部外品の定量試験（試験数11）を実施した。

生薬、医薬部外品・化粧品に関しては全ての検体が規格に適合した。化学合成医薬品に関しては、一部のものに規格不適合の可能性があり、現在、引き続き検討中である。

上記の試験とは別に、薬品部、有機化学部、生薬部、生物薬品部では、無通告査察に伴う収去検体について試験を行った（医薬品等GMP対策事業）。

平成30年度衛研報告第136号 人名索引リスト

A

Abe, Yasuhiro	(阿部康弘)	1, 188, 270, 299, 310, 311, 339, 381
Abe, Yutaka	(阿部裕)	188, 220, 223, 224, 303, 304, 338, 339, 387
Adachi, Reiko	(安達玲子)	239, 288, 298, 305, 331, 335, 349, 378, 380, 388
Adachi, Rika	(足立利華)	239, 302, 303, 335, 336, 349
Aisaki, Ken-ichi	(相崎健一)	352, 353, 354
Akagi, Jun-ichi	(赤木純一)	254, 255, 256, 257, 259, 307, 360, 361, 362
Akiyama, Hiroshi	(穠山浩)	144, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 223, 239, 284, 285, 299, 301, 302, 303, 335, 336, 337, 338, 349, 378, 379, 380, 383, 384, 386, 393, 394
Akiyama, Takumi	(秋山卓美)	301, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 379, 383, 393
Amanuma, Hiroshi	(天沼宏)	289, 350
Aoki, Yoshiko	(青木良子)	288, 305, 350, 388
Aoyama, Michihiko	(青山道彦)	280, 317
Arai, Sakura	(新井沙倉)	233, 235, 345, 346
Asakura, Hiroshi	(朝倉宏)	150, 224, 225, 285, 286, 287, 304, 305, 339, 340, 341, 373, 378, 379, 382, 384, 387, 394
Aso, Yukio	(阿曾幸男)	299, 311, 312, 335, 378, 379, 381, 383, 385
C		
Cho, Young-Man	(曹永晩)	254, 255, 256, 257, 259, 307, 360, 361, 362

Chujo, Kaori	(中條かおり)	358
Cui, Hongyan	(崔紅艷)	349

D

Demizu, Yosuke	(出水庸介)	156, 206, 207, 235, 236, 237, 238, 321, 346, 347, 348, 381
----------------	--------	--

F

Fujii, Uki	(藤井宇希)	349
Fukuda, Nozomi	(福田のぞみ)	228, 239
Fukui, Chie	(福井千恵)	18, 208, 300, 327, 328, 330
Furihata, Chie	(降旗千恵)	326
Furusawa, Hiroko	(古沢博子)	261, 262, 362, 364
Furusho, Noriko	(古庄紀子)	303, 304
Furuta, Birei	(古田美玲)	324

G

Goda, Yukihiko	(合田幸広)	39, 188, 191, 192, 195, 196, 199, 200, 203, 270, 271, 272, 273, 275, 299, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 335, 346, 378, 379, 380, 381, 383, 384, 385, 389
Goto, Kazue	(後藤和愛)	357
Goto, Yuto	(後藤佑斗)	198, 321, 322
Grúz, Petr	(ピーターグルーズ)	261, 362

H

Hachisuka, Akiko	(蜂須賀暁子)	288, 303, 335, 336, 348, 378, 381, 395
Haishima, Yuji	(配島由二)	18, 137, 208, 209, 284, 297, 300, 327, 328, 329, 330, 331, 333, 378, 379, 380, 381, 382, 384, 385,

	392		383
Hakamatsuka, Takashi (袴塚高志)	127, 195, 196, 197, 199, 200, 201, 202, 281, 297, 299, 300, 310, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 371, 378, 379, 381, 383, 384, 385, 390, 391		Horibata, Katsuyoshi (堀端克良) 307, 362, 363, 364, 378
Hamada, Syuichi (濱田修一)	362, 363, 367		Horiuchi, Shinichiro (堀内新一郎) 357, 359
Hara-Kudo, Yukiko (工藤由起子)	7, 152, 230, 231, 287, 299, 305, 343, 378, 379, 387, 395		Hoshikawa, Kazue (干川和枝) 357
Haraya, Yuki (原矢佑樹)	191, 273, 314, 315, 346		Hosoe, Junko (細江潤子) 199, 200, 310, 318, 319, 320, 321
Harazono, Akira (原園景)	197, 275, 278, 315, 316, 317, 318, 381, 384, 390		Hyuga, Masashi (日向昌司) 193, 195, 196, 200, 275, 316, 318, 322, 381, 390
Hashii, Noritaka (橋井則貴)	193, 194, 197, 278, 279, 297, 299, 315, 316, 317, 318, 327, 328, 381, 384		
Hattori, Takayuki (服部隆行)	205, 206, 207, 324, 325, 326, 327, 346		I
Hayashi, Kyoko (林恭子)	218, 303, 336		Ichihara-Takeyama, Mayu (竹山(市原)麻由) 242
Hayashi, Mariko (林真理子)	263		Igarashi, Toshime (五十嵐智女) 108, 265, 267, 308, 364, 369
Hayashi, Tomoko (林智子)	217, 336		Igarashi, Yuka (五十嵐友香) 282
Hirabayashi, Yoko (平林容子)	164, 166, 249, 250, 283, 298, 306, 307, 352, 353, 354, 378, 379, 380, 381		Ikarashi, Atsuko (五十嵐敦子) 303
Hirata, Naoya (平田尚也)	253, 356, 357, 359		Ikarashi, Yoshiaki (五十嵐良明) 40, 141, 213, 288, 297, 301, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 378, 379, 381, 383, 384
Hirata, Tadashi (平田直)	249, 254, 255, 257		Imamura, Masataka (今村正隆) 216, 237, 239, 302, 303, 335, 336
Hirose, Akihiko (広瀬明彦)	108, 180, 265, 267, 268, 269, 278, 298, 307, 308, 334, 353, 364, 365, 367, 368, 369, 370, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 389, 397		Imatoh, Takuya (今任拓也) 242, 243, 246, 306, 350, 351, 381
Hiruma, Hitomi (比留間瞳)	327, 329		Inoue, Kaoru (井上薫) 108, 259, 308, 338, 361, 364, 367
Hiruta, Yoko (蛭田葉子)	194, 315		Inoue, Kazuhide (井上和秀) 259, 338, 364, 367
Honma, Masamitsu (本間正充)	76, 176, 261, 262, 263, 293, 298, 307, 308, 362, 363, 364, 366, 367, 368, 376, 378, 379, 380, 381,		Inoue, Takao (井上貴雄) 204, 282, 283, 297, 324, 325, 326, 382, 385, 392
			Irie, Tomohiko (入江智彦) 209, 254, 357, 359
			Ishida, Seiichi (石田誠一) 253, 292, 356, 357, 358, 359, 378, 383
			Ishigaki, Takumi (石垣拓実) 239, 348, 349
			Ishii, Yuji (石井雄二) 257, 258, 264, 307, 321, 360, 361, 379, 396
			Ishii-Watabe, Akiko (石井明子) 123, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 297, 299, 315, 316, 317, 318, 342, 351, 371, 378, 380, 381, 382,

		383, 384, 385, 390
Ishiwata, Hajimu	(石綿肇)	304
Ishizuki, Kyoko	(石附京子)	218, 303, 304, 337, 338
Iso, Takako	(磯貴子)	108, 265, 308, 364, 369
Ito, Yusai	(伊藤裕才)	218, 221, 237, 339, 368
Iwasaki, Noriyuki	(岩崎紀之)	315
Izutsu, Kenichi	(伊豆津健一)	1, 120, 188, 270, 297, 299, 310, 311, 379, 381, 385

K

Kamakura, Hiroyuki	(鎌倉浩之)	200, 299, 319, 320, 321, 322
Kamei, Toshiyuki	(亀井俊之)	288
Kanayasu-Toyoda, Toshie	(豊田淑江)	229, 326, 342
Kanda, Yasunari	(諫田泰成)	170, 235, 238, 250, 251, 252, 253, 291, 348, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 365, 379, 382, 383, 388, 389
Kaniwa, Nahoko	(鹿庭なほ子)	352
Kanno, Hitomi	(菅野仁美)	311, 312
Kanno, Jun	(菅野純)	353, 354, 369
Kasuga, Fumiko	(春日文子)	350
Kataoka, Yohei	(片岡洋平)	218, 303, 336, 386
Kato, Kumiko	(加藤くみ子)	191, 249, 273, 297, 314, 315, 346, 379, 381, 382, 389, 390
Kato, Reiko	(加藤怜子)	210, 327, 349
Kato, Reiko	(加藤玲子)	210, 284, 300, 327, 329, 330, 372, 378, 384, 392
Katori, Noriko	(香取典子)	278, 279, 299, 312, 313, 314, 315, 378, 379, 381, 383
Kawakami, Tsuyoshi	(河上強志)	208, 212, 214, 254, 301, 327, 328, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 381, 385, 393
Kawamura, Maiko	(河村麻衣子)	203, 319, 321
Kawamura, Tomoko	(川村智子)	308, 364, 366, 367, 369

Kawamura, Yoko	(河村葉子)	285, 338
Kawanishi, Toru	(川西徹)	115, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384
Kijima, Aki	(木島綾希)	257, 258, 307, 360, 361
Kikuchi, Hiroyuki	(菊地博之)	302, 335, 336, 379
Kikuchi, Yutaka	(菊池裕)	229, 237, 297, 304, 305, 342, 343, 381, 383, 384, 387
Kikura-Hanajiri, Ruri	(花尻(木倉)瑠理)	200, 202, 203, 268, 281, 297, 300, 319, 321, 347, 371, 372, 378, 379, 381, 385, 391
Kim, Su-Ryang	(金秀良)	356, 357, 359
Kimura, Yoshie	(木村美恵)	233, 237, 349
Kitajima, Satoshi	(北嶋聡)	298, 307, 308, 352, 353, 354, 378, 380, 383, 387, 388, 396
Kiyoshi, Masato	(木吉真人)	196, 197, 273, 275, 278, 279, 315, 316, 317, 318
Kobayashi, Katsumi	(小林克己)	265, 267, 268, 364, 369
Kobayashi, Norihiro	(小林憲弘)	208, 211, 212, 301, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 338, 343, 367, 378, 380, 384, 393
Kobayashi, Tetsu	(小林哲)	194, 258, 280, 316
Kodama, Yukio	(児玉幸夫)	257, 259
Koide, Tatsuo	(小出達夫)	189, 190, 272, 299, 310, 312, 313, 314, 379, 381, 385, 389
Kojima, Hajime	(小島肇)	214, 264, 265, 266, 267, 291, 295, 296, 298, 308, 309, 330, 331, 333, 334, 364, 365, 366, 368, 369, 370, 375, 376, 377, 381, 382, 383, 384, 397
Komoriya, Kaoru	(小森谷薫)	327, 329, 330
Kondo, Kazunari	(近藤一成)	31, 52, 157, 238, 239, 288, 305, 331, 345, 348, 349, 378, 380, 384, 388

Kono, Ken	(河野健)	300, 323, 324, 378
Kubo, Aya	(久保文)	233, 344, 345
Kubosaki, Atsutaka	(窪崎敦隆)	235, 343, 344, 345, 381
Kubota, Hiroki	(久保田浩樹)	194, 219, 220, 303, 304, 336, 337, 386
Kubota, Kunihiro	(窪田邦宏)	289, 305, 350, 378, 379, 388
Kubota, Reiji	(久保田領志)	301, 330, 332, 334, 393
Kumai, Yasuhito	(熊井康人)	220
Kuniyoshi, Kyoko	(國吉杏子)	228, 340, 341, 395
Kurimoto, Masayuki	(栗本雅之)	370
Kuroda, Takuya	(黒田拓也)	204, 323, 324
Kuroda, Yukie	(黒田幸恵)	356, 357, 359
Kusakawa, Shinji	(草川森士)	204, 323, 324

M

Maeda, Hatsuyo	(前田初代)	202, 203, 350
Maeda, Tomomi	(前田朋美)	302, 303, 336
Maekawa, Keiko	(前川京子)	241, 244, 350, 351
Maruno, Yuriko	(丸野有利子)	350
Maruyama, Takuro	(丸山卓郎)	196, 198, 200, 299, 316, 319, 320, 321, 322, 371, 378, 381, 384, 391
Masada, Sayaka	(政田さやか)	199, 200, 201, 202, 299, 318, 319, 320, 322, 371, 381, 384
Masumura, Kenichi	(増村健一)	262, 293, 294, 307, 362, 363, 368, 378, 379, 380, 381, 383
Matsuda, Rieko	(松田りえ子)	218, 335, 336, 340, 382, 384
Matsumoto, Mariko	(松本真理子)	108, 245, 265, 267, 268, 278, 308, 364, 367, 369
Matsushita, Kohei	(松下幸平)	258, 307, 360, 361, 378
Matsuyama, Satoko	(松山さと子)	204, 322, 323, 324
Matsuzawa, Yumiko	(松澤由美子)	241
Minami, Chihiro	(南千紘)	344, 345
Misawa, Takashi	(三澤隆史)	206, 207, 235, 236, 237, 238, 321, 346, 347, 348
Miura, Minoru	(三浦稔)	367

Miura, Takumi	(三浦巧)	297, 323, 324, 337, 381, 391
Miyajima, Atsuko	(宮島敦子)	209, 210, 284, 297, 300, 327, 329, 330, 378, 380, 384, 392
Miyama, Chizuru	(宮間ちづる)	195, 316, 317
Miyazaki, Tamaki	(宮崎玉樹)	299, 311, 312, 335, 379, 381, 389
Mizuta, Yasuko	(水田保子)	256, 307, 360, 361, 362
Momose, Yoshika	(百瀬愛佳)	225, 285, 304, 341, 379
Morikawa, Tomomi	(森川朋美)	307, 360, 361
Morimoto, Kazushige	(森本和滋)	280
Morishita, Yuki	(森下裕貴)	18, 208, 327, 328, 330
Morita, Takeshi	(森田健)	11, 263, 307, 308, 366, 367, 368, 369, 375, 378, 379, 381, 383, 384
Mutsuga, Motoh	(六鹿元雄)	223, 224, 303, 304, 338, 339, 378, 379, 387, 394

N

Nabeshi, Hiromi	(鍋師裕美)	302, 303, 335, 336
Nagano, Ken-ichi	(長野健一)	304
Nagao, Nagisa	(長尾なぎさ)	303
Nagata, Fumihiko	(永田文宏)	341, 342
Naito, Mikihiro	(内藤幹彦)	134, 205, 206, 207, 235, 282, 324, 325, 326, 327, 346, 347, 378, 379, 382, 385
Nakajima, Osamu	(中島治)	52
Nakamura, Kosuke	(中村公亮)	31, 238, 239, 305, 348, 349, 388
Nakamura, Ryosuke	(中村亮介)	243, 246, 247, 289, 306, 349, 350, 351, 352, 382, 383, 388
Nakano, Tatsuya	(中野達也)	248, 249, 381
Nakaoka, Ryusuke	(中岡竜介)	284, 300, 327, 329, 330, 372, 378, 379, 381, 384, 392
Nakayama, Tatsuya	(中山達哉)	226, 227, 304, 331, 334, 339, 340
Nemoto, Satoru	(根本了)	215, 216, 217, 301,

		302, 303, 335, 336, 378, 379, 386	Okiyama, Yoshio (沖山佳生)	247, 248, 249, 350, 351, 352
Niimi, Shingo (新見伸吾)		197, 208, 274, 275, 280, 315, 316, 317, 381	Okubo, Yusuke (大久保佑亮)	166
Nishijima, Motohiro (西島基弘)		304	Okuda, Haruhiro (奥田晴宏)	115, 152, 273, 304, 305, 332, 333, 378, 379, 380, 381, 382, 383
Nishimura, Kazuko (西村和子)		195, 280, 316, 317	Ono, Atsushi (小野敦)	330, 331, 333, 334, 364, 379, 381, 383
Nishizaki, Yuzo (西崎雄三)		220, 221, 222, 303, 304, 337, 338, 394	Ono, Ryuichi (小野竜一)	249, 325, 353, 354
Noda, Mamoru (野田衛)		192, 226, 229, 286, 297, 304, 305, 341, 342, 378, 379, 387, 395	Oshiro, Naomasa (大城直雅)	227, 228, 286, 304, 340, 341, 379, 380, 387, 394, 395
Noguchi, Akio (野口秋雄)		238, 239, 349		
Nohmi, Takehiko (能美健彦)		258, 262, 294, 360, 361, 362, 363, 367	S	
Nomura, Yusuke (野村祐介)		18, 208, 209, 297, 300, 327, 328, 330, 356, 378	Sai, Kimie (佐井君江)	242, 243, 246, 306, 350, 351, 352
O			Saisho, Kazuhiro (最所和宏)	299, 300, 321
Obama, Tomoko (小濱とも子)		332, 333, 334	Saito, Kosuke (齊藤公亮)	243, 244, 350, 351, 352
Ogata, Jun (緒方潤)		300, 321, 385	Saito, Yoshiro (齋藤(斎藤)嘉朗)	195, 205, 241, 242, 243, 244, 246, 247, 275, 276, 277, 280, 306, 316, 317, 350, 351, 352, 371, 379, 380, 381, 382, 383, 388, 396
Ogawa, Kumiko (小川久美子)		173, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 293, 307, 326, 360, 361, 362, 374, 378, 379, 380, 381, 382, 383	Saito-Shida, Shizuka (志田(齊藤)静夏)	215, 216, 217, 232, 301, 302, 335, 336, 379, 381
Ogawa, Yukio (小川幸男)		379, 381	Sakai, Shinobu (酒井信夫)	40, 211, 213, 215, 284, 301, 331, 332, 333, 334, 335, 349, 379, 384, 386, 393
Ohnishi, Takahiro (大西貴弘)		232, 233, 234, 287, 288, 298, 305, 343, 345, 346, 378, 379, 387, 388, 395	Sakai, Takatoshi (坂井隆敏)	215, 217, 301, 302, 303, 335, 336, 379, 382
Ohno, Akiko (大野彰子)		268, 367, 381	Sakamoto, Tomoaki (坂本知昭)	189, 208, 209, 271, 272, 299, 312, 313, 314, 378, 379, 380, 381, 382, 385, 389
Ohoka, Nobumichi (大岡伸通)		205, 206, 207, 235, 324, 325, 326, 327, 346	Sakata, Kozue (坂田こずえ)	238, 239, 348, 349
Ohtsuki, Takashi (大槻崇)		219, 220, 337, 338, 349	Sakoda, Hideyuki (迫田秀行)	210, 284, 300, 328, 329, 330, 372, 378, 384, 392
Okada, Yumiko (岡田由美子)		194, 228, 286, 304, 340, 341, 373, 378, 379, 380, 382, 384, 387	Sano, Makoto (佐野誠)	337
Okamoto, Yoshihiro (岡本吉弘)		210, 284, 300, 327, 328, 329, 372, 378, 384, 392		

Sasaki, Kiyomi	(佐々木澄美)	208, 325			381, 387, 394
Sasaki, Yoshimasa	(佐々木貴正)	224, 226, 304, 339, 340, 384	Sugiyama, Kei-ichi	(杉山圭一)	261, 262, 307, 308, 362, 363, 364, 378, 379, 383, 389
Sassa, Akira	(佐々彰)	362, 363, 364	Sun, Yuchen	(孫雨晨)	244
Sato, Kaoru	(佐藤薫)	219, 254, 290, 291, 336, 337, 338, 339, 354, 356, 357, 358, 378, 381, 382, 383	Suzuki, Hiroko	(鈴木浩子)	194, 228, 229, 240, 342
Sato, Kyoko	(佐藤恭子)	148, 194, 219, 220, 221, 223, 224, 254, 285, 299, 303, 304, 336, 337, 338, 339, 357, 358, 373, 378, 379, 380, 381, 382, 386, 394	Suzuki, Hiroshi	(鈴木洋)	194, 228, 229, 240, 308, 364
Sato, Yoji	(佐藤陽治)	204, 282, 300, 322, 323, 324, 353, 378, 380, 381, 382, 385, 391	Suzuki, Ippei	(鈴木一平)	220, 254, 255, 257, 337
Sato, Yukiko	(佐藤由紀子)	204, 303, 322, 323, 353, 391	Suzuki, Junya	(鈴木淳也)	316, 317
Sato-Masumoto, Naoko	(佐藤(増本)直子)	199, 201, 220, 221, 303, 304, 320, 337, 338	Suzuki, Takayoshi	(鈴木孝昌)	190, 192, 195, 229, 238, 282, 325, 326, 367, 381, 382, 385
Sawada, Rumi	(澤田留美)	300, 323, 324, 378, 384	Suzuki, Takuo	(鈴木琢雄)	190, 192, 194, 195, 229, 238, 299, 315, 316, 325, 326, 367, 381
Segawa, Katsunori	(瀬川勝智)	242, 243, 350, 351	T		
Sekino, Yuko	(関野祐子)	235, 250, 251, 252, 253, 291, 354, 355, 356, 357, 358	Tada, Atsuko	(多田敦子)	219, 220, 221, 285, 303, 304, 336, 337, 338, 373, 380, 382, 386
Shibata, Hiroko	(柴田寛子)	188, 195, 197, 275, 279, 280, 315, 316, 317, 318, 381, 384, 390	Tada, Minoru	(多田稔)	192, 193, 194, 195, 197, 201, 229, 274, 315, 316, 317, 318, 381
Shibata, Norihito	(柴田識人)	205, 206, 207, 325, 326, 327	Taguchi, Takaaki	(田口貴章)	299, 303
Shigemoto-Mogami, Yukari	(最上由香里)	357	Tahara, Maiko	(田原麻衣子)	40, 301, 331, 332, 333, 334, 335
Shigeta, Yoshiyuki	(重田善之)	307, 308, 366, 367, 369	Takabayashi, Michiyo	(高林三千代)	303
Shimizu, Masatomi	(清水雅富)	261, 362	Takagi, Atsuya	(高木篤也)	378, 379, 381
Shiono, Koji	(塩野弘二)	216, 239, 336	Takahashi, Haruo	(高橋治男)	344
Shoda, Takuji	(正田卓司)	235, 236, 324, 381	Takahashi, Kanako	(高橋華奈子)	358
Soga, Keisuke	(曾我慶介)	31, 288, 305, 331, 348, 349	Takahashi, Yu	(高橋雄)	204, 353
Sugimoto, Naoki	(杉本直樹)	218, 219, 220, 221, 222, 299, 303, 304, 310, 337, 338, 378,	Takasu, Shinji	(高須伸二)	257, 258, 307, 360, 361, 378, 379, 396
			Takatsuki, Satoshi	(高附巧)	218, 302, 303, 336
			Tamehiro, Norimasa	(為広紀正)	240, 305, 349, 388
			Tanabe, Shihori	(田邊思帆里)	108, 267, 268, 294, 308, 364, 365, 367, 368, 375, 383
			Tanaka, Kazusa	(田中和沙)	236, 323, 324
			Tanaka, Rie	(田中理恵)	241, 300, 319, 321,

		334, 347, 385
Tano, Keiko	(田埜慶子)	324, 353
Taquahashi, Yuhji	(高橋祐次)	353, 362, 365, 369
Tatebe-Sasaki, Chiye	(建部(佐々木)千絵)	219, 220, 303, 304, 336, 337, 387
Terajima, Jun	(寺嶋淳)	152, 231, 234, 287, 343, 344, 345, 346, 373, 378, 381, 382, 383, 384
Terami, Shoko	(寺見祥子)	220, 337
Teshima, Reiko	(手島玲子)	211, 213, 215, 217, 218, 239, 331, 332, 335, 336
Toda, Miou	(登田美桜)	70, 289, 298, 305, 306, 350, 367, 384, 394, 395, 396
Tokumoto, Hiroko	(徳本廣子)	200, 381
Tomaru, Akiko	(都丸亜希子)	232, 343
Tosaka, Yoshiko	(東阪嘉子)	299, 315
Toyoda, Naomi	(豊田尚美)	362
Toyoda, Takeshi	(豊田武士)	254, 255, 256, 257, 259, 292, 307, 326, 360, 361, 362, 378, 379
Tsuchiya, Takuma	(土屋卓磨)	257, 361
Tsuji, Genichiro	(辻巖一郎)	237, 347, 348
Tsujimoto, Takashi	(辻本恭)	199, 200, 319, 320, 322
Tsukumo, Yoshinori	(築茂由則)	282, 325
Tsutsumi, Tomoaki	(堤智昭)	218, 299, 302, 303, 335, 336, 343, 380, 382, 393

U

Uchida, Eriko	(内田恵理子)	282, 283, 297, 324, 325, 326, 378, 380, 381, 382, 391, 392
Uchida, Shoko	(内田翔子)	357
Uchida-Okamoto, Yoshimi	(岡本(内田)好海)	243, 246, 247, 289, 290, 351, 352
Uchino, Tadashi	(内野正)	214, 301, 331, 332, 334, 378
Uchiyama, Nahoko	(内山奈穂子)	196, 199, 200, 201, 202, 297, 310, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 371, 378, 381,

Uema, Masashi	(上間匡)	384, 390, 391, 224, 226, 229, 286, 304, 305, 341, 342, 373, 379
Uematsu, Miyuki	(植松美幸)	284, 297, 300, 327, 329, 378, 379, 380, 384, 385, 392,
Ukai, Akiko	(鵜飼明子)	362, 363, 364
Uneyama, Chikako	(畝山智香子)	70, 159, 288, 305, 306, 350, 378, 379, 383, 388, 395, 396
Usami, Makoto	(宇佐見誠)	209, 254, 378, 379
Ushida, Kazuo	(牛田和夫)	308

W

Watanabe, Hidetoshi	(渡邊英俊)	248, 249, 304, 350
Watanabe, Maiko	(渡辺麻衣子)	201, 231, 233, 343, 344, 345, 373, 378, 379, 384, 388, 395
Watanabe, Takahiro	(渡邊敬浩)	218, 235, 303, 335, 336, 345, 346, 372, 373, 382, 386

Y

Yamada, Masami	(山田雅巳)	76, 261, 362
Yamada, Shigeru	(山田茂)	253, 356, 357, 358, 359
Yamada, Takanori	(山田貴宣)	361
Yamada, Takashi	(山田隆)	265, 267, 269, 304, 361, 364, 367, 368, 370
Yamada, Takashi	(山田隆志)	265, 267, 269, 308, 361, 364, 367, 368, 369, 370, 375, 376, 378, 380, 383
Yamaguchi, Haruko	(山口治子)	308
Yamaguchi, Miku	(山口未来)	223, 224, 303, 304, 338, 339
Yamaguchi, Teruhide	(山口照英)	227, 229, 283, 324, 326, 342
Yamamoto, Masaya	(山本雅也)	307, 373, 378
Yamamoto, Shiori	(山本詩織)	225, 339, 340
Yamazaki, Daiju	(山崎大樹)	291, 356, 357, 358, 359, 360, 389
Yamazaki, Takeshi	(山崎壮)	221, 222, 337, 338

Yasuda, Satoshi	(安田智)	204, 322, 323, 324, 353, 381
Yasuhara, Kazuo	(安原加壽雄)	304
Yasuhiko, Yukuto	(安彦行人)	249, 353, 378
Yasui, Manabu	(安井学)	307, 362, 363, 364, 378
Yoshida, Hiroyuki	(吉田寛幸)	1, 188, 270, 271, 299, 310, 311, 381, 383
Yoshida, Tokuyuki	(吉田徳幸)	1, 325
Yoshinari, Tomoya	(吉成知也)	232, 233, 234, 288, 305, 343, 344, 345, 346, 379, 388
Yoshitomi, Taichi	(吉富太一)	198, 319, 320, 321, 322
Yuan, Yuzhe	(苑宇哲)	323
Yunomae, Yuta	(湯之前雄太)	343
Yusa, Keisuke	(遊佐敬介)	323

Z

Zhong Xining	(鐘熙寧)	337
--------------	-------	-----

国立医薬品食品衛生研究所報告第136号キーワード索引 (アルファベット順)

A

absolute quantitation 223
acceptable daily intake (ADI) 220
acenaphthylene 268
acetaminophen 241
acifluorfen 260
Acinetobacter 227
active surveillance 289
acute leukemia 225
acute myeloid leukemia 238
acute toxicity 256
adverse effect 196
aerodynamic particle size distribution 188
aflatoxin 234
AI 291
alert-based profiling 263
alkaloid 203
Allergen 233
allergenicity 211, 214, 215
Allergic bronchopulmonary mycosis 232
allosteric site 206
alternative plasticizer 208
alternative testing 210
alternatives to animal testing 266
Ames test 76, 262
AML1 209
AmpC beta-lactamase-producing *Escherichia coli* 227
Andersen cascade impactor 188
androgen receptor 205
animal oil 218
annexin A4 (ANXA4) 289
anomerization 218
antagonist 240, 241
antibiotics 225
antibody isolation 197
antibody therapy 197
anti-drug antibody assay 195, 281
anti-erythropoietin antibody reference panel 195
antigene 237
antimicrobial activity 237
antioxidant 221
apolipoprotein 192
aptamer 208, 209
arrhythmias 253

arsenic 217
ATF4 207
atomic absorption spectrophotometer 217
atomic force microscopy 191, 192
atorvastatin calcium sesquihydrate 189
avilamycin 217
azido functional group 238
azo dyes 262

B

bacteria 228
baculovirus 196
BCMA 189
BCR-ABL 205, 206
BDNF 246
Benzene 250
benzimidazole 209
bioanalysis 276, 277, 278
biolayer interferometry 195
biomarkers 241
biomaterial 208
biopharmaceutical 193
biopharmaceuticals 275
biosimilar 280
biosimilars 194
Bisphenol A 250
bladder carcinogen 261
blasticidin S 234
blood brain barrier 291
blood container 208
blood-brain barrier 245
body weight loss 268
bone regeneration 208
bootstrap analysis 188
brain inflammation 245
bromate 213
brominated flame retardant 258
burst firing 254

C

Campylobacter 225, 232
Campylobacter jejuni 225
cancer 283, 294

cancer Monograph 250
 cancer stem cell 295
 cancer stem cells 253
 cannabinoid CB1 receptor 200
 cannabinoids 200
 capsaicin 196
 carbon nanotube 212
 carcinogenicity 293
 carcinogenicity study 257
 cardiolipin 205
 cardiomyocyte 253
 carminic acid 219
 cefotaxime 227
 cell-based assay 254, 292
 characterization 274
 chemical ligation 237
 chemotherapy 225
 chirality 238
 chopped seaweed 286
 chromatography 222
 chromogenic medium 228
 cIAP1 205
 CICR 254
 ciguatera 228
 ciguatoxin 228
 circadian rhythm 247, 290
 classification 11
 claudin-2 195
 click reaction 238
 click-it/staple-it 238
Clostridium botulinum 225
 cochineal 218
 cochineal extract 219
 cocrystal 191
 collaborative study 275
 collagen 18, 215
 Companion diagnostics (CoDx) 283
 computational methods 262
 conditionally immortalized cell 245
 conformation change 236
 conformational analysis 236
 constitutive active/androstane receptor 260
 contact dermatitis 214
 cooking 7
 cornflakes 31
 Correction formula 252
 counterfeit drug 200

counterfeit drugs 189
 CpG DNA 205
 cream 190
 CRISPR/Cas9 system 52
 Cronobacter 286
Cronobacter spp 228
 crystal structure 242
Cynanchum auriculatum 201
Cynanchum wilfordii 199, 201
 CYP2C9 242
 Cyp3A4 228
 cytochrome P450 209
 cytokine 291

D

Dactylopus coccus 219
 dasatinib 206
 data quality 11
 deamidation 211, 214, 215
 decabromodiphenyl ether 257
 degradation 211
 degradation inducer 236
 Delayed adverse effect 251
 denosumab 242
 deoxyribonucleic acid fragmentation 31
 dermal wound dressing 18
 design 208
 designated additives 76
 designated substance 282
 designer drugs 203
 detection 228
 detection algorithm 243
 developmental exposure 250
 Developmental neurotoxicity 251
 dextromethorphan 269
 di (2-ethylhexyl) phthalate 208
 diarrhea 233
 diarrheagenic *E. coli* 225
 diarrheagenic *Escherichia coli* 230, 231
 dichloroisoevernic acid 217
 dichloromethane 255
 diffuse outbreak 286
 dioxin 218
 diphenylheptane skeleton 236
dissolution 1
 dissolution similarity 188

DNA adduct 258
 DNA methylation 262
 DNA polymerase kappa 263
 DNA polymerase RI 262
 dossier 108
 DPPH assay 221
 drinking water 213
 drug-induced liver injury 241, 244, 267
 drug-metabolizing activity 209

E

East Asians 242
 edible ice 227
 effector function 194
 efficacy and safety 275
 electrophilic phosphorothioester 237
 Electrophysiology 251
 ELISA 240, 284
 EMT 295
 emulsion stability 190
 endocarditis 235
 endocrine-disrupting chemical 260
 endogenous retroviruses 249
 endotoxin 18
 endotoxin limit 208
Enterobacter sakazakii 228
 enterohemorrhagic *Escherichia coli* 7, 287
Entoloma rhodopolium 239
 environmental mutagenesis 293
 enzymatic pretreatment 229
 Ephedra Herb 196, 201
 ephedrine alkaloid 196
 ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract 201
 epidemiological study 246
 epigenetic mutagen 261
 ER stress 207
 eradication 293
 ERalpha 208
 ESBL-producing bacteria 227
 ESBL-producing *E. coli* 227
 estragole 258
 estrogen receptor 236
 ether-phosphatidylcholine 248
 ethical Kampo formulations 281
 EudraVigilance 289
Eurotium herbarium 232

Excitability 251
 EXiLE 289
 expert review 11
 explicit solvent 248
 extended-spectrum beta-lactamase-producing
Escherichia coli 227

F

false-negative 266
 Fc-fusion protein 194
 Fcγ receptor 274
 feeder cells 267
 ferulic acid 219
 Field potential duration 252
 field potential duration 253
 filgrastim 194
 fish liver S9 228
FLO1 261
FLO1 promoter 262
 FMS-like tyrosine kinase 3 inhibitor 238
 foldamers 238
 food 231
 food additives 76, 220
 food allergen labeling 239
 food allergy 239
 food chemical 70
 food hygiene 287
 Food Red No. 106 220
 food safety 52
 Food safety information 70
 food standard 287
 foodborne 289
 foodborne disease 287
 Foodborne illness 233
 foodborne infection 225
 foods with function claims 221
 foods with functional claims 202
 fragment molecular orbital (FMO) method 248, 249
Fusarium graminearum 235
 FXR 240, 241

G

game meat 224
 gastric cancer 293
 gastroenteritis outbreak 225

GC-MS 214, 223
 gene therapy 282, 283
generic pharmaceuticals 1
 genetic polymorphisms 242
 genetically modified food 31, 52
 genome 225
 genome analyses 235
 genome editing 52, 283
 genotoxicity 255, 259, 294
 genotoxicity test 76
 GHS 11
 GII.17 286
 Ginger 199
 global semi-quantification 244
 glucocorticoid-induced diabetes mellitus 243
 GluR2 252
 glycoengineering 273
 glycol and glycol ether 212
 glycoprotein 273
 Glycyrrhizin 202
 Good Cell Culture Practice 291
gpt delta mouse 257
gpt delta rat 255, 294
 graphite carbon cartridge 212
 Great East Japan Earthquake 232
 green fluorescent protein 236
 GSRS16 273
 guideline 282, 283
 gut microbiota 234

H

hazard assessment 108
 hazard identification 293
 health hazard 11
 heart 250
Heimia salicifolia 203
 helical peptide 237
 helical structure 236, 238
Helicobacter pylori 293
 hematological toxicity 268
 heparin sodium 194
 hepatic tissue engineering 197
 hepatitis C drug 200
 hepatitis E virus 226
 high hydrostatic pressure 228
 high-pressure processing 229

Hippocampus 251
 hiPSC 291
 hiPSCs 204
 His tag 236
 His-tag 207
 hMSR1 205
 horseradish extract 256
 host cell protein 193
 household water-based hand pump spray 212
 HPLC 273
 hTLR9 205
 human health 108
 human hepatocytes 267
 Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes 252
 human skin equivalents 266
 hybrid LBA/LCMS 277
 hydride generation 217
 hydrolysed wheat proteins 211, 214, 215
 hypertrophy of centrilobular hepatocyte 268

I

IARC 293
 IATA 269
 ICH 257
 ICH S11 290
 IFIE correction 248
 IL-8 266
 immortalization 204
 immune complex 193
 immune tolerance 219
 immunogenicity 276
 immunogenicity assay 277
 immunogenicity assessment 281
 immunotoxin 189
in vitro chromosomal aberration assay 264
in vitro oxidation 228
in vivo genotoxicity 257
in vivo metabolites in urine 204
in vivo micronucleus assay 264
in vivo mutation 294
 indoor air quality 40
 indoor environment 258
 infection 243, 246
 infectious noroviruses 229
 inhibitor 234

inter fragment interaction energy (IFIE) 248
 interaction energy 249
 International Agency for Research on Cancer (IARC)
 250
 intestinal toxemia botulism 225
 intraperitoneal implant 18
 iPS 253
 iPS cells 253
 irritation 210
 ISO/TS 22964:2006 228
 isothiocyanate 256
 IUCLID 108

J

JaCVAM 296
 Japan 226, 227, 287
 Japanese Adverse Drug Event Report database 242
 Japanese Environmental Mutagen Society 293
 Japanese oyster 229
 Japanese regulation system 239
 JECDB 108
 joint prosthesis 211
 JP Qualitative Test (sodium salt) <1.09> 194

K

Kampo extracts 202
 Kampo medicine 281
 kermesic acid 218
 Kizami-nori 286
Kudoa 233, 234, 288

L

lactoferrin 194
 late endothelial progenitor cell 230
 law enforcement 282
 layer-by-layer assembly 266
 LCMS 278
 LC-MS 200
 LC-MS/MS 216, 217, 218
 LC-QTOF-MS 216
 LD₅₀ 290
 levomethorphan 269
 ligand binding assay 276
 light 290

lipid membrane vesicle 191
 lipidomics 244, 248
 lipids 211
 lipoprotein receptor 192
 liposomal membrane permeability 192
 liposome 191, 192
 liquid chromatography 213
 liquid chromatography/mass spectrometry 279
 liquid chromatography-Orbitrap mass spectrometry
 217
 liquid chromatography-time-of-flight mass
 spectrometry 217
 liver toxicity 268
 livestock and fishery products 218
 lordosis reflection 256
 low-frequency 191
 low-pH 236
 luminescent *Escherichia coli* 227
 lutein 221
 lyoniresinol glucoside 222

M

machine learning 249
 magnetic resonance imaging 190
 mammalian target of rapamycin (mTOR) 250
 manganese superoxide dismutase 235
 market approval 281
 market basket method 220
 masked mycotoxin 234
 mass spectrometry 244
 mathematical simulation 253
mcr-1 227
 meat 7
 medical compression stocking 214
 medical device 275
 medical devices 210
 meeting report 293
 meloxicam 242
 membrane rigidity 192
 metabolic simulation 263
 microbial 289
 microbiological quality 224
 microbiota 224
 microglia 291
 Microphysiological system 292
 mitochondrial dysfunction 244

mixed external preparation 190
MKK7 247
MLA 263
MOE 288
mogamulizumab 280
molecular targeted drugs 283
monoclonal antibody 193
monoclonal antibody 195, 196, 274
monolithic capillary column 191
multi-area foodborne outbreak 7
multiple myeloma 189
multiresidue method 216
multivariate ANOVA 188
mushroom 239
mutagenicity 262, 294
mutation 209
mutation frequency 263

N

NADPH oxidase 246
nanomaterials 254
natural food additive 221
NBCD 273
near infrared spectroscopy 189, 190
neonate 261
nervous system 247
network 294
neuron 254
neuronal vulnerability 252
new psychoactive substance 282
Next Generation Impactor 188
next-generation sequencing 229
N-glycosylation 196
Ni-NTA 207
NIR 272
nitroimidazoles 218
nivolumab 280
NMDA receptor 246
NMR 269
NNK 253
non-animal methods 264
non-neoplastic lesion 257
nonwoven fabrics coating 197
norovirus 229, 286, 291
NOTCH1 207
N-phenyl-1-naphthylamine 268

Nrf2 258
nuclear respiratory factor-1 252
nucleic acid 237

O

OAs 227
occludin 230
octanoic acid 220
OECD 295, 296
OECD TG 407 265
Omphalotus japonicus 239
on/off switchable probe 236
oncolytic virus 283
organ culture 245
organic impurity 189
organs-on-a-chip 254, 292
oxidative damage 261

P

p21 207
Parasite 233
PC12 254
PCR 239
PCR-RFLP 239
peptides 236
peracetic-acid based sanitizer 220
peroxidation 262
pesticide 217
pesticides 264
Peucedanum ledebourielloides 198
PFGE 232
pH 202
pharmacoepidemiological study 243
phenolic glycoside 199
phosphate flame retardant 259
Phyllostachys heterocycle 222
pig 226
Pim1 248
plasticizer 223
pleckstrin homology domain 205
PLS 199
pneumatic pressure-driven medium circulation platform 254
Poisson-Boltzmann surface area (PBSA) 248
Polygonum multiflorum 201

polyvinyl chloride 223
 Polη 259
 Polι 259
 Polκ 259
 population pharmacokinetics 242
 post-functionalizable 238
 postmodification 238
 PP2A 258
 preclinical assessment 282
 Prenatal exposure 251
 prevalence 230, 231
 primary human hepatocyte 267
 processed food 31
 process-related impurity 193
 proliferative capacity 208
 propiophenone glycoside 222
 proteasome 207, 208
 protein dynamics 273
 protein knockdown 208
 Provitamin A activity 285
Pseudomonas 227
Puerariae thomsonii flower extract 202
 pulmonary edema 203
 pulmonary toxicity 212
 purification 197

Q

qNMR 270
 QTRAP mass spectrometry 204
 qualitative analysis 189
 qualitative test 194
quality 1, 280
 quality control markers 201
 quality control strategy 275
 quinolizidine 203

R

Raman spectroscopy 191
 Rat hippocampal slices 251
 reactive oxygen species 258
 real-time polymerase chain reaction (PCR) 31, 230
 redox regulation 250
 referral procedure 289
 regenerative medicine product 208
 regulation 282, 283

regulatory action 242
 regulatory requirements 264
 regulatory science 275
 regulatory T cells 219
 relative molar sensitivity 222
 repeated-dose toxicity 269
 reproductive toxicity 212
 retinal pigment epithelial 204
 Retinoic acid 285
 retrotransposon 249
 Rho 240
 rice flour 240
 risk assessment 294
 risk management 280
 RMAT 282
 ROS 253
 round-robin test 223
 ryanodine receptor 254

S

safety assessment 292
 safety pharmacology 291
Salmonella 232
 sample preparation 279
 Saposhnikoviae radix 198
Sarcocystis 233
 Sea-food 233
 seizure 200
 sensitizer 215
 severe ocular complications 248
 severe adverse reaction 243
 severe ocular involvements 247
 sexual behaviour 256
 Shaanxi province 198
 Shiga toxin-producing *E. coli* 287
 shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) 224
 short PCR-RFLP 239
 silk fibroin coating 197
 silver nanoparticle 256
 single nucleotide polymorphisms 247
 single-stranded DNA 248
 siRNA 282
 size dependency 256
 size measurement 191
 skin 215
 skin sensitization test 266

skin sensitization testing 264
 Slice preparation 251
 small molecule 278
 specifications 285
 spermatogenesis 245
 spheroid 267
 spheroid penetration 192
 steatosis 244
 stem cell 294, 295
Stenotrophomonas 227
 steroid 236
 steroid hormone 260
 steroidal formulation 190
 steroidogenesis 261
 Stevens-Johnson syndrome 246, 247
 strand invasion 237
 strength 211
Streptococcus suis 235
 structure 208
 subcutaneous implant 18
 subsidiary color 220
 sudden death 203
 sulforhodamine B 220
 supplement 218
 synchrotron XRD 203
 Synepirin 500 265
 Synergist 265
 synthetic cannabinoid 203

T

TAGAP 240
 TDDS 272
 tectorigenin 202
 terahertz spectroscopy 189
 testis 245
 textile product 214
 T_H17-cell 240
 the Codex Alimentarius Commission (CAC) 285
 the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 285
 therapeutic angiogenesis 230
 therapeutic antibody 279
 threshold 294
 tight junction 195
 time-to-onset 194
 tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI2) 289

TNF 193
 tocilizumab 280
 total volatile organic compounds 40
 Toxin 233
 transcription factors 249
 transgenic rodent gene mutation assay 76
 transgenic rodent gene mutation assays 294
 translesion DNA synthesis 263
 translesion synthesis 259
 traveler 227
 tributyltin 252
 trichothecene 234, 235
 tris (1-aziridiny) phosphine oxide 214
 TRPV1 196, 199

U

ubiquitin 207
 ubiquitin-proteasome system 205, 206, 207
 UHMWPE 211
Uncapsula 234
 urinary bladder 255, 256

V

validation 281
 Valproic Acid 250
 Valproic acid 251
 veterinary drugs 216
 Vietnam 227
 vitrigel interleukin-8 215
 volatile organic compounds 40

W

wheat gluten level 240

Y

yeast 261, 262

Z

zebrafish 290
 zebrafish larvae 202

- 1,2-dichloropropane 255
17 α -ethinyloestradiol 256
17 α -ethynyl estradiol 260
1-Bromopropane 251
 ^1H -qNMR 221, 222, 223
21st Century Cures Act 282
25B-NBOMe intoxication 202
2-nitroanisole 261
2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one 214
2-*O*- β -laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone 199
4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate 255, 258
4-nitrophenol 261
5F-PB-22 204
5-HT_{2A} receptor 202
- ES細胞 290
E型肝炎ウイルス 286
ICH M10ガイドライン 275
in vitro 評価 273
*In vitro*試験 284
*in vitro*試験 295
*in vitro*試験法 295
in vitro培養細胞 292
iPS細胞 295
ISO法 286
NIRイメージング 272
PP2A阻害法 227
a, a-disubstituted α -amino acid 237
 β -carotene 285
 β -catenin 260
 ω -3 fatty acid 262
- アブタマー 282
アレルギー 289
アレルゲン 285
安全性 281
安全性シグナル検出 289
安全性評価 295
アンチセンス 282
イオンクロマトグラフィー 218
一斉試験 270
異動識別 272
イメージング 272
- 医薬品 295
医薬品開発 272
医薬部外品 295
医薬部外品原料規格 288
医療機器 284
インビトロ細胞アッセイ法 292
牛 226
塩酸ホルメタネート 216
黄色ブドウ球菌 286
大阪会議 290
オンターゲット毒性 283
海産生物毒 286
貝毒 286
ガイドライン 271, 272, 284
開発中止 280
外来性ウイルス汚染 280
外来性ウイルス汚染リスク 280
化学物質 295
核酸医薬品 283, 284
加水分解コムギタンパク質 288
加熱 287
カフェイン 289
ガラスインピンジャー 271
顆粒物 271
感作性 284
肝臓 226
カンパチ 234
カンピロバクター 226
簡便検査法 288
漢方製剤 281
機器分析 286
器具・容器包装 223, 224
刻み海苔 286
規制 273
機能性表示食品 270
基盤技術 274
救急医療 290
吸入剤 271
教育 274
共結晶 271, 272
強度 284
局所投与剤 284
局所毒性 296
近赤外分光法 272
空気力学的粒度測定法 271
グラブリジン 200
化粧品 295

結晶 272	シングルユース 279
結晶解析 272	振動分光 272
齧歯類の神経細胞 292	深部静脈血栓症 289
下痢性貝毒 227	新分類 286
健康リスク 289	スクリーニング 290
原材料 280	スクリーニング法 227
顕微ラマン分光イメージング 272	スペクトル解析 271
構造活性相関 295	スペクトル前処理 272
抗体医薬品 274	成長・発達段階 290
後発医薬品 270	成分分布 271
固形化成分 231	絶対定量法 270
細菌数測定法 231	全身毒性 296
再生医療技術 295	前方散乱 272
細胞培養 291	造腫瘍性試験 282
殺菌剤 216	相対モル感度 221
サルモネラ 286	送達量均一性試験法 271
サンスクリーン 284	創薬 274, 295
シアニジン-3-O-グルコシド 200	測定条件 271
ジェネリック医薬品 270	測定精度 272
ジェネリック医薬品品質情報検討会 270	測定法 284
紫外線 284	耐久性 284
刺激性 284	第9版食品添加物公定書 285
試験室間共同試験 223, 224	第十七改正日本薬局方 270
シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会 284	体内動態 273, 292
室内濃度指針値 284	多電極システム 292
ジニコナゾール 216	中毒 290
ジビエ 286	腸管出血性大腸菌 286, 287
ジャガイモ 289	定性分析 271
手術ナビゲーション 284	定量NMR 200
手術ロボット 284	定量分析 271, 272
消化管 270	糖鎖 278
消化器 226	同等性 270
条件及び期限付承認 282	同等性／同質性 273
小児医薬品 290	動物実験代替法 284, 295, 296
承認申請ガイドライン 281	動物実験の3Rs 295
蒸発残留物 223, 224	特性解析 278
生薬 198	毒素産生 286
生薬試験法 270	特定原材料 284, 285
生薬等各条 270	トリチウム 288
食中毒 287, 288	ナノ医薬品 273
食肉 287	ナノテクノロジー 273
食品安全 289	ナノメディシン 273
食品衛生管理 286	鉛試験法 285
食品汚染 286	日本薬局方 198, 270, 271
食物アレルギー 284, 285	乳児用調製粉乳 286
食薬区分 270	熱測定 271
	粘液胞子虫 288

- 農産物 216
ノロウイルス 286, 287
バイオアナリシス 275
バイオ医薬品 275, 278, 280
バイオ医薬品製造 279
バイオテクノロジー応用医薬品 280
ハイスループット・シークエンシング 235
発生状況 287
発生毒性評価系 290
バリデーション 275
バルクハーベスト 280
光老化 284
微生物 270
微生物限度試験法 285
微生物迅速試験 235
ヒトiPS細胞 292
皮膚 284
評価指標 284
病原性 286
標準化 273
標準化アレルゲン 289
標準物質 286
表面多孔性カラム 273
非臨床 275
非臨床安全性 283, 284
非臨床安全性試験 282
品質試験 282
品質保証 270
複雑な医薬品 273
豚 226
フルオロキノロン耐性 226
フロースルー 270
分散型広域食中毒 286
分子量分布 288
粉末 272
粉末試料の測定 272
粉末清涼飲料 231
ヘスペリジン 221
放射能汚染食品 288
包装完全性 270
ボツリヌス症 285
ボツリヌス食中毒 285, 286
マウス毒性試験 286
前処理 272
摩耗 284
ミネラルウォーター 218
無菌製剤 270
免疫原性 275, 280
網羅検出法 235
専ら医薬品 270
モノリス型カラム 273
薬学 274
薬用植物 270
溶出試験 270
溶出性 270
ラマン分光イメージング 272
ラマン分光法 271, 272
リスクアナリシス 288
リスクコミュニケーション 288
リスクマネジメント 279
リステリア 286
粒子径 272
冷凍メンチカツ 287
レギュラトリーサイエンス 274
六価クロム 218
和英対訳表 198

国立医薬品食品衛生研究所報告への投稿について

投 稿 規 程

1. **投稿内容**：国立医薬品食品衛生研究所で行った研究業務とする。
2. **種類**：原稿は、特論、総説、研究論文、ノート、研究に関する資料、ステートメントとする。そのほか業務報告、誌上発表（原著論文、総説・解説）、単行本、行政報告、学会発表、レギュラトリーサイエンス関連会議報告などを収載する。その他、必要に応じて編集委員会で認められたもの。
 - 特論**：国立医薬品食品衛生研究所の研究業務に関連する主題について、ある特定の視点から系統的に整理・論述したもので、編集委員会が執筆を依頼する。
 - 総説**：数年以上にわたって行われた研究や調査を中心にして、特定の主題について包括的・系統的に総括したもので、投稿により受理する。
 - 研究論文**：新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。
 - ノート**：断片的ではあるが、新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。
 - 研究に関する資料**：試験、製造又は調査などで、記録しておく必要のあるもので、投稿により受理する。
 - ステートメント**：レギュラトリーサイエンス関連学会などで発表した内容の報告で、投稿により受理する。
 - 業務報告**：所長、各部長が過去1年間（前年度）の業務成績、研究業績をまとめた報告。
 - 誌上発表**：国立医薬品食品衛生研究所報告以外の専門誌に発表した報告。
 - 単行本**：単独又は共同で執筆し、刊行された報告。
 - 行政報告**：行政の依頼により実施し、報告書を提出した報告。
 - 学会発表**：学会・シンポジウムで講演やポスター発表した報告。
 - レギュラトリーサイエンス関連会議報告**：レギュラトリーサイエンス関連会議内容の報告。
3. **原稿の作成**：原稿はWord（MacWordを含む）で作成する。書式及び枚数は下記の規定に従う。（刷り上がり1ページは2段組で1段は25文字×47行である）。
 - （論文）
 - 用紙** 用紙サイズ：A4・縦
フォント：日本語 MS明朝，英数字 Times New Roman
文字サイズ：10.5ポイント
 - 枚数** 特論：原稿を依頼するとき別に定める。
総説：刷り上がり15ページ以内。
研究論文：刷り上がり8ページ以内。
ノート及び資料：刷り上がり5ページ以内。
ステートメント：刷り上がり2ページ以内。
 - （報告）
 - 用紙** 用紙サイズ：A4・縦
余 白：上下左右5cm
文字数と行数：25文字×24行
フォント：日本語 MS明朝，英数字 Times New Roman
文字サイズ：10.5ポイント
 - 枚数** 業務報告：各部刷り上がり4ページ以内。
4. **原稿の提出**：
 - (1) Word（MacWordを含む）で作成した原稿をCDに保存し、部名、著者名（担当者名）、内容、ファイル名、使用ソフト名、使用機種を記入したラベルをケースに貼り付けし、印刷原稿と所長宛の報告書を添えて、定められた原稿締め切り期日までに編集委員（図書係）宛に提出する。
 - (2) 特論、総説、研究論文、ノート、研究に関する資料、ステートメントの原稿では、表紙（第1頁とする）、英文

要旨及びKeyword, 本文, 文献, 図の表題と説明, 表の表題と説明, 図, 表, 英文要旨の和訳(参考)の順に通しページ番号を付けて提出する。表紙には, 論文タイトル, 所属, 著者名に加えて, 右上部に該当する分類(特論, 総説, 研究論文, ノート, 研究に関する資料, ステートメントなど), 総ページ数, 図, 表のそれぞれの枚数を記入する。印刷原稿の提出部数は, オリジナル原稿1部とする。

5. **原稿の審査**: 原稿の採否及び分類は, 編集委員会が選んだ審査員(総説, 研究論文については2名, ノート, 研究に関する資料については1名)の意見に基づき編集委員会が決定する。また, 必要ならば字句や表現の訂正, 図表の書き直しなどを求める。
6. **著作権**: 本誌に掲載された論文等の著作権は, 当研究所に帰属するものとする。

執 筆 規 程

1. **文体, 用語**: 常用漢字を用い, 現代仮名づかい, 新送り仮名の口語文とし, 簡潔で理解しやすい表現にする。全文を英語で書いてもよい。ただし, 英文表現が不明瞭な場合には受理しないこともある。

原稿の語句の統一をはかるため, 送り仮名, 仮名で書くもの, 文字の書換え並びに述語などについては, 原則として文部科学省用字用語例及び文部科学省公用文送り仮名用例集に従う。[参考: 国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き(用語例)]

なお, 学術用語については文部科学省学術用語集(化学編, 植物学編, 動物学編, 数学編及び物理学編など)に従うことを原則とし, 用語集にないものについては学会の慣例に従う。

2. **物質名, 化学名**: 文中では物質はその名称を漢字, カタカナあるいは英語(アルファベット)で記し, 化学式は用いない。例えば「塩酸」と書き, 「HCl」としない。英語で書く場合, 文中では原則として小文字で始める。
3. **単位, 記号, 略号, 略記**: 単位は原則として国際単位系(SI)を用いる。[参考: 国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き(単位, 記号, 略号)]

また, 物質名あるいは分析法などを略記するときは, 和文, 英文とも最初は正式な名称とともに示す。例えば, 「イソニコチン酸(INA)」, 「示差熱分析法-ガスクロマトグラフィー(DTA-GC)」と書き, 「イソニコチン酸(以下INAと略す)」などとししない。

4. **句読点**: 「,」, 「.」を用い, 「、」, 「。」としない。
5. **数字**: 算用数字(アラビア数字)を用いる。千(, 百万, …)の単位にコンマを付ける。また, 必要に応じてローマ数字を用いることができ, 慣用語などについては和数字を用いる。(例: 一般, 二酸化イオウ)
6. **繰り返し符号**: 「々」, 「ゝ」, 「ゞ」は, 原則として用いない。ただし, 慣用語は用いても差し支えない。(例: 徐々, 各々)

7. **字体指定**: イタリック体等を分かるように記す。

イタリック体 例: 学名など *Papaver somniferum L.*

8. **特論, 総説, 研究論文, ノート, 研究に関する資料, ステートメントの記載要領**:

- 8.1. **記載順序**: 8.2~8.8の順に書く。

- 8.2. **題名, 著者名**: 次の例に従い, 表紙(用紙1枚全部)をこれに当てる。なお, 所外の共著者の所属は著者名の右に*印(複数のときは*¹, *², …)を記して脚注とする。

例: 医薬品の確認試験法に関する研究(第2報)

鎮痛剤のクロマトグラフィー

用賀衛[#], 世田一郎^{*1}, 東京子^{*2}

Studies on the Identification of Drugs II

Chromatographic Methods for the Analgesics

Mamoru Yoga[#], Ichiro Seta^{*1}, Kyoko Azuma^{*2}

また, 著者の中の1人を, 連絡者(Contact person)に指定し, 著者名の右肩に[#]印を記して脚注とする。

脚注例: [#] To whom correspondence should be addressed:

Mamoru Yoga; Division of General Affairs,

National Institute of Health Sciences, 1-18-1

Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan;

Tel: +81-3-3700-1141 ext.200; Fax: +81-3-3700-6950;

E-mail: mamoru@nihs.go.jp

8.3. 英文要旨：論文の内容を400語程度で簡潔にまとめる。なお、参考のため和訳を原稿の最後に別紙として付ける。

8.4. Keyword：Keywordは英語（必要に応じ、ラテン語）とし、選定数は5個以内とする。

英文要旨のあと1行あけてKeywordを記載する。固有名詞、略語を除き、小文字で記す。各Keywordはカンマで区切り、続けて記載する。単語、句、略語のいずれを用いてもよい。特殊な場合（例：tablets）を除き、単数形とする。また、冠詞はつけない。

8.5. 本文：新しいページから書き始める。本文のスタイルは特に規定しないが、内容の重複を避ける。印刷時に図、表がある場合、それらの挿入位置を本文の左側の空欄に明記する。デジタル化した図、表は、本文中に挿入して差し支えない。

8.6. 引用文献：本文の引用箇所の右肩に¹⁾, ²³⁾, ⁴⁶⁾のように記し、本文末尾に文献として引用順に出来る限り英語で記載する。なお、和文雑誌・単行本の場合は、ローマ字書きで記載する（ローマ字書きにすると意味が分かりづらい場合には、日本語で記載する）。

雑誌名はChemical Abstracts, PubMed及び科学技術文献速報の略記法による。雑誌名はイタリック体、単行本は書名を省略せず、編者名や出版地も記載する。

例：1) Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T: *Immunol Rev.* 2006;212:8-27.

2) a) Yamada E, Takahashi F: *Health Sci Lett.* 1996;8:2345-56; b) Saito G, Kimura H, Inoue I: *Health Science Bull.* 1995;123:3456-67; c) Ogawa J: *ibid.* 1996;124:12-25.

3) House JK: "Recent Health Science, 2nd ed.", eds. by Morrison L, Benjamin M, Eiken Press Inc., Tokyo, pp.123-234 (1997)

4) Eiken T, Kousei K: *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2005;234:456-67.

5) 河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信, 大嶋智子, 土屋利江, 松岡厚子: *薬学雑誌* 2010;130:223-35.

8.7. 図：本文とは別にA4用紙に作成する。図には通し番号を付ける（Fig. 1., Fig. 2.,...）。図番号、表題、説明をまとめて別のA4用紙に、原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ、最後に「.」を付けない。また、説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）。

例：Fig. 1. IR spectra of silicon dioxide separated from silicone resin

図中の文章は、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。図に写真（カラー写真可）を用いる場合には、鮮明なものを使用する。印刷原稿の裏には、論文のタイトル、著者名、図番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に図の挿入位置を記入する。

8.8. 表：本文とは別にA4用紙に作成する。表には通し番号を付ける（Table 1., Table 2.,...）。表番号、表題、説明をまとめて別のA4用紙に、原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ最後に「.」を付けない。また、説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）。

例：Table 1. Refractive index and kinetic viscosity of intact and extracted silicone oil

表中の文章は、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。印刷原稿の裏には、論文のタイトル、著者名、表番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に表の挿入位置を記入する。

9. ステートメントの執筆上の注意：投稿内容が、レギュラトリーサイエンス関連学会などで既に発表したものである場合には、脚注に例として「本ステートメントは、日本薬学会第7回レギュラトリーサイエンスフォーラム学術集会（2010.12, 東京）にて発表した内容をまとめたものである」との説明を加える。

10. 誌上発表などの記載要領：誌上発表、単行本、行政報告、学会発表については、別に定める記載要領及び例示に従う。

校 正

初校は著者が行う。人名、化学名、数値、文献などは特に綿密に校正する。内容の追加、行数の増加は認めない。

平成30年4月27日

国立医薬品食品衛生研究所図書委員会

国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（用語例）

注：送りがなについて__アンダーラインは注意して送るもの、□印は送らないもの。

* 印は特定のものを指すときは漢字でよいもの。

分類	用語	使う字	使わない字 備考	分類	用語	使う字	使わない字 備考	
ア	あかるい あきらかに あげる あたためる あたらしい あたる あつかう あつめる あてる あらかじめ あらたに あらためる あらゆる あらかわす	明 <u>る</u> い 明 <u>ら</u> かに 上 <u>げ</u> る →加温する 新 <u>し</u> い 当 <u>た</u> る 扱 <u>う</u> 集 <u>め</u> る 当 <u>て</u> る あ <u>ら</u> かじめ 新 <u>た</u> に 改 <u>め</u> る あ <u>ら</u> ゆる 表（現） <u>す</u>	明 <u>い</u> 明 <u>か</u> に 上 <u>る</u> 新 <u>し</u> い 当 <u>る</u> 扱 <u>う</u> 集 <u>る</u> 当 <u>る</u> 予 <u>め</u> 新 <u>た</u> に 全 <u>る</u> 表（現） <u>わ</u> す 表→表面に出し 示 <u>す</u> 。著 <u>わ</u> す 現→かくさ <u>ず</u> に 示 <u>す</u> 在 <u>る</u> ，有 <u>る</u> 或 <u>は</u> 泡 <u>合</u> す		オ	おそらく おそれ おだやかに おとし おのおの おのずから おびる おもな およそ および おわる	恐 <u>ら</u> く お <u>そ</u> れ 穏 <u>や</u> かに 落 <u>と</u> し 各 <u>々</u> お <u>の</u> ずから 帯 <u>び</u> る 主 <u>な</u> お <u>よ</u> そ 及 <u>び</u> 終 <u>わ</u> る	恐 <u>れ</u> ，畏 <u>れ</u> お <u>だ</u> やかに 落 <u>し</u> お <u>の</u> おの 自 <u>ら</u> おも <u>な</u> 凡 <u>そ</u> 終 <u>る</u>
	ある あるいは あわ あわす	ある あるいは あ <u>わ</u> 合 <u>わ</u> す	在 <u>る</u> ，有 <u>る</u> 或 <u>は</u> 泡 <u>合</u> す		カ	かえす かえて かかわらず かける かさねる かつ かつしょく かならず かねる ～から がらす かわる かわる カ月 10カ所	返 <u>す</u> か <u>え</u> て か <u>か</u> わらず 欠 <u>け</u> る 重 <u>ね</u> る か <u>つ</u> 褐 <u>色</u> 必 <u>ず</u> 兼 <u>ね</u> る 〇〇から作 <u>る</u> 。 △△から再結晶 よりは使 <u>わ</u> ない ガラ <u>ス</u> 代 <u>わ</u> る 変 <u>わ</u> る カ月 10カ所	返 <u>す</u> 却 <u>て</u> 拘 <u>ら</u> ず 欠 <u>る</u> 且 <u>つ</u> か <u>つ</u> 色 必 <u>ず</u> 兼 <u>る</u> 硝子 代 <u>る</u> (代理・代人など) 変 <u>る</u> (うつりか <u>わ</u> る， 変 <u>化</u>) 箇月 10ヶ所，10箇所
イ	いう いくぶん いずれ いちじるしい いっかねん いっそう いったん いって いる いる 入れる いわゆる	い <u>う</u> い <u>く</u> ぶん い <u>ず</u> れ 著 <u>し</u> い 一カ <u>年</u> 一層 一 <u>端</u> い <u>っ</u> て い <u>る</u> い <u>る</u> 入 <u>れ</u> る い <u>わ</u> ゆる	言 <u>う</u> 幾分 何 <u>れ</u> 著 <u>し</u> い 1箇 <u>年</u> ，一ヶ <u>年</u> い <u>っ</u> そう い <u>っ</u> たん 行 <u>っ</u> て 居 <u>る</u> 入 <u>る</u> 所 <u>請</u>		キ	きしゃく きめる きりあげ きわめて	希 <u>積</u> 決 <u>め</u> る 切 <u>上</u> げ 極 <u>め</u> て	決 <u>る</u> 切 <u>り</u> あげ き <u>わ</u> めて
ウ	うしなう うすい(物) うすい(色) うすめる うちに うながす うる うるおす	失 <u>う</u> 薄 <u>い</u> う <u>す</u> い →希 <u>積</u> する う <u>ち</u> に 促 <u>す</u> う <u>る</u> 潤 <u>す</u>	薄 <u>い</u> 薄 <u>め</u> る 内 <u>に</u> ，中 <u>に</u> 促 <u>す</u> 得 <u>る</u> (can or may) → <u>え</u> る 潤 <u>す</u>		ク	くふう くみあわせ くらい(助詞) くらべる くりかえす	工 <u>夫</u> 組 <u>合</u> せ(名詞) 組 <u>み</u> 合せ(動詞) く <u>ら</u> い 比 <u>べ</u> る 繰 <u>り</u> 返 <u>す</u>	く <u>ふ</u> う 位 比 <u>る</u> 繰 <u>り</u> 返 <u>え</u> す
				ケ	けんだく	懸 <u>濁</u>	け <u>ん</u> だく	
エ	えがく えらぶ える	描 <u>く</u> 選 <u>ぶ</u> 得 <u>る</u>	画 <u>く</u> (get)→ <u>う</u> る		コ	こえる こげる ここ こころみる こたえ こたえる こと ごと ことなる ことに この	越 <u>え</u> る 焦 <u>げ</u> る こ <u>こ</u> 試 <u>み</u> る 答 <u>え</u> こ <u>た</u> える こ <u>と</u> ご <u>と</u> 異 <u>な</u> る 殊 <u>に</u> こ <u>の</u>	越 <u>え</u> る 此 <u>処</u> 試 <u>る</u> 答(表中) 応 <u>え</u> る 事* 毎 異 <u>る</u> 此 <u>の</u>
オ	おいて おおう おおきい おおむね おこなう おこる	お <u>い</u> て 覆 <u>う</u> 大 <u>き</u> い お <u>お</u> むね 行 <u>う</u> 起 <u>こ</u> る	於 <u>い</u> て 被 <u>う</u> 大 <u>い</u> 概 <u>ね</u> 行 <u>う</u> 起 <u>る</u>					

分類	用語	使う字	使わない字 備考
コ	こまかい (洗い) こむ これ これら	細かい (洗い) 込む これ これら	細い 之 此等, これ等
サ	さきに さける さげる さしこむ さしつかえない さまざま さら さらに	先に 避ける 下げる さし込む 差し支えない 様々 皿 更に	さきに 避る 下る 挿し込む (挿入) 差支えない さら
シ	しかし しがたい しげき したがう したがって したのち (に) しばしば しぶい しまう しめす しめる しゃこう しやすい じゅうぶん しゅうまつてん しょうじる じょうりゅう じょじょに しらべる	しかし し難い 刺激 従う したがって(接続詞) 従って (動詞) した後 (に) しばしば 渋い しまう 示す 湿る 遮光 しやすい 充分, 十分 →終点 生じる 蒸溜 徐々に 調べる	然し, 併し, 而し 刺戟 したがう 屢々 しぶい 終う, 了う 湿 _ぬ る しゃ光 し易い, 仕易い じゅうぶん 終末点 生ずる 蒸溜 調る
ス	すくない ずつ すでに すてる すなわち すべて すみやかに	少ない ずつ 既に 捨てる すなわち すべて 速やかに	少い 宛 すでに 捨る 即ち 総て, 凡て, 全て すみやかに
セ	せん せんじょう	栓 洗淨	せん, セン 洗滌
ソ	そう そうにゅう そこ その そのほか それぞれ	沿う 挿入 そこ その そのほか それぞれ	そう入 其処 其の 其の他 夫々
タ	だいたい たいてい たえず たがいに たしかめる だす ただ ただし ただちに たとえば ために	大体 大抵 絶えず 互いに 確かめる だす ただ ただし 直ちに 例えば ために	だいたい たいてい 絶ず たがいに 確める 出す 唯, 只 但し 直に たとえば 為に
チ	ちいさい ちかづく ちようど	小さい 近づく ちようど	小い 近付く, 近づく 丁度

分類	用語	使う字	使わない字 備考
チ	ちょっと	ちょっと	一寸
ツ	ついて ついで つぎに つくる つける づつ つねに つめる	ついて 次いで 次に 作る 付ける ずつ 常に 詰める	就いて, 付いて つぎに 宛
テ	ていする できる	呈する できる	出来る
ト	とおり とき ときどき とくに どこ ところ ともせん ともなう ともに とりあつかい	とおり とき 時々 特に どこ ところ 共栓 伴う 共に 取扱い (名詞) 取り扱い (動詞)	通り 時* ときどき 何処 所* 共せん 伴 _い う
ナ	ないし なお なかば ながら なづける など ならびに なるべく	ないし なお なかば ながら 名付ける など 並びに なるべく	乃至 尚 中ば 乍ら 名づける 等 成べく, 成る可く
ニ	にかわじょう にごる にそう にゅうばち	にかわ状 濁る 二層 乳鉢	膠状 2層 乳ばち
ヌ	ぬぐう ぬらす	ぬぐう ぬらす	拭う 濡らす
ネ	ねんちゅう	粘稠	
ノ	のぞく のちに のべる のり	除く 後に 述べる のり	のちに 述る 糊
ハ	はかり はかる はじめて はじめの はじめる はやい	はかり 量る 初めて 初めの 始める 速い	秤 測る, 計る →当用漢字 初て
ヒ	ひとしい ひとつ ひとつづつ	等しい 一つ 一つずつ	
フ	ふきん ふくぎつ ふたたび ふりませる ふれる	付近 複雑 再び 振り混ぜる 触れる	附近 振混ぜる 触る
ホ	ほか ほど ほとんど	ほか ほど ほとんど	他, 外 程 殆んど

分類	用語	使う字	使わない字 備考
ホ	ほぼ	ほぼ	略々, 略ぼ
マ	ますます ませあわせ まぜる また まだ または まったく まで まま	ますます 混ぜせ (名詞) 混ぜ合せ (動詞) 混ぜる また まだ 又は 全く まで まま	益々 混る 又, 亦, 復 未だ 迄 俣
ミ	みたす みとめる みなす	満たす 認める みなす	満す, 充たす 認る 見なす, 見倣す
ム	むしろ むずかしい むすぶ	むしろ 難しい 結ぶ	寧ろ 六ヶ敷しい 結 _㊦ ぶ
メ	めずらしい	珍しい	珍しい
モ	もうしこみ もえる もし もしくは もちいる もちろん もって もっとも もっぱら もどす もとづく もとに もの もる	申し込み (申込み, 申込) 燃える もし 若しくは 用いる もちろん もって 最も 専ら 戻す (もどす) 基づく 下に もの 漏る	燃る 若し 用る 勿論 以て もっぱら 基く 許に 物*, 者*
ヤ	やすい やはり やむをえず やや やわらかい	やすい やはり やむを得ず やや 柔らかい	易い 矢張り 止むを得ず 稍々 柔い, 軟かい
ユ	ゆえ ゆく	ゆえ 行く	故
ヨ	よい ように ようす ようだ (に) ようやく ようゆう よほど より よる	よい 容易に 様子 ようだ (に) ようやく →融解 よほど 比較するとき用 いる. 例: ○○より△△ が大きい よる	好い, 良い ようす 様だ (に) 漸く 融融 余程 依る, 因る
ラ	ら	ら	等
リ	りゅうぶん りんぱ	留分 リンパ	溜分 淋巴, りんぱ
ロ	ろう ろうと ろかする	ろう 漏斗 ろ過する	蠟 (正名はロウ)
ワ	わかる	わかる	分る, 判る, 解る

分類	用語	使う字	使わない字 備考
ワ	わかる わずかに わたって	分ける わずかに わたって	分る 僅かに 互って

国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（単位，記号，略号）

1. SI基本単位の名称と記号

量	単位の名称	単位記号	量	単位の名称	単位記号
長さ	メートル	m	熱力学温度	ケルビン	K
質量	キログラム	kg	物質質量	モル	mol
時間	秒	s	光度	カンデラ	cd
電流	アンペア	A			

従来用いられてきた重量はほぼ質量に置き換えられるが，当面は用語を併用できる。

2. SI接頭語

SI単位の10の整数乗倍を表すために，SI接頭語が使われる．それらの名称と記号は次のとおりである．

倍数	接頭語	記号	倍数	接頭語	記号
10	デカ(deca)	da	10^{-1}	デシ(dec)	d
10^2	ヘクト(hecto)	h	10^{-2}	センチ(centi)	c
10^3	キロ(kilo)	k	10^{-3}	ミリ(milli)	m
10^6	メガ(mega)	M	10^{-6}	マイクロ(micro)	μ
10^9	ギガ(giga)	G	10^{-9}	ナノ(nano)	n
10^{12}	テラ(tera)	T	10^{-12}	ピコ(pico)	p
10^{15}	ペタ(peta)	P	10^{-15}	フェムト(femto)	f
10^{18}	エクサ(exa)	E	10^{-18}	アト(atto)	a

例えば，長さの単位mの 10^3 倍はkm， 10^2 倍はcm， 10^3 倍はmm， 10^{-6} 倍は μm ， 10^{-9} 倍はnmとなる．ただし，質量の単位の整数乗倍は，グラムに接頭語をつけて表示する．例えば，mgは μkg と記さない．

3. 特別の名称と記号を持つSI組立単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
周波数	ヘルツ	Hz	電気抵抗	オーム	Ω
力	ニュートン	N	コンダクタンス	ジーメンズ	S
圧力	パスカル	Pa	磁束	ウェーバ	W
エネルギー	ジュール	J	磁束密度	テスラ	T
仕事，熱量			インダクタンス	ヘンリー	H
仕事率，電力	ワット	W	セルシウス温度	セルシウス度	$^{\circ}\text{C}$
電荷	クーロン	C	平面角	ラジアン	rad
電位	ボルト	V	立体角	ステラジアン	sr
静電容量	ファラド	F	光束	ルーメン	lm
照度	ルクス	lx	放射能	ベクレル	Bq
吸収線量	グレイ	Gy	線量当量	シーベルト	Sv

4. SIと併用されるSI以外の単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
時間	分	min	質量	トン	t
	時	h	圧力	バール	bar
	日	d	エネルギー	電子ボルト	eV
体積	リットル	l, L	平面角	度	$^{\circ}$

圧力はSI単位ではパスカルであるが，血圧等の体内圧力に関しては混乱を避けるため，mmHgを使用できる。

5. その他よく用いられる量と単位記号の例

面積	m^2, cm^2	体積	m^3, cm^3, l, ml	速さ	m/s
加速度	m/s^2	波数	cm^{-1}	密度	$kg/m^3, g/cm^3, g/ml$
電流密度	A/m^2	磁場の強さ	A/m	モル濃度	mol/l
輝度	cd/m^2	粘度	$Pa \cdot s$	動粘度	m^2/s
質量百分率	%	質量百万分率	ppm	質量十億分率	ppb
体積百分率	vol%	湿度百分率	%	回転速度	r/s
エンドトキシン単位	EU				

6. よく用いられる記号, 略号

融点	mp	ミハエリス定数	Km	標準偏差	S.D.
分解点	mp (dec.)	RF値	Rf	標準誤差	S.E.
沸点	bp	保持時間	tr	紫外吸収	UV
凝固点	fp	50%致死量	LD_{50}	赤外吸収	IR
比重	d	50%有効量	ED_{50}	核磁気共鳴	NMR
屈折率	n	経口投与	p.o.	電子スピン共鳴	ESR
施光度	a	静脈投与	i.v.	施光分散	ORD
吸光度	A	腹腔投与	i.p.	円偏光二色性	CD
水素イオン指数	pH	皮下投与	s.c.	マススペクトル	MS
pK値	pK	筋肉投与	i.m.		

平成30年度図書委員

合 田 幸 広	畝 山 智香子	*石 井 明 子	小 出 達 夫
*青 山 道 彦	緒 方 潤	*河 野 健	吉 田 徳 幸
*岡 本 吉 弘	小 林 憲 弘	坂 井 隆 敏	*増 本 直 子
大 城 直 雅	*渡 辺 麻衣子	*三 澤 隆 史	*曾 我 慶 介
渡 邊 敬 浩	今 任 拓 也	*高 橋 祐 次	山 崎 大 樹
豊 田 武 士	*堀 端 克 良	*田 邊 思帆里	

(*印は編集委員)

国立医薬品食品衛生研究所報告 第136号

平成30年11月6日 印 刷

平成30年11月13日 発 行

発 行 所 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26

印 刷 所 株式会社ウィザップ