

国立医薬品食品衛生研究所報告

令和元年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.137 2019



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

令和元年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.137 2019

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137号第一部

特論

タンパク質の発現を制御する技術と医薬品開発への応用	内藤幹彦	1
ペルオキシソーム増殖剤による肝発がん	高木篤也	6
私家版生殖発生毒性試験概論	宇佐見誠, 満長克祥	15
毒性試験の未来を考える— (定量的) 構造活性相関による化学物質の変異原性評価—	本間正充	20

研究論文

Genapol X-080を含む溶血性試験用陽性対照材料の組成改良と性能評価 野村祐介, 新藤智子, 本橋寛子, 山影康次, 渡辺美香, 福井千恵, 森下裕貴, 齋島由二	32
プラスチック製医療機器と医薬品の相互作用に関する研究 迫田秀行, 相澤雅美, 上田麻子, 戸井田瞳, 植松美幸, 中岡竜介, 宮島敦子, 齋島由二	40

研究に関する資料

第十七改正日本薬局方無菌試験法の実施環境に則した国立医薬品食品衛生研究所における運用体制の整備 菊池裕, 林克彦, 工藤由起子	52
「食品安全情報 (化学物質)」のトピックスについて —平成30年度 (2018) — 登田美桜, 畝山智香子	60
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (V) 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	66

国立医薬品食品衛生研究所報告第137号第二部

業務報告	73
平成30年度所外研究員等の受け入れ名簿	144
誌上発表 (原著論文)	148
誌上発表 (総説・解説)	232
単行本	268
行政報告	271
学会発表	281
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	347
各審議会, 委員会等について	355
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	362
特別講演会	376
平成30年度に行った主な研究課題	377
平成30年度行政試験等の処理状況	394
公的認定試験検査機関の活動報告	395
国立医薬品食品衛生研究所報告第137号人名索引	396
国立医薬品食品衛生研究所報告第137号キーワード索引	404

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.137, Part 1**Special Reports**

Technologies regulating protein expression and their application to drug development	Mikihiko Naito	1
Studies on the mechanisms of hepatocarcinogenesis by peroxisome proliferators	Atsuya Takagi	6
A private edition of an introduction to reproductive and developmental toxicity studies	Makoto Usami, Katsuyoshi Mitsunaga	15
The future of toxicity tests Mutagenicity assessment of chemicals substances by (Quantitative) Structure Activity Relationship	Masamitsu Honma	20

Originals

Development and performance evaluation of a moderate positive reference material containing Genapol X-080 for hemolysis testing	Yusuke Nomura, Tomoko Shindo, Hiroko Motohashi, Koji Yamakage, Mika Watanabe, Chie Fukui, Yuki Morishita, Yuji Haishima	32
Study on the interaction between polymeric medical devices and pharmaceuticals -Effects of characteristics of pharmaceuticals on environmental stress cracking on polymeric medical devices induced by their interaction-	Hideyuki Sakoda, Masami Aizawa, Asako Ueda, Hitomi Toida, Miyuki Uematsu, Ryusuke Nakaoka, Atsuko Miyajima, Yuji Haishima	40

Technical Data

The background and preparations for the sterility tests according to Japanese Pharmacopoeia 17th Edition at National Institute of Health Sciences, Japan.	Yutaka Kikuchi, Katsuhiko Hayashi, and Yukiko Hara-Kudo	52
Topics from "Food safety information (Chemical)" in 2018	Miou Toda, Chikako Uneyama	60
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (V)	Mariko Matsumoto, Takako Iso, Toshime Igarashi, Shihori Tanabe, Kaoru Inoue, Akihiko Hirose	66

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.137, Part 2

Annual Reports of Divisions	73
Researchers List in Fiscal Year 2018	144
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	148
Summaries of Papers Published in Other Journals (Reviews and Articles)	232
Title of Scientific Books	268
Scientific Reports to Governmental Agencies	271
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.	281
Meeting Reports Related to Regulatory Science	347
Committee Members List in Fiscal Year 2018	355
Other Relative Activities	362
Special Seminars	376
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2018	377
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2018	394
Annual Report of Official Medicines Control Laboratory	395
Author Index	396

Subject Index 404

タンパク質の発現を制御する技術と医薬品開発への応用

内藤幹彦

Technologies regulating protein expression and their application to drug development

Mikihiko Naito

It has been almost two decades since the first molecular target drug imatinib was approved for treatment of chronic myelogenous leukemia (CML). Imatinib is a potent inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, an oncogenic driver protein that causes CML. Thus, understanding the disease mechanism and development of a potent inhibitor against the disease causative protein is a powerful strategy for novel drug development. This strategy works well especially if the target protein has enzymatic activity closely related to the disease mechanism. However, there are many proteins without enzymatic activity, and they are often called “undruggable proteins”, which account for more than 70% of the total proteins expressed in the cells. These include scaffold proteins and transcription factors. To target undruggable proteins, it is effective to suppress the expression of target proteins. There are two approaches to downregulate the expression of target proteins: inhibiting *de novo* synthesis and facilitating degradation. To inhibit the protein synthesis, genome editing technologies such as CRISPR/CAS9 can be employed to destroy the genes encoding the target proteins at DNA level, and RNA interference mediated by antisense oligonucleotides to suppress the expression at RNA level. To induce the degradation of target proteins selectively, PROTAC/SNIPER technology is recently established. PROTACs and SNIPERs are chimeric small molecules, where a target ligand is linked to a ligand for an E3 ubiquitin ligase, and they induce ubiquitylation and proteasomal degradation of the target proteins in the cells. Since any intracellular protein can be rationally targeted by substituting target ligands, PROTAC/SNIPER technology attracts attention as a platform for novel drug development.

Keywords: SNIPER, PROTAC, protein degradation, RNA interference, CRISPR/CAS9

1. はじめに

疾患のメカニズムを明らかにし、疾患原因となっている分子に直接的に作用する薬剤を開発するというストラテジーは、現代の主要な創薬手法の一つとなっている。薬剤開発の初期段階からターゲットとする分子が明らかなため、分子標的薬と言われる事も多い。薬剤のターゲット分子が細胞外に分泌されるタンパク質や細胞膜上に存在するタンパク質の場合、抗体や組換えタンパク質

等の分子量の大きな高分子薬が有効であり、ターゲット分子に対して高い特異性を発揮する。これに対して細胞内のタンパク質を標的とする場合は、細胞透過性の問題もあって低分子薬が主流である。

低分子の分子標的薬で最初の成功例は、慢性骨髄性白血病の治療薬として2001年に認可されたABLキナーゼ阻害剤イマチニブである。イマチニブの成功以来数多くの選択的キナーゼ阻害剤が様々ながんに対する治療薬として承認され、がんの治療成績向上に大きく貢献してきた。現在でもキナーゼ阻害剤開発は活発に行われており、臨床開発中のがん分子標的薬の約半数はキナーゼ阻害剤である。またプロテアーゼ阻害剤であるハーボニーがC型慢性肝炎の特効薬となるなど、酵素阻害剤の開発は分子標的薬の開発において最も成功確率の高い標準的な創薬手法となってきた。

To whom correspondence should be addressed:

Mikihiko Naito; Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6533; Fax: +81-44-270-6539; E-mail: miki-naito@nihs.go.jp

しかし細胞内には明確な酵素活性を持たないタンパク質 (Scaffoldタンパク質, 転写因子等) も多く存在する。これらのタンパク質に対して阻害剤を開発する事は一般に難しく, 細胞が発現する全タンパク質のうち約70%はアンドラッグアブルな標的と言われている。このようなアンドラッグアブルな標的をドラッグアブルにする技術として, タンパク質の発現そのものを制御する技術に近年注目が集まっている。

2. タンパク質の生合成を制御する技術と医薬品への応用

ゲノムDNAにコードされた遺伝情報は, mRNAに転写され, タンパク質に翻訳される。また生成したタンパク質はそれぞれに固有のメカニズムで分解される (図1)。DNAレベルで遺伝子を破壊してタンパク

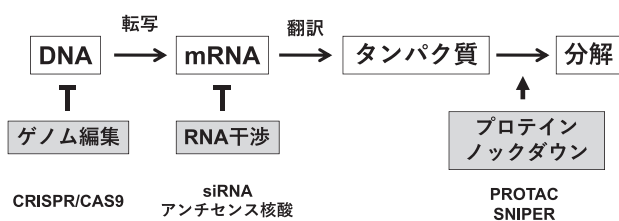


図1 タンパク質の発現を制御する技術

質の発現を阻止する技術は1990年頃に確立し, 以来多くのノックアウトマウスが作成されてきた。最近ではCRISPR/CAS9等のゲノム編集技術が開発され, 効率良くゲノムDNAの編集ができるようになった¹⁾。ゲノム編集技術は, 変異によって機能を失った遺伝子を正常型に戻すなど遺伝子治療の技術として有望だが, 遺伝子の一部を欠失させる等により目的の遺伝子を破壊する技術としても利用できる。例えば, HIVが細胞内に侵入する際に必要な受容体CCR5の遺伝子を破壊したリンパ球を作成してヒトに投与すれば, HIVに感染しても後天性免疫不全症候群 (AIDS) を発症しない事が期待され, 実際にそのような臨床研究が行われている。DNAレベルでの遺伝子破壊は, コードされたタンパク質の発現を完全に阻止することができるという点で優れているが, すべての細胞で望んだ通りのゲノム編集ができるわけではないため, 臨床応用にはクリアすべき課題も多い。

mRNAレベルでは, RNA干渉を利用してmRNAを分解する核酸医薬品の開発が進んでいる。RNA干渉は, 短鎖のsiRNAが相補的なmRNAに結合するとmRNAが切断されて遺伝子発現が抑制される現象であり, 1998年に線虫で初めて報告された。現在では哺乳類を含む多くの生物種でこの現象が認められる事がわかっている²⁾。生体内で代謝されにくい合成オリゴヌクレオチドが医薬品として開発されており, 相補的な配列を持つ

mRNAに結合するとmRNAが分解されタンパク質の発現が阻害される。日本ではまだ未承認であるが, ApoB-100 mRNAを分解するアンチセンス核酸が家族性高コレステロール血症治療薬として米国で, TTR mRNAを分解するアンチセンス核酸が遺伝性ATTRアミロイドーシスの治療薬として欧州及び米国で承認されている。核酸医薬品は, その配列を変えることによって標的とするmRNAを自在に選ぶことができるため, 医薬品開発のプラットフォーム技術として非常に優れている。しかし, 細胞内への導入方法が課題となっており, DDS技術の進展が強く望まれている。最近, ミツバチのロイヤルゼリーに含まれるタンパク質MRJP-3がRNAと複合体を形成し, 個体あるいは世代を超えたRNA情報の伝播に関わっている事が報告された³⁾。MRJP-3をお手本としたDDS技術の開発が期待される。

3. 選択的タンパク質分解技術と医薬品への応用

上で述べた2つの方法はタンパク質の生合成を阻害する技術であるが, 最近になってタンパク質を選択的に分解する技術が開発され, 医薬品開発への応用が急速に進んでいる。細胞内のタンパク質は主に2つの経路 (ユビキチン・プロテアソーム系とオートファジー・リソソーム系) で分解される。このうちユビキチン・プロテアソーム系は選択的なタンパク質分解機構であり, 細胞内で不要になったタンパク質等はユビキチン化を受けプロテアソームで分解される。ユビキチンは76アミノ酸からなる小さな球状のタンパク質であり, E1, E2, E3とクラス分けされた一連のユビキチン連結系酵素の働きによって, ユビキチンのC末端が標的タンパク質もしくはユビキチンのリジン (K) 残基に結合する。4個以上のユビキチンが数珠のように連結したタンパク質は, プロテアソームによって認識され分解される。このユビキチン化反応は細胞内で厳密に制御された機構であり, 分解されるタンパク質は主にE3ユビキチンリガーゼによって認識されユビキチン化を受ける⁴⁾。細胞には約600種類のユビキチンリガーゼがあると想定されている。

最近開発されたプロテインノックダウン技術は, ユビキチン・プロテアソーム系を利用して標的タンパク質を選択的に分解する技術であり, 分解を誘導する化合物を医薬品として開発できることから低分子創薬の新しい技術として注目されている。タンパク質分解を誘導する化合物には主に2つのタイプがある。一つはE3ユビキチンリガーゼに作用してその基質特異性を変化させるE3モジュレーターであり, Thalidomide, Indisulamがこのタイプに属する。Thalidomide及びその誘導体 (Lenalidomide, Pomalidomide) はユビキチンリガーゼ

複合体CRL4^{CRBN}の基質認識サブユニットCRBNに結合し、CRBNの本来の基質とは異なるタンパク質（ネオ基質：Ikarosファミリーの転写因子等）をユビキチン化して分解する⁵⁾。またIndisulamはCRL4^{DCAF15}の基質認識サブユニットDCAF15に結合し、スプライシング制御因子RBM39/CAPER α の分解を誘導する⁶⁾。これらのE3モジュレーターはE3リガーゼとネオ基質の間であって両者の結合を強くするため、分子糊（molecular glue）と呼ばれることもある。Lenalidomide, Pomalidomideは既に多発性骨髄腫などの治療薬として承認されており、タンパク質分解を誘導する化合物が医薬品になることは明らかである。E3モジュレーターは化合物の側鎖を修飾する事によって基質特異性に変化をもたらす事ができるが、特定のタンパク質を狙って分解する化合物を開発する事は難しい。

もう一つのタイプは、E3ユビキチンリガーゼに結合するリガンドと標的タンパク質に結合するリガンドをリンカーで繋いだキメラ型の化合物で、現在までにCRL2^{VHL}, CRL4^{CRBN}, IAP, MDM2等のE3ユビキチンリガーゼを利用して標的タンパク質を分解するPROTAC (Proteolysis-Targeting Chimera), SNIPER (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Eraser)等のキメラ化合物が報告されている^{7,8)}。細胞内で標的タンパク質とE3ユビキチンリガーゼを結合させるという点では上記のE3モジュレーターと同様であるが、標的リガンドを置換する事によって任意のタンパク質を分解するキメラ化合物を合理的に設計できることから、創薬の新しいプラットフォーム技術になると考えられている。

4. 国衛研で開発したSNIPER

少し手前味噌になるかもしれないが、国衛研で開発したSNIPERについて概説する。IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein) ファミリータンパク質による細胞死制御機構を研究していた我々は、低分子化合物メチルベスタチン (MeBS) がIAPファミリータンパク質のcIAP1を特異的に減少させる事を発見した。詳しい解析の結果、MeBSはcIAP1のBIR3ドメインと相互作用し、cIAP1のRING依存的な自己ユビキチン化を活性化してプロテアソームによる分解を誘導する事を明らかにした⁹⁾(図2)。またMeBSの構造活性相関解析から、MeBSのメチルエステルを、ベンジルエステルやオクチルエステルなど比較的大きな残基に置換してもこの活性は保持されているが、ベスタチン骨格を修飾するとcIAP1との相互作用が失われ、cIAP1分解誘導活性もなくなることがわかった。従ってMeBSはベスタチン骨格側でBIR3ドメインと相互作用し、メチル基はcIAP1から離

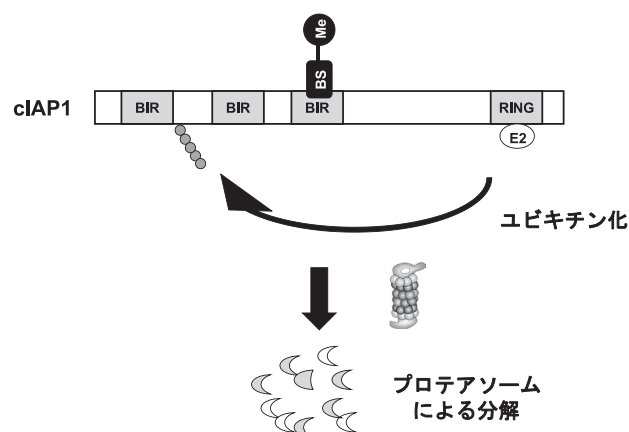


図2 MeBSによるcIAP1の分解機構

れていると推測された。これらの知見を基に、MeBSのメチル基を標的タンパク質に結合するリガンドと置き換えれば、標的タンパク質をcIAP1によってユビキチン化し、プロテアソームで分解できるのではないかと考えた(図3)。

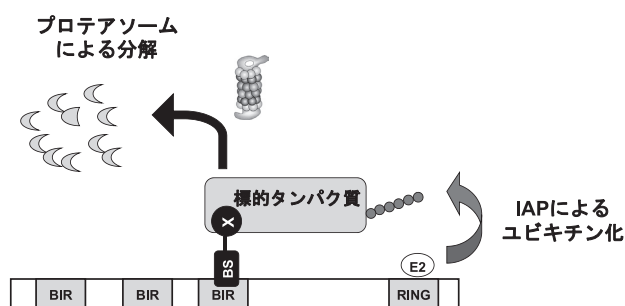


図3 SNIPERによる標的タンパク質分解機構

このアイデアを基にして、ベスタチンをcIAP1リガンドとして利用した各種SNIPERを合成した。東大分生研との共同研究で最初に開発したSNIPER (CRABP) はATRA (all-trans retinoic acid) を標的リガンドとして導入した化合物で、ATRA結合タンパク質であるCRABP2 (Cellular Retinoic Acid Binding Protein 2) を減少させる活性を示した¹⁰⁾。また国衛研有機化学部と共同で4-Hydroxytamoxifenを標的リガンドとしてエストロゲン受容体を分解するSNIPER (ER) を開発し¹¹⁾、武田薬品工業と共同でKHS-108をリガンドとしてTACC3を分解するSNIPER (TACC3) を開発した¹²⁾。その後、親和性の高いIAPリガンドをSNIPERに導入する事によって、in vivo xenograftモデルで標的タンパク質の分解と抗がん活性を示すSNIPER (ER) など多数のSNIPER化合物を開発し(図4)、プロテインノックダウン技術の確立に大きく貢献した¹³⁻¹⁶⁾。

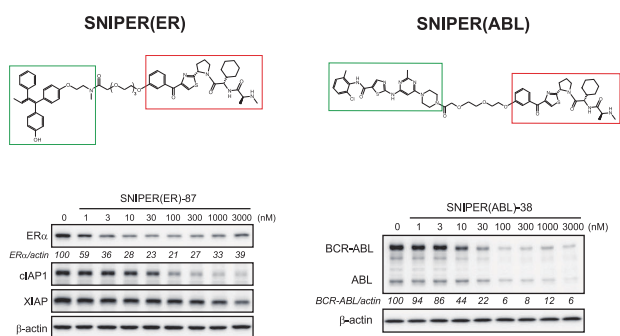


図4 SNIPERによるエストロゲン受容体, BCR-ABLの分解

5. おわりに

PROTAC, SNIPER等のキメラ化合物による選択的タンパク質分解技術を使って創薬を目指すバイオベンチャーがここ数年国内外で次々と設立され, メガファーマと連携して活発に創薬研究を展開している。中でもARVINAS社が開発した2つのPROTACは昨年Investigational New Drugsの承認を受け, 臨床開発が本格的に始まろうとしている。近い将来, プロテインノックダウン技術を基にして開発された医薬品が承認され, 医療現場で患者さんの治療に役立つことを期待したい。

引用文献

- 1) Komor A.C., Badran A.H., and Liu D.R. CRISPR-Based Technologies for the Manipulation of Eukaryotic Genomes. *Cell*. (2017) 168, 20-36. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.044
- 2) Dorsett Y., and Tuschl T. siRNAs: applications in functional genomics and potential as therapeutics. *Nature reviews. Drug discovery*. (2004) 3, 318-329. doi: 10.1038/nrd1345
- 3) Maori E., Navarro I.C., Boncristiani H., Seilly D.J., Rudolph K.L.M., Sapetschnig A., Lin C.C., Ladbury J.E., Evans J.D., Heeney J.L., and Miska E.A. A Secreted RNA Binding Protein Forms RNA-Stabilizing Granules in the Honeybee Royal Jelly. *Molecular cell*. (2019) 74, 598-608 e596. doi: 10.1016/j.molcel.2019.03.010
- 4) Ciechanover A. Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome. *Nature reviews. Molecular cell biology*. (2005) 6, 79-87. doi: 10.1038/nrm1552
- 5) Kronke J., Fink E.C., Hollenbach P.W., MacBeth K.J., Hurst S.N., Udeshi N.D., Chamberlain P.P., Mani D.R., Man H.W., Gandhi A.K., Svinkina T.,

Schneider R.K., McConkey M., Jaras M., Griffiths E., Wetzler M., Bullinger L., Cathers B.E., Carr S.A., Chopra R., and Ebert B.L. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1alpha in del (5q) MDS. *Nature*. (2015) 523, 183-188. doi: 10.1038/nature14610

- 6) Uehara T., Minoshima Y., Sagane K., Sugi N.H., Mitsuhashi K.O., Yamamoto N., Kamiyama H., Takahashi K., Kotake Y., Uesugi M., Yokoi A., Inoue A., Yoshida T., Mabuchi M., Tanaka A., and Owa T. Selective degradation of splicing factor CAPERalpha by anticancer sulfonamides. *Nature chemical biology*. (2017) 13, 675-680. doi: 10.1038/nchembio.2363
- 7) Burslem G.M., and Crews C.M. Small-Molecule Modulation of Protein Homeostasis. *Chemical reviews*. (2017) 117, 11269-11301. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00077
- 8) Naito M., Ohoka N., and Shibata N. SNIPERs—Hijacking IAP activity to induce protein degradation. *Drug Discovery Today: Technologies*. (2019), in press. doi: 10.1016/j.ddtec.2018.12.002
- 9) Sekine K., Takubo K., Kikuchi R., Nishimoto M., Kitagawa M., Abe F., Nishikawa K., Tsuruo T., and Naito M. Small Molecules Destabilize cIAP1 by Activating Auto-ubiquitylation. *The Journal of biological chemistry*. (2008) 283, 8961-8968. doi: 10.1074/jbc.M709525200
- 10) Itoh Y., Ishikawa M., Naito M., and Hashimoto Y. Protein knockdown using methyl bestatin-ligand hybrid molecules: design and synthesis of inducers of ubiquitination-mediated degradation of cellular retinoic acid-binding proteins. *J Am Chem Soc*. (2010) 132, 5820-5826. doi: 10.1021/ja100691p
- 11) Okuhira K., Demizu Y., Hattori T., Ohoka N., Shibata N., Nishimaki-Mogami T., Okuda H., Kurihara M., and Naito M. Development of hybrid small molecules that induce degradation of estrogen receptor-alpha and necrotic cell death in breast cancer cells. *Cancer science*. (2013) 104, 1492-1498. doi: 10.1111/cas.12272
- 12) Ohoka N., Nagai K., Hattori T., Okuhira K., Shibata N., Cho N., and Naito M. Cancer cell death induced by novel small molecules degrading the TACC3 protein via the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell death & disease*. (2014) 5, e1513. doi: 10.1038/cddis.2014.471
- 13) Ohoka N., Okuhira K., Ito M., Nagai K., Shibata

- N., Hattori T., Ujikawa O., Shimokawa K., Sano O., Koyama R., Fujita H., Teratani M., Matsumoto H., Imaeda Y., Nara H., Cho N., and Naito M. In Vivo Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP)-dependent Protein Erasers (SNIPERs). *The Journal of biological chemistry*. (2017) 292, 4556-4570. doi: 10.1074/jbc.M116.768853
- 14) Shibata N., Nagai K., Morita Y., Ujikawa O., Ohoka N., Hattori T., Koyama R., Sano O., Imaeda Y., Nara H., Cho N., and Naito M. Development of Protein Degradation Inducers of Androgen Receptor by Conjugation of Androgen Receptor Ligands and Inhibitor of Apoptosis Protein Ligands. *Journal of medicinal chemistry*. (2018) 61, 543-575. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00168
- 15) Ohoka N., Morita Y., Nagai K., Shimokawa K., Ujikawa O., Fujimori I., Ito M., Hayase Y., Okuhira K., Shibata N., Hattori T., Sameshima T., Sano O., Koyama R., Imaeda Y., Nara H., Cho N., and Naito M. Derivatization of inhibitor of apoptosis protein (IAP) ligands yields improved inducers of estrogen receptor alpha degradation. *The Journal of biological chemistry*. (2018) 293, 6776-6790. doi: 10.1074/jbc.RA117.001091
- 16) Shibata N., Shimokawa K., Nagai K., Ohoka N., Hattori T., Miyamoto N., Ujikawa O., Sameshima T., Nara H., Cho N., and Naito M. Pharmacological difference between degrader and inhibitor against oncogenic BCR-ABL kinase. *Scientific reports*. (2018) 8, 13549. doi: 10.1038/s41598-018-31913-5

ペルオキシソーム増殖剤による肝発がん

高木篤也

Studies on the mechanisms of hepatocarcinogenesis by peroxisome proliferators

Atsuya Takagi

Peroxisome proliferators that induce hepatomegaly and peroxisome proliferation in the livers of rodents form a novel class of non-genotoxic carcinogens. Since they show no genotoxicity and no direct interaction with DNA, the mechanisms underlying hepatocarcinogenesis induced by peroxisome proliferators remain poorly understood. The study focused on the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), which is induced by oxidized DNA damages, following exposure to peroxisome proliferators. Furthermore, novel experimental animal models of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis were introduced.

Keywords: Peroxisome proliferator, PPAR α , hepatocarcinogenesis, 8-hydroxydeoxyguanosine

1. はじめに

抗脂血症薬であるクロフィブレートやプラスチック可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート (di (2-ethylhexyl) phthalate; DEHP) をラット、マウスなどのげっ歯類に投与するとペルオキシソーム誘導を伴って肝細胞が肥大し、肝発がん作用を有することが知られている^{1,2)}。このような化学物質はペルオキシソーム増殖剤と呼ばれ、一般に非変異原性か非常に弱い変異原性化合物と考えられている³⁾。DEHPや同じくペルオキシソーム増殖剤であるWy-14,643にはイニシエーション作用も無いことが報告されている^{4,5)}。これらの化合物の化学構造は大きく異なっているが、共通して肝肥大を起こし、肝細胞中のペルオキシソームの数及び大きさの増加が電顕的に確認され、同時にペルオキシソーム酵素活性の増加を起こすことが知られている⁶⁾。ペルオキシソームは真核細胞に広く分布する大きさ1-1.5 μm 、一層の限界膜に囲まれた細胞内小器官の一つであり、その内部には脂肪酸酸化酵素、尿酸酸化酵素、アミノ酸酸化酵素など過酸化水素を生成する各種オキシダーゼと過

酸化水素を分解するカタラーゼが含まれている⁷⁾。1990年に核内受容体であるperoxisome proliferator-activated receptor (PPAR) が発見され⁸⁾ペルオキシソーム増殖剤はPPARに結合して作用することが明らかとなった。PPARには三つのアイソフォームがあり、 α 、 β/δ 、 γ が同定され、中でもPPAR α は脂質の恒常性維持に重要であり、細胞増殖、分化にも重要な役割を果たしている⁹⁾。本論文ではペルオキシソーム増殖剤によるげっ歯類の肝発がん研究として、酸化的DNA傷害の実験結果を紹介すると共に、近年実施された遺伝子改変マウスを用いた研究、ペルオキシソーム増殖剤による肝発がんのリスク評価の現状について紹介する。

2. 肝発がん機序

2.1 酸化的DNA損傷

ペルオキシソーム増殖剤投与により、主たる過酸化水素生成系である脂肪酸酸化酵素活性は20-30倍に増加するが、カタラーゼは2倍程度にしか増加しないことが知られている¹⁰⁾。そこで、ペルオキシソーム増殖剤の肝発がん機序としてペルオキシソームより過剰に産生され、ペルオキシソーム外に漏出した過酸化水素に起因する酸化的DNA傷害の関与が考えられた。また、ペルオキシソーム増殖剤投与により、老化色素で活性酸素と脂質、タンパク質の反応産物と考えられているリポフスチンが肝臓中に蓄積し、その蓄積量と肝発がんの強さが相関すること¹¹⁾、抗酸化剤の同時投与でペルオキシソーム

To whom correspondence should be addressed:

Atsuya Takagi: Division of Cellular and Molecular Toxicology, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan Tel+81-44-270-6639; Fax +81-44-270-6706; E-mail:takagi@nihs.go.jp

による肝発がんが抑制されることが報告されている¹²⁾。これらの実験事実は活性酸素による酸化DNA傷害の発がんへの関与を示唆するものである。1984年に酸素ラジカルにより *in vitro* でDNA中に損傷塩基の一つである8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) が生成することが国立がんセンターの葛西宏先生（現、産業医科大学名誉教授）により見出された¹³⁾ (Fig.1)。そこで、8-OHdGを酸化DNA傷害の指標とし、各種ペルオキシソーム増殖剤の短期あるいは長期投与試験を実施し、臓器DNA中の8-OHdG測定を行い、ペルオキシソーム増殖と酸化DNA傷害及び発がんとの関連性について検討した。

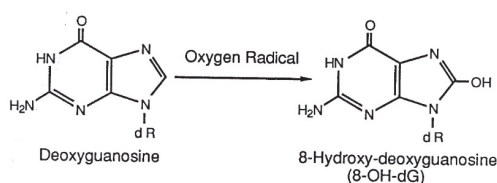


Fig.1. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position

2.1.1 単回投与試験：

雄F-344ラットにペルオキシソーム増殖剤であるaluminium clofibrateを0.5 g/kg体重、simfibrateを2.0 g/kg体重、及びDEHP (Fig.2) を30 g/kg体重の用量で単回経口投与したところ、投与48時間後にaluminium clofibrate、simfibrateで有意に肝8-OHdGが増加した。一方、DEHPでは有意な8-OHdGの増加は認められず、また、3物質とも腎8-OHdGの増加は起こさなかった(未発表データ)。

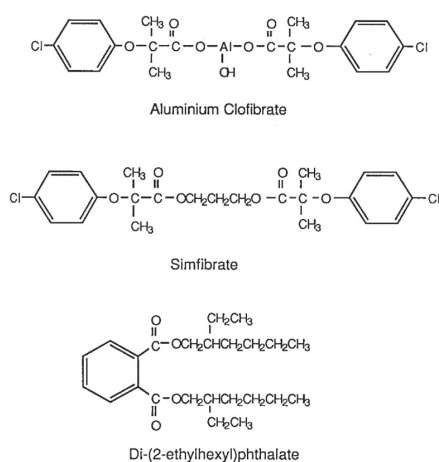


Fig.2. Chemical structures of aluminium clofibrate, simfibrate and di (2-ethylhexyl) phthalate

2.1.2 8日間連続投与試験：

雄F-344ラットにaluminium clofibrateを2.5 g/kg体重、simfibrateを1.0 g/kg体重、及びDEHPを7.5 g/kg体重の用量で8日間連続経口投与したところ、3種の化合物とも有意に肝8-OHdGが増加した。一方、3物質とも腎8-OHdGの増加は起こさなかった¹⁴⁾。

2.1.3 12カ月間混餌投与試験：

雄F-344ラットにaluminium clofibrate、simfibrateをそれぞれ、飼料中に0.5%の濃度で添加、DEHPを発がん用量である1.2%の濃度¹⁵⁾で添加し、12カ月間混餌投与したところ、3種の化合物とも投与1カ月後で有意に肝8-OHdGが増加し、その後も有意な増加あるいは増加傾向を示した。一方、3物質とも腎8-OHdGの増加は投与1～9カ月の間は起こさなかったが、12カ月では有意な8-OHdGの増加がみられた¹⁶⁾。

2.1.4 フタル酸類のDEHPとDEHAの2週間混餌投与試験

雄F-344ラットにペルオキシソーム増殖剤で肝発がん作用があるDEHP、di (2-ethylhexyl) adipate (DEHA)¹⁷⁾を飼料中にそれぞれ発がん用量である1.2%、2.5%、とペルオキシソーム増殖作用が無く、肝発がん作用が無いphthalic anhydride (PA) (無水フタル酸)を1.5%の濃度で添加し、2週間混餌投与したところ、DEHP、DEHAともに投与1及び2週後で有意に肝8-OHdGが増加したが、PAでは肝8-OHdGの増加はみられなかった。また、3物質とも腎8-OHdGの増加は起こさなかった¹⁸⁾。

2.1.5 フッ素系脂肪酸の単回及び2週間混餌投与試験

Perfluorooctanoic acid (PFOA)、perfluorodecanoic acid (PFDA)は直鎖パーフルオロ脂肪酸で防水剤、床のワックスなどに用いられている^{19,20)}。また、これら化合物はペルオキシソーム誘導能があることが知られている²¹⁾。そこでPFOA、PFDAとその構造類似体でペルオキシソーム誘導能のないperfluorobutyric acid (PFBA)とperfluorooctane (PFO)をラットに短期間投与し、ペルオキシソーム誘導と8-OHdG生成との関係について調べた (Fig.3)。

Perfluorodecanoic acid (PFDA)	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_8\text{COOH}$
Perfluorooctanoic acid (PFOA)	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_6\text{COOH}$
Perfluorobutyric acid (PFBA)	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_2\text{COOH}$
Perfluorooctane (PFO)	$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_6\text{CF}_3$

Fig.3. Chemical structures of PFDA, PFAO, PFBA and PFO

- ・PFOA, PFBAおよびPFOを6週齢のF-344雄ラットに100 mg/kgの用量で単回腹腔内 (ip) 投与した。肝臓重量は投与, 1, 3, 5, 8日目に有意に増加し, 肝臓DNAにおける8-OHdGレベルは投与3, 5, 8日目に有意な増加がPFOAにおいて観察された。PFBA, PFOでは肝重量増加, 肝8-OHdG増加とも認められなかった。
- ・ラット0.02% PFOAまたは0.1%PFDAを含有する粉末飼料を2週間混餌投与すると, 両化学物質を投与したラットにおいて肝臓重量および肝臓DNA中の8-OHdGレベルが有意に増加した。一方, 腎臓DNA中の8-OHdGレベルの増加はどちらの化学物質でも見られなかった。この結果は, 他のペルオキシソーム増殖剤 (フタル酸エステル可塑性剤および脂質低下薬) と同様に, PFOAおよびPFDAが誘発するペルオキシソーム増殖が, 臓器特異的酸化的DNA損傷をもたらすことを示唆するものである²²⁾。

2.2 遺伝子改変マウスを用いた肝発がん研究

2.2.1 PPAR α 欠損マウスを用いたWy-14,643の発がん性試験

ペルオキシソーム増殖剤Wy-14,643による肝発がんがPPAR α を介しているか調べるためPPAR α 欠損マウスを用いて, 複製DNA合成および肝発がんに対するWy-14,643の影響が調べられている。野生型およびPPAR α 欠損雄マウスに, Wy-14,643を含まない, または0.1%Wy-14,643を含む飼料のいずれかを1週間, 5週間または11カ月間混餌投与した。1週間または5週間Wy-14,643を与えた野生型マウスは, 対照群と比較して肝臓での複製DNA合成が増加したが, PPAR α 欠損マウスでは, 複製DNA合成の増加は認められなかった。11カ月後, Wy-14,643を与えられた野生型マウスでは腺腫および肝細胞がんを含む複数の肝腫瘍を100%発生したが, Wy-14,643を与えられたPPAR α 欠損マウスでは肝腫瘍は見られず, 肝の変異細胞巣にも影響が見られなかつ

た。この結果, 複製DNA合成および肝発がんに対するWy-14,643の効果がPPAR α によって媒介されることが明らかとなった²³⁾。

2.2.2 PPAR α 欠損マウスを用いたDEHPの発がん性試験

可塑性剤であるDEHPによる肝発がんがPPAR α を介して誘導されるかどうかを明らかにするために, 野生型SV/129マウスとSV/129のPPAR α 欠損マウスを用いた発がん性試験が実施された²⁴⁾。野生型及びPPAR α 欠損マウスに, それぞれDEHPを0, 0.01または0.05%の濃度で飼料に添加し, 22カ月間混餌投与した。その結果, 0.05% DEHP投与群での肝腫瘍 (肝細胞腺腫, 肝細胞がん, 胆管細胞がんを含む) の発生率は, 同様にばく露された野生型マウス (10.0%) よりもPPAR α 欠損マウス (25.8%) の方が高かった。この結果は, PPAR α 非依存性のDEHP誘発肝腫瘍発生の経路の存在を示唆していると著者らは結論した。また, 肝臓の8-OHdGのレベルは両遺伝子型のマウスでDEHPの用量依存的に増加したが, 増加の程度は野生型マウスよりもPPAR α 欠損マウスで高かった。NF κ Bレベルもまた, PPAR α 欠損マウスにおいて用量依存的に有意に増加した。プロトオンコジーンc-jun-mRNAとc-fos-mRNAが0.05% DEHP含有飼料を与えたPPAR α 欠損マウスで有意に誘導された。一方, 0.01% DEHP含有飼料を与えた野生型マウスでもこれらの遺伝子が誘導されたが用量相関性は見られなかった。これらの結果は, DEHP曝露によって誘発される酸化ストレスの増加が炎症の誘発および/またはプロトオンコジーン発現をもたらし, その結果PPAR α 欠損マウスにおいて腫瘍形成の発生率が高くなる可能性があることを示唆していると結論した。

2.2.3 PPAR α 欠損マウスにおけるトリクロロエチレン3週間投与試験

トリクロロエチレンを1,500 mg/kgの用量で野生型およびPPAR α 欠損マウスに3週間強制経口投与したところ, PPAR α 欠損マウスで瀕死状態になったが, 野生型マウスではそのようなことは無かった。このことは, PPAR α を介さない毒性作用が存在することを示唆するものである。また, トリクロロエチレンの代謝産物であるジクロロ酢酸を2 g/Lの濃度で飲水投与したところ, 野生型マウスで肝比重量増加が認められ, 同様にPPAR α 欠損マウスでも肝比重量増加が認められた。このことも同様にジクロロ酢酸による肝比重量増加がPPAR α を介していないことを示唆するものであると結論した²⁵⁾。

2.2.4 肝細胞限局構成的活性型PPAR α 発現トランスジェニックマウス

肝細胞に限局したPPAR α の活性化が肝細胞がんを誘発するのに十分であるかどうかは明らかでない。このために、強力なウイルス転写活性化因子VP16をマウスPPAR α cDNAに融合させて、リガンドの非存在下でPPAR α 応答遺伝子を構成的に活性化する転写因子を作製し、これを導入した活性型PPAR α を肝細胞に特異的に発現するトランスジェニックマウス（LAP-VP16PPAR α マウス）が作製された。トランスジェニックマウスは、血清脂肪酸の有意な減少、PPAR α 標的遺伝子の脂肪酸酸化酵素の誘導を含む、ペルオキシソーム増殖剤で処置された野生型マウスを模倣する様々な応答を示した。しかしながら、1年以上飼育したトランスジェニックマウスは、ペルオキシソーム増殖および肝細胞増殖を示したにもかかわらず肝細胞がんを発症しなかった。このことはPPAR α の肝細胞での活性化が肝がんを誘発するのに十分ではないことを示すものであると結論した。このトランスジェニックマウスとは対照的に、野生型マウスではペルオキシソーム増殖剤は肝非実質細胞（NPC）の増殖を活性化した。したがって、肝臓NPCの活性化および/または関連する分子事象は、ペルオキシソーム増殖因子誘発性の肝発がんに関連しているかもしれないと考察した²⁶⁾。

2.2.5 PPAR α 欠損マウス、NADPHオキシダーゼ欠損マウス

DEHPはラットにおいて肝臓のクッパー細胞中のNADPHオキシダーゼを介してOHラジカルを生成することが報告されている²⁷⁾。しかしながら、ペルオキシソーム増殖剤によるマウス肝臓での α -（4-ピリジル-1-オキシド）-N-tert-ブチルニトロン（POBN）ラジカル付加物の持続的形形成はPPAR α に依存するが、NADPHオキシダーゼには依存しないことが以下に報告された²⁸⁾。マウスにペルオキシソーム増殖剤のWy-14,643（0.05%W/W）またはDEHP（0.6% W/W）のいずれかを含有する飼料を3週間まで混餌投与した。電子スピン共鳴を用いてPOBNラジカル付加物を測定することにより、肝臓由来ラジカル生成を胆汁サンプル中で評価した。その結果、Wy-14,643及びDEHPともマウス肝臓においてPOBNラジカル付加物の持続的増加を引き起こし、その作用はWy-14,643がDEHPのそれよりも大きかった。これらのラジカルの発生源を明らかにするために、NADPHオキシダーゼ欠損（p47phox-null）およびPPAR α 欠損マウスにWY-14,643を投与してその影響を調べた。WY-14,643で3週間投与したPPAR α 欠損マウスではラジカルの増加は観察されなかったが、p47phox

欠損マウスでの応答は野生型マウスと類似していた。これらの結果は、NADPHオキシダーゼではなく、PPAR α が、げっ歯類の肝臓におけるペルオキシソーム増殖剤によって引き起こされるPOBNラジカル産生の持続的な増加にとって重要であることを示しており、クッパー細胞におけるペルオキシソーム増殖剤誘導性POBNラジカル産生は、マウス肝臓におけるこれらの化合物に対する急性応答に限定されるかもしれないと結論した。なおDEHPについてはPPAR α 欠損マウス、NADPHオキシダーゼ欠損マウスを用いて調べられていないので、Wy-14,643で認められた所見がDEHPにも当てはまるのかは不明である。

2.2.6 PPAR α 欠損マウスを用いたマイクロアレイ解析

PPAR α を介した肝臓の細胞増殖の促進や発がんに係わる経路を同定するため、マイクロRNA（miRNA）について網羅的に検索された。野生型及びPPAR α 欠損マウスに0.1%の濃度のWy-14,643を飼料に添加して2週間投与した。肝におけるmiRNAの発現をマイクロアレイ法により調べたところ、がん抑制能を有するlet-7Cが減少していることが明らかとなった。この減少はPPAR α 欠損マウスでは認められなかった。さらに、let-7Cがc-mycの3'-UTRを介してRNAを分解することを明らかにした。また、miRNAのプロファイルはc-Mycにより制御されることが知られているmiRNA（mir-106a, mir-106b, mir-17-5p, mir-20a, mir-20b）を増加させた。これらの中で、mir-17-92ポリシストロン性クラスターに属するmiRNAであるmir-17-5pは細胞増殖において重要であることが示されている²⁹⁻³¹⁾。また、このmir-17-92ポリシストロンは細胞周期の亢進、腫瘍細胞のアポトーシスの阻害、血管新生の増加に関与することが知られている^{29-31,32)}。ChIPアッセイの結果から、mir-17-92ポリシストロンがPPAR α を介したc-Mycにより直接制御されることが示された。さらに、let-7Cはヒト型化PPAR α マウスではWy-14,643により減少しなかった。結論として、PPAR α によって調節される新規シグナル伝達カスケードが提案された。Wy-14,643は、let-7Cの発現を阻害し、その後c-mycの増加が観察される。c-mycの増加に続いて、mir-17-92ポリシストロニッククラスターのレベルが増加する。これらのことから、この経路は肝細胞増殖から腫瘍形成に至らす可能性がある³³⁾と結論した。

2.2.7 ヒト型PPAR α 導入トランスジェニックマウス

PPAR α によって媒介されるペルオキシソーム増殖剤に対するげっ歯類とヒトとの反応の種差を調べるために、PPAR α -ヒト化トランスジェニックマウスがP1ファージ人工染色体（PAC）ゲノムを用いて作製され、

このトランスジェニックマウスは、hPPAR α ^{PAC}と命名され、PPAR α 欠損マウスと少なくとも4世代にわたって交配させた。このhPPAR α ^{PAC}マウス(マウスPPAR α 欠損、以後省略)において、ヒトPPAR α 遺伝子(hPPAR α)は、野生型マウスにおけるマウスPPAR α と同様に、高脂肪酸異化作用を有する組織において発現し、絶食時に誘導された。ペルオキシソーム増殖剤であるフェノフィブラートを投与すると、hPPAR α ^{PAC}マウスは、ペルオキシソーム増殖、血清トリグリセリドの低下、ならびに肝臓、腎臓、および心臓における脂肪酸代謝に関与する酵素をコードするPPAR α 標的遺伝子の誘導を含む、野生型マウスと同様の応答を示した。hPPAR α は、脂肪酸代謝を調節し血清トリグリセリドを低下させることにおいてマウスPPAR α と同じように機能する。しかしながら、hPPAR α ^{PAC}マウスにフェノフィブラートを投与しても有意な肝肥大および肝細胞増殖は引き起こさなかった。このことは、マウスPPAR α によって誘導される肝細胞増殖応答のメカニズムは、PPAR α の脂質代謝への影響とは異なることを示すものである。さらに、Wy-14,643投与によりlet-7c miRNAの減少とc-mycの増加が野生型マウスで見られたのに対して、hPPAR α ^{PAC}マウスではこれらの変化は見られなかった³⁴⁾。

2.2.8 肝細胞特異的Mycコンディショナルノックアウトマウス

マウスの肝細胞増殖および肝発がんにおけるMycの関与を調べるために、肝細胞特異的Myc欠損マウスを血清アルブミンプロモーターの制御下でタモキシフェン誘導性Cre-ER (T2) リコンビナーゼ系を使用して作製した。肝細胞増殖は、ペルオキシソーム増殖剤Wy-14,643を投与することによって評価した。肝がん形成におけるMycの役割を評価するために、ジエチルニトロソアミン (DEN) 誘発肝がんモデルを使用した。タモキシフェン投与は、Myc^{fl/fl,ERT2-Cre}マウスの肝細胞特異的にMycの欠損を誘導した。Myc^{fl/fl,ERT2-Cre}マウスは、既知の肝細胞増殖刺激作用のあるWy-14,643で処置した場合、Myc^{fl/fl}マウスと比較して低い肝臓/体重比を示し、肝細胞増殖を抑制した。細胞周期制御遺伝子、DNA修復遺伝子、およびMyc標的遺伝子miRNAの肝臓での発現は、Wy-14,643処理Myc^{fl/fl}マウス肝臓では増加したが、Myc^{fl/fl,ERT2-Cre}マウスでは見られなかった。しかしながら、Myc^{fl/fl,ERT2-Cre}マウスとMyc^{fl/fl}マウスとの間でWy-14,643の脂質低下効果に差は観察されなかった。これは脂質低下に関与するいくつかのPPAR α 標的遺伝子の発現に差がないことと一致する。脂肪酸 β 酸化。さらに、DEN肝がん実験では、このMyc^{fl/fl,ERT2-Cre}マウスはMyc^{fl/fl}マ

ウスと比較して腫瘍形成の発生率が著しく低かった³⁵⁾。なお、この研究ではWy-14,643による肝発がんに対するMyc^{fl/fl,ERT2-Cre}マウスについては報告されていない。

2.2.9 PPAR α 欠損マウスの肝発がん性

PPAR α リガンドは卵巣がん、大腸がん、肝細胞がん等の多くのがんの増殖を抑制することが報告されている³⁶⁻³⁸⁾。しかしながら、肝発がんにおけるPPAR α の役割は不明のままである。肝細胞がん(HCC)におけるPPAR α の機能的意義を調べた。PPAR α 欠損マウスは、野生型同腹兄と比較して6カ月でDEN誘導HCCに対してより感受性が高かった(80%対43%, $P < 0.05$)。HCC細胞では、TUNEL陽性アポトーシス細胞は、野生型マウスよりもPPAR α 欠損マウスにおいて有意に少なかった($P < 0.01$)。これは、活性型カスパーゼ-3およびカスパーゼ-7タンパク質発現の減少と相関していた。Ki-67染色により、PPAR α 欠損マウスにおいて細胞増殖が増加したことを明らかにし($P < 0.01$)、それに付随してサイクリンD1の増加およびp15の低下がみとめられた。さらに、ヒト肝がん培養細胞(HepG2, Huh-7)におけるPPAR α の異所性発現は細胞増殖を有意に抑制し、アポトーシスを誘導した。PPAR α の抗腫瘍機能は、NF- κ Bプロモーター活性の阻害、リン酸化p65、リン酸化p50およびBCL2レベルの減少、ならびにIkB α タンパク質の増強によって示されるように、NF- κ Bによって媒介された。また、クロマチン免疫沈降により、PPAR α がIkB α プロモーターに直接結合することが確認された。結論として、PPAR α 欠損はDENによりイニシエートされたHCCに対する感受性を増強する。PPAR α は、細胞増殖を阻害し、IkB α およびNF- κ Bシグナル伝達経路を直接標的とすることによってアポトーシスの誘導と細胞増殖の抑制により腫瘍細胞増殖を抑制すると結論された³⁹⁾。

2.2.10 PBP / MED1の肝臓特異的ノックアウトマウス

核内受容体コアクチベーター(peroxisome proliferator-activated receptor binding protein (PBP)/mediator subunit 1 (MED1))は転写複合体の重要なコンポーネントであり、マウスにおいてこの遺伝子をノックアウトすると胚の致死率が高まることが知られている。このPBP/MED1の肝臓特異的ノックアウトマウスにより(PBP/MED1 (DeltaLiv)マウス)、PBP / MED1が肝再生及びPPAR α リガンドWy-14,643誘導肝発がんにも必須であることが明らかにされた。遺伝毒性化学発がん物質であるジエチルニトロソアミン(DEN)によるイニシエーションとフェノバルビタール(PB)によるプロモーション肝発がんモデルにおけるPBP/

MED1の役割を調べた。1, 4および12週目のプロモーション過程にPBP/MED1^{ΔLiv}欠損マウスにおいて、CreによるPBP/MED1遺伝子の欠失を回避したわずかな残存PBP/MED1陽性肝細胞では著しい増殖が認められたが、PBP/MED1欠損肝細胞では増殖は認められなかった。肝細胞がん(HCC)は、PBによるプロモーションの1年後、DENでイニシエーションしたPBP/MED1^{fl/fl}およびPBP/MED1^{ΔLiv}マウスに発生した。興味深いのは、PBP/MED1^{ΔLiv}マウスにおいて発生した全てのHCCがPBP/MED1陽性であったことである。どの腫瘍もPBP/MED1陰性ではなく、PBP/MED1が欠損している肝細胞はがん化に感受性ではないことを意味していた。これらの結果は、PBP/MED1がマウスにおけるHCCの発生に必須であることを示している⁴⁰⁾。

3. 発がん性評価の現状

3.1 DEHPのPPAR α を介した肝発がんに関するGuytonらの論文

Guyton KZら(2009)はPPAR α 欠損マウスにおいてDEHP投与により肝がんが発生すること。及び、Yang et al.(2007)の活性型PPAR- α トランスジェニックモデルにおいて、肝細胞増殖とペルオキシソームの増殖は起こるが、それ自体では肝腫瘍形成を引き起こすのに不十分であることから、PPAR α 活性化によるmode of action(MOA;作用機序)がげっ歯類肝発がんに必要なまたは十分であるかどうかについて疑問を投げかけた⁴¹⁾。

3.2 Guytonらの論文に反対するCortonらの論文

Corton JCら(2018)は多くのPPAR α 活性化物質に関連するMOAで特定されている重要な事象(KE; Key Event)は、PPAR α 活性化(KE1)、細胞増殖経路の変化(KE2)、肝細胞の増殖と生存の刺激(KE3)、および前がん細胞の選択的クローン拡大(KE4)であり、それらが、肝細胞腺腫およびがんの増加(KE5)に至らし、また、調節因子としては酸化ストレスの増加およびNF- κ Bの活性化が含まれるとした。さらにPPAR α 活性化剤は、PPAR α 活性化の下流のKEの応答における生物学的差異のために、ヒトにおいて肝臓腫瘍を誘発する可能性は低いとした。Guytonらが、DEHPはPPAR α 欠損マウスにおいて肝腫瘍が誘発されたことから、野生型マウスにおいて生じた肝腫瘍(他の研究からの)はPPAR α 非依存性であると主張したことに対してCortonらは、PPAR α 欠損マウスにおける肝腫瘍が、その背景となる脂肪肝および炎症の増強、またはCARの活性化を介して起こることを示し、これらは両方ともDEHPを投与した野生型マウスには関係ないとした。次いで、活性型

PPAR α トランスジェニックマウスで肝細胞増殖が誘発されるが肝腫瘍は誘発されなかったことについては、活性型PPAR α トランスジェニックマウスにおけるPPAR α の活性化が肝細胞増殖をもたらすメカニズムは、野生型マウスにおけるPPAR α 増殖剤ばく露によって活性化されるメカニズムと同じではないとCortonらは主張した。また、野生型マウスは、がん原遺伝子c-Mycを含む経路の活性化およびNPCの増殖を必要とし、これらはいずれもVP16PPAR α 融合タンパク質を発現するマウスでは起こらない。したがって、VP16PPAR α 融合タンパク質によって引き起こされる細胞増殖が肝がんを引き起こさないことは驚くことではないとして反論した⁴²⁾。

3.3 IARCによるDEHPの評価

IARCのモノグラフ77(2000)では、ラットやマウスの反復投与試験でみられるペルオキシソームの誘導が、霊長類では必ずしも生じないこと等から、Group 3(ヒトに対する発がん性について分類できない)に分類していた。しかしモノグラフ101(2012)では、PPAR α がDEHPによるラットやマウスへの作用において重要な役割を果たすが、動物のモデルやヒトのデータから、DEHPによるラットやマウスの肝臓腫瘍発生のメカニズムには、多数のシグナルや経路が関与していることが示唆されることから、ヒトとの関係が除外できないとされ、Group 2B(ヒトに対する発がんの可能性があると分類された⁴³⁾。

3.4 日本の食品安全委員会によるDEHPの評価

日本の食品安全委員会では、げっ歯類におけるDEHPによる肝発がんの主なメカニズムはPPAR α を介した経路によるものと考えられているが、げっ歯類とヒトでの種差が大きく、この経路を介した発がんをヒトに外挿することは困難であるとしている。一方、最近PPAR α 以外にもDEHPによる肝発がんには複数の作用経路が提唱されている。しかし、そのうちのどの経路がどのようにげっ歯類の発がんに関与しているかは現時点では不明であるため、これらの経路を介したげっ歯類の発がんをヒトに外挿できるか否かは不明である。また、ヒトではDEHPによる発がん作用が現時点では認められていない。したがって、ヒトの食品健康影響評価においてげっ歯類のデータから発がん性を指標としたNOAELをヒトに適用してTDI設定に用いることは難しいとしている⁴⁴⁾。

3.5 日本の食品安全委員会によるトリクロロエチレン，テトラクロロエチレン，トリクロロ酢酸，ジクロロ酢酸の評価

有機溶剤であるトリクロロエチレン，テトラクロロエチレン並びにそれらの代謝物でもあるトリクロロ酢酸，ジクロロ酢酸はラットあるいはマウスで肝がんを発生させ，その機序の一つとしてペルオキシソーム増殖との関連が指摘されている。しかしながら，日本の食品安全委員会ではこれらの有機溶剤の発がん性には変異原性やペルオキシソーム増殖以外の経路の存在も否定できないため，TDI設定根拠として肝がんが採用されている。なお，テトラクロロエチレンについては，マウス経口投与試験で肝細胞がんの発生率増加が見られたが，データの信頼度が低いため，TDI設定根拠に採用されていない⁴⁵⁻⁴⁸⁾。

4. まとめ

本論文ではペルオキシソーム増殖剤による発がん研究として，酸化的DNA傷害に加え，遺伝子改変マウスを用いた研究，ペルオキシソーム増殖剤による肝がんのリスク評価の現状について紹介した。ペルオキシソーム増殖剤による発がんメカニズムとして現在考えられているのは，PPAR α を介した細胞増殖が変異細胞のクローナルな増殖を誘発し肝細胞腺腫，肝がんに至らせると解釈されている。酸化的ストレスについては，いくつのペルオキシソーム増殖剤では肝で8-OHdGの増加を示し，発がんへの関与が示唆されているが修飾要因として位置づけられている。1年間のペルオキシソーム誘導剤投与試験で，投与12カ月目に肝のみならず腎の8-OHdGも増加したことは興味深い。加齢によりペルオキシソーム増殖剤による酸化的ストレスが増強されてくる可能性がある。ペルオキシソーム増殖剤による肝発がんについては遺伝子改変マウスを用いた研究が多くなされている。PPAR α 欠損マウスではWy-14,643の発がん性が認められなかったことから，この物質による肝発がんがPPAR α を介していることが証明された。一方，DEHPの場合はPPAR α 欠損マウスで肝発がんがみられた。このことからGuytonらはPPAR α 活性化が肝発がんに必要なまたは十分であるかどうかについて疑問を投げかけた。これに対して，PPAR α 欠損マウスでの肝発がん感受性が増加することを根拠としてCortonらは反論した。事実，PPAR α 欠損マウスではDENによる肝発がん感受性が亢進した。また，PPAR α 欠損マウスでのDEHP投与と実験において，検体未投与のPPAR α 欠損マウスにおいて肝8-OHdGが野生型より高く，DEHP投与によりさらに上昇したことから，PPAR α 欠損マウスでは酸化的ストレスが亢進していることが考えられた。ペルオキシソーム

増殖剤によるPPAR α を介した肝発がんの分子メカニズムについてはlet-7Cの減少によるmycの増加が原因とされている。また，mycの増加により，下流のmir-17-92ポリシストロニッククラスターの増加が関与する可能性がある。なお，Mycの肝特異的欠損マウスを用いた試験ではDENによる肝発がんが低下することが報告されたが，肝心のペルオキシソーム増殖剤の肝発がん性については報告されていなかった。これは，あくまで推測であるが，Creによるmycの欠損を回避した細胞がペルオキシソーム増殖剤の長期投与により選択的に増殖したことが考えられる。発がん性の評価については日本の食品安全委員会はDEHPの肝発がんについてはヒトへの外挿性が不明であるためTDI設定に採用していない。一方，有機溶剤のトリクロロエチレン，テトラクロロエチレン，トリクロロ酢酸，ジクロロ酢酸の肝発がんについてはペルオキシソーム増殖以外の経路も考えられるため，TDI設定のエンドポイントとして肝発がんが採用されている。以上述べたように，ペルオキシソーム増殖と肝発がんについてのヒトへの外挿性についてはケースバイケースで判断されている現状である。最後に，酸化的DNA傷害と発がんとの関連についての知識は，その後，アスベストと良く似た形状の多層カーボンナノチューブによる中皮腫発がんの研究を行った際に大いに役立ち，当時ご指導いただいた元毒性部長の黒川雄二先生（のちに安全性生物試験研究センター長）に改めて感謝し，著者の特論をここで終わりとしたい。

5. 引用文献

- 1) Reddy JK, Qureshi SA: Tumorigenicity of the hypolipidemic peroxisome proliferator ethyl-alpha-chlorophenoxyisobutyrate (clofibrate) in rats. *Br J Cancer*. 1979; 40: 476-482.
- 2) National Toxicology Program (NTP), Carcinogenesis bioassay of di(2-ethyl-hexyl) phthalate in F344 rats and B6C3F1 mice. Publication No. (NIH) 81-1773, 1982.
- 3) Stott WT: Chemically induced proliferation of peroxisomes: implications for risk assessment. *Regl Tox Pharm*. 1988; 8: 125-159.
- 4) Williams GM, Maruyama H and Tanaka T: Lack of rapid initiating, promoting or sequential syncarcinogenic effects of di(2-ethylhexyl)-phthalate in rat liver carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 1987; 8: 875-880.
- 5) Cattley, RC, Marsman DS and Popp JA: Failure of the peroxisome proliferator Wy-14,643 to initiate growth-selective foci in rat liver. *Toxicology*. 1989; 56: 1-7.

- 6) Reddy JK, Warren JR, Reddy MK et al.: Hepatic and renal effects of peroxisome proliferators: biological implications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1982; 386: 81-110.
- 7) Hawkins JM, Jones WE, Bonner FW et al.: The effects of peroxisome proliferators on microsomal, peroxisomal, and mitochondrial enzyme activities in the liver and kidney. *Drug. Metabolism Rev.* 1987; 18: 441-515.
- 8) Issemann I, Green S: Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature.* 1990; 347: 645-650.
- 9) Shearer BG, Hoekstra WJ: Recent advances in peroxisome proliferator-activated receptor science. *Curr Med Chem.* 2003; 10: 267-280.
- 10) Lazarow PB and DeDuve C: A fatty acyl-CoA oxidizing system in rat liver peroxisomes; enhancement by clofibrate, a hypolipidemic drug. *Proc Natl Acad Sci.* 1976; 73: 2043-2046.
- 11) Conway JG, Tomaszewski TE, Olson MJ et al: Relationship of oxidative damage to the hepatocarcinogenicity of the peroxisome proliferators di(2-ethylhexyl) phthalate and Wy-14,643. *Carcinogenesis.* 1989; 10: 513-519.
- 12) Rao MS, Lalwani ND, Watanabe TK: Inhibitory effect of antioxidants ethoxyquin and 2(3)-tert-butyl-4-hydroxyanisole on hepatic tumorigenesis in rats fed ciprofibrate, a peroxisome proliferator. *Cancer Res.* 1984; 44: 1072-1076.
- 13) Kasai H, Nishimura S: Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. *Nucleic Acids Res.* 1984; 12: 2137-2145.
- 14) 高木篤也, 佐井君江, 梅村隆志ら, ペルオキシソーム増殖剤経口投与によるラット肝DNA中の8-ヒドロキシデオキシグアノシンの生成, *医学の歩み*, 1989; 149: 65.
- 15) National Toxicology Program (NTP), Carcinogenesis bioassay of di(2-ethyl-hexyl) adipate in F344 rats and B6C3F1 mice. Publication No. (NIH)81-1768, 1981.
- 16) Takagi A, Sai K, Umemura T et al.: Relationship between hepatic peroxisome proliferation and 8-hydroxydeoxyguanosine formation in liver DNA of rats following long-term exposure to three peroxisome proliferators; di(2-ethylhexyl) phthalate, aluminium clofibrate and simfibrate. *Cancer Lett.* 1990; 53: 33-38.
- 17) National Toxicology Program (NTP), Carcinogenesis bioassay of di(2-ethyl-hexyl) phthalate in F344 rats and B6C3F1 mice. Publication No. (NIH)81-1773, 1982.
- 18) Takagi A, Sai K, Umemura T et al.: Significant increase of 8-hydroxydeoxyguanosine in liver DNA of rats following short-term exposure to the peroxisome proliferators di(2-ethylhexyl) phthalate and di(2-ethylhexyl) adipate. *Jpn J Cancer Res.* 1990; 81: 213-215.
- 19) Bryce HG: Industrial and utilitarian aspects of fluorine chemistry. In: Fluorine Chemistry, vol. V, pp.297-498. Editors: Simons, JH, New York Academic Press., 1964.
- 20) Shinoda K, Nomura T: Miscibility of fluorocarbon and hydrocarbon surfactants in micelles and liquid mixtures: Basic studies of oil repellent and fire extinguishing agents. *J Phys Chem.* 1980; 84: 365-369.
- 21) Kkeda T, Aiba K, Fukuda K et al., The induction of peroxisome proliferation in rat liver by perfluorinated fatty acids, metabolically inert derivatives of fatty acids. *J Biochem.* 1985; 98: 475-782.
- 22) Takagi A, Sai K, Umemura T et al.: Short-term exposure to the peroxisome proliferators, perfluorooctanoic acid and perfluorodecanoic acid, causes significant increase of 8-hydroxydeoxyguanosine in liver DNA of rats. *Cancer Lett.* 1991; 57: 55-60.
- 23) Peters JM, Cattley RC, Gonzalez FJ.: Role of PPAR alpha in the mechanism of action of the nongenotoxic carcinogen and peroxisome proliferator Wy-14,643. *Carcinogenesis.* 1997; 18: 2029-2033.
- 24) Ito y, Yamanoshita O, Asaeda N, et al: Di(2-ethylhexyl) phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor α -independent pathway. *J Occup Health.* 2007; 9: 172-182.
- 25) Laughter AR, Dunn CS, Swanson CL : Role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) in responses to trichloroethylene and metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate in mouse liver, *Toxicology*, 2004; 203:83-98.
- 26) Yang Q, Ito S, Gonzalez FJ: Hepatocyte-restricted constitutive activation of PPAR α induces hepatoproliferation but not hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2007; 28: 1171-1177.
- 27) Rusyn I, Kadiiska MB, Dikalova A et al: Phthalates rapidly increase production of reactive oxygen species in vivo: Role of Kupffer cells. *Mol Pharmacol.* 2001; 59:

- 744-750.
- 28) Woods CG, Burns AM, Maki A et al.: Sustained formation of POBN radical adducts in mouse liver by peroxisome proliferators is dependent upon PPAR α , but not NADPH oxidase. *Free Radic Biol Med.* 2007; 42: 335-342.
- 29) Dews MA, Homayouni A, Yu D., et al.: Augmentation of tumor angiogenesis by a Myc-activated microRNA cluster. *Nat Genet.* 2006; 38: 1060-1065.
- 30) Hayashita Y, Osada H, Tatematsu H et al.: A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92 is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. *Cancer Res.* 2005; 65: 9628-9632.
- 31) He L, Thomson JM, Hermann MT et al., A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature.* 2005; 435: 828-833.
- 32) O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI et al., c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature.* 2005; 435: 839-843.
- 33) Shah YM, Morimura K, Yang Q et al., Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates a microRNA-mediated signaling cascade responsible for hepatocellular proliferation. *Mol Cell Biol.* 2007;4238-4247.
- 34) Yang Q, Nagano T, Shah Y et al.: The PPAR α -humanized mouse: a model to investigate species differences in liver toxicity mediated by PPAR α . *Toxicol Sci.* 2008; 101: 132-139.
- 35) Qu A, Jiang C, Cai Y et al: Role of Myc in hepatocellular proliferation and hepatocarcinogenesis. *J.Hepatol.* 2014; 60: 331-338.
- 36) Yokoyama Y, Xin B, Shigeto T et al: Clofibrilic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha ligand, inhibits growth of human ovarian cancer. *Mol Cancer Ther.* 2007; 6: 1379-1386.
- 37) Grau R, Punzon C, Fresno M et al.: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists inhibit cyclo-oxygenase 2 and vascular endothelial growth factor transcriptional activation in human colorectal carcinoma cells via inhibition of activator protein-1. *Biochem J.* 2006; 395: 81-88.
- 38) Yamasaki D, Kawabe N, Nakamura H et al., Fenofibrate suppresses growth of the human hepatocellular carcinoma cell via PPAR α -independent mechanisms. *Eur J Cell Biol.* 2011; 90: 657-664.
- 39) Zhang N, Chu ESH, Zhang J et al.: Peroxisome proliferator activated receptor alpha inhibits hepatocarcinogenesis through mediating NF- κ B signaling pathway. *Oncotarget.* 2014; 5: 8330-8340.
- 40) Matsumoto K, Huang J, Viswakarma N et al: Transcription coactivator PBP/MED1-deficient hepatocytes are not susceptible to diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in the mouse. *Carcinogenesis.* 2010; 31: 318-325.
- 41) Guyton KZ, Chiu WA, Bateson TF et al.: A reexamination of the PPAR-alpha activation mode of action as a basis for assessing human cancer risks of environmental contaminants, *Environ Health Perspect.* 2009; 117: 1664-72.
- 42) Corton JC, Peters JM, Klaunig JE: The PPAR α -dependent rodent liver tumor response is not relevant to humans: Addressing misconceptions, *Arch Toxicol.* 2018; 92:83-119.
- 43) IARC Monograph Volume 101, 2013 : Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water
- 44) 食品安全委員会器具・容器包装評価書 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) DEHP, 2013年2月
- 45) 食品安全委員会清涼飲料水評価書トリクロロエチレン, 2008年11月
- 46) 食品安全委員会清涼飲料水評価書テトラクロロエチレン, 2008年11月
- 47) 食品安全委員会清涼飲料水評価書トリクロロ酢酸, 2002年5月
- 48) 食品安全委員会清涼飲料水評価書ジクロロ酢酸, 2013年4月

私家版 生殖・発生毒性試験 概論

宇佐見誠[#], 満長克祥^{*}

A private edition of an introduction to reproductive and developmental toxicity studies

Makoto Usami[#], Katsuyoshi Mitsunaga^{*}

Here, we express our opinions on reproductive and developmental toxicity studies with respect to test guidelines, data property, study preciseness, study reliability, and a future observation system. This is based on our experiences in working in research, and as study personnel, study director, GLP inspector, GLP evaluation committee member, and expert examination committee member. Developmental toxicity testing guidelines with prolonged administration periods are problematic. Some data characteristics of reproductive and developmental toxicity studies, such as birth index, should be treated according to their properties. The preciseness of some reproductive and developmental toxicity study data can be improved in simple ways. During the evaluation of reproductive and developmental toxicity studies, it should be considered that GLP assures study reliability as far as final reports. A rapid and reliable fetal-observation system will be devised in the near future.

Keywords: Reproductive and developmental toxicity, GLP, test guideline, reproductive index

1. はじめに

生殖・発生毒性試験は、農薬、医薬品および工業化学物質などの国への届け出の際に必要となる、ヒトの生殖および発生に及ぼす影響を評価するための試験の総称であり、基本的にGLP対応で実施される。筆者は、30年以上にわたり、農薬、医薬品および工業化学物質の分野において、試験担当者、試験責任者、GLP査察官、GLP評価委員、調査会専門委員および研究者として生殖・発生毒性試験に関わってきた。近年の本邦における研究環境を考えると、これからの研究者が、筆者のようにGLP対応生殖・発生毒性試験の実施から評価までを経験することは難しいと思われる。そこで、定年退職に当たり、筆者の経験に基づく考えを残すことは、今後の本邦における生殖・発生毒性関連分野の発展に、少しは寄与するのではないかと思い、本稿を寄せることにした。なお、本稿の内容は、筆者個人の考えであり、所属機関等の見解

を示すものではない。

2. 生殖・発生毒性試験ガイドライン

GLP対応試験において用いられることの多い、化審法および農薬の発生毒性試験（催奇形性試験）ガイドラインについては、初期のガイドラインに比べて妊娠末期まで投与期間が延長されている¹⁻³⁾(Fig. 1A)。この変更により、妊娠後期における胎児に及ぼす影響の検出性が高まることが期待されている。しかしながら、筆者はこの変更により発生毒性の検出感度は低下していると思う。これは、胚・胎児の発生毒性物質に対する感受性については、その時期が限られていること、および閾値が存在することによる⁴⁻⁶⁾(Fig. 1Bおよび1C)。発生毒性が発現するためには、母動物における被験物質の血中濃度が、感受性のある時期に発生毒性の閾値を超えることが必要であるが、投与量設定の根拠となる母動物に及ぼす影響については、一般的にはより低い閾値をもつとともに投与期間に応じて強くなる。そのため、母動物において同程度の毒性影響を示す投与量を用いた場合に、短期間投与では血中濃度が発生毒性の閾値を超えるにも関わらず、長期間投与では閾値を超えないということが起こりうる (Fig. 1D)。このようなことは初期のガイドラインを用いた試験でも起こりうるが、母動物に及ぼす影響

[#]To whom correspondence should be addressed:

Makoto Usami; Division of Pharmacology, National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan. Tel: +81-44-270-6600 ext.2840; E-mail:usami@nih.go.jp

^{*}School of Pharmaceutical Sciences, Toho University

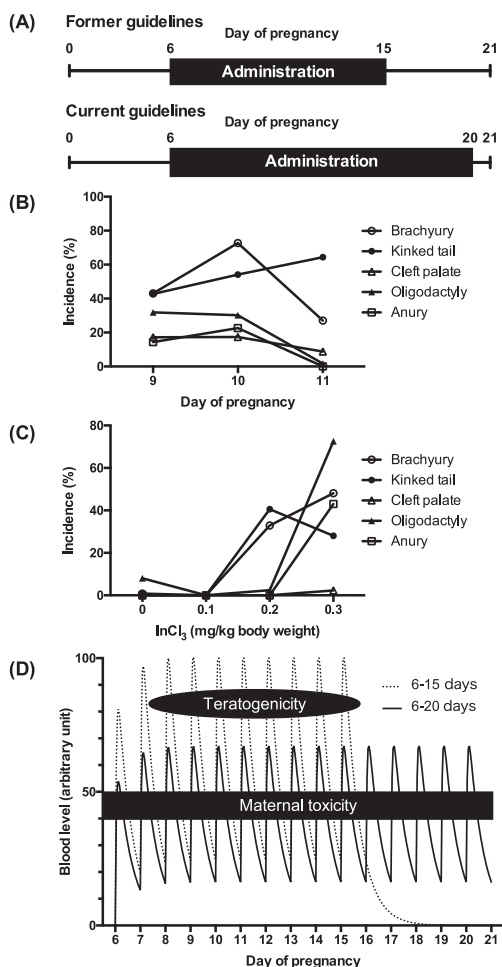


Fig. 1. Problematic extended administration period in developmental toxicity studies

(A) Administration periods in developmental toxicity testing guidelines in rats. (B) The incidence of indium-caused fetal malformations showing susceptibility to developmental toxicants during pregnancy. Indium (0.4 mg/kg body weight) was injected into rats at pregnancy day 9, 10, or 11, and their fetuses were examined at day 20. (C) Incidence of indium-caused fetal malformations showing the threshold of teratogenicity. Indium was intravenously injected into pregnant rats at day 10 and their fetuses were examined at day 20. (D) A simplified image of the relationship between blood level and toxic thresholds in developmental toxicity studies. An equal amount of an imaginary test chemical was administered once daily during the administration period in accordance with the guidelines. Threshold and susceptibility to maternal toxicity (rectangle) and teratogenicity (ellipse) are indicated.

がより発現しやすい現在のガイドラインを用いた試験において、より起こりやすくなっている。ガイドラインに従った発生毒性試験成績の評価においては、このような影響を考慮しなければならないが、試験の実施経験がなければ気づかないと思われる。

さらに、この妊娠末期までの投与期間の延長は、胚および胎児の主要な器官原基の形成期において被験物質に暴露するという、発生毒性試験の特徴を損なっていると思う。すなわち、投与期間の延長による着床から妊娠末期までの投与は、胚・胎児にとってはほぼ全期間にわたる暴露であることから、反復投与毒性・生殖毒性併合試験および簡易生殖・発生毒性試験などの他の生殖・発生毒性試験ガイドラインとの違いがないので、発生毒性試験ガイドラインを選択する意味が少なくなっている。

3. 生殖・発生毒性試験のデータ

これまでにも指摘したことがあるが、生殖・発生毒性試験の評価において用いられる生殖・発生の指標には独特の定義があることに加えて、試験施設により定義が異なるので注意が必要である^{7,8)}。例えば、出生率という指標については、国語辞典による一般的な定義では、「人口に対する出生数の割合」(三省堂、スーパー大辞林)であるが、生殖・発生毒性試験においては、出産生児数/着床数×100である場合と、出産生児数/出産児数×100である場合とがある。前者は、着床した胚のうち、生存児として生まれた児動物の割合であるのに対して、後者は、娩出された児動物のうちの生存児の割合であるので、両者の意味は全く異なる。さらに、英語名では、live birth indexおよびbirth indexという二通りがあり、定義の確認を難しくしている。これらの生殖・発生毒性試験における指標を統一することは、試験施設におけるGLP対応のコンピューターシステム上の定義となっていることおよび過去の試験データとの一貫性のため、現実的には不可能なようである。

また、これらの生殖・発生の指標の処理においては、試験データの特徴を考えた処理が必要である。例えば、出生率(出産生児数/着床数×100)は、着床数よりも多い出生児が得られることはあり得ないので、通常のラットおよびマウスでは、100%以下で、100%に近い値を示す。そこで、単純に正規分布を仮定した群ごとの平均値と標準偏差を求めると、Fig. 2Aに示したように出生率が100%を超える親動物が存在するように分布することになる。これは明らかに間違っているので、ポアソン分布を仮定できるように、100%との差分を着床後胚・胎児死亡率として求めて、ノンパラメトリックな統計解析法を用いるのがよいと思われる(Fig. 2B)。出生率でデータを示してもよいが、標準偏差を示すとすれ

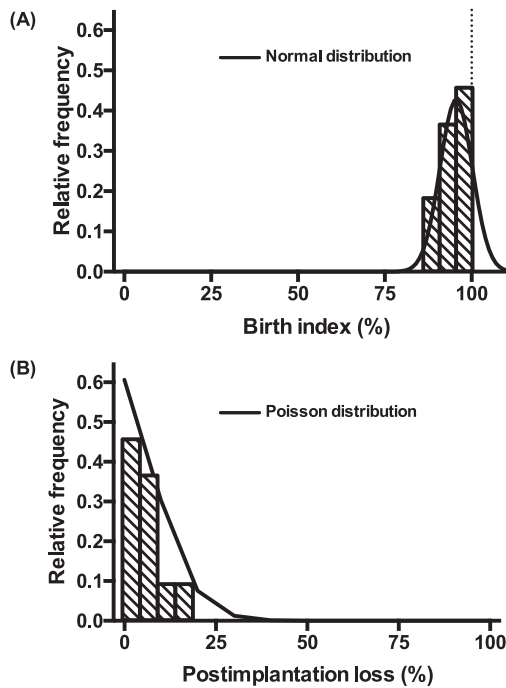


Fig. 2. Analysis of birth index

Data from the same single litter are presented as birth index (number of live newborns/number of implantation sites \times 100) and postimplantation loss (100 - birth index). (A) Histogram of birth index and its corresponding normal distribution. (B) Histogram of postimplantation loss and its corresponding Poisson distribution.

ば、着床後胚・胎児死亡率の平均値の平方根が適当であろう。しかしながら、現実的にはパラメトリックな分散分析法などで解析されていることがあるようである。さらに、データの統計解析にはGLP対応のコンピューターシステムが関わっているので、明らかに問題となる場合を除いて、そのまま評価しているようである。

さらに、最近では殆どないようであるが、生殖・発生毒性試験における特徴的な試験データである児動物の性比が、一腹を標本単位として群平均が算出されている場合がある。これは、一腹または親動物を標本単位とすることをガイドラインにおいて定めていることに対応していると思われる。しかしながら、児動物の性比は、生物集団において確率的に雄と雌の比率がおよそ1 : 1になるものであり、親動物の形質ではないので、試験群毎の合計児動物数で比較するべきである。

4. 生殖・発生毒性試験の精度

児動物の出生時体重のばらつきが他のデータに比べて大きいことは、生殖・発生毒性試験データの一つの特徴であると思う。これは、分娩から出生児観察までの間隔

に差があることによる。すなわち、分娩完了直後に観察が行われる動物と、分娩予定日の観察時には分娩が完了しなくて翌日に観察が行われる動物とでは、分娩から出生時観察までの間隔に最大で24時間を観察回数で分割した時間の差が生じるためである。試験データの解析におけるこの差による影響は、親動物を無作為に試験群に振り分けることで無視できるように思えるが、分娩後24時間における飲乳量が出生児の体重と比較して著しく多いために、実際には無視できないばらつきを生じる。対応策として、出産予定日における出生時観察の回数を増やすことにより、試験担当者の負担が増えるが、このばらつきを著しく減らすことが出来る。しかしながら、競争入札による安価な委託費で試験担当者を酷使している現状を考えると、出生時観察の回数を増やすことにより、他の試験項目の精度が悪くなるのが危惧される。

筆者が当然のこととして考えていたことがされていない試験施設を査察した経験から、生殖・発生毒性試験に限らず、GLP対応試験においては、被験物質の投与に使用した注射筒の容量および材質を記録するべきであると思う。これは、適切な容量および材質の注射筒を選択しなければ、被験物質投与量の精度が悪くなるからである。例えば、単純計算では、1 mlの液量を投与する場合に1 mlではなく5 mlの注射筒を使った場合の誤差は5倍になる。精度の点において、ガラス製の注射筒はプラスチック製の注射筒に比べて劣るが、脂溶性の高い被験物質の場合は選択枝となる。脂溶性が高い被験物質の場合にプラスチック製の注射筒を用いると、筒とピストン間の潤滑剤の投与液への溶出が無作為に生じるので、被験物質の吸収率の変化などの点から、試験の精度に影響を及ぼす可能性があるからである。GLP対応は毒性試験の品質を完全に保証するものではないが、これらの記録を残そうという意識が、毒性試験における投与量の精度を保証することにつながると思う。

5. 生殖・発生毒性試験の信頼性

GLP対応試験の信頼性が保証されるのは、最終報告書までである (Fig. 3)。このことは、いずれのGLP基準を見ても明らかであるが、評価する側では意外に理解されていないようである。GLP対応試験の結果から、公表論文および要約などの二次的資料を作成する場合、転記ミスなどの発生率は非GLP対応試験と同じである。したがって、食品添加物などの安全性評価のために集められる二次的資料および医薬品の承認審査におけるCTDの要約等については、転記された試験成績の信頼性は保証されていないことに留意するべきである。最終報告書を参照できない場合は、転記ミスなどを見つけることは不可能である。

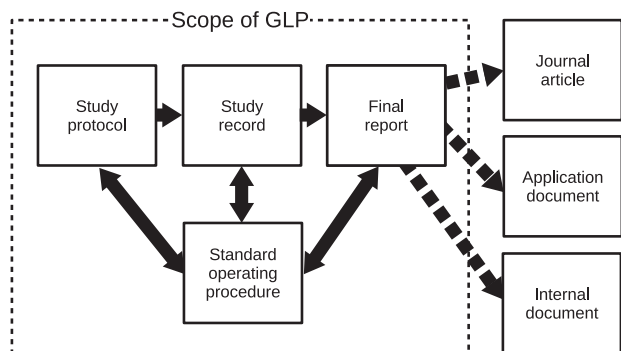


Fig. 3. Scope of study documents assured by GLP
Arrows indicate the flow of information. Dashed lines indicate that quality is not assured by GLP.

GLPは対応試験の品質を完全に保証するものではない、ということも評価する側では意外に理解されていないようである。極端な場合、SOPを逸脱して測定出来なかった項目がある場合でも、当該逸脱が記録されて承認されればGLP対応試験として成立する。結果的に、当該項目は評価できないことになるので、試験としての品質が下がることになる。特に、誤投与（ここでは動物への投与作業自体の失敗）には注意が必要である。誤投与による動物の死亡が多い場合は、生存動物においても誤投与が起きている可能性が高いため、動物数が減少すること、および誤投与による影響の両方により、試験の品質が悪くなる。本邦では誤投与は極めてまれであるが、そうではない海外のGLP対応施設では、一試験当たりの誤投与発生率がバックグラウンドデータとして集計されているようである。この様な記録が二次的資料に反映されない場合、逸脱自体がなかったようにもなり得る。一般的に、本邦の試験施設によるGLP対応試験データの信頼性は高いが、そうではない海外のGLP対応試験データが存在するようである。

6. これからの生殖・発生毒性試験

GLP対応の生殖・発生毒性試験で用いられる実験手技⁹⁾は、筆者がこの分野に関わるようになってから、全く変わっていない。これは、農薬、医薬品および工業化学物質などの国への届け出に必要な試験データに殆ど変化がないからである。このような状況において生殖・発生毒性試験を発展させるために、筆者は、試験データのより効率的かつ信頼性の高い所見入力システムを考えている。諸般の事情により詳細を記載することは出来ないが、本システムが完成した暁には、担当者の働き過ぎ防止、標本の作製および保存の不要化、並びに全胎児の骨格および内臓観察が可能になる。技術的には、ほぼ既存のもの組み合わせで構成されるシステムであるので、近い将来に完成できると考えている。

7. おわりに

本邦では生殖・発生毒性 (Reproductive and Developmental Toxicity) という語順が一般的であるが、英語圏ではDevelopmental and Reproductive Toxicityという語順が一般的なようである (OECDガイドラインではReproductive/Developmental Toxicityであるが…)。どうでもいいことであるが、欧米との文化の差が反映されていると思う。すなわち、Reproductionという概念は、生殖周期として個体発生過程も含むので、その後さらにDevelopmentをつけるのは論理的に冗長になってしまうということであろう。一方、日本語で発生・生殖という語順は、「生」の文字が続いてしまい、論理的というよりも、単に語呂が悪いために用いられないと思われる。このように些細なことでも、考えてみると深い意味がありそうに思えたり、思えなかったりする。生殖・発生毒性試験も奥が深く思えたり、思えなかったりする。要するに、生殖・発生毒性試験の奥の深さを決めるのは自分であると思う。それでは、ご機嫌よろしくお願いたします。

謝辞

共同研究者として、長年にわたり筆者の生殖・発生毒性研究を支えていただいた、中島 幹夫 博士 (旭化成ファーマ株式会社) に深謝いたします。

引用文献

- 1) 田中悟: 生殖・発生毒性試験法指針とその国際調和。In: 毒性試験講座11発生毒性。ed. by谷村孝。地人書館、東京、pp. 119-36 (1992)
- 2) OECD: Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study. In: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing, Paris, (2018)
- 3) 農林水産省: 農薬の登録申請に係る試験成績について。29消安第335号, (2018)
- 4) Nakajima M, Takahashi H, Sasaki M, Kobayashi Y, Ohno Y, Usami M: Comparative developmental toxicity study of indium in rats and mice. *Teratog Carcinog Mutagen*. 2000; 20: 219-27.
- 5) Nakajima M, Takahashi H, Nakazawa K, Usami M: Fetal cartilage malformation by intravenous administration of indium trichloride to pregnant rats. *Reprod Toxicol*. 2007;24:409-13.
- 6) Nakajima M, Usami M, Nakazawa K, Arishima K, Yamamoto M: Developmental toxicity of indium: embryotoxicity and teratogenicity in experimental animals. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2008; 48: 145-50.
- 7) 高伸正, 赤池雅司, 宇佐見誠, 川島邦夫, 小林和雄,

- 水谷正寛, 高山敏, 田中悟, 谷村孝, 玉川実, 藤井孝明: 催奇形性用語. In: 毒性試験用語集. 国立衛生試験所 安全性生物試験研究センター, 東京, pp. 397-488 (1994)
- 8) Usami M, Mitsunaga K, Irie T, Nakajima M: Various definitions of reproductive indices: A proposal for combined use of brief definitions. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2014;54:67-8.
- 9) 水谷正寛: 生殖・発生毒性試験の実際. In: 毒性試験講座11発生毒性. ed. by谷村孝. 地人書館, 東京, pp. 143-67 (1992)

毒性試験の未来を考える
— (定量的) 構造活性相関による化学物質の変異原性評価 —

本間正充

The future of toxicity tests
Mutagenicity assessment of chemicals substances by (Quantitative) Structure Activity Relationship

Masamitsu Honma

Presently, more than 100,000 chemicals substances are industrially produced and present in our living environments. Some of these may have adverse effects on human health. Given the rapid expansion in the number of industrial chemicals, international organizations and regulatory authorities involved in the regulation of chemical substances have expressed the need for effective screening tools to promptly and accurately identify chemical substances with potential adverse effects without conducting actual toxicological studies. (Quantitative) Structure Activity Relationship ((Q) SAR) is one promising approach to predict the potential adverse effects of a chemical based on its chemical structure. Much effort has been invested in the development of (Q) SAR models for predicting Ames mutagenicity, among other toxicological endpoints, owing to the significant amount of the necessary Ames test data that have already been accumulated. The International Conference on Harmonization (ICH) M7 guideline for the assessment and control of mutagenic impurities in pharmaceuticals was established in 2014. It is the first international guideline that addresses the use of (Q) SAR models instead of actual toxicological study for human health assessment. Therefore, (Q) SAR models for Ames mutagenicity now require higher predictive power for identifying mutagenic chemicals. This review introduces the advantages and features of (Q) SAR, several (Q) SAR models for predicting Ames mutagenicity, and approaches to improve (Q) SAR models. Finally, we discuss the future of (Q) SAR and other advanced *in silico* tools in genetic toxicology.

Keywords: (Quantitative) Structure Activity Relationship ((Q) SAR), Ames test, ICH-M7, rule-based, statistical based, prediction power, benchmark data set, deep learning, AI

1. はじめに

2015年7月に米国化学会 (American Chemical Society) の情報部門の化学情報の世界的権威である Chemical Abstracts Service (CAS) は化学物質データベースに、1億件目となる化学物質が登録されたこと

To whom correspondence should be addressed:

Masamitsu Honma; Division of Genetics and Mutagenesis, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel +81-44-270-6672, Fax +81-44-270-6680; E-mail: honma@nihs.go.jp

を発表した。それからわずか4年後の現在、その数は1億5千万を超えようとしている (<https://www.cas.org/>)。このペースは2分30秒で1個の新規の化学物質が登録されている計算となり、今後このペースはさらに加速することから、10年後にはその数は10億を超えると予測されている。これらの化学物質のうち、現在、約11万種類程度が工業的に生産され、我々の生活環境に存在しており、その数も増加している。環境中に放出された化学物質の中には地球環境や、生態系に影響を与え、地球温暖化や動植物資源の破壊を引き起こしたり、また、人間の健康に悪影響を及ぼしたりするものがある。従って、これら化学物質を適切に評価・管理する必要がある

る。2002年に南アフリカのヨハネスブルクで開催された地球サミット (WSSD) では、「予防的取組方法に留意しつつ、透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価・管理手順を用いて、化学物質が人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で使用、生産されることを2020年までに達成することを目指す」(WSSD2020年目標) ことが合意されている。先進国の規制当局にはこのWSSD目標達成に向けた取り組みが求められている。日本では1968年に制定された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法)」により、新規の化学物質に関しては、事前にその性状 (分解性、蓄積性) や、環境及び人への健康影響を審査し、製造、輸入、使用等について必要な規制を行っている。化審法に基づき、年間、数万種類の新規化学物質が登録されているが、経済産業省、環境省、厚生労働省による合同審議会で審査されている化学物質は年間の製造・輸入量が10トンを超える約400種程度の高生産物質に限られ、その他の多くの化学物質は環境や人への健康影響は未評価のまま登録されているのが現状である。

化学物質の安全性は、一般的に動物、細胞、微生物等を用いた生物学的試験によって評価されるが、このような膨大な数の化学物質を試験することは、労力、時間、費用および動物福祉の問題を考慮すると非現実的である。WSSD目標達成には生物学的試験に頼らずに有害な化学物質を迅速、かつ正確に識別するための効果的なスクリーニングツールが必須である。(定量的) 構造活性相関 ((Quantitative) Structure Activity Relationship; (Q) SAR) は、有害作用を引き起こす可能性が高い化学物質を、その化学構造からインシリコで予測する手法である。現在、化審法においても各省が(Q) SARツールを用いて有害性予測を行っているが、その予測結果は参考として審議会に供されているだけであって、実用化には至っていない (表1)。

表1 化審法において利用されているQSARツール

	評価項目	QSARツール
経済産業省	分解性	BIOWIN5 BIOWIN6 CATALOGIC
	蓄積性	BCFWIN Amot-Gobas Model Baseline Model
環境省	生態影響	TIMES ECOSAR KATE
厚生労働省	人健康影響 (エームス変異原性)	DEREK Nexus CASE Ultra TIMES_Ames

2. 変異原性と (Q) SAR

多くの化学物質の毒性は、これ以下であれば毒性影響が見られないレベル、すなわち閾値が存在する。従って、曝露量が十分に少なければその毒性による健康リスクはゼロと見なすことができる。一方、毒性の中でも変異原性 (Mutagenicity) は化学物質による発がん過程の重要なメカニズムである突然変異誘発性であり、DNAと化学物質の化学反応性に基づく。突然変異はゲノムの不可逆的、かつ永続的変化であり、たった1つの突然変異からでもがん原細胞になり得る可能性があり、閾値が設定できない、別の言葉として遺伝毒性 (Genotoxicity) がある。こちらは広義であり、DNAや染色体に損傷を与え、構造的、もしくは量変化を引き起こすが、必ずしも突然変異を誘発するわけではない。遺伝毒性があるが、変異原性が認められないものはDNAに対して損傷能力はあるが、がんや引き起こす遺伝子変化の直接的証拠にはならない。また、変異原性以外の遺伝毒性には閾値が設定できるとされている¹⁾。従って、曝露量が低くても変異原性の評価、特にその有無は化学物質の発がんリスクを評価する上で重要な決定因子となる。そのため、変異原性試験の代表的試験であるAmes試験は、食品中に微量に含まれる残留農薬、食品添加物、プラスチック容器からの溶出物、また医薬品中の不純物のような極めて低曝露の化学物質の安全性を評価する際には常に求められる。

本稿では主にAmes試験の(Q) SARについて述べる。化学物質のヒト健康影響評価に対する(Q) SAR研究ではAmes変異原性予測(Q) SARの研究が最も進んでおり、実用化段階にあるが、その理由は上記に示したように、Ames試験自体の重要性だけでなく、以下の点が挙げられる。

- 1) 変異原性化学物質は基本的に電子求引性化学構造を持ち、物理化学的性質から変異原性を説明可能な科学的メカニズムが存在する²⁾。
- 2) Ames試験結果は再現性がよく、他の試験に比べて結果が安定している。また、毒性試験の中で最も試験データの蓄積数が多い。これら大量で安定した試験データを基に(Q) SARによる予測モデルが作りやすい。
- 3) 2014年に医薬品規制調和国際会議 (ICH) において、医薬品に含まれる不純物のAmes変異原性評価に(Q) SARの利用がガイドライン (ICH-M7) に明文化された³⁾。このガイドラインがきっかけで、(Q) SARによる毒性予測、特に変異原性予測の研究がこの数年の間に大きく発展した。

(定量的) 構造活性相関 ((Q) SAR) は化学構造と毒性の相関に関する研究であり、構造的に類似した物質の

既知の活性に基づき、生物学的毒性試験を実施することなく評価対象物質の毒性を予測することである。化学物質の毒性には一般的に量的相関性があるため、(Q) SARによる毒性の予測は、エンドポイントとなる毒性の発現用量を予測することが本来の目的である。一方、Ames試験を含む変異原性試験（遺伝毒性試験）では、定量的評価ではなく、その結果は変異原性の有無（陽性もしくは、陰性）の2元性である。このような定性的な評価結果が(Q) SARモデルを作りやすいことも理由にある。すなわち、予測モデルの検証（正解、不正解）が容易である。従って、Ames変異原性予測は構造活性相関(SAR)とするのが正しく、(Q)をつけているのはこの理由による。本稿では、便宜のため以降QSARに統一して用いる。

3. QSARによるAmes変異原性の予測

化学物質の構造から変異原性、発がん性を予測する研究は古くから行われている。1960年代、James & Elizabeth Millerは発がん性アルキル化剤の求電子性に注目し、多くの発がん性化学物質は、求電子性誘導体か、もしくは生体内でそれらに代謝されて、発がん標的組織においてDNAやタンパク質などの求核性基と結合し、がんを引き起こすという求電子理論を唱えた⁴⁾。それ以降、化学発がんに関する研究は急速に進展した。Bruce Amesは発がん性化学物質（アルキル化剤、インターカレーターなど）に感受性をもつ一連のサルモネラ変異株を開発し、いわゆるAmes試験を確立した⁵⁻⁷⁾。Ames試験は、発がん性化学物質を検出する*in vitro*モデルといえる。変異原性機序による発がん物質のほとんどは

Ames試験で陽性を示し、Millers仮説の範疇で妥当と考えられた。Millerの求電子理論に続いて、John AshbyとRay Tennantは発がん化学物質に対する構造アラート(Structural Alert; SA)と、発がん性予測のコンパイルを開発した。発がん性に対するSAは、化学物質の発がん性活性に関連した分子官能基、または部分構造と定義され、同時に発がんの主要なステップであるDNAへの損傷や、突然変異の誘発をもたらす変異原性のSAとも考えられた^{8,9)}。Ashbyは米国National Toxicology Programの222の化学物質の中からげっ歯類発がん性試験陽性と強い相関性を示す18種類のSAを同定した(図1)。現在、Ames変異原性QSARモデルはルールベース

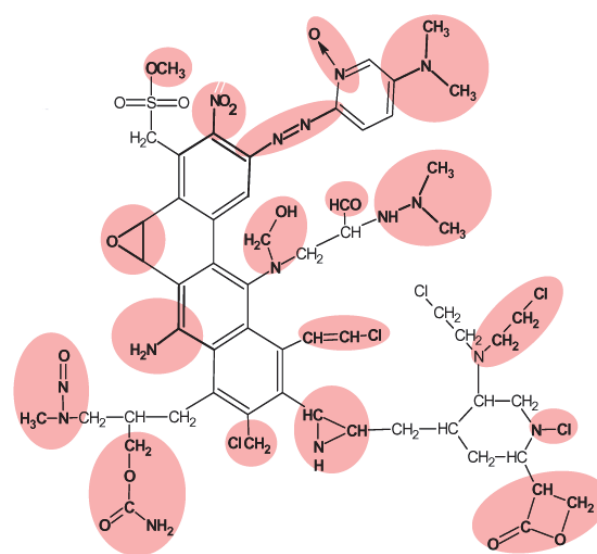


図1 Ashbyらによって提唱された発がん性を有する構造アラート

ルール(知識)ベースQSAR

既知データから陽性をもたらす特徴的な部分構造を定義し、ルール化された経験則から、定性的Ames試験結果の予測を行う。

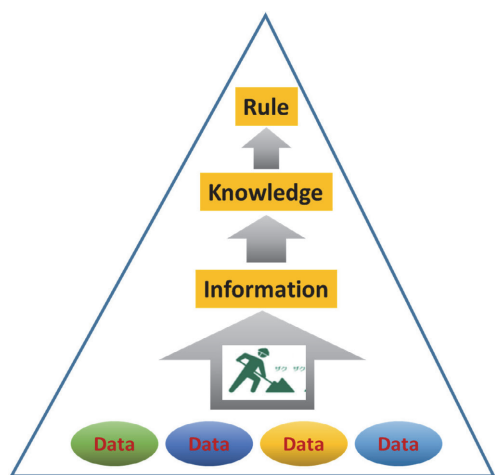
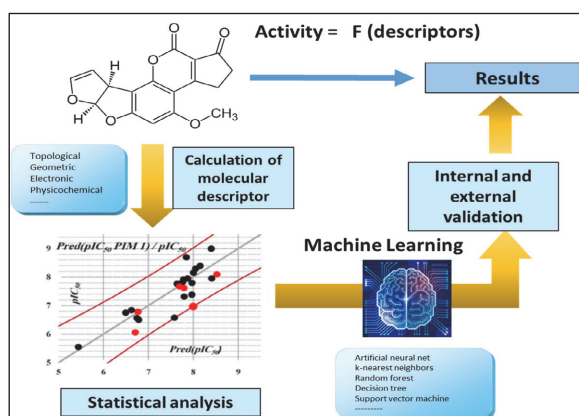


図2 ルール(知識)ベースQSARと統計ベースQSAR

統計ベースQSAR

化学物質の構造をフラグメントに分解後、その構造を幾何学的、電子的、物理化学的等の記述子(数値データ)に変換し、エームス試験陽性と相関性の高い記述子を用いて、多変量解析、パターン認識などの機械学習により試験結果を予測する人工知能型モデル。



と、統計ベースの2つのモデルが主であるが(図2)、ルールベースQSARはAshbyらが行ったように、既知データから陽性をもたらす特徴的な部分構造を定義し、ルール化された経験則から、定性的にAmes試験結果の予測を行うものである。一方、統計ベースQSARは、化学物質の構造をフラグメントに分解後、その構造を幾何学的、電子的、物理化学的等の記述子(数値データ)に変換し、Ames試験陽性と相関性の高い記述子を用いて、多変量解析、パターン認識などの機械学習により試験結果を予測する人工知能型モデルである。

これまでAmes変異原性QSARに関しては、学術的目的、商用目的で多くのQSARツールが開発されてきた。経済協力開発機構(OECD)ではQSARが今後の化学物質の有害性評価に積極的に利用されることを鑑み、QSAR評価の国際調和の原則を示している(表2)。尚、この原則には拘束力がなく、その運用は各国に委ねられている。

4. 代表的なAmes変異原性QSAR予測ツール

4.1. Derek Nexus (Lhasa Limited, UK) : ルールベースQSAR

Derek (Deductive estimation of risk from existing knowledge) NexusはLhasa Knowledge Suiteの一部として市販されているルールベースのエキスパートQSARシステムである。ここに含まれる知識ルールは、構造アラート、化合物例および代謝活性化とメカニズムに関する知見を考慮して作られている。これら知識ルールは、民間企業、大学、公的研究機関、および非営利団体によるデータや知識の提供により継続的開発されている。Derek Nexusは、その知識ベースに構造パターンとしてコード化されたtoxicophore(毒性作用に関与すると想定される構造アラート)を有する標的化合物の構造

特性を比較することによって予測を導き出す。最終的な予測は、クエリー構造中のtoxicophoreの存在、ならびに分子特性を考慮に入れる推論スキームから導かれる。Derek Nexusによる予測は通常、関連する文献を参照することにより妥当性が確認され、ユーザーはより信頼性の高い予測を得られる。Derek Nexusの主な長所は、予測の透明性、ルール開発にユーザーグループによる評価を受けている点、および新規ルールの追加が容易な点である。また本システムがルールベースのシステムであるため、規定されたトレーニングセットや適用範囲はない。しかし、最近実装された構造分類機能により、ユーザーが陰性予測を実証することが可能となった¹⁰⁾。推論レベルが曖昧またはそれ以上のアラートを持つすべての化合物は、本システムにおいて陽性予測として処理されている。

4.2. Sarah Nexus (Lhasa Limited, UK) : 統計ベースQSAR

Lhasa Knowledge Suiteには、Sarah Nexusと呼ばれる統計ベースのAmes変異原性モデルも含まれている。このモデルでは、自己組織化仮説ネットワーク(SOHN)を用いて、トレーニングセット内において活性または不活性への関連が認められた部分構造の存在に基づきクエリー化合物の活性仮説を提示する¹¹⁾。仮説を統合し、クエリー化合物の活性についての総合的に予測し、各予測の信頼性も示される。これは各仮説におけるクエリー化合物とトレーニングセット内の最近傍データとの類似性によって決定される。次に、個々の仮説の信頼性を統合し、クエリー化合物についての総合的予測および予測の信頼性が得られる(この総合的予測は、陽性、陰性、曖昧または適用範囲外である可能性がある)。ユーザーには、総合的予測に加え、仮説、関連するトレーニング

表2 QSAR 5原則(OECD QSAR Validation Principlesに基づく)

1. 予測するエンドポイントを明確にすること
予測モデルのデータセット/試験系を明確にすること(遺伝毒性、変異原性を予測するのではなく、エームス試験結果、染色体異常試験結果を予測する)。
2. 使用する予測モデルやアルゴリズムを明確にすること
モデルの種類や(ルールベース、統計ベース)、モデル構築に用いた手法(アルゴリズム、記述子等)を明らかにし、その透明性を担保すること。ただし、商用目的のモデルの場合、この情報は必ずしも公開されないことが多い。
3. 予測可能な適用範囲を明確にすること
QSARの予測性は、モデル構築に使用されたトレーニングセットに依存するため、精度の高い予測を行える化学物質の種類には限りがある。そのため、QSARモデルを適用できる化学構造の限界を明らかにすること(Out of Domainの明示)。
4. 予測モデルの性能を適正に評価すること
予測モデルの適合度と頑健性は、内部トレーニングセットによって評価すること。また、その予測性は、適切な外部データセットを用いて判定されるべきである。
5. 予測結果のメカニズムを示すこと
可能であれば、モデルの記述子と予測エンドポイントとのメカニズム的な関連性を示すこと。メカニズムによる解釈が可能であれば、原則-3の適用範囲の一部にもなり得る。

セットの例が、関連するメタデータと共に提示される。

4.3. CASE Ultra (MultiCASE Inc., USA) : 統計ベースQSAR

米国クリーブランドにあるMultiCASE社はQSAR研究の祖といわれるGilles Klopmanによって1966年に設立された。本QSARツールは、統計的手法をベースとし、機械学習技術によってトレーニングデータから自動的にアラートが抽出される。トレーニングに必要なデータは化学構造とその毒性ラベルのみである^{12,13)}。クエリー化学物質について予測される毒性の程度は、特定されたアラートだけでなくアラート周囲の構造的環境にも依存する。アラート周囲の構造的特徴は「モジュレーター」と呼ばれ、これらもトレーニングデータから自動的に学習される。このアルゴリズムでは、連続した毒性エンドポイントのQSARモデルを構築するために、様々な物理化学的パラメータおよび記述子が使用されている。Ames変異原性に関するCASE Ultraの主なモデルは、GT1_AT_ECOLI, GT1_A7B, PHARM_ECOLIおよびPHARM_SALMの4つのモジュールで構成されているが、2018年からの新バージョンでは*Salmonella/E. Coli* コンセンサスモデルであるGT1_BMUTが、2019年にはPharm_BMUTの新モジュールがリリースされた。

4.4. Leadscope Model Applier; LSMA (Leadscope Inc., USA) : 統計ベースQSAR

LSMAの統計的変異原性QSARモデルは、米国食品医薬品庁と共同で開発された統計ベースのQSARツールである。これらのモデルは、過去に公表されたAmes変異原性データのトレーニングセットから構築され、構造記述子は、(1) 事前に定義された構造的特徴、(2) 自動的に生成される化学骨格、(3) 外部知識、(4) 算出された特性に基づいている。選択した記述子(独立変数)およびAmes変異原性データ(応答変数)を用いて部分ロジスティック回帰モデルによりAmes試験結果を予測する。モデルからは、陽性の結果が得られる確率、活性化および不活性化に寄与する構造的特徴、ならびにトレーニングセットの化学物質に関する詳細な試験情報等を提示してくれるため、専門家の詳細なレビューが可能である。

4.5. TIMES_AMES (Bourgas University, Bulgaria) : ルールベースQSAR

TIMES_AMES QSARツールはブルガス大学が販売提供するOASIS/TIMESソフトウェアに組み込まれている。Ames/QSARツールには、構造アラート、それ以外の分子構造の影響を説明するための修飾因子とともに、

DNAと構造アラートとの相互作用メカニズムが含まれている。構造アラートの決定にはルールベースが利用され、変異原性の予測にはパターン認識法 (Mechanism-based COmmon REactivity PAttern; COREPA) が使用されている。OASIS/TIMESは、代謝経路に基づく肝代謝シミュレーターを備えている (Tissue Metabolite Simulator; TIMES)。このモデルで使用したトレーニングセットの化学物質は、代謝活性化なしで変異原性を持つもの、代謝活性化後に変異原性を持つもの、および代謝活性化の有無を問わず変異原性が無いものに分類される^{14,15)}。クエリー化合物をラットS9存在下でのAmes変異原性を予測すると、化合物の代謝マップとともに、変異原性を持つと予測される代謝物を表示してくれる。これがOASIS/TIMESの最大の利点である。

4.6. Toxtree (Istituto Superiore di Sanità, Italy) : ルールベースQSAR

化学物質をカテゴリーに分け、デシジョンツリーアプローチを適用して毒性を予測するJavaベースのオープンソースアプリケーションである。ToxTreeは、欧州委員会Joint Research Centerとの契約によりIdeacon社 (Bulgaria) によって開発された。ToxTreeは、化学物質の毒性の評価におけるコンピューターによる推定法のアプリケーションに関心がある科学研究者やその他の人々に対するサービスとして、自由に利用できる。Ames変異原性の予測にはBenigni/Bossaルールを実装している^{16,17)}。DEREKと同様に、構造アラートをもたない化学物質を、陰性と評価することは理論的に困難である。

4.7. ADMEWORKS (FUJITSU KYUSHU SYSTEMS LIMITED, Japan) : 統計ベースQSAR

ADMEWORKSは株式会社富士通九州システムズが開発した2つの統計モデル (1つは高感度、もう1つは高特異性を有する) からなるコンセンサスモデルである。主として米国National Toxicology Program (NTP) から得られた1,977種類の化合物をトレーニングセットとして開発された。2つの統計モデルの結果が一致する(すなわち、両方が陽性または両方が陰性である) 場合に最終予測結果が提示される。それ以外では予測を行わない。コンセンサスモデルに加え、元のデータから陽性構造アラートと陰性構造アラートを抽出し、コンセンサスモデルで予測する前にフィルターとして使用している。化合物にいずれかの陽性アラートが含まれている場合は、直ちに「陽性」に分類され、それ以外でいずれかの陰性アラートが含まれている場合は、直ちに「陰性」に分類される。化合物にアラートが含まれていない場合、

コンセンサスモデルを用いて最終予測を行う。

4.8. ChemTunes•ToxGPS (Molecular Networks GmbH and Altamira LLC, USA) : 統計ベース QSAR

ChemTunesモデルは、規制関連、文献および主要な情報源から収集した*in vivo*および*in vitro*毒性データのToxGPS知識ベースに基づいている。予測は、Dempser-Shafer理論に基づく定量的な証拠の重みづけの手法を用いて統合した化学種アラートおよび作用機序に基づくQSARモデルに基づいている。このモデルでは、構造ベース (ToxPrint化学種など)、特性ベース (双極子モーメント、溶解度、logPなど)、および量子力学的記述子を使用する。ChemTunes•ToxGPSモデルは、ヒトの健康に関連する多様な毒性エンドポイントに利用可能である。決定理論アプローチは、不確かさを推定し、複数のモデルからの予測を組み合わせて記述されており、各証拠の情報源の信頼性が考慮されている。ここには示されていないが、ChemTunes•ToxGPS予測システムは、各予測に関連する不確かさの推定値も作成する。

4.9. MUT_Risk (Simulations Plus Inc., USA) : 統計ベース QSAR

MUT_Riskは、10の個別の人工神経ネットワークアンサンブル (ANNE) 分類モデル (5つの菌株で、ラットS9の存在下および非存在下での個別の10のAmes試験結果) による変異原性予測を要約したADMET Risk™スコアである。5つの±S9モデルペアのそれぞれが陽性分類をするごとにスコアにポイントを追加する。判定の閾値はユーザーが設定する。MUT_Risk-0はスコアが0より大きい場合に化合物を変異原性とみなすが、MUT_Risk-1はスコアが1より大きい場合に化合物を変異原性とみなす。これにより、各アプリケーションに応じて感度と特異度のトレードオフを調整することができる。寄与する10の各モデルは、それぞれ固有の範囲外フラグと不確かさの推定値を有する。

4.10. StarDrop Auto-Modeler (Optibrium Ltd., UK) : 統計ベース QSAR

StarDropは統合型QSARツールであり、知識ベース型の毒性予測機能としてDerek Nexus、統計ベース型予測機能としてAuto-Modelerがある。Auto-Modelerでは、構造情報と予測対象物性値を含むデータセットから、ほぼ自動的に独自予測式を作成することが可能である。つまり、記述子情報を用意する必要はなく、9種類の分子全体に関与する記述子 (分子量やlogP予測値など)、321種類のSMARTS形式の記述子 (原子種や特性

基の数) を自動生成する機能が含まれている。独自の記述子を追加することも容易であり、応用範囲は広い。解析手法には、10種類のContinuousモデルおよび3種類のCategoryモデルが含まれており、最良モデルを自動判定する機能も含まれている。これらの優れた構造情報処理機能や統計処理の自動化により、非専門家による物性予測モデル作成を支援するだけでなく、専門家の試行錯誤プロセスの効率化も支援する。

4.11. VEGA (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Italy) : コンセンサスモデル

VEGAはイタリアのIstituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negriで開発されたJavaベースのシステムで、無償でダウンロードすることができる。VEGAには、異なるデータセットによって開発された複数のQSARモデルが搭載されており、その計算結果は同一の表示方法で出力される。最新のVEGAバージョン1.1.4の「Mutagenicity (Ames test) model」には以下の4つのモデルが搭載されており、最終的にはコンセンサスモデルがこの4つのモデルの結果に基づき結論を導く。

- 1) CAESAR : サポートベクターマシーン (SVM) による統計ベース QSAR
- 2) SarPy : 部分構造に基づくルールベース QSAR
- 3) ISS : Benigni/Bossa ルールに基づくルールベース QSAR
- 4) KNN : istKNN を用いた類推 (リードアクロス)

5. QSARツールの予測性の評価

Ames試験結果は陽性、陰性の2元性であるためQSARによる計算結果との一致性からその予測性を客観的に数値化し評価することができる。真の陽性 (TP)、偽の陽性 (FP)、偽の陰性 (FN)、および真の陰性 (TN) の2×2予測結果マトリックスを表3に示す。表4に感度 (陽性物質を検出する能力)、特異度 (陰性物質を検出する能力)、陽性および陰性予測率 (予測されたものの正解率)、精度、バランス精度、適用範囲、Mathews'

表3 QSARモデルの予測結果マトリックス

		実際の試験結果	
		陽性	陰性
QSAR 予測結果	陽性	真の陽性 (TP)	偽陽性 (FP)
	陰性	偽陰性 (FN)	真の陰性 (TN)
	予測不能 (OOD*)	—	—
総数	Total		

* Out of Domain

表4 QSARモデルの予測性評価指標

評価指標	計算方法と説明
感度 (Sensitivity)	$TP/(TP+FN)$ 陽性物質を陽性と判定できる能力
特異度 (Specificity)	$TN/(FP+FN)$ 陰性物質を陰性と判定できる能力
精度 (Accuracy)	$(TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)$ 総合判定能力
バランス精度 (Balanced Accuracy)	$(感度+特異度)/2$ 陽性、陰性のバランスを考慮した総合判定能力
陽性予測率 (Positive Prediction Value)	$(TP)/(TP+FP)$ 陽性予測結果の正解率
陰性予測率 (Negative Prediction Value)	$TN/(TN+FN)$ 陰性予測結果の正解率
Mathews'相関係数 (MCC)	$\frac{((TP*TN)-(FP*FN))}{\sqrt{(TP+FP)(TP+FN)(TN+FP)(TN+FN)}}$ モデル全体のパフォーマンス。-1~1までの数字で表され、0以上が予測能力あり
適用率 (Coverage)	$(TP+TN+FP+FN)/Total$ 予測できた化合物の割合

相関係数 (MCC) の計算法を示す。優れたQSARモデルとは高い感度 (変異原性物質を確実に検出する)、高い陰性予測率 (陰性と予測されたものは実際に陰性である)、高い適用範囲 (できるだけ多くの化学物質を判定できる) を持つことが重要とされる。ただし、これらの数値は評価するデータセットのバランスに大きく依存するため注意する必要がある。評価対象となるデータセットは一般に陰性データが多い。データセットの陽性、陰性の割合が10%、90%の場合、感度が40%でも優れたQSARモデルと言える。バランス精度、MCCはデータセットの偏りを考慮した予測指標であり、異なる評価対象のデータセットによるQSARツールの予測性の評価に有用である。

6. ICH-M7でのQSARの適用

2014年に医薬品規制調和国際会議 (ICH) において、医薬品に含まれる不純物の変異原性評価にQSARの利用がガイドライン化された (ICH-M7)。これはQSARが実際の生物学的試験の代替として人健康影響評価に用いることが許可された最初のガイドラインである³⁾。医薬品中の含まれる不純物はきわめて微量であり、種類も多く、また不安定である場合もあり、それらを単離、精製し、実際の生物学的試験で毒性を評価することは、不可能であることが多い。不純物の化学構造的な見えかればQSARで変異原性を評価することを許容する本ガイドラインはきわめて現実的であると言える。ICH-M7では

Ames変異原性の評価に知識ベースと統計ベースの両者のQSARツールの使用を求めている。これらQSARツールは先に述べたOECDバリデーション原則に従っていれば、どのQSARツールでも使うことができる。二つのQSARツールの両方でAmes変異原性を示す警告構造がないことが示されれば、その不純物はAmes陰性と結論することができ、更なる試験の必要ない。また、両方で予測結果が異なる場合や、予測ができなかった場合は、専門家による適切なレビューにより最終結論を導くことができるとされている。しかしながら、具体的な専門家判断の手法については示されていない。我が国では、日本環境変異原学会が中心となり、この専門家判断の手法の開発のためのワークショップを毎年開催している^{18,19)}。また、ICH-M7では、現在Q&Aの策定を進めているが、ここにはQSAR結果の専門家判断の基準や要件等を示す予定である。

7. QSARツールの予測性の向上の目的としたAmes/QSAR国際チャレンジプロジェクト

2014年にICH-M7が制定されたことから、QSARは、これまでのAmes変異原性を予測するためのプレスクリーニングの目的から、実際の化学物質の変異原性を評価するための試験として扱うことになった。従って、QSARによるAmes変異原性予測にはこれまで以上の予測精度が要求される。しかしながら、現実的には多くのQSARツールの予測精度は十分ではなく、特に新規の化

学物質に対する感度は50%以下であると報告されている²⁰⁾。QSARの予測精度の向上させるためには、トレーニングデータとしての実際のAmes試験データの蓄積が重要である。多数、かつユニークな構造を持つ化学物質からなるトレーニングデータはケミカルスペースを拡大し、偽陽性や偽陰性を低減化し、予測精度を向上させる。また、その試験データの信頼性も重要である。現在、ウェブサイト等で公開されているAmes試験結果を有する化学物質数は約10,000程度であり、多くのQSAR開発者は基本的にこれらデータベースを基にQSARモデルを開発している²¹⁾。

我が国では新規化学物質の安全性は化審法だけでなく安衛法(労働安全衛生法)においても評価されている。安衛法は「職場における労働者の安全と健康を確保」する目的で、年間生産量もしくは輸入量が100kg以上の新規化学物質については、Ames試験の実施が要求され、強い変異原性が認められた化学物質に対しては、事業者に暴露を低減するための措置を求めている。1979年以降、安衛法に基づき実施されたAmes試験は25,000化学物質を超え、世界最大規模のAmes試験ビッグデー

タベースになっている。また、安衛法試験データは基本的には非公開で有り、これまでQSARの予測モデルの開発に利用されていない。変異遺伝部では厚生労働省厚生労働省・労働基準局安全衛生部・化学物質対策課化学物質評価室の許可を得て、このジャパントオリティの試験データを世界中のQSARベンダーに提供し、Ames/QSARツールの予測精度の比較と向上のための国際チャレンジプロジェクトを実施した。世界7カ国から12のQSARベンダーが開発した17のQSARツールが本プロジェクトに参画した(表5)。プロジェクトは3回のフェーズに分けて2014年から2017年まで実施された。各フェーズ約4,000の化合物をQSARベンダーに提供し、QSARによる評価と検証を繰り返した(表6)。注目すべきは、その対象となる評価物質である。各フェーズの評価物質は無作為に振り分けたにもかかわらず、陽性物質の割合は約15%程度に一定している。このことは、我が国で流通する新規化学物質の約15%は変異原性を有し、おそらくその多くには発がん性があることが予測される。変異原性発がん性物質には閾値がないことを考えると、たとえ曝露量が低くとも発がんリスクは存在

表5 Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクト参加機関

QSAR ベンダー	QSAR ツール名	QSARモデル
1. Lhasa Limited (英国)	a. Derek Nexus	ルール
	b. Sarah Nexus	統計
2. MultiCASE Inc (米国)	c. CASE Ultra statistical-based	統計
	d. CASE Ultra rule-based	ルール
3. Leadscope Inc (米国)	e. Leadscope statistical-based	統計
	f. Leadscope rule-based	ルール
4. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (イタリア)	g. CAESAR	統計
	h. SARPY	ルール
	i. KNN	統計
5. LMC - Bourgas University (ブルガリア)	j. TIMES_AMES	ルール
6. Istituto Superiore di Sanita (イタリア)	k. Toxtree	ルール
7. Prous Institute (スペイン)	l. Symmetry	統計
8. Swedish Toxicology Science Research Center (スウェーデン)	m. AZAMES	統計
9. FUJITSU KYUSHU SYSTEMS LIMITED (日本)	n. ADMEWORKS	統計
10. IdeaConsult Ltd. (ブルガリア)	o. AMBIT	統計
11. Molecular Networks GmbH and Altamira LLC (米国)	p. ChemTune•ToxGPS	統計
12. Simulations Plus, Inc (米国)	q. MUT_Risk	統計

表6 Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクト評価対象物質

Ames 試験結果	Phase I (2014-2015)	Phase II (2015-2016)	Phase III (2016-2017)	合計 (2014-2017)
陽性	556 (14.5%)	562 (14.7%)	629 (14.3%)	1757 (14.4%)
陰性	3,336 (85.5%)	3,267 (85.3%)	3,780 (85.7%)	10,383 (85.6%)
合計	3,902	3,829	4,409	12,140

する。毎年数多くの新規化学物質が生産され、生活環境中に放出されるが、これらの中から変異原性物質を同定し、ヒトへの暴露を最小限にするように管理することが公衆衛生上重要であると考えられる。安衛法では強いAmes試験陽性を示す化学物質については法に基づいてWeb上で一般公開し、事業者に注意を呼びかけている。これら強い変異原性物質はAmes/QSAR国際チャレンジプロジェクトのホームページでも見ることができる (<http://www.nihs.go.jp/dgm/amesqsar.html>)。Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクトの3回のトライアルの結果、全てのQSARツールの予測精度は著しく改良された²²⁾。多くは60%以上の感度、80%以上の特異度、70%以上のバランス精度を示した。このことは本プロジェクトが成功裡に終わったことを意味する(表7)。安衛法に基づ

表7 Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクト結果

	Phase I	Phase II	Phase III
Sensitivity (%)	56.7 (38.6-70.0)	58.0 (41.6-72.1)	57.1 (31.7-67.6)
Specificity (%)	77.7 (62.5-91.5)	84.2 (64.9-92.8)	79.9 (60.7-93.0)
Accuracy (%)	74.7 (63.6-83.9)	80.3 (65.8-87.7)	76.7 (68.0-87.3)

くAmes試験は現在でも年間1000物質以上実施されている。今後、蓄積するデータによりチャレンジプロジェクトが継続的に行われることを望む。また、企業が持つ非公開のAmes試験データも貴重なデータベースである。化学物質の毒性試験データは公衆衛生上、公共性が高く、公開が望まれる。実現すればQSARの予測率は格段に向上するだけでなく、化学物質の安全性の透明化が図られる。

7. 化学物質安全性ビッグデータベースの構築とAI、ディープラーニングを用いた医薬品・食品・生活化学物質のヒト安全性予測基盤技術の開発

国立衛研ではこれまで長年にわたって整備してきた大規模で信頼性の高いヒト健康に係る毒性試験データを統合・拡充したビッグデータベースの構築を目指している。2018年からはインハウス研究の一つとして、このデータベースの構築と、医薬品・食品・化学物質3分野にまたがるレギュラトリーサイエンスに基づく安全性評価の専門的知見並びに高精度の安全性研究の経験と、Artificial Intelligence (AI)、ディープラーニング等の人工知能を統合した安全性予測プラットフォームの開発と実用化のための研究を開始した。このプラットフォームは医薬品、食品、生活化学物質を対象としており、規制が異なる分野の知見を統合することで、毒性評価の迅速

化・効率化・高度化を実現し、医薬品等の副作用の未然防止、生活・食品化学物質の信頼性の高い安全性評価基準の設定、さらには我が国の産業競争力強化に貢献できることが期待される。

多くの毒性試験データの中でもAmes試験データが最も多いことから、本プロジェクトでもディープラーニングを用いたAmes試験予測モデルの開発を行っている。プロトタイプモデルでは化学構造のSMILES標記を畳み込ニューラルネットワーク(Convolutional Neural Network; CNN)を用いて特徴量の自動抽出を行っている。通常CNNは画像分類に用いられるが、SMILES等の文字情報をベースとしたテキスト分類にも応用可能である。まずSMILES標記の1文字を70次元のone-hotベクトルに変換する。その後、最大文字数による正規化を行い「70×最大文字数」の二次元配列として画像と同様に畳み込を行う。この手法により、文字の前後にどの文字が記されているかの情報を含めることができるため化学構造に関する特徴量が検出できる。SMILES-CNNモデルで16,651化学物質のAmes試験データを学習させ、新規の2,000物質の評価データを用いてその精度を検証したところ、感度55%、特異度80%、精度77%の結果を得ることができた。この予測率は他のQSARツールに匹敵する。現在、学習データセットの充実、説明変数の追加により予測精度の向上を目指している。また、SMILES-CNNだけでなく、3次元化学構造と隣接する元素や部分構造を多次元に解析するGraph-CNNモデルの導入も試みている²³⁾。

8. さらなる予測率向上のためには何が必要か？

これまで述べたようにAmes変異原性の予測精度はQSARで80%、SMILES-CNNで77%程度である。この精度をさらに改良し、100%に近づけるためには何が必要であろうか？問題は予測モデルにあるのではなく、Ames試験結果そのものにあると考える。Ames試験の試験機関間の再現性は一般に80-85%と報告されている^{24,25)}。Ames試験に限らず生物学的試験にはばらつきや、生物学的不安定は常に存在し、100%結果が再現できること少ない。むしろ、80-85%の再現性は他の毒性試験よりも高いと言える。予測精度が80%であることを考えると、この数字はすでに飽和状態にあり、このまま試験データの蓄積によりQSARモデルが改良されたとしてもさらなる予測性の向上は困難である。予測率の向上にはQSARモデルの改良だけでなく、毒性試験の改良や試験結果の再評価が重要である。Ames試験の問題点はその結果が陽性、陰性の2元性であるため、弱い陽性反応が、場合によっては陰性と判定されることがある。一般にAmes試験陽性は陰性対照の2倍以上を陽性の基準

としているため (2 倍法), 仮に最高誘発率が1.9倍で, 用量依存性, 再現性があってもルール上陰性と判断される²⁶⁾. また, 複数のデータが有り, 一つでも陽性を示した場合, 安全性を考慮して保守的に陽性と判断し, データベースに収録される. このような試験結果の評価は, 時として科学的妥当性を欠き, それらデータは学習データセットのノイズとなり, 正確な予測モデルの開発の障害となる. QSARであれ, AIであれ生物学的試験を学習データとする限り, そのデータの信頼性は予測率向上の最も重要な要素である. 信頼できるデータのみからなるベンチマークデータセットを学習データとし, モデルを開発することが重要である. QSARによる陽性の予測結果は, その根拠となるアラート構造とメカニズムを提示してくれる. そのメカニズムが正当である場合は実際の試験結果を疑い, 再評価する必要がある. 試験結果の判断はガイドラインに基づく定型的, 保守的な方法ではなく, メカニズムに基づく専門的な判断が重要である. 実際の試験結果とQSAR結果のクロストークが正しい評価に繋がる. そこから信頼性の高いベンチマークデータセットを構築し, そのデータセットを用いてQSARをリモデリングする. 新規の学習データセットを増やすことだけでなく, 試験結果とのクロストークとリモデリングを繰り返すことによりQSARやAIツールの予測性を限りなく向上するだけでなく, 実際の試験結果による判定を超えることができる (図3).

現実的にはインシリコでの予測が実試験を超えるにはまだ時間を要する. 現在, 筆者は実際に化学物質の変異原性を評価する場合, Ames試験とQSARの両方を

実施し, 両者の結果から最終的に結論を導くIntegrated Approachを推奨している (図3). 評価書や科学論文に報告される試験データの質は様々であり, その結果を単純に信用してはいけない. QSARを予測ツールとしてではなく, 実際の試験結果を最終的に評価するためのサポートツールとして利用するのである. これにより正しい結論を導くことができると考える. 現在, この手法を食品香料, 器具容器包装から溶出する化学物質の変異原評価取り入れ実践している. また, その最終評価の堅牢性を確認するために, 再試験を行い検証することもある.

9. おわりに

最初に現在地球上には一億五千万種類の化学物質が存在すると述べた. これら化学物質の毒性データをデータベース化すれば, まさにビッグデータベースである. それでは, 化学物質の種類は理論的にいくつ可能であろうか?これをケミカルスペースという. 分子量, 構成する元素数に依存するがその数は一般的に10の33乗から60乗と試算されている²⁷⁾. これは天文学的数字を超える. 当然, これら化学物質のすべての安全性を生物学的試験で評価することは全く不可能である. 従って, インシリコ手法が将来必ず主体となることは自明である. 10の40乗から60乗がケミカルスペースであるが, 囲碁スペースというものがある. それは, 10の360乗と計算されている. 現在, AIによるアルファ碁は人間の囲碁名人としい勝負をしている. これに比べると, 10の40乗から60乗のケミカルスペースの情報は圧倒的に少なく, その毒性の予

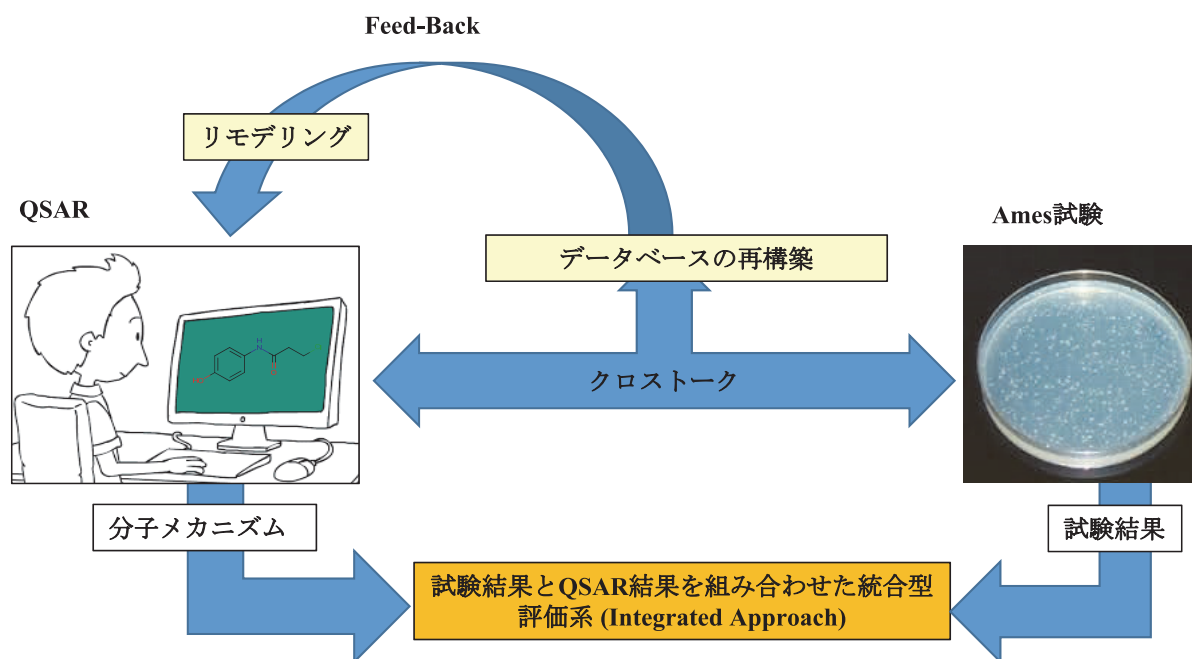


図3 Integrated Approachによる変異原性の評価

測など近い将来AIは簡単にやってくれるであろうと楽観視している。車が自動運転になる日が近づいている現在、動かない化学物質の性質をAIが予想できないわけがない。重要なことはAIに正しいドライビング技術を教えるのと同様に、正しい生物学的情報を与え、教育することである。これは容易ではないが、時間が解決してくれると思う。毒性学は21世紀中に生物学から化学へ間違いなく転換する（ことを望む）。遺伝毒性の分野はおそらくその先陣を切るであろう。

10. 謝辞

本総説はこれまで約10年間に渡るQSAR研究のうち、主にAmes試験QSARに関する研究成果をまとめたものである。研究には多くの公的資金の援助を受けた。ここに記載する、厚生労働科学補助金（H21-化学-一般-002, H24-化学-指定-010, H27-化学-指定-005, H28-食品-一般-001, H28-化学-一般-002, H30-食品-一般-003, H30-化学-指定-005）、AMED補助金（15mk0101052h0101, 18mk0101103j0401, 18am0101123j0102）、食品安全委員会補助金（平成30年度食品健康影響評価技術研究（課題番号：1803））。

Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクトでは参加した12のQSARベンダー（表5）、とAmes試験データを提供して頂いた厚生労働省厚生労働省・労働基準局安全衛生部・化学物質対策課化学物質評価室に感謝する。また、実際にQSARを使っただけの多くの化学物質のAmes変異原性の計算や、Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクト全般にわたってデータを管理してくれた派遣職員の北澤愛莉さんに感謝する。

11. 参考文献

- 1) 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，FFI ジャーナル 2018;23:8-16.
- 2) Benigni R, Bossa C: Mechanisms of chemical carcinogenicity and mutagenicity: a review with implications for predictive toxicology. *Chemical reviews* 2011, 111 (4), 2507-36.
- 3) ICH-M7 (R1) (2017) ICH Harmonized Guideline. Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. Current Step 4 version dated 31 March 2017. <https://www.ich.org/home.html>.
- 4) Miller A, Miller E C: Ultimate chemical carcinogen as reactive mutagenic electrophiles. In *Origin of Human Cancer*, Hiatt, H. H.; Watson, J. D.; Winsten, J. A., Eds. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, NY, 1977; pp 605-627.
- 5) Mortelmans K, Zeiger E: The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutation research* 2000, 455 (1-2), 29-60.
- 6) Ames BN, McCann J, Yamasaki E: Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation research* 1975, 31 (6), 347-64.
- 7) McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN: Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1975, 72 (12), 5135-9.
- 8) Ashby J: The value and limitations of short-term genotoxicity assays and the inadequacy of current cancer bioassay chemical selection criteria. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1988, 534, 133-8; (b) Ashby, J., Determination of the genotoxic status of a chemical. *Mutation research* 1991, 248 (2), 221-31.
- 9) Tennant RW, Ashby J: Classification according to chemical structure, mutagenicity to Salmonella and level of carcinogenicity of a further 39 chemicals tested for carcinogenicity by the U.S. National Toxicology Program. *Mutation research* 1991, 257 (3), 209-27.
- 10) Williams RV, Amberg A, Brigo A, Coquin L, Giddings A, Glowienke S, Greene N, Jolly R, Kemper R, O'Leary-Steele C, Parenty A, Spirkl HP, Stalford SA, Weiner SK, Wichard J: It's difficult, but important, to make negative predictions. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2016, 76, 79-86.
- 11) Hanser T, Barber C, Rosser E, Vessey J, Webb SJ, Werner S: Self organising hypothesis networks: a new approach for representing and structuring SAR knowledge. *Journal of cheminformatics* 2014, 6, 21.
- 12) Klopman G, Rosenkranz HS: Structural requirements for the mutagenicity of environmental nitroarenes. *Mutation research* 1984, 126 (3), 227-38.
- 13) Klopman G, Tonucci DA, Holloway M, Rosenkranz HS: Relationship between polarographic reduction potential and mutagenicity of nitroarenes. *Mutation research* 1984, 126 (2), 139-44.
- 14) Mekenyan O, Dimitrov S, Serafimova R, Thompson E, Kotov S, Dimitrova N, Walker JD: Identification of the structural requirements for mutagenicity by incorporating molecular flexibility and metabolic activation of chemicals I: TA100 model. *Chemical*

- research in toxicology* 2004, 17 (6), 753-66.
- 15) Serafimova R, Todorov M, Pavlov T, Kotov S, Jacob E, Aptula A, Mekenyan O: Identification of the structural requirements for mutagenicity, by incorporating molecular flexibility and metabolic activation of chemicals. II. General Ames mutagenicity model. *Chemical research in toxicology* 2007, 20 (4), 662-76.
 - 16) Benigni R, Bossa C: Structure alerts for carcinogenicity, and the Salmonella assay system: a novel insight through the chemical relational databases technology. *Mutation research* 2008, 659 (3), 248-61.
 - 17) Serafimova R, Gantik M, Worth A: Review of QSAR Models and Software Tools for Predicting Genotoxicity and Carcinogenicity. In *JRC Scientific and Technical Reports*, 2010; Vol. EUR 24427 EN.
 - 18) Fukuchi J, Kitazawa A, Hirabayashi K, Honma M: A practice of expert review by read-across using QSAR Toolbox. *Mutagenesis* 2019, 34 (1), 49-54.
 - 19) Mishima M, Hashizume T, Haranosono Y, Nagato Y, Takeshita K, Fukuchi J, Homma M: Meeting report, ICH M7 relevant workshop: use of (Q) SAR systems and expert judgment. *Genes and Environment* 2018, 40:19
 - 20) Hillebrecht A, Muster W, Brigo A, Kansy M, Weiser T, Singer T: Comparative evaluation of in silico systems for ames test mutagenicity prediction: scope and limitations. *Chemical research in toxicology* 2011, 24 (6), 843-54.
 - 21) Hansen K, Mika S, Schroeter T, Sutter A, ter Laak A, Steger-Hartmann T, Heinrich N, Müller KR: Benchmark Data Set for in Silico Prediction of Ames Mutagenicity. *Journal of chemical information and modeling* 2009, 49 (9), 2077-2081.
 - 22) Honma M, Kitazawa A, Cayley A, Williams RV, Barber C, Hanser T, Saiakhov R, Chakravarti S, Myatt GJ, Cross KP, Benfenati E, Raitano G, Mekenyan O, Petkov P, Bossa C, Benigni R, Battistelli CL, Giuliani A, Tcheremenskaia O, DeMeo C, Norinder U, Koga H, Jose C, Jeliaskova N, Kochev N, Paskaleva V, Yang C, Daga PR, Clark RD, Rathman J: Improvement of quantitative structure-activity relationship (QSAR) tools for predicting Ames mutagenicity: outcomes of the Ames/QSAR International Challenge Project. *Mutagenesis* 2019, 34 (1), 3-16.
 - 23) 本間正充：化学物質毒性ビッグデータベースとインシリコによる毒性予測 IT・ビッグデータと薬学—創薬・医薬品適正使用への提言— 学術会議叢書 25 公益財団法人 日本学術協力財団 2019.
 - 24) Kamber M, Fluckiger-Isler S, Engelhardt G, Jaech R, Zeiger E: Comparison of the Ames II and traditional Ames test responses with respect to mutagenicity, strain specificities, need for metabolism and correlation with rodent carcinogenicity. *Mutagenesis* 2009, 24 (4), 359-66.
 - 25) Piegorsch WW, Zeiger E: Measuring intra-assay agreement for the Ames Salmonella assay. In *Lecture Notes in Medical Informatics, Vol. 43*, Hothorn, L., Ed. Springer: Heidelberg, Germany, 1991; pp 35-41.
 - 26) Red Book II, Toxicological Principles for the Safety Assessment of Direct Food Additives and Color Additives Used in Food Redbook II Draft Guidance. U.S. Food & Drug: 1993.
 - 27) Polishchuk PG, Madzhidov TI, Varnek A: Estimation of the size of drug-like chemical space based on GDB-17 data. *Journal of computer-aided molecular design* 2013, 27 (8), 675-9.

Genapol X-080を含む溶血性試験用中程度陽性対照材料の開発及び性能評価

野村祐介[¶], 新藤智子^{¶*1}, 本橋寛子^{*1}, 山影康次^{*1}, 渡辺美香^{*1}, 福井千恵, 森下裕貴, 靄島由二[#]

Development and performance evaluation of a moderate positive reference material containing Genapol X-080 for hemolysis testing

Yusuke Nomura[¶], Tomoko Shindo^{¶*1}, Hiroko Motohashi^{*1}, Koji Yamakage^{*1}, Mika Watanabe^{*1}, Chie Fukui, Yuki Morishita, Yuji Haishima[#]

In the previously study, we developed plasticized polyvinyl chloride (PVC) pellets named “Y-2” or “Y-4” that show weak or strong hemolytic activity depending on the content of Genapol X-080, which is used in biological safety evaluations of medical devices. However, the hemolytic activity of Y-2 was weak and inferior in reproducibility tests. This study deals with the development and performance evaluation of a moderate positive reference material (Y-3) for hemolysis testing. Y-3 was prepared as PVC pellets consisting of 33.4% di(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP), 4.86% epoxidized soybean oil (ESBO), 3.04×10^{-2} % calcium and zinc stearates, and 0.91% Genapol X-080 as the hemolytic substance. Y-3 showed a hemolysis ratio around 40–60% with human and rabbit blood samples in American Society for Testing and Materials (ASTM) direct contact assays under the test sample/extraction vehicle ratio specified by ISO 10993-12 (0.2 g/mL). Y-3 also exhibited hemolytic activity in extract-based assays, but the hemolysis ratio varied greatly depending on the test conditions; this likely occurred because the solubility of Genapol X-080 decreases markedly at temperatures higher than the cloud point (74–76°C). As a result of optimizing the test sample/extraction vehicle ratio for each extraction condition used in the extract-based assays, a hemolysis ratio around 20–80% was yielded with human and rabbit blood when Y-3 extracts with phosphate-buffered saline were prepared under the following conditions: 0.08 g/mL at 37 or 50°C for 72 h, 0.24 g/mL at 70°C for 24 h, and 0.8 g/mL at 121°C for 1 h. Y-3 may be useful as a positive reference material for hemolysis testing and may show advantages over PVC sheets spiked with 0.61% (Y-2: weak positive reference material) or 5.8% (Y-4: strong positive reference material) of Genapol X-080 that induce weak or complete hemolysis, respectively, as previously reported. Hatano Research Institute is planning to start distributing Y-3 as a first positive reference material for hemolysis test on a worldwide scale beginning in the spring of 2019.

Keyword: hemolysis test, positive reference material, biological safety evaluation, guidance

[#]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: +81-44-270-6540; FAX: +81-44-270-6611; E-mail: haishima@nihs.go.jp

^{*1} Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center, 729-5 Ochiai, Hadano, Kanagawa 257-8523, Japan

[¶]These authors contributed equally to this work.

1. Introduction

Biological safety evaluations of raw materials or medical devices must be conducted by using risk analysis techniques specified in ISO 14971¹⁾, as described in detail previously²⁾. The intended use or purpose and the safety properties of a medical device must be clarified, and additionally, known or foreseeable hazards must be identified and the risk of each hazard must be anticipated. Items to be evaluated for the biological safety of each medical device are selected according to the requirements specified in ISO 10993-1^{3,4)}. As a general rule, hemocompatibility testing is required for evaluations of the safety of a medical device or its material that comes into contact with blood⁵⁻⁸⁾. There are both mechanical and biochemical factors that can affect hemolysis. For devices that have little mechanical impact on blood cells, established static or semi-static *in vitro* testing can be used. This type of testing may be also useful for devices with mechanical impacts on blood to evaluate the impacts of the materials on hemolysis. Biological testing methods have to be validated to confirm that test results meet the requirements for evaluating the safety of items in clinical use^{3,4)}. Negative and positive reference materials or positive control substances are widely used in biological safety evaluation tests such as cytotoxicity, sensitization, genotoxicity, and implantation tests to detect toxicity in test samples and to certify the validity of the test system.

Hemolysis is a phenomenon involving the rupturing of erythrocytes and the release of their cytoplasm into the surrounding fluid as a result of cell membrane damage originating from physical, chemical, or biological factors. However, no reference materials have been used for hemolysis testing. For a positive reference material to evaluate hemolysis based on chemical factors, we developed plasticized polyvinyl chloride (PVC) pellets named “Y-2” or “Y-4” that show weak or strong hemolytic activity depending on the content of Genapol X-080, which is non-ionic detergent selected as a candidate of hemolytic substance in survey of 23 kinds of chemical compounds²⁾. Y-4, which contains large amounts of Genapol X-080, induced complete hemolysis regardless of the test conditions. However, the hemolytic activity of Y-2 was weak and inferior in reproducibility tests, and the hemolysis ratio sometimes was found to be less than 5%, which is the

positive threshold, depending on the test conditions. These results revealed that the Genapol X-080 content must be optimized for preparing a truly useful positive reference material for hemolysis testing. Further, previous hemolysis testing was performed using rabbit blood.

In the present study, we improved the chemical composition of PVC pellets spiked with Genapol X-080 to prepare a moderate positive reference material (Y-3) for hemolysis testing, and the performance of Y-3 as a reference material was estimated by ASTM direct contact and/or extract-based assays with human and rabbit blood. In addition, the sample/extraction vehicle ratio specified by ISO 10993-12 was optimized for the extract-based assays.

2. Materials and methods

2.1 Materials, chemicals, and utensils

Dulbecco's phosphate-buffered saline (PBS) without Ca^{++} and Mg^{++} were purchased from Nihon Pharmaceutical Co., Ltd. (Tokyo, Japan). Potassium cyanide, potassium ferricyanide, and potassium dihydrogen phosphate were purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation (Tokyo, Japan). Triton X-100 and human hemoglobin were purchased from Nakarai Tesque, Inc. (Kyoto, Japan), and Sigma-Aldrich Co. (Tokyo, Japan), respectively. All utensils made of glass, metal, or Teflon[®] used to prepare the samples for hemolysis testing were heated at 250°C for more than 16 h prior to use.

Cyanmethemoglobin reagent was prepared by dissolving 0.05 g of potassium cyanide, 0.2 g of potassium ferricyanide, and 0.14 g of potassium dihydrogen phosphate in 1,000 mL of the water for used injections, and then, 0.5 mL of Triton X-100 was added. The stock solution of the hemoglobin standard was prepared by dissolving 20 mg of human hemoglobin in 20 mL of cyanmethemoglobin reagent. After 30 min, the absorbance (Abs.) at a wavelength of 540 nm was measured, and the hemoglobin concentration was standardized according to the following formula⁹⁾.

$$\text{Hemoglobin concentration (mg/mL)} = \text{Abs. of stock solution} \times 0.1481 \times \text{dilution ratio}$$

2.2 Animal and human blood

For the preliminary simple hemolysis tests using Y-3 sheets, the rabbit defibrinated blood (1 mL), which

was purchased from Kohjin Bio Co., Ltd. (Saitama, Japan), was placed into a screw-capped test tube and centrifuged at $700 \times g$ for 5 min at 4°C . The supernatant was removed, and then, PBS (10 mL) was added to the sedimented red blood cells (RBCs) and the material was gently mixed. After centrifugation again at $700 \times g$ for 5 min at 4°C , the supernatant was removed, and this step was repeated 2 times to wash the RBCs. The RBC sediment was finally suspended in PBS of equal volume to the rabbit defibrinated blood sampled and stored at 4°C until use.

For hemolysis testing as described by the American Society of Testing and Materials (ASTM)⁶⁾, fresh-drawn rabbit blood was anticoagulated by adding sodium citrate at a final concentration of 0.38% and stored at 4°C until use. Japanese White rabbits were used in this study, and the drawn blood was directly used for hemolysis testing without washing the blood cells. The procedure was performed in accordance with the ethical guidelines on animal experiments of the Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center (approval numbers 1150220A and 1150221A).

Human whole blood (9 mL) donated by a laboratory volunteer in Hatano Research Institute was treated in the same manner as the rabbit blood for the official methods provided by ASTM. Experiments using human blood were approved by the Ethics Committees of Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center (approval number H2014-04A), and the procedure was performed in accordance with the ethical standards of the Committees on Human Experimentation of Hatano Research Institute. Written informed consent was obtained from enrolled subjects.

2.3 Preparation of Y-3 sheets and pellets

The PVC powder (100 g) was added gradually to a mixture of di(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) (55 g), ESBO (8 g), calcium and zinc stearates (0.05 g each), and Genapol X-080 (1.5 g; final concentration = 0.91%) while stirring with a spatula. The mixed powder was gently heated from room temperature to 100°C in an oven and then stirred well. The powder was stirred a second time after heating at 100°C for 5 min to completely plasticize the PVC. The plasticized powder was heat-pressed at 180°C to prepare the PVC sheets (thickness = 0.4 mm). Each sheet was cut into small pieces (1 cm \times 3 cm).

For preparing Y-3 pellets, a total of 25 kg of the mixture with the same composition was gently compounded at 140°C with a kneading machine, and the pellets were prepared by extrusion molding as columnar or cube shapes having a height of 2–5 mm. Specific gravity and hardness, which were measured according to Japanese standards JIS K 7112 and JIS K 6253-3, were 1.22 ± 0.03 and 74.0 ± 3.0 , respectively. The tensile strength, elongation percentage, and 100% modulus measured by tensile testing according to JIS K 6723 were >19.0 MPa, $>360\%$, and 8.2 ± 2.0 MPa, respectively.

2.4 Hemolysis testing

These tests were performed by using the following two types of methodologies: a simple method²⁾ used to preliminarily evaluate the hemolytic activity of Y-3, and official methods provided by ASTM⁶⁾.

Simple hemolysis test was performed according to the method previously reported²⁾. Briefly, Y-3 sheets were cut into small pieces (1 cm \times 3 cm) and these pieces were placed into a screw-capped glass bottle. In simple hemolysis testing ($n = 1$), 1 mL of PBS and 20 μL of washed and suspended RBCs prepared according to the procedure described above were added to the bottle containing the test pieces for the direct contact hemolysis testing. In the extraction method, 1 mL of PBS was added to the bottle and test solutions were prepared under the following four conditions for extraction: 121°C for 1 h, 70°C for 24 h, 50°C for 72 h, and 37°C for 72 h. Subsequently, the washed RBC suspension (10 μL) was added to 0.5 mL of each test solution placed into another glass tube. After incubation at 37°C for 1, 2, and 4 h, the hemolytic ratio of each sample was measured according to the same method described below.

According to a property of a medical device, official hemolysis tests provided by ASTM⁶⁾: direct contact and/or extract-based assays, should be conducted to determine a hemolytic property of the device. Both tests were performed for Y-3 pellets. Calculated amounts of Y-3 pellets were placed into a screw-capped glass bottle. For direct contact hemolysis testing, PBS (7 mL) and 1 mL of rabbit or human blood anti-coagulated with sodium citrate were used to adjust the hemoglobin concentration to 10.0 ± 1.0 mg/mL, and these solutions were added to the bottle

containing sample pieces so that the sample/extraction vehicle ratio was 0.2 g/mL as specified by ISO 10993-12²⁾. For the extract method, PBS was added to the bottle so that the sample/extraction vehicle ratio was in the range of 0.02 to 1.0 g/mL. Test solutions were prepared under the following four conditions for 37°C for 72 h. Citrated rabbit or human blood (1 mL) was added to 7 mL of the test solution placed into another glass bottle. Each sample was incubated at 37°C for 3 h under static conditions followed by centrifugation at 750 × g for 15 min. The supernatant (1 mL) was mixed with cyanmethemoglobin reagent (1 mL), and the absorbance was measured at 540 nm after incubation at room temperature for 15 min. The hemoglobin concentration in each sample was calculated according to a standard curve.

PBS and distilled water were used as a negative and positive control, respectively, and the hemolysis ratio was calculated in accordance with the methods provided in the ASTM guideline. These tests were repeated in triplicate.

The hemolytic ratio was calculated in accordance with the following formula.

$$\text{Blank corrected \% hemolysis} = (\text{AS} - \text{AB}) / (\text{AT} - \text{AB}) \times 100$$

where

AS: Absorbance of the sample

AB: Absorbance of the blank (mean)

AT: Absorbance of the total blood hemoglobin concentration (mean)

3. Results

3.1 Hemolytic behavior of Y-3 sheets

To evaluate the validity of the Genapol X-080 content, Y-3 sheets were preliminarily prepared and the hemolytic activity was measured with simple hemolysis testing. As shown in Fig 1, the hemolysis ratio of Y-3 increased in proportion to the increase in the incubation time in the direct contact assays, and the ratios at 1, 2, and 4 h were 21.1, 69.7, and 93.7%, respectively. In the extract-based assays, Y-3 extracts prepared at 121°C for 1 h and 70°C for 24 h showed no hemolytic activity, and the extracts prepared at 37°C for 72 h and 50°C for 72 h exhibited complete hemolysis, regardless of the incubation time (Fig 1).

3.2 Hemolytic behavior of Y-3 pellets

Hemolytic activity of Y-3 pellets was estimated with direct contact assays by using human and rabbit blood with a sample/extraction vehicle ratio of 0.2 g/mL. As shown in Table 1 and Fig 2, the hemolysis ratio of Y-3

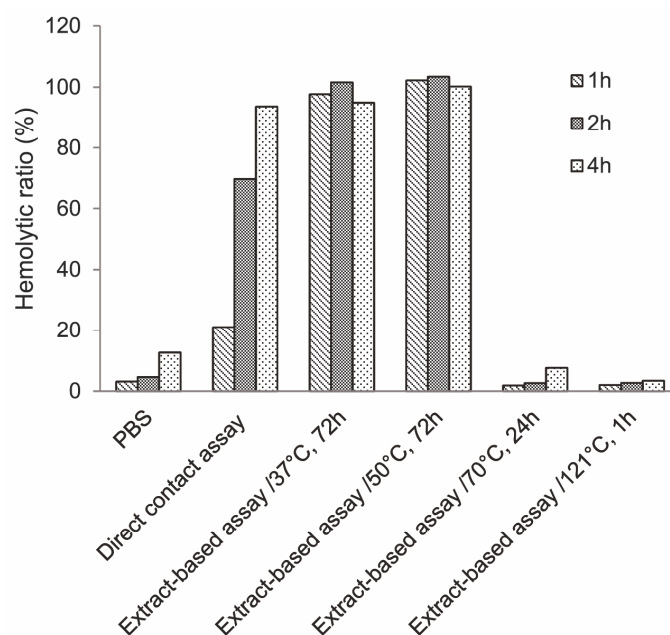


Fig 1. Hemolytic behavior of Y-3 sheets spiked with Genapol X-080

Hemolytic activity was estimated by direct contact and extract-based (37°C for 72 h, 50°C for 72 h, 70°C for 24 h, and 121°C for 1 h) assays using the simple method. PBS alone was used as the negative control.

was $42.9 \pm 2.1\%$ for human blood and $56.1 \pm 9.3\%$ for rabbit blood.

Hemolytic activity of Y-3 pellets was estimated with extract-based assays by using test samples prepared by combinations of various sample/extraction vehicle ratios and four extraction conditions. As shown in Table 1 and Fig 3a-d, the hemolysis ratio increased in proportion

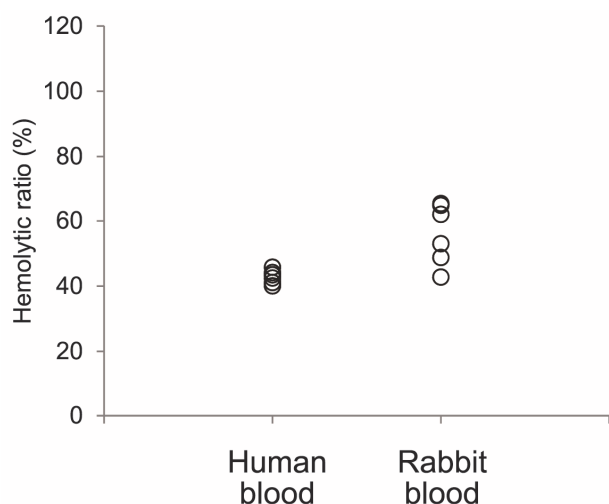


Fig 2. Hemolytic behavior of Y-3 pellets determined by ASTM direct contact assays using human and rabbit blood

Hemolytic activity was estimated with a sample/extraction vehicle ratio of 0.2 g/mL.

to the increase in the sample/extraction vehicle ratio, regardless of the extraction conditions. In the case of the extraction at 37°C or 50°C for 72 h, Y-3 showed no hemolytic activity toward human blood when the test sample was prepared with a sample/extraction vehicle ratio of 0.02 g/mL. Weak and moderate hemolytic activity amounting to $7.0 \pm 1.6\%$ and $20.0 \pm 3.3\%$ was detected with the sample/extraction vehicle ratios of 0.06 and 0.08 g/mL, respectively. Strong or complete hemolysis was observed with a sample/extraction vehicle ratio of more than 0.1 g/mL. In the case of the extraction at 70°C for 24 h or 121°C for 1 h, moderate hemolysis amounting to $34.7 \pm 3.6\%$ and $86.1 \pm 8.1\%$ was detected with the sample/extraction vehicle ratios of 0.24 and 0.8 g/mL, respectively.

As shown in Table 1 and Fig 4a-d, the appropriate sample/extraction vehicle ratio to yield moderate hemolysis with rabbit blood was 0.08 g/mL at 37°C or 50°C for 72 h, 0.24 at 70°C for 24 h, and 0.8 g/mL at 121°C for 1 h.

4. Discussion

In this investigation, we attempted to develop a positive reference material exhibiting appropriate hemolytic activity for use in the hemolysis testing

Table 1. Summary for hemolytic behavior of Y-3 pellet

Sample/extraction vehicle ratio (g/mL)	Hemolytic ratio (%)								Direct contact assay	
	Extract-based assay									
	Human				Rabbit					
	Extraction condition				Extraction condition					
37°C	50°C	70°C	121°C	37°C	50°C	70°C	121°C	Human	Rabbit	
72 h	72 h	24 h	1 h	72 h	72 h	24 h	1 h			
0.02	$0.13 \pm 0.1^1)$	0.37 ± 0.3								
0.06	7.03 ± 1.6	7.07 ± 2.4								
0.08	51.7 ± 4.0	20.0 ± 3.3			69.6 ± 2.6	41.7 ± 6.6				
0.10	91.7 ± 7.4	86.6 ± 7.9								
0.15	100 ± 0.8	95.9 ± 9.5								
0.20	97.4 ± 0.6	98.1 ± 0.9	4.17 ± 2.6	0.00 ± 0.0	100 ± 0.8	99.9 ± 1.3	4.60 ± 2.3	0.00 ± 0.0	42.9 ± 2.1	56.1 ± 9.3
0.24			34.7 ± 3.6							
0.28			69.4 ± 8.7							
0.30			95.8 ± 2.3							
0.40			98.7 ± 2.5							
0.50			101 ± 1.2							
0.75			99.8 ± 0.9	20.0 ± 2.8						
0.80				86.1 ± 8.1				78.6 ± 18		
1.00				87.2 ± 2.6						

¹⁾Data are reported as mean \pm SD

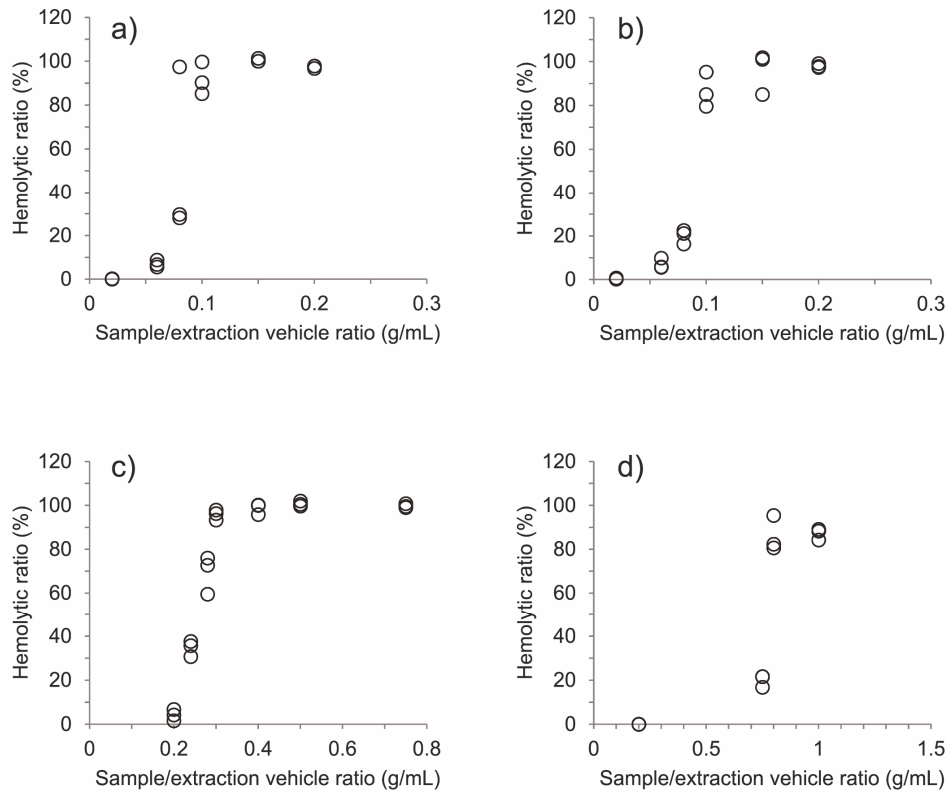


Fig 3. Hemolytic activity of Y-3 pellets determined by ASTM extract-based assays using human blood

Hemolytic activity was estimated by using various sample/extraction vehicle ratios under 4 and the following conditions for extraction: a) 37°C for 72 h, b) 50°C for 72 h, c) 70°C for 24 h, and d) 121°C for 1 h.

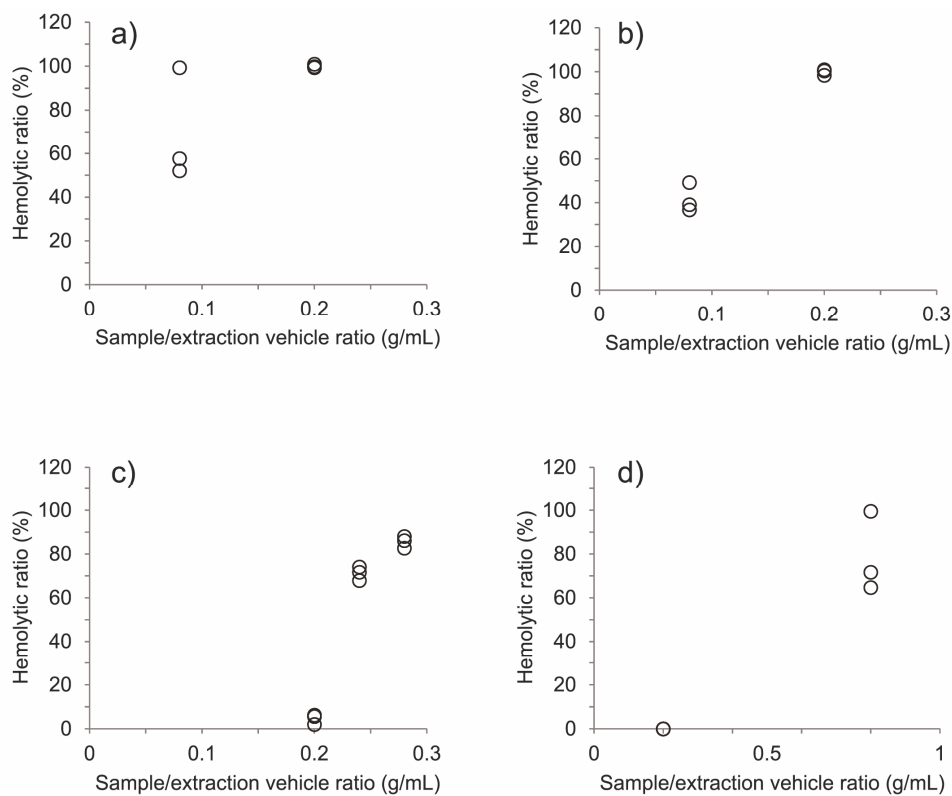


Fig 4. Hemolytic activity of Y-3 pellets determined by ASTM extract-based assays using rabbit blood

Hemolytic activity was estimated by using various sample/extraction vehicle ratios under 4 and the following conditions for extraction: a) 37°C for 72 h, b) 50°C for 72 h, c) 70°C for 24 h, and d) 121°C for 1 h.

that is performed during safety evaluations of the hemocompatibility of medical devices.

In the preliminary simple hemolysis tests, Y-3 sheets exhibited ideal hemolytic activity as a moderate positive reference material in the direct contact assays, and this activity was found to be different from that of the previously developed Y-2 and Y-4 products, which are weak and strong positive reference materials, respectively²⁾. The optimized property was also confirmed in Y-3 pellets made for industrial use. The hemolysis performance shown by the positive reference material was greatly improved by slightly increasing the Genapol X-080 content from 0.61% (Y-2) to 0.91% (Y-3). Genapol X-080 is a polyethyleneglycol (PEG) monoalkyl ether that is used as a general-purpose non-ionic detergent. Genapol X-080 induces hemolysis of RBCs by destroying the cell membrane through the detergent effect at concentrations higher than the critical micelle concentration (CMC) that is approximately 25 µg/mL. The effect changes dramatically with the CMC as the boundary. In the previous direct contact method tests, the amount of Genapol X-080 eluted into the test solution of suspended RBCs and Y-2 sheets increased over time and reached 25.6 µg/mL after a 4 h incubation period²⁾. This concentration was almost equal to the CMC, but the hemolytic activity was weak because the detergent ability was weakened by the presence of blood proteins. The Genapol X-080 concentration eluted into the test solution with Y-3 was not measured in this study, but it can be easily speculated that Y-3 exhibited ideal performance behavior because the detergent effect was appropriately enhanced by improving the Genapol X-080 content. Thus, it was revealed that an appropriate concentration for Genapol X-080 spiking to PVC for preparing a moderate positive reference material for hemolysis testing might be 0.91%.

However, Y-3 sheets exhibited different hemolytic activities depending on the extraction conditions used for the extract-based assays with the simple method in which moderate hemolysis was not observed regardless of any of the conditions used for extraction. These differences may have originated from the physicochemical properties of Genapol X-080; notably, the solubility of the compound decreases markedly at temperatures higher than the cloud point (74–76°C)²⁾. Therefore, we attempted to optimize the sample/

vehicle ratio of Y-3 pellets and extraction solvent (PBS) for ASTM extract-based assays. According to the results, appropriate hemolytic activity was observed after adjusting the ratio for each extraction condition, and the optimized ratios to yield moderate activity were 0.08 g/mL for extractions at 37 or 50°C for 72 h, 0.24 g/mL for extractions at 70°C for 24 h, and 0.8 g/mL for extractions at 121°C for 1 h.

Y-2 and Y-3 was provided to ISO/TC 194/WG 9 as one of several positive reference materials for international Round Robin (RR) testing to verify the performance of hemolysis testing and harmonize the methodology. In the RR tests, ASTM direct contact and extract-based assays, National Institute of Health Sciences (NIH) direct contact assays, and extract-based assays for hemolysis testing used by the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW) were selected as the official methods. The moderate hemolytic activity of Y-3 was verified in each method (data not shown). However, the MHLW method that uses defibrinated blood could not appropriately detect the activity of latex globes that served as a strong positive reference material for use in the RR tests, and these were different results from those derived with the ASTM and NIH methods using citrated blood; hence, the official Japanese method will be changed from the original procedure to the ASTM method. This was the reason why the ASTM method was used to optimize the sample/vehicle ratio in this study. The ratio for the NIH method was not confirmed in this study, but the optimized ratio for the ASTM method also may be applicable to the NIH method, as far as the results of the RR testing are concerned. The optimized sample/vehicle ratio to yield an appropriate hemolysis ratio in ASTM extract-based assays may be also informative for investigators working in medical device manufacturing facilities and pre-clinical contract research organizations with the goal of ensuring the safety and effectiveness of testing of medical devices and associated materials.

Our data clearly indicate that Y-3 may be useful as a moderate positive reference material for certifying the validity of hemolysis testing. The Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center (Kanagawa, Japan) will soon start to distribute Y-3 pellets that were manufactured by the Showa Kasei Kogyo Co., Ltd. (Tokyo, Japan), on a worldwide scale. The

sample/vehicle ratio to prepare the test solution for ASTM extract-based assays also will be provided to the users of Y-3.

5. Acknowledgments

This study was supported a Health and Labor Sciences Research Grant (H25-CHIKYUKIBO-SHITEI-008) from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, and by a grant for Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices (16mk0102043j0001) from the Japan Agency for Medical Research and Development.

6. References

- 1) ISO 14971:2012. Medical devices – Application of risk management to medical devices.
- 2) Haishima Y, Hasegawa C, Nomura Y, Kawakami T, Yuba T, Shindo T, Sakaguchi K, Tanigawa T, Inukai K, Takenouchi M, Isama K, Matsuoka A, Niimi S: *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2014;102:1809–16.
- 3) ISO 10993-1:2018. Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.
- 4) Japanese domestic committee of ISO/TC 194: “Basic principles for biological safety evaluation of medical devices.” In: Matsuoka M, Editor-in-chief. Basic principles of biological safety evaluation required for application for approval to market medical devices (bilingual in Japanese and English). Yakuji Nippo, Ltd., Tokyo, pp.11–21 (2013)
- 5) ISO 10993-4:2017. Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interaction with blood.
- 6) ASTM Standard F756-08:2008. Practice for assessment of hemolytic properties of materials. ASTM International, West Conshohocken, PA.
- 7) National Institute of Health: 1977. Evaluation of hemodialyzers and dialysis membranes. <Hemolysis-Rabbit Blood> DHEW Publication 77-1294. Bethesda, MD.
- 8) Japanese domestic committee of ISO/TC 194: “Haemocompatibility test.” In: Matsuoka M, Editor-in-chief. Basic principles of biological safety evaluation required for application for approval to market medical devices (bilingual in Japanese and English). Yakuji Nippo, Ltd., Tokyo, 2013. pp.189–203 (2013)
- 9) Itano HA, Fogarty WM, Jr., Alford WC: *Am J Clin Pathol*. 1971;55:135–40.

プラスチック製医療機器と医薬品の相互作用に関する研究
—医療機器に生じる環境応力割れに対する医薬品特性の影響—

迫田秀行, 相澤雅美, 上田麻子, 戸井田瞳, 植松美幸, 中岡竜介, 宮島敦子, 靄島由二[#]

**Study on the interaction between polymeric medical devices and pharmaceuticals
—Effects of characteristics of pharmaceuticals on environmental stress cracking on
polymeric medical devices induced by their interaction—**

Hideyuki Sakoda, Masami Aizawa, Asako Ueda, Hitomi Toida, Miyuki Uematsu, Ryusuke Nakaoka,
Atsuko Miyajima, Yuji Haishima[#]

It has been reported that some polymeric medical devices used for pharmaceutical administration are broken under the influence of the pharmaceuticals. These medical devices are composed of various polymeric materials, and the pharmaceuticals contain additives such as fat emulsions and surfactants in addition to the active ingredients with different pH ranges from 2 to 12. Because there are various combinations of polymeric materials and pharmaceutical ingredients in clinical usage, in this study, possible combinations causing failures were identified by comprehensive analysis and verification tests using products, and mechanism of the failure was investigated.

From results of simple immersion tests and reports of clinical failures, it was considered that the failures were not caused by the lack of chemical resistance of the polymeric materials but by environmental stress cracking (ESC), induced by the stress generated in the material and developed by interaction with a specific chemical. Therefore, we developed a simple evaluation method of ESC and identified combinations that might cause ESC. Polycarbonate was found to be damaged by alkaline solution and oils, fats and surfactants. On polyethylene terephthalate, damages by alkaline solution, disinfecting alcohols, and oils and fats, and surfactants was observed. Polymethyl methacrylate was also damaged by disinfecting alcohols. The interaction observed on polycarbonate was reproduced by the verification tests using products. As results of stress state verification using carbon tetrachloride, a well-known chemical to cause ESC, fractographic analysis, and other studies, it was confirmed that these failures induced by the interaction between the hard polymers and pharmaceutical ingredients were caused by ESC. Expression of cytotoxicity due to the induction of the interaction was not detected in any combinations.

There are two probable causes to generate the stress in medical devices: residual stress generated during the manufacturing process and stress associated with the circuit connection procedure. It might be possible to avoid the occurrence of the ESC, in the former case by removing the residual stress by additional processes such as annealing, and in the latter case by introducing a pharmaceutical after connecting the circuit and not performing desorption operation while the pharmaceutical remains in the circuit.

Keyword: adverse event, interaction, environmental stress cracking, comprehensive analysis, leaking

[#]To whom correspondence should be addressed:

Yuji Haishima; Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki, 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6540; Fax: +81-44-270-6540; E-mail: haishima@nihs.go.jp

1. 緒言

チューブ、三方活栓等の医薬品投与に使用されるプラスチック製医療機器が、併用薬剤の影響で破損する事例が報告されている¹⁾。過去の通知においても報告されているように、高アルカリ薬剤や脂肪乳剤を投与した際に生じたポリカーボネート製三方活栓の破損はその代表例である²⁾。これらの医療機器には、様々なプラスチック材料が使用されている。併用する医薬品には、薬剤成分に加え、脂肪乳剤、界面活性剤等の添加剤が含まれ、薬液のpHも2~12まで幅広い³⁾。また、感染防止の目的で使用される、消毒用アルコール類とも接触する。このように、医療機器に使用されるプラスチック材料と医薬品成分の組み合わせは多種多様であるため、特定の医薬品を使用することによってプラスチック製医療機器に生じうる破損を防ぐためには、網羅的解析により不具合が発生する可能性のある組み合わせを特定することが必要になる。

予備的検討として、医薬品を模した種々の疑似溶液に各種プラスチック材料を4週間浸漬し、相互作用発生の再現を試みたが、浸漬前後で、表面外観、表面粗度及び硬度、弾性率等の力学特性に顕著な変化は観察されなかった。実臨床では、耐薬品性に問題がないと考えられる組み合わせでも破損事例が散見されることから、相互作用の発生は、プラスチック材料の耐薬品性の不足ではなく、環境応力割れ (Environmental stress cracking, ESC) に起因することが予想された。

ESCとは、「応力非存在下では材料に影響を与えない液体や蒸気が、応力が負荷された状態では材料に割れや破壊を生じさせる現象」⁴⁾であり、高分子の非晶部に選択的に吸収された薬剤が濡れ広がろうとする力と応力との相互作用により発生すると考えられている。よって、その発生においては、材料と薬剤の特定の組み合わせの

接触と、応力の発生が重要な因子である。既存のESC評価法^{4,5)}は金属製治具を使用するため、酸・アルカリ溶液に適用できない。また、一般的に測定装置が大型で、大きな試験片が必要になると共に、使用する試験液量も多くなるため、汎用性に欠け、網羅的解析には適していない。そこで、本研究では、容易に実施可能で使用溶液量も最小限となる、プラスチックシート材料を用いる簡易評価系を開発し、ESCが発生する可能性のある組み合わせについて検討した。また、実際の医療機器を用いて応力発生の機構を解明すると共に、医療機器と医薬品の組み合わせによる検証を行った。さらに、医薬品との相互作用の発生に伴い、医療機器を構成するプラスチック材料の化学構造や表面特性が変化する場合、その生物学的安全性も影響を受ける可能性がある。そのため、医療機器の生物学的安全性評価における基本的な試験項目の一つである細胞毒性試験を実施して、相互作用発生前後における毒性変化の有無も検証した。

2. 方法

2.1. 材料

プラスチックシート材料として、表1に示した8種の市販シート (ポリウレタン (PU), ポリエチレン (PE), ポリプロピレン (PP), ナイロン6 (NY), ポリカーボネート (PC), 硬質ポリ塩化ビニル (PVC), ポリエチレンテレフタレート (PET), ポリメチルメタクリレート (PMMA)) を用いた。医薬品等を模した疑似溶液として、表2, 3に示した酸・アルカリ溶液、表4に示した消毒用薬剤等 (アルコール類及び消毒用ウェットティッシュ)、表5に示した油脂・界面活性剤類を用いた。また、PCについては、より詳細に調査するため、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (HCO) を含む薬剤及びその模擬液、並びに6%のHCOを含む水溶液に各種

Table 1. Polymer sheet materials used in this study

Abbreviation	Material	Thickness [mm]	Manufacturer	Product name
PU	Polyurethane	0.302	Sheedom	Dus-202-CDR
PE	Polyethylene	0.307	Hitachi Chemical	EL-N-AN
PP	Polypropylene	0.207	Sekisui Seikei	Px-P-R
NY	6-nylon	0.335	DSM	Novamid 1033NY
PC	Polycarbonate	0.305	Sumitomo Bakelite	Sunloid PC ECG101
PVC	Polyvinyl chloride	0.202	Morino Kako	100E
PET	Polyethylene terephthalate	0.212	Mineron Kasei	P(A-PET)
PMMA	Polymethyl methacrylate	0.217	Nitto Jushi Kogyo	001

Table 2. Simulated acids and alkaline solutions used in this study

Abbreviation	Classification	pH	Composition
A 1	Acid	2	0.5M CH ₃ COONa 0.5M HCl
A 2	Acid	2	0.29M NaH ₂ PO ₄ 0.21M H ₃ PO ₄
N	Neutral (PBS)	7	1.06mM KH ₂ PO ₄ 2.97mM Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O 155.17mM NaCl
B 1	Base	11	0.48M Na ₂ CO ₃ 0.02M NaHCO ₃
B 2	Base	12	0.5M Na ₂ HPO ₄ 0.3M NaOH

Table 3. Simulated alkaline solutions used for pH threshold analysis

Abbreviation	pH	Composition
pH 8	8	0.2M NaH ₂ PO ₄ +NaOH
pH 9	9	0.2M NaH ₂ PO ₄ +NaOH
pH 10	10	0.2M NaH ₂ PO ₄ +NaOH
pH 11	11	0.2M NaH ₂ PO ₄ +NaOH

Table 4. Disinfectants tested in this study

Abbreviation	Product name / Manufacturer	Composition
EtOH	Disinfection ethanol IP Ken-ei Pharmaceutical	76.9-81.4 vol% EtOH Contains isopropanol as an additive
IP	JP isopropanol Fujifilm Wako Pure Chemical	Diluted to 70%
WT	Clear Power Hakujuji	Contains quaternary ammonium salts, amphoteric surfactants and sodium hydroxide

Table 5. Oil and fat, and surfactant solutions tested in this study. Diluted with PBS

Abbreviation	Description	Manufacturer	Product name
EDA	Ethylene diamine	Fujifilm Wako Pure Chemical	1, 2-Diaminoethane
PG	Propylene glycol	Maruishi Pharmaceutical	JP Propylene glycol
PG+EDA	Mixed solution of PG and EDA		
BA	Benzyl alcohol	Fujifilm Wako Pure Chemical	Benzyl alcohol
HCO	Polyoxyethylene hydrogenated castor oil	Kao Corporation	Emanon CH-60(K)
PS	Polysorbate	NOF Corporation	Polysorbate 80
OO+EL	Mixed solution of olive oil and egg yolk lecithin	Kozakai Pharmaceutical Kewpie Corporation	JP olive oil Egg yolk lecithin PL-100M
SO+EL	Mixed solution of soybean oil and egg yolk lecithin	Kozakai Pharmaceutical Kewpie Corporation	JP soybean oil Egg yolk lecithin PL-100M

油脂を添加した溶液も用いた (表 6)。なお、医薬品においては、内服薬ではあるが 1 mol/L の NaOH を含むものが存在し、注射薬でも 0.2 mol/L 程度の NaOH 濃度を有するものがあることから、ワーストケースを想定して酸・アルカリ溶液における塩濃度は 0.5 mol/L とした。

2.2. 環境応力割れ試験

試験片に応力を負荷した状態で疑似溶液に接触させる試験法として、曲げ浸漬試験法を開発し、ハザードとなりうるプラスチックと疑似溶液との組み合わせを検出した (図 1)。幅 L で切れ込みを入れた発泡スチロール板 (ウッドラック ザ・スリム 10 mm, ダウ化工) にシート

Table 6. Solutions used to investigate the effects of nonpolar additives to polyoxyethylene hydrogenated castor oil solution

Abbreviation	Components
FLORID	20 mL of FLORID-F 200mg for Inj. (Mochida Pharmaceutical) was diluted with 55 mL of saline (Normal Saline Syringe Otsuka, Otsuka Pharmaceutical). Contains miconazol, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, lactic acid and saline.
Simulated FLORID solution	2 g of polyoxyethylene hydrogenated castor oil and 22.0–37.1 mg of lactic acid (Fujifilm Wako Pure Chemical, 129-02666) was dissolved in 75 mL of saline. Contains polyoxyethylene hydrogenated castor oil, lactic acid and saline.
HCO+DEHP	Bis(2-ethylhexyl) phthalate (Tokyo Chemical Industry, P0297) was dissolved in a phosphate buffered saline solution that contains 6% of polyoxyethylene hydrogenated castor oil.
HCO+TOTM	Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate was dissolved in a phosphate buffered saline solution that contains 6% of polyoxyethylene hydrogenated castor oil.
HCO+SQ	Squalene (Fujifilm Wako Pure Chemical, 198-09735, or Tokyo Chemical Industry, H0097) was dissolved in a phosphate buffered saline solution that contains 6% of polyoxyethylene hydrogenated castor oil.
HCO+OO	Olive oil (Sigma-Aldrich Japan, 23-0400-6) was dissolved in a phosphate buffered saline solution that contains 6% of polyoxyethylene hydrogenated castor oil.

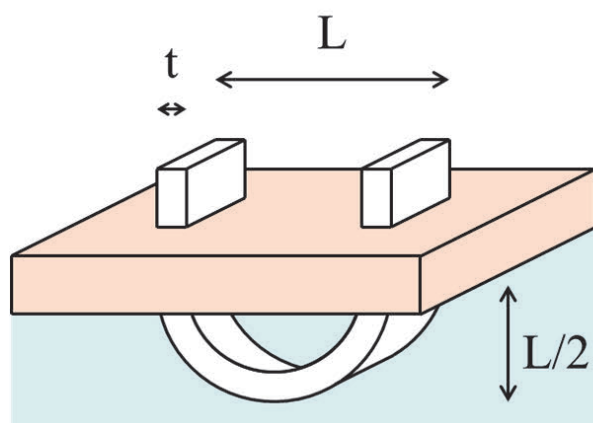


Fig. 1. Bending immersion test using styrene foam as a simple evaluation method of ESC

試料を通し、湾曲部の高さを $L/2$ として往復させ、各溶液に浸漬した。湾曲部を半円で近似すると、その半径 R は $L/2$ であることから、発生する最大ひずみ ε は、

$$\varepsilon = t / 2R = t / L \quad (1)$$

と推定される。ただし、 t は試料厚さである。曲げ浸漬試験法によりプラスチックシートに負荷されるひずみ量は、全て(1)式を用いて算出した。破断ひずみが5%程度であるため折損しやすいPMMAは $L=5\text{ mm}$ とし、その他の試料は $L=4\text{ mm}$ を基本とした。臨床における医療機器の使用期間を考慮し、浸漬期間は最長4週間とした。試験片数は各条件3以上とした。浸漬終了後、中性洗剤を用いて超音波洗浄を行い、デジタルマイク

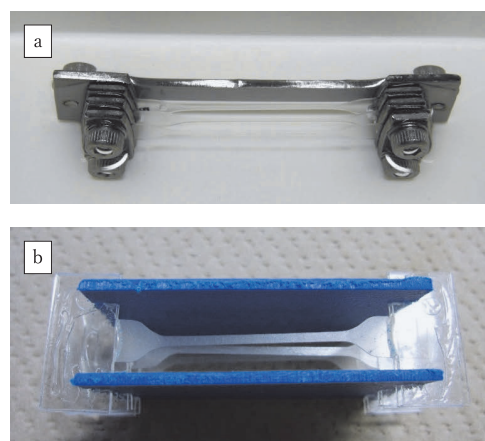


Fig. 2. Tensile immersion test for polyurethane specimens to evaluate resistance to ESC a) with and b) without metallic jigs

ロスコープ（キーエンス、VHX-5000）を用いて観察した。リン酸緩衝生理食塩水（Phosphate buffered saline, PBS, Gibco, 10010-023）に浸漬した試験片と比較し、差異が認められた場合に影響ありと判定した。除菌用ウェットタオル（WT）を用いた試験では、プラスチック材料を発泡スチロール板に固定後、WTの容器内に入れ、屈曲部がWTに接触した状態で1–4週間静置した。

軟質プラスチックであるPUには曲げ浸漬試験が適用できないため、引張浸漬試験法を開発した（図2 a）。長さ35 mmのダンベル状試験片（JIS K 6251, 7号）⁶⁾の両端を、治具間距離25 mmで金属製治具に固定し、治具間距離が40 mmとなるよう両端を引き伸ばした状態で金属

板に固定した。別途行った引張試験の結果から、この際の最大ひずみ ε は、約100%と推定された。酸・アルカリ溶液を用いた試験では金属製部品を使用できないため、試験片両端をプラスチック板に接着し、その両端を引き伸ばした状態で別のプラスチック板に固定した (図 2b)。

PC及びPETについては、感染防止のためのアルコール清拭作業の影響についても検討した。実際の清拭作業では感染防止の目的で手袋を着用するが、その作業による力の付与や手袋からの溶出物がESCに影響を及ぼす可能性も考えられる。それらの要素も併せて評価を行うため、以下の手順で実験を行った。ゴム製手袋又はPE製手袋を装着し、手袋表面に消毒用エタノール (EtOH) を塗布後、発泡スチロール板にL=4 mmで固定したPCとPET試験片 (各6本) の屈曲部を軽くこすすることでEtOHを一様に試験片に塗布した。試験片は4週間固定し、試験期間内に清拭作業を10回実施した。さらに、PCについては、アルコール類による影響を詳細に調査するため、EtOH又はイソプロパノール溶液 (IP) (表4) に約24時間浸漬後、JIS K 6251の3号形ダンベル試験片⁶⁾を作製し100 mm/minの条件で引張試験を行い、未処理の保管試料と比較した。

2.3. 細胞毒性試験

曲げ浸漬試験で影響が認められた組み合わせを対象として、ISO 10993-5:2009に従い⁷⁾、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞V79、10%血清を含むMinimum Essential Medium培地を用いてコロニー形成試験を実施し、細胞毒性を評価した。20 mm×50 mmに切断したプラスチックシートを30 mLの疑似溶液に4週間浸漬した後、洗剤及び超純水で洗浄、風乾し、オートクレーブ滅菌した。血清含有培地 (6 cm²/mL) に

て、37°C、24時間抽出し、試料とした。陰性対照材料としてPEシート、陽性対照材料としてA (0.1% zinc diethyldithio-carbamate (ZDEC)-PUシート)、B (0.1% zinc dibutyldithio-carbamate (ZDBC)-PUシート) を用いた。

2.4. 製品を用いた検証

試験に供した医療機器及び医薬品を、表7及び表8にそれぞれ示した。

ESC発生の原因となる応力の発生部位と発生機構を明らかにするため、医療機器の各試料にESCを引き起こす強力な薬剤⁵⁾の一つである四塩化炭素 (関東化学) を接触させた。外力を加えなくても破損した一部製品については、残留応力を除去するアニーリング処理を、130°C、1時間の条件で行い、その影響について検討した。

臨床で破損した試料 (製品C) の破面解析は、3次元測定レーザー顕微鏡 (島津製作所、OLS4000) を用いて行った。また、製品Cと同一部材を使用している型違い製品 (製品C') をpH 12のアルカリ性疑似溶液 (B2) に浸漬したところ、当該部材が破損したことから、その破面も同様に解析し、比較した。

医療機器を回路状に接続し、医薬品をそれぞれ流路内に充填した後、ペリスタポンプ (アトー株式会社、SJ-1211III-L) を用いて、一定速度で1~4週間循環させた。医薬品は1週間ごとに交換し、液漏れ等の破損の有無は目視で確認した。

3. 結果

3.1. 曲げ応力試験を基にした医薬品による医療機器へのハザード検出とリスク評価

曲げ浸漬試験及び引張浸漬試験の結果を表9に示した。表中の数字の分子は影響ありと判定された試験片

Table 7. Medical devices used for verification tests. Major material indicated in brackets. ABS: acrylonitrile butadiene styrene

Product	Upper end	Major components	Lower end
A	Female connector (PC)	Filter, Y-site	Male connector (PC)
B	Male connector (ABS)	Filter	Male connector (PC)
C	Upper end adapter (PC)		Male connector (PC)
D	Spike	Drip chamber, roller clamp	Male connector (PC)
E	Spike	Drip chamber, roller clamp, three way stop cocks (PC), filter	Lower end cannula (PC)
F	Female connector (PET)	Filter	Male connector (PC)
G	Female connector (PC)	Filter	Male connector (PC)
H	Female connector (PET)	Filter, Y-site	Male connector (ABS)

Table 8. Pharmaceuticals used for verification tests

Abbreviation	Manufacturer	Product name	Description
pH 12	GlaxoSmithKline	Diluent for Flolan for injection	As provided
pH 11	Otsuka Pharmaceutical	THAM Injection SET	50 mL of THAM for injection + 450 mL of diluent
EDA	Kyorin Rimedio	AMINOPHYLLINE Intravenous Solution 2.5% "Mita"	As provided
HCO	Mochida Pharmaceutical Otsuka Pharmaceutical	FLORID-F 200 mg for Inj. Normal Saline Syringe Otsuka	20 mL of FLORID-F + 55 mL of normal saline
PS	Sanofi Otsuka Pharmaceutical	Ancaron 150 mg for Inj. Otsuka Glucose Injection 5%	6 mL of Ancaron + 20 mL of glucose solution
SO	Otsuka Pharmaceutical	Intralipos Injection 20%	As provided

Table 9. Results of bending immersion tests and tensile immersion tests

Polymer	PU	PE	PP	NY	PC	PVC	PET	PMMA
ε [%]	100	7.7	5.2	8.4	7.6	5.1	5.3	4.3
A 1	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
A 2	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
B 1	0/3	0/3	0/3	0/3	3/9	0/3	9/9	0/3
B 2	0/3	0/3	0/3	0/3	4/9	0/3	9/9	0/3
EtOH	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3
IP	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3
WT	-	-	-	-	0/6	-	-	12/12
EDA 0.15%	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3
PG 7%	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
PG 8.5% + EDA 0.15%	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	3/3	0/3
BA 2%	-	-	-	-	3/3	-	3/3	-
BA 1%	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3
HCO 6%	-	-	-	-	0/3	-	3/3	-
HCO 0.2%	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3
PS 8%	-	-	-	-	1/3	-	3/3	-
PS 3.2%	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3
OO 10% + EL 5%	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	3/3	0/3
SO 10% + EL 5%	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	3/3	0/3

Results are shown as the ratio of the number of failed specimens to total number of tested specimens

-: Not tested

数、分母は試験に供した試験片数にそれぞれ相当する。PC及びPETとアルカリ溶液及び油脂・界面活性剤類との組み合わせ、並びにPET及びPMMAと消毒用アルコール類等の組み合わせで、ESCに起因すると考えられる破損発生や、破損に至らないまでも筋状の亀裂が観察

された。

プラスチック材料への影響が認められた組み合わせについて、pHやひずみ量等の試験条件を緩和することにより材料に影響する閾値を評価した結果を表10~13に示した。アルカリ溶液がPC及びPETに影響を与える

Table10. Results of threshold analysis on the combination between PC and PET, and alkaline solutions

	L [mm]	ε [%]	A 1	A 2	N	pH 8	pH 9	pH 10	pH 11	B 1	B 2
PC	4	7.6	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	4/6	3/6
	5	6.1	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
	6	5.1	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
PET	4	5.3	0/3	0/3	0/3	0/6	0/6	3/6	6/6	6/6	6/6
	6	3.5	-	-	-	-	-	-	-	-	3/3
	12	1.8	-	-	-	-	-	-	-	-	3/3
	15	1.4	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1
	20	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1
	25	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1

Results are shown as the ratio of the number of failed specimens to the total number of tested specimens
 -: Not tested

Table11. Results of threshold analysis on the combination between PET and PMMA, and alcohol solutions

	L [mm]	ε [%]	EtOH	IP
PET	6	3.5	3/3	3/3
	10	2.1	3/3	3/3
	20	1.1	3/3	3/3
PMMA	5	4.3	3/3	3/3
	10	2.2	3/3	3/3
	20	1.1	3/3	3/3

Results are shown as the ratio of the number of failed specimens to the total number of tested specimens

閾値は、それぞれpH 11及びpH 10であった。また、PCは大きなひずみ（7.6%）を与えた場合にのみ破損したが、PETは試験した最小のひずみ（0.8%）でも破損した。一定濃度での使用が想定される消毒用アルコール類については、プラスチックシートに加わるひずみの大きさを減少させて試験した結果、PET及びPMMAともに、試験した最小値のひずみ（1.1%）でも影響が認められた。油脂・界面活性剤類の濃度を低下させて試験を行った結果、PCは概ね油脂及び界面活性剤各々が1%以上の濃度で破損した。PETは、油脂及び界面活性剤各々が0.1%未満の低濃度でも、アルコール類の場合と類似した細かな筋が観察された。

HCO単体や、HCOを含む薬剤であるフロリドを模擬した溶液では、PCに破損を生じなかったが、薬剤成分を含むフロリド溶液や、軟質塩化ビニルに含まれる可塑剤であるBis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) 及

Table12. Results of threshold analysis on the combination between PC and oils and fats, and surfactant solutions

Solution	Results
PG 8.5% + EDA 0.14%	1/3
PG 7.0% + EDA 0.15%	3/3
PG 5.0% + EDA 0.1%	0/3
PG 2.0% + EDA 0.04%	0/3
PG 7%	0/6
EDA 0.15%	0/6
BA 2%	3/3
BA 1%	0/3
HCO 6%	0/15
HCO 0.2%	0/3
PS 8%	1/3
PS 3.2%	0/3
OO 10% + EL 5%	2/3
OO 5% + EL 2.5%	1/3
OO 2% + EL 1%	1/3
OO 1% + EL 0.5%	0/3
OO 0.5% + EL 0.25%	0/3
SO 10% + EL 5%	2/3
SO 5% + EL 2.5%	3/3
SO 2% + EL 1%	3/3
SO 1% + EL 0.5%	0/3
SO 0.5% + EL 0.25%	0/3

Results are shown as the ratio of the number of failed specimens to the total number of tested specimens

Table13. Results of threshold analysis on the combination between PET and oils and fats, and surfactant solutions

Solution	Results
PG 8.5% + EDA 0.14%	3/3
PG 7%	4/6
PG 5%	0/3
PG 2%	0/3
EDA 0.15%	3/3
EDA 0.10%	3/3
EDA 0.05%	3/3
EDA 0.02%	3/3
EDA 0.01%	0/3
BA 2%	3/3
BA 1%	3/3
BA 0.5%	3/3
BA 0.25%	3/3
BA 0.1%	3/3
BA 0.05%	0/3
HCO 6%	3/3
HCO 0.2%	3/3
HCO 0.1%	3/3
HCO 0.05%	3/3
HCO 0.02%	3/3
HCO 0.01%	0/3
PS 8%	3/3
PS 3.2%	3/3
PS 1.0%	3/3
PS 0.5%	3/3
PS 0.2%	3/3
PS 0.1%	0/3
OO 10% + EL 5%	3/3
OO 5% + EL 2.5%	2/3
OO 2% + EL 1%	3/3
OO 1% + EL 0.52%	3/3
OO 0.5% + EL 0.25%	3/3
OO 0.25% + EL 0.125%	3/3
OO 0.125% + EL 0.0625%	3/3
SO 10% + EL 5%	3/3
SO 5% + EL 2.5%	3/3
SO 2% + EL 1%	3/3
SO 1% + EL 0.5%	3/3
SO 0.5% + EL 0.25%	3/3
SO 0.25% + EL 0.125%	3/3
SO 0.125% + EL 0.0625%	3/3

Results are shown as the ratio of the number of failed specimens to the total number of tested specimens

Table14. Results of investigation on the effects of nonpolar additives to polyoxyethylene hydrogenated castor oil solution

Solution	Results
FLORID	2/6
Simulated FLORID solution	0/6
HCO 6% + DEHP 1%	6/6
HCO 6% + DEHP 0.5%	6/6
HCO 6% + DEHP 0.1%	0/6
HCO 6% + TOTM 1%	3/3
HCO 6% + TOTM 0.5%	3/6
HCO 6% + TOTM 0.1%	5/6
HCO 6% + SQ 1%	6/6
HCO 6% + SQ 0.5%	6/6
HCO 6% + SQ 0.1%	5/6
HCO 6% + OO 1%	5/6
HCO 6% + OO 0.5%	1/6
HCO 6% + OO 0.1%	1/6

Results are shown as the number of failed specimens to the total number of tested specimens

びTris (2-ethylhexyl) Trimellitate (TOTM), 生体脂質であるスクアレン (SQ), 並びにオリーブ油 (OO) をHCOに添加して試験した結果, PCは高頻度に破損した (表14).

細胞毒性を指標として疑似溶液への浸漬に伴うプラスチックの生体安全性への影響を評価した結果, いずれの組み合わせでも新たな毒性の発現は認められなかった.

3.2. アルコール類によるESCへの影響

PCの引張試験結果を図3に示した. EtOH浸漬により, 降伏荷重が空气中保管に比べ3%低下したが, 破断荷重及び破断伸びはそれぞれ10%, 7%増加した. IP浸漬では, 空气中保管と顕著な差異が認められなかった.

PCに対してEtOHを用いて清拭試験を行った場合, 摩擦に起因すると思われる曲線状の細かい傷が観察されたが, いずれの条件でも, クラック等の発生は認められなかった. PETの場合, 肉眼で白濁が観察され, デジタルマイクロスコープでは, 曲げ浸漬試験の場合と類似の, 細かい白い筋が多数観察された.

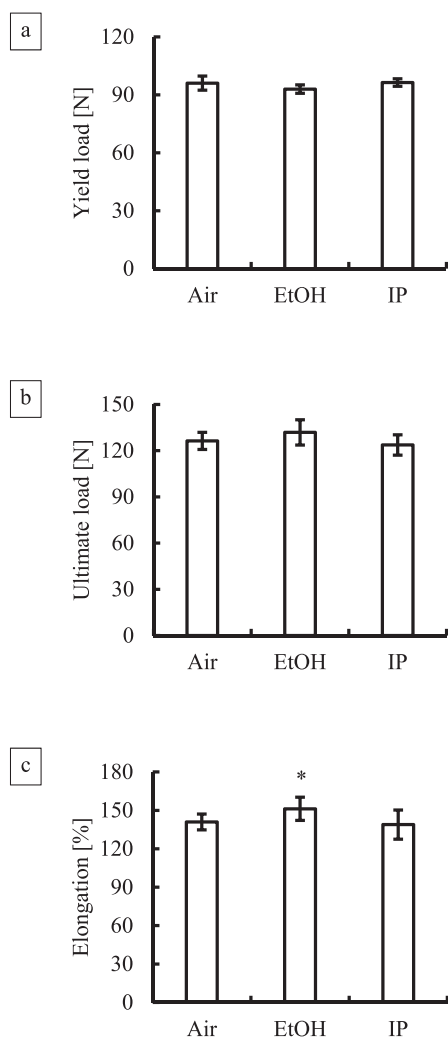


Fig. 3. Results of tensile test to investigate the effects of disinfecting alcohols on polycarbonate specimens a) yield load b) ultimate load and c) elongation. *: $p < 0.05$ against air

3.3. 医療機器に発生する応力状態の検証

四塩化炭素を用いた評価により、実製品の応力状態について検討した結果、試験に供した医療機器は流路内への導入で破損する製品 (C, E, F, G) と、流路外での接触がないと破損しない製品 (A, B, D, H) に分類された (表15)。また、コネクタの接続がなくとも破損する製品 (B, C, E, G) と、接続することで応力が発生し破損する製品 (A, D, F, H) が存在した。製品A, Hでは、接続後に四塩化炭素を流路内に導入しても破損しなかったが、オスコネクタの外周に四塩化炭素を付着させた後に接続すると、破損した。製品C, Gは、接続の有無にかかわらず、流路内に四塩化炭素を導入することにより破損した。製品Dは、外部に四塩化炭素が付着した状態で接続操作を行った場合に破損した。

製品Cは、非接続の状態でも流路内に四塩化炭素を充填することにより破損したが、アニーリング後は時間を経過しても破損しなかった。

臨床で破損した製品Cでは、環境応力割れに特徴的な平滑な破面⁸⁾が観察された (図4)。この製品では、2つの部品が嵌合した状態で接着されており、この嵌合部の端部内腔側が破壊起点になっていた (図4)。製品CをB2に浸漬した結果、11日目までに3例全てが、臨床で破損した製品Cと同一の部材が同様の部位で破損した。そのうち1例について破面観察を行ったところ、破面特徴も完全に一致した (図5)。

3.4. 製品を用いた検証

医療機器の回路内に医薬品を循環させた結果、アルカリ溶液では、製品C, E, Gで破損が発生した (表16)。早期に破損した製品CとEは、pH 11の医薬品で再

Table15. Failure of polymeric medical devices caused by tetrachloroethane. NT: Not tested

Product	Form of contact		Necessity of connection	Failed component and its material
	Internal loading	External dropping		
A	No failure	Failure	Needed	Female connector (PC)
B	NT	Failure	Not needed	Male connector (PC)
C	Failure	Failure	Not needed	Upper end adapter (PC)
D	No failure	Failure	Needed	Male connector (PC)
E	Failure	-	Not needed	Three way stop cocks (PC)
F	Failure	-	Needed	Female connector (PET) Male connector (PC)
G	Failure	-	Not needed	Female connector (PC) Male connector (PC)
H	No failure	Failure	Needed	Female connector (PET)

-: Not tested

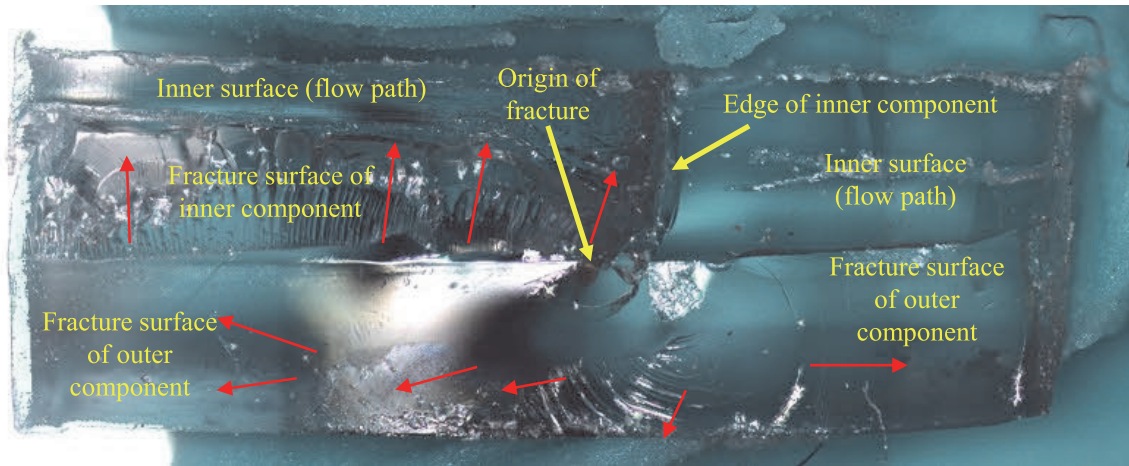


Fig. 4 . Fracture surface of product C fractured during clinical use

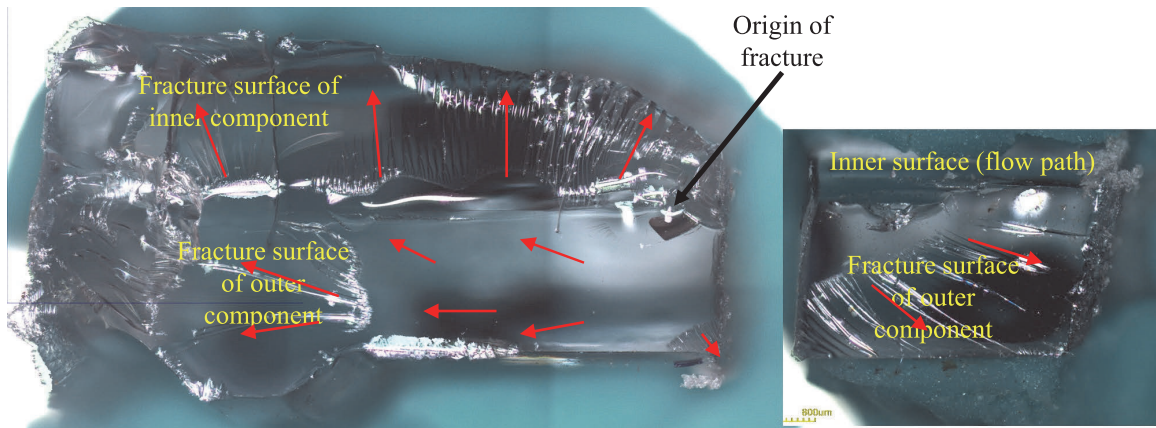


Fig. 5 . Fracture surface of product C' reproduced using alkaline solution B 2 (pH 12)

Table16. Reproduction of failures of polymeric medical devices by circulation of pharmaceuticals. ND: Not detected. *: leakage from the air vent filter

	A	B	C	D	E	F	G	H	Note
pH 12	ND	ND	3d	ND	3d	ND	21d	ND	pH 10.0 - 11.8
	-	-	<5d	-	ND	-	-	-	pH 10.55 - 11.72
	ND	ND	-	ND		ND	28d	ND	pH 10.02 - 11.92
pH 11	-	-	ND	-	ND	-	-	-	pH 10.21 - 10.51
	-	-	28d	-	ND	-	-	-	pH 10.21 - 10.58
EDA	ND	17d	17d	ND	ND	ND	7d	ND	
HCO	7d	ND	ND	7d	ND	21d	7d	ND	
PS	11d*	13d*	ND	ND	ND	ND	14d	ND	
SO	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	Flow rate: 0.3 mL/min (standard)
	-	-	5d	ND	-	-	-	-	Flow rate: 1.4 mL/min

ND: Not detected
- : Not tested

試験し、製品Cで破損が再現された。HCOを含む医薬品では、5つの製品が破損した。脂肪乳剤では、低速(0.3 ml/min)で試験した場合は破損しなかったが、実臨床に近い流速(1.4 ml/min)とした場合、製品Cで破損が再現された。

4. 考察

本研究では、プラスチックシートを用いた曲げ浸漬試験法を開発し、医薬品投与に使用されるプラスチック製医療機器にESCを発生させる可能性がある材料と薬剤成分の組み合わせを特定すると共に、実製品を用いてその妥当性の検証と、ESCの原因となる応力の発生機構の解明を行った。

曲げ浸漬試験でPMMAに発生する最大ひずみは破断ひずみとほぼ一致し、また、その他の材料では5%以上と推定された。これらは、通常使用で想定されるひずみより格段に大きく、本研究で使用した曲げ浸漬試験は、ワーストケースを想定した力学条件に相当し、得られた結果は実臨床で生じる現象を適切に評価していると考えられた。

PCには、アルカリ溶液と油脂・界面活性剤類による影響が認められた。この結果は、製品を用いた検証試験や、PC製三方活栓を対象に行った過去の報告⁹⁾とも一致した。HCO単体では、PCへの影響が認められなかったが、油脂を含む場合は破損したことから、PCはHCOと脂溶性薬剤からなる乳剤により破損に至る影響を受けることが確認された。多くのPC製品はアルコール類の併用について添付文書で注意喚起されているが、曲げ浸漬試験、引張浸漬、清拭試験のいずれでも、影響は認められなかった。消毒用アルコール類による清拭は、通常、コネクタ部の確認や着脱作業と同時に行われることから、他の薬剤による影響や着脱作業による破損が、消毒用アルコール類の影響による破損と誤認されている可能性も考えられた。

PETは、アルカリ溶液、消毒用アルコール類、油脂・界面活性剤類との併用により相互作用を生じることが確認された。また、PCと比較して、より穏やかな条件でも影響を受けた。消毒用アルコール類、プロピレングリコール(PG)、ベンジルアルコール(BA)、HCO、ポリソルベート(PS)、並びに1%未満の低濃度のオリーブ油及びダイズ油と卵黄レシチンの混液(OO+EL及びSO+EL)では、明瞭なクラックではなく、肉眼では白濁に見える多数の細かな筋が観察された。この現象は、溶液の濃度の低下に伴い、より小さく、少なくなる傾向が認められたことから、これらの添加剤がPET表面にESCを引き起こすことが示唆された。一方、本研究で使用したPET製品は、医薬品を循環させた検証試験で破

損しなかったことから、曲げ浸漬試験で観察されたESCが実製品の破損に繋がるかについては現時点では不明である。しかしながら、四塩化炭素を用いた検証試験ではPET製品が破損する事例も確認されていることから、残留応力が存在するPET製医療機器においては医療現場におけるESCの発生やそれに起因した破損が生じる可能性は否定できず、引き続き注意が必要であると考えられた。

PCにおいては、輸液チューブに用いられる軟質PVCから溶出する可塑剤がESC発生に関与する可能性を示唆する結果が得られた。しかしながら、ESC発生が確認されたDEHP及びTOTMの濃度下限値は、それぞれ0.5%、0.1%であり、実臨床を模した系での血液への最大溶出量(DEHP: 53.1 µg/ml, TOTM: 0.27 µg/ml)¹⁰⁾と比較して極めて高いことから、実臨床、これらの可塑剤によるプラスチック製医療機器への影響はないと考えられる。

PMMAは、PCとは異なり消毒用アルコール類に加え、非アルコール系除菌用WTとの接触でも影響を受けることが判明した。PMMAをコネクタ等を使用する医療機器は殆ど存在しないことから、実臨床において発生する輸液ラインの清拭に伴う部材の破損との関連性は極めて低いと考えられる。しかし、PMMAは輸液ライン以外の部材として使用されることもあるため、アルコール綿等による医療機器の清拭には十分な注意が必要になると思われる。

疑似溶液により影響が認められた全ての組み合わせにおいて、新たな細胞毒性は発現しないことが確認された。この知見は、ESCが発生する組み合わせでも、医療機器の細胞毒性に影響を及ぼす化学的変化が生じないことを示唆している。

四塩化炭素を用いた応力発生機構の検証試験において、アニーリングにより製品Cが破損しなくなったことから、当該製品におけるESC発生の原因となった応力は、製造時に生じた残留応力と考えられた。従って、アニーリング等による残留応力の除去が、ESC発生の回避策の一つであることが示唆された。また、流路外の四塩化炭素処理では破損するが、コネクタ接続後の四塩化炭素の流路内充填では破損しない製品が存在した。この現象は応力発生部位が流路内に露出しないことに起因すると考えられることから、このような医療機器をESC発生のリスクのある薬剤と併用する場合は、回路接続後に薬剤導入し、回路内に残存している間は脱着操作を行わないようにすることで、ESC発生を回避できる可能性がある。

5. 結論

医薬品によって引き起こされるプラスチック製医療機器の破損は、ESCの発生に起因することが判明した。ESCの簡易的試験法として開発した曲げ浸漬試験法により、プラスチック製医療機器にESCを発生させる可能性がある材料と薬剤成分の組み合わせが特定されたと共に、製品を用いた試験により、その妥当性が検証された。ESCの原因となる応力は、製造時の残留応力に由来する場合と、接続操作に起因する場合があります。それぞれに応じた対策を施すことにより、ESCの発生を回避できる可能性がある。

文献

- 1) 中村浩規他, “薬剤投与における薬剤・医療材料間の相互作用に関する調査・研究”, 日本病院薬剤師会雑誌, Vol. 51, No. 9, pp. 1045-1063, 2015.
- 2) 平成14年11月1日付け医薬安発第1101002号厚生労働省医薬局安全対策課長通知「三方活栓等に関する自主点検について」
- 3) 株式会社湯山製作所, MD-BANK (2016年7月版).
- 4) 成澤郁夫, “プラスチックの機械的性質”, シグマ出版, pp. 163-176, 1994.
- 5) 本間精一, “プラスチックの実用強さと耐久性6”, プラスチックス, Vol. 55, No. 3, pp. 87-96, 2004.
- 6) JIS K 6251:2010 加硫ゴム及び熱可塑性ゴム—引張特性の求め方
- 7) ISO 10993-5:2009 “Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity”
- 8) 成澤郁夫監修, “高分子材料のフラクトグラフィ”, サイエンス&テクノロジー, pp. 102-120, 2011.
- 9) 日本医療器材工業会, “ポリカーボネート製三方活栓のクラックに関する試験報告書”, 2003
- 10) Haishima Y, Kawakami T, Hasegawa C, Tanoue A, Yuba T, Isama K, Matsuoka A, Niimi S: J. Biomed. Mater. Res. Part B 2014;102B:721-8

第十七改正日本薬局方無菌試験法の実施環境に則した国立医薬品食品衛生研究所における運用体制の整備

菊池裕[#], 林克彦, 工藤由起子

The background and preparations for the sterility tests according to the Japanese Pharmacopoeia 17th Edition at National Institute of Health Sciences, Japan.

Yutaka Kikuchi[#], Katsuhiko Hayashi, and Yukiko Hara-Kudo

Warranting the quality, safety, and efficacy of pharmaceutical products, Sterility Test is harmonized and implemented based on the agreements of the Pharmacopoeial Discussion Group. Sterility Test <4.06> in the General Tests of the Japanese Pharmacopoeia 17th Edition (JP17) requires to be operated under aseptic condition assessed with the appropriate implementation of the environmental monitoring and bacterial pollution control. The Sterility Test should be conducted in Grade A clean area defined in the Pharmaceutical Inspection Convention and Co-operation Scheme (PIC/S) Good Manufacturing Practice (GMP) guideline. The clean areas are essentially set up with High Efficiency Particulate Air (HEPA) filter to meet PIC/S standards: airborne particles and microorganisms. The isolator technology is suitable for the Sterility Test, as the Grade A area can be achieved by the equipped HEPA filters, the particle monitoring, and the sterilization with gas phase hydrogen peroxide. In particular, a containment-type isolator is useful to use the micro-organisms of biosafety level 2 for the Sterility Test.

Sterility Test <4.06> consists of four tests: the preparation of test micro-organisms, the growth promotion test, the method suitability test and the sterility test. JP17 listed two sterility test methods, the membrane filtration and the direct inoculation of the medium culture, one of which is selected according to the characteristics of the test product. However, the sensitivity of the sterility test is generally too low to detect contaminated micro-organisms from the sterile preparation produced in the condition where the sterility assurance level (SAL) of 10^{-6} or less is ensured. Even if the sterility test were operated with appropriate number of samples, the sterility test can guarantee the SAL at 10^{-1} . A detection of micro-organisms from a sterility test alerts some abnormalities in the aseptic manufacturing process.

The National Institute of Health Sciences (NIHS), Japan, has been moved to King Skyfront in Kawasaki in Kanagawa prefecture on March in 2018. A containment-type isolator was installed in an aseptic room of Grade D in the new facility. We also created a standard operation procedure to manage the aseptic room and the isolator for the Sterility Test of the statutory sampling inspection.

In the future, we would like to utilize the aseptic room and the isolator for verification of next generation's sterility tests and remanufactured single-use medical devices, and environmental surveys of artificially closed spaces such as Grade A areas or the space station.

Keyword: Sterility Test, aseptic room, isolator, the Japanese the Pharmacopoeia

[#]To whom correspondence should be addressed:

Yutaka Kikuchi; Division of Microbiology National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel; +81-44-6573-2200 ext.2121; Fax: +81-44-6573-2200; E-mail: kikuchi@nihs.go.jp

1. はじめに

国立医薬品食品衛生研究所は平成30年3月に東京都世田谷区用賀より神奈川県川崎市に設置されたキングスカイフロント内へ移転した¹⁾。衛生微生物部では新たに高度無菌室を設置し、アイソレーターによる無菌試験法を実施する環境を整えた。

衛生微生物部では、医薬品、医療機器、医薬部外品、化粧品、食品及び環境等に由来する微生物や微生物産生毒素による健康被害の防止のため、試験業務、基礎的研究及び試験法の検証と開発を行っている。対象となる微生物には細菌、真菌及び寄生虫があるが、衛生微生物部第一室では細菌学的な合理性と知見に基づいて医薬品、医療機器、再生医療等製品、放射性医薬品等の安全性を確保するため、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験及び無菌試験法を業務として行っている。また、これらの試験業務と新たな微生物迅速法の開発を通じて、日局の改訂に資する知見を得ることを目的としている。

日本薬局方、欧州薬局方 (EP) 及び米国薬局方 (USP) の三薬局方での調和合意と近年では世界保健機関 (WHO) の作成した薬局方作成指針²⁾に基づき世界における試験手法が確立されつつある。無菌試験法は第十五改正第二追補から第十七改正日本薬局方 (日局17) の一般試験法³⁾に記載された試験法と同一になった。本稿では、無菌試験法の実施環境、無菌試験法の背景と詳細、国立医薬品食品衛生研究所の高度無菌室の詳細・運用体制及び今後の展開・展望について述べる。

2. 無菌試験法を実施する試験環境

2.1. 無菌試験法の試験環境に関わる基準

日局17では無菌試験法は“無菌であることが求められている原薬又は製剤に適用される”として、無菌条件下での試験の実施、作業区域の適切な環境モニタリング及び適切な汚染防止措置の実施を求めている³⁾。無菌試験の環境について述べる前に無菌医薬品の製造工程で求められる環境基準についてまとめておく。無菌製剤の製法に関しては、製剤通則 (8) で最終滅菌法と無菌操作法の2手法に言及があり⁴⁾、無菌操作法では使用器具の滅菌及び環境微生物と微粒子が適切に管理された清浄区域内での操作を通じて一定の無菌性保証を求めている。日局17参考情報 無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法⁵⁾に記載の清浄度評価方法と許容基準を参考にすることで、製造工程にふさわしい環境基準を満たせる。無菌医薬品の製造工程ではGood Manufacturing Practice (GMP) を通じた実施が求められ^{6,7)}、無菌試験法の実施においてもGMPに準拠するのが適当と考えられる。日局17第二追補で、参考情報から無菌医薬品製造区域の環

境基準に関する「最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース」⁸⁾、「培地充填試験 (プロセスシミュレーション)」及び「無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法」が削除されたが、2019年7月以降は無菌医薬品の製造等における参考に供するものとされている。

GMPでは日本は2014年7月から医薬品査定協定及び医薬品査察共同スキーム (The Pharmaceutical Inspection Convention and Co-operation Scheme : PIC/S) に加盟した⁸⁾ことから、Revision of PIC/S GMP Guide (PE 009-14)⁹⁾の規定が適用される。微生物の混入リスクを最小限にするための施設・設備に関する基準として利用できるAnnex 1 - Manufacture of sterile medicinal products (2018年7月更新) がPIC/S基準に導入予定である。この設備の基準と性能に関しては、日本においては2001年に廃止された米国連邦規格 (FED-STD-209E) を用いることがあることから、PIC/S規格 (EU GMP規格)、国際規格ISO14644-1:2015及び米国連邦規格との比較をTable 1にまとめた。PIC/S基準では、防塵室及び防塵設備は空气中微粒子数を性能評価基準として空気清浄度が高い方からGrade AからGrade Dまでに分類され、同等の基準が日局17参考情報 無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法⁵⁾で定められている。

2.2. 防塵施設の構成と設備

防塵に必要な不可欠な高性能フィルター (High Efficiency Particulate Air Filter : HEPA) は密度の高いガラス繊維であり、核兵器開発において放射性エアロゾルの拡散防止のために開発された¹⁰⁾。防塵室ではHEPAフィルターで清浄化した空気が一方向流として流され、その方向により垂直層流型及び水平層流型に分類される¹¹⁾。水平層流型では一方の壁面からもう一方の壁面へ気流が流れ、垂直層流型では天井からの気流が床に到達して壁面の床側から出て行く。水平層流型は効果的だがHEPAフィルターの面積から経済的ではないため、床面での乱流や机等の攪乱因子に弱い垂直層流型が選択されることが多い。気流は0.45 m/s程度あれば十分な清浄度回復力があるとされる。

上位の清浄区域の設定には周辺環境が求められる⁹⁾。Grade A区域であればクリーンベンチ又は安全キャビネットをGrade B周辺環境に設置することで達成される。清浄度の高い環境は陽圧を保つことで空气中粒子の侵入を阻止することから、清浄区域間は気圧差を維持するためにエアロックの設置が望ましい⁹⁾。アイソレーターをGrade A区域の設定に用いる場合には、その機能性から、周辺環境としてGrade D以上であれば良い。内部が陽圧のクリーンベンチに対して内部が陰圧の安全キャビネットは清浄空間を維持する能力は劣るが、無菌

Table 1. Comparison of the criteria among PIC/S EU GMP, ISO14644- 1 and FS 209E

ISO* ²	FS 209E* ³	EU GMP* ¹	Maximum permitted number of particles/m ³ for tabulated size at rest* ⁴					
			0.1 μm	0.2 μm	0.3 μm	0.5 μm	1.0 μm	5.0 μm
1	-* ⁵	-	10	2	-	-	-	-
2	-	-	100	24	10	4	-	-
3	1	-	1,000	237	102	35	8	-
4	10	-	10,000	2,370	1,020	352	83	-
4.8	-	A	-	-	-	3,520	-	20
			(-)	(-)	(-)	(3,520)* ⁶	(-)	(20)* ⁵
5	100	B	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
			(-)	(-)	(-)	(352,000)* ⁶	(-)	(2,900)* ⁵
6	1,000	-	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
7	10,000	C	-	-	-	352,000	83,200	2,930
			(-)	(-)	(-)	(3,520,000)* ⁶	(-)	(29,300)* ⁵
8	100,000	D	-	-	-	3,520,000	832,000	29,300
9	-	-	-	-	-	35,200,000	8,320,000	293,000

*¹ PIC/S PE009-14 (Annexes), 2018 July.

*² ISO14644-1:2015.

*³ Federal Standard 209E Cancellation on November 29 in 2001.

*⁴ The particles are equal to or greater than the tabulated size.

*⁵ Not assigned.

*⁶ Parentheses indicate the numbers in operation.

試験ではバイオセーフティーレベル (Biosafety Level : BSL) 2の微生物を使用することから、拡散防止のため安全キャビネット内における物理的封じ込めレベル2 (Physical containment level 2 : P2) での操作が求められる¹²⁾。アイソレーターも通常は漏洩対策がされていないが、封じ込めタイプのアイソレーターはP2レベルとしての性能を備えていれば拡散防止に資する。

高毒性物質から作業者を保護する目的で開発されたアイソレーターは、1970年代末から防塵設備として導入が進み無菌医薬品製造ラインの標準的な設備となった¹³⁾。アイソレーターでは気相過酸化水素又は過酸化水素低温ガスプラズマにより使用器具及び検体容器表面の滅菌を行うことで、製品の無菌性保証水準 (SAL) が 10^{-6} より小さくなり、日局17の最終滅菌法³⁾と同程度まで汚染リスクが低減する。気相による過酸化水素を用いた滅菌では表面のみが滅菌され内部及び接触面は滅菌されない¹⁴⁾。そのため、滅菌前の器具、培地及び検体を入れた容器の配置が重要となり、器具を吊り下げ、培地や検体は接触面積を最小化するために金網の上に置くなどの工夫が必要となる。セルロース系の機材は、材質が過酸化水素を吸着することから滅菌が難しいことが知られている¹⁵⁾。また、アイソレーターの設置環境は、空気中の水

蒸気により滅菌効率が悪化することを念頭に置いておく必要がある¹³⁾。アイソレーターは、比較的容易にGrade A区域を作り出せるが、その構成を理解した上で日常的・定期的な整備が必要である。例えばグローブのピンホールはアイソレーターの自動点検機能によって検出されないことがあることから、定期的に専用の装置で調べる必要がある。

2.3. 清浄区域内の空气中微粒子及び微生物学的モニタリング

清浄区域内では空气中粒子及び微生物のモニタリングが求められ、少なくとも待機時と作業時に0.5 μmと5 μmの粒子数を測定する必要がある (Table 1)。器具、用具及び検体の受け渡しはパスボックスで行い、無駄な出入りを抑制して清浄環境を保つ。清浄区域内では繊維が拡散する可能性のある紙・布などの使用を控え、使い捨ての化学繊維の不織布を使用し、着衣も無塵衣にするなどの工夫が求められる。特に、作業員から発生する粒子を抑制するため、空気清浄度の違いによって適した無塵衣を選択する。

微生物モニタリングでは区域内の浮遊菌数測定及び設備の表面付着菌を測定する⁵⁾。微生物学的モニタリング

Table 2. Recommended limits for the microbial contamination in PIC/S EU GMP

PIC/S EU GMP	Air Sample (CFU/m ³)	Settle plates* ¹ (CFU/plate)	Contact plates* ² (CFU/plate)	Glove print* ³ (CFU/plate)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—* ⁴
D	200	100	50	—

*¹ Diameter is 90 mm.*² Diameter is 55 mm.*³ 5 fingers are stamped on a plate.*⁴ Not assigned.

の基準をTable 2にまとめた。浮遊菌数測定は受動的な方法及び能動的な方法の二つに分類される。受動的な方法では、落下菌の測定があるが、防塵室の気流に強く影響される。能動的な方法では、1 m³の空気をエアースンプラーで寒天培地に吹き付けたり、適当な液体や0.45 μmフィルターを通したりして、集菌・培養して検出する。表面付着菌数測定は、表面の材質及び形状から回収率が異なることを考慮して、コンタクトプレート法、拭き取り法又は粘着集菌法によって実施される。日局17参考情報⁵⁾、PIC/S基準⁹⁾、USP42<1116>を参照すると、いずれも測定した平均菌数が基準を下回ることを求めているが、この基準は統計学的に意味がないことから、USP42<1116>ではGrade Aでは1 CFU (Colony Forming Unit) でも汚染原因を追究することを勧めている。

最も大きな微生物の混入リスクは搬入する機材や検体ではなく、作業員に由来することが知られている。例えばアイソレーターに準じる設備として無菌操作に作業員の直接介在が生じるRestricted Access Barrier Systems (RABS) では、待機時における10⁻⁶程度の汚染リスクが、作業時では最大10⁻³程度まで上昇することがリスク解析により判明している¹⁶⁾。

アイソレーターは製造者によって滅菌能力のバリデーションが行われており、外から粒子が侵入しなければ無菌が保たれることから、微生物のモニタリングの頻度を落とすことができる⁵⁾。USP42<1116>及びUSP42<1208>ではこの前提から、アイソレーター内部における空気中粒子数の連続モニタリングを重視しており、運用中の粒子数の増加を微生物学的汚染として、アイソレーターの故障として捉えることができる。補助的に、ワーストケースを想定した表面付着菌数測定を通じた微生物学的なリスクファクターの把握から微生物の混入への対処を具体化できる。

無菌試験法が保証するSALは10⁻¹程度と比較的大き

な値で、その検出力は低い¹⁷⁾。Grade A区域での無菌操作法では人が介入する操作において汚染リスクが10⁻³程度と見積もられ¹⁶⁾、汚染率が0.1%というワーストケースでも検体10個からは検出率1%程度、20個からは検出率2%程度と、無菌試験で検出される確率は低い。環境モニタリングが適切に実施されたGrade A区域では、試験による菌の混入リスクは非常に小さくなり、信頼性のある無菌試験法を実施できる。これ以下のSALを保証するには、SALが10⁻³~10⁻⁶では日局17参考情報 培地充填試験 (プロセスシミュレーション)¹⁸⁾で、SALが10⁻⁶以下では日局17参考情報 最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース¹⁹⁾から、物理的及び微生物学的手法に基づいた滅菌工程のバリデーションを実施する。管理された製造工程では、無菌試験法が陽性の時には、その手順又は製造工程に何らかの異常が起きていることを意味している。

3. 第十七改正に準拠した無菌試験法

3.1. 無菌試験法の概要

無菌試験法は、日局17一般試験法4.06無菌試験法³⁾に従い行われ、試験用菌株の調製、培地性能試験、手法の適合性試験及び無菌試験の4つから構成されている。日局17に記載の試験用菌種をTable 3にまとめた。好気性細菌、嫌気性細菌、真菌の6菌種を調製して培地性能試験及び手法の適合性試験に用いる。培地には液体チオグリコール酸培地又はソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 (SCD培地) を使用する。無菌試験にはメンブランフィルター法及び直接法の二法が記載されている。いずれの方法でも微生物の増殖阻害活性が無いこと又は除去されたことを手法の適合性試験で確認することが求められる。どちらの方法を使うかは剤型に対応して選択する。例えば、注射剤のうち懸濁注はメンブランフィルター法に非適応の場合があり、また生物学的製剤基準に記載されるワクチン等では無菌試験法の方法が指定されていることがある。

Table 3. The test micro-organisms indicated as suitable strains in JP17 for the growth promotion test and the method suitability test

Test Micro-organisms	Suitable strains
Aerobic bacteria	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538, NBRC 13276, CIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633, NBRC 3134, CIP 52.62, NCIMB 8054
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027, NBRC 13275, NCIMB 8626, CIP 82.118
Anaerobic bacterium	
<i>Clostridium sporogenes</i>	ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532 or ATCC 11437, NBRC 14293
Fungi	
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231, NBRC 1594, IP 48.72, NCPF 3179
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 16404, NBRC 9455, IP 1431.83, IMI 149007

3.2. 無菌試験法の試験用菌株の調製と手法の適合性試験

Table 3の試験用菌種は菌名のみが指定され、適した菌株が日局17表4.06-1.に記載されている。これらの菌株は*Bacillus subtilis*を除き全てがBSL 2に該当し、無菌医薬品の製造工程においては汚染源となりうるため、慎重に取り扱うことが求められる。試験用菌株は日局17一般試験法4.05微生物限度試験法I, II,^{20,21)}に記載された方法で調製を行う。これらの微生物株はシードロットシステム²²⁾により管理され、適した機関から入手した微生物を継代数0 (F0) として、マスターシードロット (F1) から5代までを試験に用いる。F5継代株を解凍した時点でF6となり継代数が限界になる。近年では微生物数をフローサイトメトリーで管理して凍結乾燥した製品²³⁾が利用でき、多くの無菌試験法において活用されている。

培地性能試験は用いる培地に無菌試験法を妨害する因子又は菌が含まれないこと、手法の適合性試験では検体に菌の生育を妨害する因子がないことをそれぞれ確かめる。いずれにおいても100 CFU以下を植菌する。

培地性能試験では、培地の製造後に1回は試験用菌種で生育に関するバリデーションを行い、培地が性能を維持する期間を予めバリデートしておくことが求められる。市販品培地はバリデートされた使用期限以内のものを使用するが、この場合においても1ロットにつき1回は施設バリデーションとして施設内の条件で試験用菌種の増殖を確認することが望ましい。手法の適合性試験では無菌試験と厳密に同じ方法が求められ、施設、装置、器具、培地及び検体の全てが同じである必要があり、全ての試験用菌種で増殖に問題がないことを確認しておく。製造現場においては製品ごとに適合性試験を行い、製品の製造工程の変更時には再度実施することが求めら

れる。

培地性能試験及び手法の適合性試験は培地に適した菌の増殖を確認しており、培地に適さない菌が増殖できないことは確かめていない。状況によっては、無菌試験法に液状チオグリコール酸培地及びSCD培地にグルコース・ペプトン培地やサブロー培地など、他の培地を追加して対応する¹¹⁾。無菌試験法では、実施した条件下で増殖する微生物がいるかを判定することから、陰性の判定は完全に無菌であることを証明するものではない。

3.3. 無菌試験

無菌試験はこれまでに述べたGrade A環境で無菌的に行うが、その詳細は各施設、設備のマニュアル及び日局17を参照していただきたい。手法としてメンブランフィルター法及び直接法の2法のうちいずれかを用いる。検体に増殖阻害活性がある場合にはメンブランフィルター法が適しているとされる¹¹⁾。直接法では、培地容量の10%を超えないように検体を添加して培養する。検体の10倍量の培地が必要となり、メンブランフィルター法より多くの培地が試験に必要なになる。

無菌試験を行う前に、検体の剤型、容器材質、形状及び最少供試個数と各培地あたりの最少試料採取数を確認する。最少供試個数及び最少試料採取数はどちらも最少であることに注意する必要がある。最少供試個数が無菌試験の全試験を行える本数であれば良いが、各培地ごとの最少試料採取数を合わせた数(合計試料採取数)に満たなければ最少供試個数より多い数が必要になり、逆に合計試料採取数を満たしている時には最少供試個数に注意する必要がある。

メンブランフィルター法は装置として加圧により送液するクローズドシステムと、減圧により送液するマニ

Table 4. Facilities and devices used in NIHS for sterility tests

Facilities and Devices	Descriptions
Clean room	The operation is under Grade D.
HHPC6 + Air Particle Counter (Beckman Coulter)	To count the numbers of particles in the clean room.
Sterile & Containment Isolator 3D Clean System (Airex)	The inside is sterilized with Hydrogen peroxide gas to achieve Grade A area.
Steritest Symbio ISL (Merck)	For the Membrane filtration method with Closed-system.
AIR IDEAL 3P Traceability (bioMérieux)	An air sampler for the microbial monitoring in the isolator.

ホールドシステムの二つがある。クローズドシステムではペリスタルティックチューブポンプにより検体をメンブランに送液するが、同一のシステムで培地を送液してそのまま培養することから操作による汚染リスクが小さい。一方、マニホールシステムではメンブランの取り出しが必要で、時にメンブランを切断して培地に入れることから、汚染リスクが大きい¹¹⁾。これらのメンブランフィルター法では、メンブランの特性について、材質、流速及び圧力の適正值を把握する必要がある。材質では、検体成分のメンブランへの吸着を考慮する必要がある。メンブランの材質を十分注意して選択する必要がある。抗菌活性を持つ場合には洗浄を行う必要があるが、抗菌成分がメンブランへ吸着した場合には洗浄が不十分となる場合がある。メンブランへの流速が速すぎると圧力の増大に伴うメンブランの破損により細菌が通過する危険性が生じること、流速が遅すぎるとろ過に長時間を要することから、保証された流速及び圧力の適正值に留意する必要がある。

日局17では単に0.45 µm以下のポアサイズのメンブランフィルターを使用することを求めている。細菌の短径は0.3 µm程度であることから、論理的には0.2 µmフィルターが最適に思える。0.45 µmと0.2 µmメンブランフィルターの細菌捕集能力を比較した論文²⁴⁾からは、菌数が少ない場合においては性能に差はなく、さらに0.45 µmフィルターのほうが生菌回収率が高いことが判明している。また、0.2 µmでは流速が低下して試験が高速化できないことから、0.45 µmメンブランフィルターが無菌試験法に最適とされる。

メンブランフィルター法及び直接法の操作を行なった後には、恒温槽内で培養を行う。培養では温度管理が求められる。温度計の定期的な温度補正を行い、可能ならば保温庫内の温度のばらつきを評価する。この温度計は無菌試験の期間中、14日間の温度変化を十分に記録できる記録装置付きの温度計が望ましく、さらに温度が設定範囲を外れる時には警告が行われることが望ましい。

実施環境モニタリングデータの異常や手順の逸脱が

あった時には、無菌試験の結果を棄却して再試験を行うことができる。前述したように無菌試験の検出力は基本的に低く、陽性検体であっても試験を繰り返すことで陰性とする可能性が大きい。極めて大きな逸脱がない限り試験結果を棄却することは望ましくない。

4. 国立医薬品食品衛生研究所での無菌試験における運用体制の整備

4.1. 概要

国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部で行われる無菌試験は、主に無菌医薬品の除去試験として行われる。前項で示した基準に従って設置した設備、装置及び運用体制について、導入した設備をTable 4にまとめた。

4.2. 高度無菌室及びアイソレーター設置

無菌試験はこれまでGrade B環境のクリーンルーム内に設置された10万クラスのクリーンベンチによるGrade A環境で行われていた。移転に伴い、衛生微生物部では陽圧に調整した防塵室を設置し、Grade C相当の空気清浄度を満たして高度無菌室を整備した。実際のGrade C環境ではエアシャワーの設置が求められることから、高度無菌室はGrade D環境として取り扱い、室内にエアレックス社製の無菌試験用（無菌+封じ込め）アイソレーター装置 3D Clean Systemを設置することでGrade A区域の清浄環境を達成した（Fig.1）。このアイソレーターは封じ込めタイプであり、内部でBSL 2相当の微生物を扱うことができる。高度無菌室ではパーティクルカウンターで、アイソレーター内部では設備自身が粒子数モニタリングを行っている。アイソレーター内部での微生物学的モニタリングではエアサンプラーによって好気性浮遊菌を確認している。これらの設備によって、Grade A区域として最適な条件下での無菌試験及び日局17の改訂に資する試験法の検証が可能となった。これらの設備を定期的に点検及び清掃して試験に用いる体制をとっている。



Fig. 1. An image of the Sterility Test Isolator 3 D Clean System installed in National Institute of Health Sciences

4.3. 無菌試験用の設備・用具

無菌医薬品及び医療機器の無菌試験に資する装置として、メンブランフィルター法用のクローズドシステムとしてMerck社のSteritest Symbio ISLを設置した。この装置では、検体の剤型及び必要量に対応する多数の製品が利用でき、適切な製品を選ぶことで医薬品のみならず医療機器にも対応可能である。日本では単回使用医療機器（SUD: Single Use Device）に関して、2017年7月に告示された再製造単回使用医療機器基準²⁵⁾を満たすことで再製造SUDとして使用することが可能となっており、今後は再製造SUDを含む医療機器の無菌試験への対応する体制を整えていく必要がある。

無菌試験法に必要な微生物はBioBall（bioMérieux社）を購入することで対応した。BioBallは微生物数が厳密に管理された製品であり、Merck社から購入したSCD培地及び液体チオグリコール酸培地の培地性能試験に用いている。BioBallの試験用菌株も適切な培地上で菌数を数えることでバリデーションを実施している。また、試験用菌種のうち製品評価技術基盤機構バイオテクノロジーセンターの取り扱うNBRC菌株を揃えてあり、国立医薬品食品衛生研究所における試験用菌株の調製法を確立する予定である。

4.4. 標準作業手順書の策定と実施体制の確立

無菌試験法を実施できる設備に加えてGMPに準拠した標準作業手順書（SOP）が求められ、特に国立医薬品食品衛生研究所では公的試験検査機関（Official Medicines Control Laboratories; OMCL）の一翼を担っている²⁶⁾ことから、無菌医薬品の収去試験としての無菌試験法に適しSOPを作成している。収去試験として行う無菌試験では手法の適合性試験は行わず、製造工程で実

施された適合性試験の情報を用いることとした。SOPの一部として設備の保全方法、機器の校正期限をまとめている。OMCLに資するように、SOPを改善していく。

5. 総括と今後の展望

日局17では無菌試験において、「試験環境は無菌試験の実施に適したものでなければならない」とされているが、試験環境は適切な設備と適切な試験によって裏打ちされることが求められている。衛生微生物部ではGrade A区域としてアイソレーターを設置して適切に管理することにより、十分な確度を持った無菌試験をメンブランフィルター法で実施することが可能になった。

無菌試験は再生医療等製品や放射性医薬品等の無菌試験の結果を待つことができない製品についても実施される必要があり、これらに対応する核酸増幅法やハイスループット・シークエンシングを含む微生物迅速試験法による無菌試験の研究が国内外で進んでいる。新しい方法が考案される中で、培養により検知する方法は生きた微生物を検知する方法として確立されており、無菌試験の実施体制を整えたことによって、医薬品の微生物学的安全性確保に資する研究が可能となった。今後は収去試験に伴う無菌試験を実施するとともに、医療機器や再生医療等製品への対応、微生物迅速試験法の評価、宇宙ステーションやGrade A区域など閉鎖空間の環境調査などへ設備を活用したい。

文献

- 1) Kawanishi T: *Regulatory science Gakkaishi* 2018;8:1-3.
- 2) Tadano K, Kawanishi T: *Regulatory science Gakkaishi* 2017;7:185-196.
- 3) 厚生労働省：“第十七改正日本薬局方”，2016；pp.117-120.
- 4) 厚生労働省：“第十七改正日本薬局方”，2016；p.9.
- 5) 厚生労働省：“第十七改正日本薬局方”，2016；pp.2424-2429.
- 6) 厚生省：“薬局等構造設備規則”，昭和36年2月1日厚生省令第2号。
- 7) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課：“GMP事例集（2013年版）について”，事務連絡，平成25年12月19日。
- 8) Katori N: *Yakuzaigaku* 2014;74:414-421.
- 9) The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme: “PIC/S GMP Guide (RELATED ANNEXES)”，2018; PE 009-14 (ANNEXES).
- 10) Melvin WF: First: *Journal of the American Biological Safety Association* 1998;3:33-42.

- 11) 佐々木裕子：“新GMP微生物試験法 第3版”，佐々木次雄，棚元憲一，菊池裕編，(株)じほう，東京，pp.187-200 (2016)
- 12) World Health Organization: “Laboratory Biosafety Manual – Third edition” 2004;pp7-19.
- 13) Tanimoto K, Koshida I, Kokubo M: *Nihon PDA Gakujuetsushi To Validation* 2017;19;45-55.
- 14) 厚生労働省：“第十七改正日本薬局方”，2016；pp.2414-2417.
- 15) 厚生労働省：“第十七改正日本薬局方”，2016；pp.2429-2434.
- 16) 片山博仁：“新GMP微生物試験法 第3版”，佐々木次雄，棚元憲一，菊池裕編，(株)じほう，東京，p. 445-467 (2016)
- 17) Sasaki Y: *Boukinboubai* 2012;40;51-60.
- 18) 厚生労働省：“第十七改正日本薬局方”，2016；pp.2417-2419.
- 19) 厚生労働省：“第十七改正日本薬局方”，2016；pp.2411-2414.
- 20) 厚生労働省：“第十七改正日本薬局方”，2016；pp.109-113.
- 21) 厚生労働省：“第十七改正日本薬局方”，2016；pp.113-117.
- 22) 中川恭好：“新GMP微生物試験法 第3版”，佐々木次雄，棚元憲一，菊池裕編，(株)じほう，東京，p. 97-98 (2016)
- 23) Morgan CA, Bigeni P, Herman N, Gauci M, White PA, Vesey G: *Cytometry A*. 2004;62:162-168.
- 24) Nanjo M: *Kankyō Kanri Gijutsu* 2003;21:96-103.
- 25) 厚生労働省：“再製造単回使用医療機器基準”，厚生労働省告示第二百六十一号，平成29年7月31日.
- 26) Katori N: *Kokuritus Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 2014;132; 22-35.

「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて —平成30年度（2018）—

登田美桜, 畝山智香子

Topics from “Food safety information (Chemical)” in 2018

Miou Toda[#], Chikako Uneyama

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 2018 (e.g. trans fatty acids, mandatory food recalls, neonicotinoids, nutrition fact label, dietary supplements).

Keyword: Food Safety Information, food chemical

1. はじめに

食品流通のグローバル化を受けて、我が国の食品安全行政も国際機関や諸外国の動向を継続的に把握しながら、国内制度の国際的な調和や危機管理の対応を行うことが求められている。

安全情報部では、その動向把握の一環として、食品安全に関して国際機関や諸外国の公的機関から配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継続的な記録と周知を目的に、平成30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. 工業的に生産されるトランス脂肪酸への対応

トランス脂肪酸 (trans fatty acids: TFA)¹⁾は、国際的にはコーデックス (CAC/GL 2-1985) で「少なくとも

も一つ以上のメチレン基で隔てられたトランス型の非共役炭素-炭素二重結合を持つ一価不飽和脂肪酸及び多価不飽和脂肪酸の全ての幾何異性体」と定義されている。その供給源は主として二つあり、一つは天然由来（乳製品、牛や羊などの反芻動物の肉）、もう一つは工業的に生産される（部分水素添加油）ものである。これらのうち工業的に生産されるトランス脂肪酸については、その摂取の低減化が食品安全上の課題とされてきた。理由は、1990年代に、トランス脂肪酸の摂取の増加が冠動脈疾患リスクの上昇、血中LDLコレステロール値の増加、HDLコレステロール値の低下と関連することが報告されたためである。そのため、2002年に開催されたWHO/FAO専門家会合¹⁾において「一日のトランス脂肪酸の摂取量を総エネルギー摂取量の1%未満にすることを目標にすべき」との結論が出されたことを機に、各国で対応が進んだ。

2018年5月には、WHOが優先度の高い戦略的計画の一環として、2023年までに工業的に生産されるトランス脂肪酸を世界のフードサプライから段階的に排除するための政府機関向けの行動戦略ガイド「REPLACE」²⁾を発表し、各国政府にさらなる取り組みを呼びかけた。「REPLACE」は、次の6つの戦略的行動で構成される。

▶ **RE**view (検討)：工業的に生産されるトランス脂肪酸の供給源となる食品は何かを調査し、求められ

[#]To whom correspondence should be addressed:

Miou Toda; Division of Safety Information on Drug and Food, National Institute of Health Sciences, 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

る施策変更の方向性を検討する。

- ▶ Promote（促進）：工業的に生産されるトランス脂肪をより健康的な油脂に置き換えることを促進する。
- ▶ Legislate（法規制）：工業的に生産されるトランス脂肪を削減するための法規制を整備する。
- ▶ Assess（評価）：供給される食品中のトランス脂肪量、および人々が消費するトランス脂肪の量の変化を評価・監視する。
- ▶ Create awareness（認識させる）：政策決定者、生産者、食品供給者、および一般市民にトランス脂肪が健康に及ぼす負の影響を認識させる。
- ▶ Enforce（執行）：政策や規則の遵守を執行する。

また、食品に含まれるトランス脂肪酸の低減化のための国によるリスク管理措置には、“部分水素添加油の使用禁止”と“食品中の上限値設定”という2つのアプローチがあり、2018年に欧米諸国では次のような関連規則が導入された。2018年6月米国³⁾において、トランス脂肪酸の主な摂取源となる部分水素添加油の食品製造への使用を「一般的に安全と認められる（generally recognized as safe: GRAS）」の対象外とする規制が施行し、9月にはカナダ⁴⁾でも食品への部分水素添加油の使用が禁止された。一方EU⁵⁾では、動物脂肪に天然に存在するものを除き、消費者に提供される及び小売りされる食品に含まれるトランス脂肪酸（注：EUはtrans fatとしている）は脂肪100gあたり2gを超えてはならないとする規則案を策定し、2018年10月に意見募集を行った上で、2019年4月24日に欧州委員会によって採択された。EU加盟国の中には以前から自国で基準値を設定していた国もあったが、EU規則の採択により全加盟国の義務となった。

注1：日本語ではトランス脂肪とトランス脂肪酸、英語ではtrans fatとtrans fatty acidsが混在しているが、原文自体が明確に区別せずに記載している場合が多い。

3. カナダ国民のための食品安全規則

2018年6月18日、カナダ国民のための食品安全規則（Safe Food for Canadians Regulations: SFCR）の最終版がカナダ官報第II部（CGII）に公表^{6,7)}され、2019年1月15日に発効した。

近年、米国の食品安全近代化法（Food Safety Modernization Act: FSMA）をはじめとして先進諸国では食品安全に関する制度の全面改正が行われており、2018年はカナダからSFCRが発表された。この新規則は国際的な食品安全基準に整合しており、これまでの食

品に関する14の規則が廃止されて新規則に統一された。SFCRは予防的管理に重点を置いたのが特徴であり、輸入・輸出食品、あるいは州間・領土間で移送される食品を扱う企業はライセンスの取得が必要になるとともに、食品安全に係わる潜在的リスクに対する予防的食品安全管理の実施やトレーサビリティ記録の保持が求められることになった。

カナダ食品検査庁（CFIA）は、新規則によるベネフィットとして、より安全な食品が流通する、予防に焦点をあて安全でない食品を標的にできる、健康や安全面でリスクのある行為には罰則を強化する、食品の輸入をより良く管理できる、安全でない食品をより迅速に回収して除くことができる、などと述べている。

4. FDAの義務的リコール制度

米国食品医薬品局（FDA）は、流通する食品や飼料がヒトまたは動物に有害な汚染があるもしくは製品に消費者の誤解を招く表示をしており、連邦食品医薬品化粧品法（FD&C Act）に違反していると判断された場合には、以前は製造販売の事業者自主的リコールを促していた。しかし2011年のFSMAの成立により義務的リコールを命令できる権限がFDAに与えられ、2018年11月には食品業界及びFDA職員向けに義務的リコールの実施に関するガイダンス⁸⁾が発表された。義務的リコールは、FSMAのおかげで食品安全分野におけるFDAの権限が強化されたと言われる所以の一つである。ただし、義務的リコールの実施前には事業者が自主的リコールを行う機会を必ず提供しなければならず、事業者がそのようなFDAとの対話や要請に応じないなど、対象食品を強制的に市場から排除する必要があるとFDAが判断した場合に義務的リコールの実行となる。

義務的リコール制度について、ダイエタリーサプリメントも対象に含まれていることは注目すべき点である。以前のFDAは、ダイエタリーサプリメントに関連した有害事象報告を受けたとしても、販売禁止などの強制的な措置を執るには根拠となる有害事象報告を多数収集しなければならないなど膨大な時間と労力を費やす必要があり、なかなか執行できず、その間は有害事象の発生を止められないといった状況が厳しく批判されていた。しかし現在はFSMAにより対応へのハードルが下がり、FDAによるダイエタリーサプリメントへの監視が強化されリコール措置も迅速になりつつある。

5. ダイエタリーサプリメントの規制強化

米国では先述の義務的リコール制度の導入の他にもダイエタリーサプリメントに関する規制強化のための取り組みが行われている。

2019年初めにFDAは、ダイエタリーサプリメント健康教育法 (Dietary Supplement Health and Education Act of 1994: DSHEA) が1994年に制定されてから25年が経過したとして、ダイエタリーサプリメントの監視の現代化と革新のための新規計画⁹⁾を発表した。FDAはダイエタリーサプリメントに関する優先事項を、第一に安全性確保、第二に製品の信頼性の維持、第三に情報を与えられた上での意志決定だとし、それらの実現に向けて次のように段階的に計画を実行すると述べている。

まず、違法で危険な可能性がある製品の情報を迅速に共有できるツールを開発する。二つ目に、製品の製造販売についてイノベーションを促進しつつ、安全性を十分に評価できるように規制の枠組みを更新する。特に、新規のダイエタリー成分に関するコンプライアンスやFDAへの通知に関連した取り組みを行う。三つ目に、産業界との協力を継続する。四つ目に、違法な製品への執行措置をより効果的にとれるようにするための機能やプロセスをFDA内に構築する。FDAは関連の組織構造や手続き等を検討するための部門横断的な作業部会の設置を検討しており、3年前にはダイエタリーサプリメントプログラム部 (Office of Dietary Supplement Programs) も設立している。最後に、DSHEAには現代の状況にそぐわない部分もあることから、近代化のためには何が必要なのかを話し合う機会を設けるとしている。

世界に先駆けてDSHEAを制定し、サプリメント大国と呼ばれるようになった米国であるが、一方では業界の大規模化とともに、健康に有害な製品の販売、違法な成分使用や製品販売、誤解を招く表示などの負の問題が頻発するようになった。FDAは国民の健康保護という責務を遂行するため、予防的管理に重点を置くFSMAのもとで食品の中でも特にダイエタリーサプリメントの監視を重視するようになってきている。今後数年の間にダイエタリーサプリメントに係わる規制改革が進むと考えられることから、引き続き動向を注視していく。

6. EUがネオニコチノイド類の屋外使用を禁止

ここ数年にわたり、ネオニコチノイド類の農薬の使用がミツバチの生存に影響しているのではないかという疑いが世界的な論争になっている。ネオニコチノイド類の使用について反対派の多いEUでは、2018年5月、3つの農薬 (クロチアニジン、イミダクロピリド、チアメトキサム) について、グリーンハウス内でのみ使用・栽培される植物の種子を除き、これらの農薬で処理した種子の販売・使用の禁止を定める規則^{10,11)}を欧州委員会が採択した。これはネオニコチノイド類の農薬としての使用がミツバチの減少と関連している可能性への懸念を受け

での措置であるが、世界的に見ると、そのような懸念への判断は様々である。例えばカナダでは、EUと同じ3つの農薬による水棲昆虫へのリスクに関するレビュー結果をもとに戸外での農薬と芝や鑑賞植物への使用について段階的な廃止を提案し、意見募集を行った。一方オーストラリアでは、EU規則の採択を受けてオーストラリア農薬・動物用医薬品局 (APVMA)¹²⁾が、飼育ミツバチでも野生ミツバチでも減少は観察されていないとしてオーストラリア国内で使用されているネオニコチノイド類について現時点では見直す予定がないと報告した。

7. 米国における栄養成分表示規則の大幅改正

2016年にFDAは、栄養が関連する肥満や糖尿病、心臓病といった慢性疾患や死亡の減少を目指して、消費者が情報を与えられた上で自ら健康的な食品や食事を選択できるようにする取り組みとして栄養表示規則を見直し、より近代的でより利用しやすくすることを目的に大幅な改正¹³⁾を行った。その移行準備として、消費者向けには教育ビデオ、ソーシャルメディア、利用しやすいウェブサイトなどを介して新しい栄養表示規則を学べる機会を提供し、食品事業者向けには詳細で明確なガイダンスを次々と提供することで必要とされる変更の順調な実施につなげようとしている。新しい栄養表示規則のもとでは、見やすさ (文字サイズなど)、1食分の表示更新、添加糖の記載、要表示のビタミン/ミネラルの変更、一日必要量などの根拠データの更新など全般的に見直されている。加工製品だけでなくチェーン展開しているレストランのメニューも刷新され、総カロリー、総脂肪、飽和脂肪、トランス脂肪、コレステロール、ナトリウム、総炭水化物、糖類、食物繊維、タンパク質といった栄養情報が提供されるようになる。

改正規則の遵守期限は当初2018年7月を予定していたが、移行にともない多くの意見や疑義が業界からFDAに寄せられて一部解決に至っていないことや、業界への影響の大きさも考慮して、2018年に、年間1千万ドル以上の売り上げがある食品製造業者に対しては2020年1月1日、それより小規模の製造業者に対しては2021年1月1日へと延長¹⁴⁾し、2019年から2020年に公表される改正事項については一律に2022年1月1日とすることが発表¹⁵⁾された。

8. 液体窒素のお菓子

FDA¹⁶⁾は2018年8月、消費者や小売業者に向けて、販売所において食べる直前に液体窒素を加えて作る食品や飲料による重大な傷害の可能性について警告した。そのような食品や飲料はしばしば「ドラゴンブレス (Dragon's Breath)」「天国の息 (Heaven's Breath)」「ニ

トロパフ（Nitro puff）」などの名前で販売され、液体窒素で冷却された呼気などが霧や煙のようになることが消費者の興味を引いている。韓国でも液体窒素が添加された菓子（ヤンガリー菓子）が流行したが、2017年に食品医薬品安全処（MFDS）¹⁷⁾は、ヤンガリー菓子を食べた子供が傷害を負った事故の発生を受けて液体窒素が残留する食品の販売を禁止した。

1気圧での窒素の沸点は -195.8°C であり、ドライアイスの昇華点（ -78.5°C ）と比較すると液体窒素の温度がいかに低いかを理解できる。そのため液体窒素は、取扱いを間違えたり、間違っただけでなく、皮膚や内臓に重大な傷害を生じるだけでなく、食べる直前に液体窒素を利用した食品は窒素が蒸発した後でも超低温の可能性があり口にすることが危険である。最近では食品の加工技術が日々進化して消費者の好奇心をそそる科学実験のような方法も登場しているが、この液体窒素の事件のような不注意な利用は危険を及ぼすことを周知しておく必要がある。

9. FDAが7種類の合成香料を食品添加物リストから削除

2018年10月、FDAは2件の食品添加物申請に応じて、合計7種の合成香料及び風味増強剤の使用認可を取り下げるという食品添加物規制の改正¹⁸⁾を行った。

うち6種は合成由来のベンゾフェノン、エチルアクリレート、オイゲニルメチルエーテル（メチルオイゲノール）、ミルセン、プレゴン及びピリジンである。これらについては実験条件下において実験動物でがんを引き起こしたという根拠をFDAが認めたため、FD&C Actのデラニー条項（section 409(c)(3)）に基づき食品添加物規制の対象から除外された。これらの物質は天然の植物にも一般的に含まれ、例えばオイゲニルメチルエーテルはバジル、ミルセンは柑橘類、プレゴンはペパーミント、ピリジンはコーヒーに存在している。この点についてFDAは、対象の6種は製品の使用目的の範囲内で公衆衛生上のリスクはないと判断しており、食品添加物リストからは削除するが、食品にもともと含まれる場合や食品の抽出物に含まれ「天然香料」とされるものについてはGRASとしての扱いになり規制改正の影響は受けないとしている。さらに、FD&C Actにおける「食品添加物」の定義には、食品に直接添加するものだけでなく食品接触物質も含まれる。これは食品の包装や製造工程において接触により食品に何らかの物質が移行するためである。そのため、ベンゾフェノンについては食品と接触して繰り返し使用するゴム製品の可塑剤としての使用も削除の対象となった。

残りの1種はスチレンで、業界ではすでに使用が中止されていることを受けて、食品添加物リストから削除

し、合成香料や風味増強剤としての使用が認められないこととなった。

10. 食品への革新的技術の利用

ゲノム編集や細胞培養などの革新的技術を食品製造に利用することについて、その安全性確保と管理をどのように行うべきかが各国共通の課題となっている。

食品分野での革新的技術導入への抵抗感は米国の方が欧州諸国に比べて少ないように見える。米国FDAは、植物と動物のバイオテクノロジーには、ヒトと動物の健康、動物の福祉、食品の生産性や食糧安全保障を向上させる可能性があると考え、他の関係機関と協力しつつ当該分野の発展を推進している。2018年10月には、製品の安全性と有用性への信頼を確保するための「植物と動物のバイオテクノロジー革新行動計画」¹⁹⁾を発表し、次の三分野を優先課題とした。

- 1) 製品のイノベーションを促進することにより、現代的で効率のよいリスクに基づいた規制を適用してヒトと動物の健康を前進させる
- 2) 革新的な植物と動物のバイオテクノロジーへのFDAの対応に関するコミュニケーションと広報を強化する
- 3) バイオテクノロジー問題に関する国内外の関係者の参加を増やす

11. 欧州委員会が植物保護製品の内分泌攪乱物質の同定基準を採択

EUでは1999年に環境とヒトの健康を保護するための予防原則に従った「内分泌攪乱物質戦略」を作成し、これまで様々な取り組みが行われてきた。その活動の一環として、2018年4月、世界で初めて内分泌攪乱物質を同定するための法的拘束力のある基準が設定された。これは植物保護製品の制度下で内分泌攪乱物質を同定するための科学的基準であり、2018年4月19日に採択された委員会規則（EU）2018/605^{20,21)}により植物保護製品の販売に関する規則（EC）No1107/2009のAnnex IIが改定され、2018年5月10日に発効、2018年11月10日から新規及び進行中の申請に対して適用された。この同定基準はWHOの定義を基本に、主として、ヒトの健康に有害影響がある、作用機序が内分泌攪乱である、有害影響と作用機序に因果関係がある、という性質があるものを内分泌攪乱物質としている。また同定を行う場合には、全ての妥当な科学的根拠を用いて根拠の重み付けアプローチを利用し、しっかりした系統的レビューを行うことなどを求めている。

一方、殺生物剤（バイオサイド）²¹⁾の内分泌攪乱物質の同定については、2017年9月4日に採択された委員会

委任規則 (EU) 2017/2100により殺生物剤の販売と使用に関する規則 (EU) No528/2012に定められ, 2017年12月7日に発効, 2018年6月7日から適用された。

さらに, 植物保護製品と殺生物剤に関する上記規則の採択を受けて, 2018年6月に欧州食品安全機関 (EFSA) と欧州化学物質庁 (ECHA) が共同で, 規則に準じた内分泌攪乱物質の同定のためのガイダンス²²⁾を発表した。

12. 最後に

以上, 平成30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を紹介した。これらの他にも, EUにおける食品グレードの炭酸ガスの不足, マイクロプラスチック汚染対策としてのプラスチック製ストローの利用中止やプラスチックバッグへの課金, 米国における電子タバコ対策の強化, ヒト胎盤を原料にしたカプセル等の摂取に関する注意喚起, 韓国における農薬ポジティブリスト制度の施行, 豪州におけるイチゴへの針混入, EFSAによるダイオキシン類及びダイオキシン様PCBsの耐容週間摂取量 (TWI) の引き下げ, など多様な最新情報を取り上げた。我が国の食品安全にかかわる問題の迅速な把握と対応のためにも, 引き続き海外の食品安全に関する情報を調査し, 「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) Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases; Geneva, 28 January-1 February 2002 http://www.who.int/nutrition/topics/dietnutrition_and_chronicdiseases/en/
- 2) WHO plan to eliminate industrially-produced trans-fatty acids from global food supply (14 May 2018) <http://www.who.int/news-room/detail/14-05-2018-who-plan-to-eliminate-industrially-produced-trans-fatty-acids-from-global-food-supply>
- 3) Final Determination Regarding Partially Hydrogenated Oils (Removing Trans Fat) <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/final-determination-regarding-partially-hydrogenated-oils-removing-trans-fat>
- 4) Canadian Ban on Trans Fats Comes into Force Today (17 Sep. 2018) <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2018/09/canadian-ban-on-trans-fats-comes-into-force-today.html>
- 5) Commission Regulation (EU) 2019/649 of 24 April 2019 amending Annex III to Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as regards trans fat, other than trans fat naturally occurring in fat of animal origin <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32019R0649>
- 6) Making food safer and creating more trade opportunities for businesses (13 June 2018) <https://www.canada.ca/en/food-inspection-agency/news/2018/06/making-food-safer-and-creating-more-trade-opportunities-for-businesses.html>
- 7) Safe Food for Canadians Regulations (SOR/2018-108) <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2018-108/index.html>
- 8) FDA Finalizes Guidance on Mandatory Recall Authority (5 Nov. 2018) <https://www.fda.gov/Food/NewsEvents/ConstituentUpdates/ucm624443.htm>
- 9) Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on the agency's new efforts to strengthen regulation of dietary supplements by modernizing and reforming FDA's oversight (11 Feb. 2019) <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm631065.htm>
- 10) Backgrounder r: Neonicotinoid Pesticides and the Proposed Special Review Decisions for Clothianidin and Thiamethoxam (Aug. 2018) <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2018/08/backgrounder-neonicotinoid-pesticides-and-the-proposed-special-review-decisions-for-clothianidin-and-thiamethoxam.html>
- 11) Official Journal of the European Union L132 (30 May 2018) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2018:132:FULL&from=EN>
- 12) Our response to European Union concerns over neonicotinoids; APVMA Regulatory Update Issue #271 (31 May 2018) <https://mailchi.mp/apvma/regulatory-update-257-tailored-guidance-for-applicants-now-available-apvma-corporate-and-operational-plan-released-last-chance-to-register-1040493?e=c64f16aadac#mctoc3>
- 13) Changes to the Nutrition Facts Label <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/changes-nutrition-facts-label>
- 14) Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on FDA's new efforts to advance implementation of the new consumer Nutrition Facts label for foods (1 Mar. 2018) <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm598808.htm>
- 15) FDA Issues Uniform Compliance Date, Technical Amendments on Nutrition and Supplement Facts

- Labeling Rules <https://www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/fda-issues-uniform-compliance-date-technical-amendments-nutrition-and-supplement-facts-labeling>
- 16) FDA Advises Consumers to Avoid Eating, Drinking, or Handling Food Products Prepared with Liquid Nitrogen at the Point of Sale (30 Aug. 2018) <https://www.fda.gov/Food/RecallsOutbreaksEmergencies/SafetyAlertsAdvisories/ucm618058.htm>
- 17) 食品に使用された液体窒素の安全管理対策報告：食品安全情報（化学物質）No. 17/ 2017 <http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2017/foodinfo201717c.pdf>
- 18) FDA Removes 7 Synthetic Flavoring Substances from Food Additives List (5 Oct. 2018) <https://www.fda.gov/Food/NewsEvents/ConstituentUpdates/ucm622475.htm>
- 19) FDA's Plant and Animal Biotechnology Innovation Action Plan <https://www.fda.gov/Safety/Biotechnology/ucm624416.htm>
- 20) Commission Regulation (EU) 2018/605 of 19 April 2018 amending Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009 by setting out scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32018R0605>
- 21) Process to set scientific criteria to identify endocrine disruptors https://ec.europa.eu/health/endocrine_disruptors/process_en
- 22) Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5311>
- (最終アクセス：2019年5月20日)

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

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[#]

The Japanese Chemical Substances Control Law states information collected by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) on the hazards to human health associated with existing chemical substances. Here, we review the hazard information collected by the MHLW, including data on acute toxicity, repeated-dose toxicity, genotoxicity, and reproduction/developmental toxicity. We present a dossier comprising a collection of study data with a detailed summary of the methods, results, and conclusions included in each study, using the International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) to clarify and evaluate the validity of each study. In this fifth annual report, we summarize the hazard information related to the potential effects on human health of five chemical substances: perfluorooctane (CAS: 307-34-6), azoic CC5 (CAS: 91-96-3), triallylamine (CAS: 102-70-5), *N*-ethyl-1-aminonaphthalene (CAS: 118-44-5), and 4,4'-methylenebis (2,6-di-*tert*-butylphenol) (CAS: 118-82-1). The IUCLID dossiers created for these five chemical substances will be available at the Japan Existing Chemical Database. Information regarding hazards to human health of other existing chemical substances will be provided on a regular basis using the same methodology and website as it becomes available.

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

Introduction

The Act on the Evaluation of Chemical Substances and Regulation of Their Manufacture, etc. within the Chemical Substances Control Law (CSCL) came into effect in 1973 to prevent environmental pollution by chemical substances that pose a risk to human health or the environment in Japan. The Japanese CSCL requires information on the hazards to human health associated with existing chemical substances to be collected and assessed by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW)¹⁾, including data on acute toxicity, repeated-dose toxicity, genotoxicity, and reproduction/development toxicity. To date,

the MHLW has collected information on around 450 existing chemical substances. Among these, initial assessment documents for approximately 200 substances had been submitted from Japan to the OECD High Production Volume Chemicals Programme or OECD Cooperative Chemicals Assessment Programme from the 1990s to 2013 and had been internationally approved. These assessment documents are publicly available at <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/Search.aspx>. We have gradually assessed the hazard information of the remaining existing chemical substances and created a 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 their validity. Each dossier was composed of data from all studies, including a detailed summary of the methods, results, and conclusions for each. The IUCLID dossiers are available internationally via the Japan Existing Chemical Database (JECDB),

[#]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

Table 1. List of the 15 substances available in the Japan Existing Chemical Database

CAS Number	Substance name
638-16-4	1, 3, 5-Triazine-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H)-trithione
2579-20-6	1, 3-Cyclohexanedimethanamine
6842-15-5	1-Propene, tetramer
31127-54-5	2, 3, 4, 4'-Tetrahydroxybenzophenone
119-33-5	2-Nitro- <i>p</i> -cresol
59-50-7	4-Chloro- <i>m</i> -cresol
104-88-1	4-Chlorobenzaldehyde
122-01-0	4-Chlorobenzoyl chloride
98-10-2	Benzenesulfonamide
70974-33-3	Benzenesulfonic acid, 4-hydroxy-, tin (2+) salt
542-18-7	Chlorocyclohexane
4904-61-4	Cyclododeca-1, 5, 9-triene
3012-65-5	Diammonium hydrogen 2-hydroxypropane-1, 2, 3-tricarboxylate
37353-75-6	Poly [oxy (methyl-1, 2-ethanediyl)], alpha, alpha' - [(1-methylethylidene) di-4, 1-phenylene] bis [omega-hydroxy-
89-05-4	Benzene-1, 2, 4, 5-tetracarboxylic

and are accessible at http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp³⁾. IUCLID dossiers for 15 existing chemical substances are currently available from JECDB (Table 1). Summaries of hazard assessments were also reported annually⁴⁻⁷⁾. The same methodology and website will be used to provide information on hazards to human health for existing chemical substances on a regular basis as it becomes available.

These initiatives will provide global access to meaningful toxicity information, avoiding duplication of assessment work performed by other programs or countries. Information sharing can also prevent unnecessary animal studies. Therefore, we consider our initiative a significant contribution to the challenges faced worldwide in the field of risk assessment of chemical substances.

In this fifth report, we present summary hazard information for the following five chemical substances: perfluorooctane (CAS: 307-34-6), azoic CC5 (CAS: 91-96-3), triallylamine (CAS: 102-70-5), *N*-ethyl-1-aminonaphthalene (CAS: 118-44-5), and 4,4'-methylenebis (2,6-di-*tert*-butylphenol) (CAS: 118-82-1). No toxicological studies on these chemical substances were performed previously.

(1) Perfluorooctane (CAS: 307-34-6)

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test was performed in accordance with OECD test guideline (TG) 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) received perfluorooctane via oral gavage at doses of 0 [vehicle: 1% (w/v) sodium carboxymethylcellulose solution and 1% (v/v) Tween 80], 100, 300, and 1,000 mg/kg body weight (bw)/day. Males were treated with perfluorooctane for 42 days in males, including a 14-day pre-mating period and a subsequent mating period, while females were treated for 41-53 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, until lactation day 4. Of the 12 males treated with 0 and 1,000 mg/kg bw/day, five were

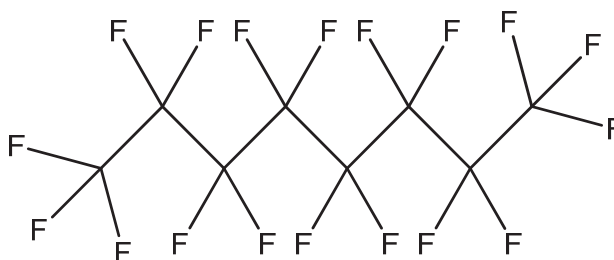


Fig. 1. Chemical structure of perfluorooctane (CAS: 307-34-6)

assigned as a recovery group. Five additional females treated with 0 and 1,000 mg/kg bw/day were assigned as a satellite group and treated with perfluorooctane for 42 days, without mating, and examined after a 14-day recovery period.

There were no deaths and no changes in clinical signs, manipulative test, grip strength, motor activity, body weight, food consumption, urinalysis, hematology, blood chemistry, organ weight, or gross and histopathological findings as a result of treatment in any of the dose groups for both sexes at the end of the treatment and recovery periods. The NOAEL for the repeated-dose toxicity of perfluorooctane was determined to be 1,000 mg/kg bw/day (the highest dose tested) in rats.

A bacterial reverse mutation assay using *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *Escherichia coli* WP2uvrA (OECD TG 471) showed negative results for perfluorooctane, with or without metabolic activation. An *in vitro* chromosome aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) was also negative, both with and without metabolic activation. These results revealed that perfluorooctane is nongenotoxic *in vitro*.

In the combined repeated-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, no toxicity was observed in reproduction and development up to the highest dose. The NOAEL for the toxicity of perfluorooctane to rat reproduction and development was determined to be 1,000 mg/kg bw/day (the highest dose tested).

(2) Azoic CC5 (CAS: 91-96-3)

The repeated-dose toxicity of azoic CC5 was evaluated in rats according to the OECD TG 407. Male and female rats (6 or 12 animals/sex/dose) were

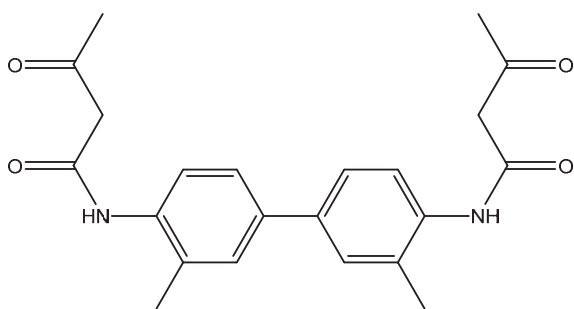


Fig. 2. Chemical structure of azoic CC5 (CAS: 91-96-3)

treated with 0 [vehicle: 0.5% (w/v) methylcellulose solution], 8, 40, 200, and 1000 mg/kg bw/day azoic CC5 for 28 days. Six of the 12 animals/sex receiving 0 and 1,000 mg/kg bw/day were selected for a 14-day recovery group.

No treatment-related deaths were observed for either sex. For both sexes, decreased food consumption, body weight, and body weight gain were observed in the groups receiving ≥ 40 mg/kg bw/day. Water intake was decreased in males receiving ≥ 40 mg/kg bw/day as well as females receiving 1,000 mg/kg bw/day. Urine volume was decreased in males receiving 1,000 mg/kg bw/day. Blood chemistry analysis showed increased total cholesterol and phospholipid levels in both sexes treated with 1000 mg/kg bw/day. The relative weight of the liver was increased in males receiving ≥ 40 mg/kg bw/day and females receiving ≥ 200 mg/kg bw/day. Histopathological analysis revealed centrilobular hepatocellular hypertrophy in both sexes treated with ≥ 40 mg/kg bw/day. Following withdrawal of treatment, the changes observed during or at the end of the administration period were no longer observed, and were thus reversible. Based on the effects in the liver observed at 40 mg/kg bw/day, the NOAEL for the repeated-dose toxicity of azoic CC5 in rats was determined to be 8 mg/kg bw/day.

A bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *E. coli* WP2uvrA (OECD TG 471) showed positive results for *S. typhimurium* TA100 and TA98 with metabolic activation. An *in vitro* chromosome aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) also showed positive results for polyploidy without metabolic activation. Based on these findings, azoic CC5 was considered to be genotoxic *in vitro*.

The reproductive and developmental toxicity of azoic CC5 was evaluated in a reproduction/developmental toxicity screening test in rats (OECD TG 421). In this study, azoic CC5 was administered via oral gavage at doses of 0 [vehicle: 0.5% (w/v) methylcellulose solution], 2.5, 10, and 40 mg/kg bw/day. Males (12/dose) were treated for 42 days, including a 14-day pre-mating period and subsequent mating period, while females (12/dose) were treated for 40–49 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, until lactation day 3.

No deaths were observed due to treatment in either

sex. Decreased food consumption, body weight, and body weight gain were observed in males treated with 40 mg/kg bw/day and females treated with ≥ 10 mg/kg bw/day. At doses of ≥ 2.5 mg/kg bw/day, body weight gain and body weight decreased in females during the lactation period. An increased relative liver weight was observed in males treated with ≥ 10 mg/kg bw/day and females treated with 40 mg/kg bw/day, and centrilobular hepatocellular hypertrophy was observed in males treated with 40 mg/kg bw/day. No changes were observed in reproductive organs, and fertility was not also affected by azoic CC5 treatment up to 40 mg/kg bw/day. Decreased body weight was observed in male and female pups at 40 mg/kg bw/day. A NOAEL could not be identified, as decreases were observed in body weight gain or body weight in females during the lactation period at all doses. The LOAEL of the reproductive/developmental toxicity was determined to be 2.5 mg/kg bw/day.

(3) Triallylamine (CAS: 102-70-5)

The repeated-dose toxicity of triallylamine was evaluated in rats according to the OECD TG 407. Male and female rats (6 or 12 animals/sex/dose) were treated with triallylamine via oral gavage for 28 days at 0 (vehicle: corn oil), 6, 25, and 100 mg/kg bw/day. Six of the 12 animals/sex receiving 0 and 100 mg/kg bw/day were assigned to a 14-day recovery group prior to sacrifice.

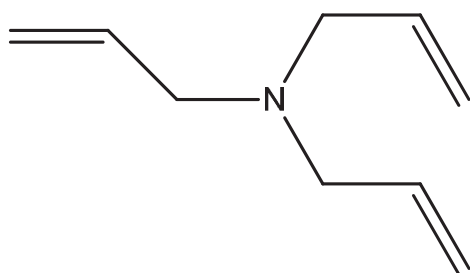


Fig. 3. Chemical structure of triallylamine (CAS: 102-70-5)

No deaths were observed in either sex. Decreased salivation and locomotor activity were observed at the beginning of the dosing period at the highest dose in both sexes. Hind limb grip strength decreased in males treated with 100 mg/kg bw/day. Body weight and body weight gain were decreased in both sexes treated with 100 mg/kg bw/day. Food consumption

was decreased in both sexes treated with ≥ 25 mg/kg bw/day. Water intake was increased in males receiving 25 and 100 mg/kg bw/day. Treatment with 100 mg/kg bw/day led to increased urine volume in males and decreased osmolality in both sexes, and positive results for calcium oxalate crystals tended to increase in the urine sediment examination in both sexes. Blood chemistry analysis showed decreased triglyceride levels in males receiving 25 and 100 mg/kg bw/day, but increased levels in females receiving 100 mg/kg bw/day. The relative weight of the kidney was increased, without histopathological changes, in males receiving 100 mg/kg bw/day. In females, the relative weight of the liver was increased at 25 and 100 mg/kg bw/day, while the absolute weight of the liver was increased in both sexes treated with 100 mg/kg bw/day. Histopathological examination of the liver showed centrilobular hepatocellular hypertrophy in both sexes receiving ≥ 25 mg/kg bw/day. Changes due to triallylamine treatment observed during or at the end of the 14-day recovery period recovered, with some exceptions. Body weight remained decreased during the recovery period in females treated with 100 mg/kg bw/day, and centrilobular hepatocellular hypertrophy was observed in males treated with 100 mg/kg bw/day. Based on the histopathological changes in the liver in the 25 mg/kg bw/day group, the NOAEL for repeated-dose of triallylamine was determined to be 6 mg/kg bw/day in rats.

A bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *E. coli* WP2uvrA/pKM101 (OECD TG 471) for triallylamine showed weak-positive or positive results for TA100 and TA1535 without metabolic activation. An *in vitro* chromosome aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) showed that triallylamine was equivocal (weakly positive) for numerical aberration with and without metabolic activation, and positive for structural aberration with metabolic activation. Based on the positive results in both studies, triallylamine was considered genotoxic *in vitro*.

The reproductive and developmental toxicity of triallylamine was investigated in accordance with a reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 421) in rats. Triallylamine was administered via oral gavage at doses of 0 (vehicle: corn oil), 6, 25, or 100 mg/kg bw/day. Males (12/dose)

were treated for 30 days, including a 14-day pre-mating period and a subsequent mating period. Females (12/dose) were treated for 40–47 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, until lactation day 3.

There were no treatment-related deaths in either sex. Decreased locomotor activity, salivation, and lacrimation were observed at the beginning of the treatment period in both sexes treated with ≥ 25 mg/kg bw/day. Body weight gain was decreased in males treated with ≥ 6 mg/kg bw/day and females treated with ≥ 25 mg/kg bw/day. Food consumption decreased in both sexes treated with ≥ 25 mg/kg bw/day. Similar to the 28-day repeated-dose toxicity study described above, treatment with 25 mg/kg bw/day triallylamine showed effects in the liver and increased organ weights with histopathological changes. No effects on reproductive organs and fertility were observed following triallylamine treatment. Analysis of developmental toxicity showed decreased body weight in male pups in the 100 mg/kg bw/day group and a tendency to decrease in male pups at 25 mg/kg bw/day group and female pups at 25 and 100 mg/kg bw/day groups on postnatal day (PND) 4. Based on the effects in body weight of pups at 25 mg/kg bw/day group, the NOAEL of reproductive and developmental toxicity was considered to be 6 mg/kg bw/day.

(4) *N*-ethyl-1-aminonaphthalene (CAS: 118-44-5)

A 28-day oral toxicity study (OECD TG407) of *N*-ethyl-1-aminonaphthalene was conducted in rats (6 or 12/dose/sex). Dose levels were set at 0 (corn oil), 12, 60, and 300 mg/kg bw/day. Treatment was withdrawn for 2 weeks after the end of the administration period to examine the reversibility of the toxic effects, using six animals/sex in the control and 300 mg/kg bw/day groups.

One female in the 300 mg/kg bw/day group died

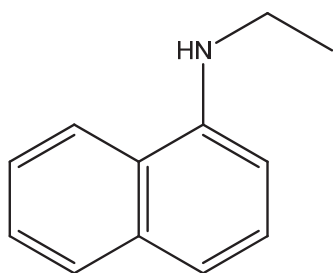


Fig. 4. Chemical structure of *N*-ethyl-1-aminonaphthalene (CAS: 118-44-5)

on day 4 of treatment after showing decreased locomotor activity, soft feces, and brown urine. Clinical observation of the survivors revealed brown urine in the males and females in the ≥ 60 mg/kg bw/day groups, and soft feces in males and females in the 300 mg/kg bw/day group. Low motor activity was observed in males in the 300 mg/kg bw/day group. Body weight and food consumption in both sexes and body weight gain in males were decreased in the 300 mg/kg bw/day group. High values were observed for water intake and urine volume, and low values were observed for osmolality in both sexes at 300 mg/kg bw/day. Hematological toxicity, low values for red blood cell count, hemoglobin, and hematocrit, and/or a high values for reticulocyte percentage, were observed at doses of ≥ 60 mg/kg bw/day in females and 300 mg/kg bw/day in males.

Blood chemistry analysis showed high levels of total cholesterol and phospholipid compared with the control group in both sexes treated with 60 mg/kg bw/day. Treatment with 300 mg/kg bw/day led to low levels of creatinine in both sexes, high levels of alanine transaminase and lactate dehydrogenase in males, and a high levels of total protein in females compared with the control groups. The relative weight of the kidney was increased in both sexes at 300 mg/kg bw/day. Microscopic evaluation showed increased mild extramedullary hematopoiesis in males, and hemosiderin deposition (slight/mild Berlin-blue positive granules) in the spleens of both sexes treated with ≥ 60 mg/kg bw/day. Hypertrophy of centrilobular hepatocytes of bile duct epithelial cells in the liver was observed in males of the 60 and 300 mg/kg bw/day groups and in females of the 300 mg/kg bw/day group. Increased erythropoiesis was observed in the femurs of males and females and in the sternum in males treated with 300 mg/kg bw/day. These changes were either reduced or no longer observed following withdrawal of treatment. The NOAEL of *N*-ethyl-1-aminonaphthalene was considered to be 12 mg/kg bw/day due to the results of hematological toxicity with related histopathological changes in the spleen observed with 60 mg/kg bw/day.

A bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *E. coli* WP2uvrA (OECD TG 471) showed negative results for *N*-ethyl-1-aminonaphthalene with or

without metabolic activation. An *in vitro* chromosome aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) showed that *N*-ethyl-1-aminonaphthalene induced structural chromosome aberration with metabolic activation, but showed no potential to induce numerical chromosome aberration (polyploidy). A *gpt* delta transgenic mouse assay (OECD TG 488) showed negative results in the liver, bone marrow, and testes up to the maximum tolerated dose. These findings indicated that *N*-ethyl-1-aminonaphthalene is nonmutagenic *in vitro* and *in vivo*, but clastogenic *in vitro*.

The reproductive and developmental toxicity of *N*-ethyl-1-aminonaphthalene was investigated in rats in accordance with the OECD TG 421 reproductive/developmental toxicity screening test. Rats were treated with *N*-ethyl-1-aminonaphthalene via oral gavage at doses of 0 (vehicle: corn oil), 12, 60, or 300 (reduced to 150) mg/kg bw/day. Males (12/dose) were treated for 42 days, including a 14-day pre-mating period and a subsequent mating period, while females (12/dose) were treated over a 14-day pre-mating, mating, gestation, and lactation period (up to on day 3 of lactation). In the highest dose group, eight males and five females died during the pre-mating period; therefore, dose levels were reduced from 300 mg/kg bw/day to 150 mg/kg bw/day from day 14 of dosing. Prior to death, animals showed loose stools, soiled fur, pale skin, irregular respiration, and decreased locomotor activity. Histopathological examination of the dead animals revealed congestion, hemorrhage, and thrombus in various organs, and phosphotungstic acid-hematoxylin positive staining of eosinophilic material was found in the kidneys and lungs. Cause of death was considered to be circulatory disturbance, presumed to be disseminated intravascular coagulation. In the highest dose group, loose stools, pale skin, and irregular respiration were observed in survivors. Body weight and food consumption were decreased during the pre-mating period in males and females in the highest dose group. Histopathological examination in the highest dose group showed fatty changes and centrilobular hepatocellular hypertrophy, and hemosiderin deposition in the spleen in parental males and hemorrhage and macrophage aggregation in the lung and hemosiderin deposition, and increased extramedullary hematopoiesis in the spleen in parental females. Systemic toxicity observed in this study

(TG421) at 300 mg/kg bw/day was more severe than that of the 28-day repeated-dose toxicity study (TG407). Age at administration (6 weeks old vs 9 weeks old; TG407 vs TG421) may affect toxic response. The reproductive organs and fertility was not affected in rats treated with *N*-ethyl-1-aminonaphthalene. On PND 4, male and female pups in the highest dose group showed decreased body weight. The NOAEL of reproductive and developmental toxicity was considered to be 60 mg/kg bw/day based on the decreased body weight observed in pups.

(5) **4,4'-Methylenebis (2,6-di-*tert*-butylphenol)**
(CAS: 118-82-1)

The repeated-dose toxicity of 4,4'-methylenebis (2,6-di-*tert*-butylphenol) was investigated in rats according to the OECD TG 407. Male and female rats (5 or 10 animals/sex/dose) were treated with 4,4'-methylenebis(2,6-di-*tert*-butylphenol) at doses of 0 (vehicle: olive oil), 8, 40, 200, and 1,000 mg/kg bw/day for 28 days. Five out of the 10 animals/sex treated with 0 and 1,000 mg/kg bw/day were assigned as a recovery group.

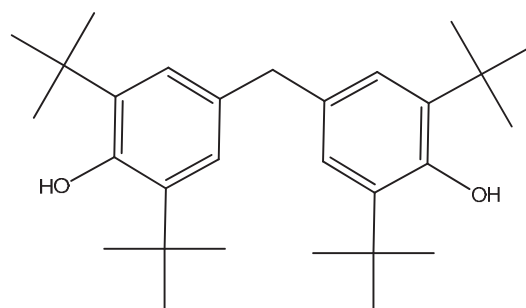


Fig. 5. Chemical structure of 4,4'-methylenebis (2,6-di-*tert*-butylphenol) (CAS: 118-82-1).

There were no deaths in either sex. At doses of ≥ 40 mg/kg bw/day, the relative kidney weight was increased in males, and blood cholinesterase levels were decreased in females. At doses of ≥ 200 mg/kg bw/day, mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin levels were decreased in males, and mean corpuscular hemoglobin concentration was decreased in females. Absolute and relative weights of the thyroid gland were increased, and histopathological analysis showed slight diffuse hyperplasia of follicular cells of the thyroid gland was increased with doses of 200 and 1000 mg/kg bw/

day. Absolute and relative weights of the ovary were increased without histopathological changes with doses of ≥ 200 mg/kg bw/day. These changes were no longer found after the recovery period. Based on changes in relative kidney weight and blood cholinesterase levels, the NOAEL for repeated-dose toxicity of 4,4'-methylenebis(2,6-di-*tert*-butylphenol) was determined to be 8 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) showed negative results for 4,4'-methylenebis(2,6-di-*tert*-butylphenol), with and without metabolic activation. An *in vitro* chromosome aberration test that used CHL/IU cells (OECD TG 473) showed that 4,4'-methylenebis(2,6-di-*tert*-butylphenol) was also negative, with and without metabolic activation. These results indicate that 4,4'-methylenebis(2,6-di-*tert*-butylphenol) is nongenotoxic *in vitro*.

A reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 421) was conducted to clarify the effects of 4,4'-methylenebis(2,6-di-*tert*-butylphenol) on reproductive and developmental toxicity. Male rats were treated with 4,4'-methylenebis(2,6-di-*tert*-butylphenol) at doses of at 0 [vehicle: 0.5% (w/v) methylcellulose solution], 100, 300, and 1,000 mg/kg bw/day for 14 days prior to mating and throughout the mating period until the day before necropsy (42 days), and female rats were treated for 14 days prior to mating and throughout the mating and gestation periods until day 4 of lactation (41–50 days). There were no mortalities with any dose during the treatment period. There were no effects on reproductive toxicity (fertility and reproductive organs) and developmental toxicity up to the highest dose. The NOAEL of 4,4'-methylenebis(2,6-di-*tert*-butylphenol) for reproductive and developmental

toxicity was determined to be 1,000 mg/kg/day (the highest dose tested).

References

- 1) National Institute of Technology and Evaluation (NITE) Activities Related to the Chemical Substances Control Law, available at https://www.nite.go.jp/en/chem/kasinn/kasinn_index.html (April, 2019)
- 2) European chemicals agency (ECHA), IUCLID 6 International Uniform Chemical Information Database available at <https://iuclid6.echa.europa.eu/> (April, 2019)
- 3) Japan Existing Chemical Data Base (JECDB), available at http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp (April, 2019)
- 4) 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 Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2015;133:42-47
- 5) Takahashi M, Matsumoto M, Yamada T, Ono A, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (II), Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2016;134:79-83
- 6) 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 Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2017;135:39-44
- 7) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (IV), Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2018;136:108-113

平成30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

平成29-30年にかけて、川崎市のKing SkyFrontに移転してきた国立衛研は、平成30年度、初めてこの地区で1年間を過ごすことになった。

King SkyFrontは、川崎市が、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り、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ている。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り、平成31年4月の段階で67機関が進出を決定、本所の他に、実験動物中央研究所、川崎生命科学・環境研究センター、ナノ医療イノベーションセンター等を中核機関として、日本アイソトープ協会川崎技術開発センター、神奈川県ライフイノベーションセンター、慶應義塾大町田キャンパス、東京工業大中分子IT創薬研究拠点等に加えて生命科学関連の企業が既に進出を済ませている。国立衛研はこれらの研究所、企業、大学と連携しつつ、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ため、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していく所存である。既に、多くの部で、具体的に殿町地区の各機関との連携が進んでいるが、一層の推進をはかるため、昨年度は毎年行っている衛研シンポジウムのテーマを「国立衛研とキングスカイフロントとの研究連携」とし、厚労省の森和彦審議官の基調講演「イノベーションとレギュラトリーサイエンスの推進について」の他、5部長から研究連携の現状報告と今後の展望について講演いただいた。平成31年度には、新たに神奈川県立保健福祉大学大学院ヘルスイノベーション研究科等が隣接地で活動を開始することになり、更なる連携が見込まれることになっている。

一方で、国立衛研のミッションは、重点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。このミッション遂行のため、国立衛研は4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レギュラトリーサイエンス（RS）の強化（健康・医療戦略等への

対応）、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充、③国として不可欠な試験・検査への対応（健康危機管理への対応）、④情報科学技術を活用した規制の異なる分野の融合研究の推進、を実施していくことを中期計画に挙げ、平成30年度の機関評価委員会で認められたところである。

上記の柱の内①は、おもに国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の予算で実施されるものである。本所は、人材交流もふくめてAMEDと緊密に協力し研究業務を推進しており、RS研究分野で日本の健康医療戦略の推進に積極的に貢献しているところである。今後、ナノDDS製剤、中分子医薬品、再生・細胞医療、医療機器分野等、様々な分野での研究展開が期待されている。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。

②の食品分野では、昨年度食品衛生法の大改正が行われた。本所はその改正趣旨に対応した研究を、従前より推進してきているが、広域食中毒事案への対応、特別の注意を必要とする成分等を含む食品への対応、国際整合的な食品用器具・容器包装の衛生規制の整備に関し一層充実した対応を実施するため、平成31年度当初よりの増員要求を行い認められたところである。

③では、昨年夏、サルタン系の高血圧症治療薬のリコールに端を発した、医薬品の予期せぬ不純物問題に対して、全所を挙げて対応したことが挙げられる。本件では、薬品系だけでなく、GC-MS分析に強い食品部や合成化学に強い有機化学部にも対応頂いたが、このような柔軟な対応は本所の誇る伝統であり、関係者各位に深く御礼を申し上げると共に、研究者間の良好なコミュニケーションの重要性をあらためて実感したところである。

④では、平成30年度より、部の壁を越えた、化学物質等安全性ビッグデータベースの構築と人工知能（AI）を用いた医薬品・食品・生活化学物質のヒト安全性予測評価基盤技術の開発研究がスタートしており、AIを利用した化学物質の遺伝毒性評価研究についても、世界のトップレベルでの研究を実施している。さらに平成31年度より、新規なインハウスの研究テーマとしてゲノム編集技術を用いた医療及び食品の安全性確保に関する基盤研究がスタートしたところである。

これらの研究を実行するためには、定員の確保が重要であるが、毎年、業務改革による合理化減が求められており、平成31年度は6名の減を求められた。一方で、食

品衛生法の改正対応を含めた新規研究事業の実施による増員6名(2名自立的再配置, 1名は10月から)が認められ, 減員0.5名となったが, 定年退職者の数が少なく, 新規採用を含めた人事の困難さは増す状況となっている。特に室長一人の室は, 20室近くあり, ポストクや派遣研究員の採用でなんとか対応しているが, 危機的状況にあるといえる。

一方, 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。また, 全部門完全移転後の初年度であったため, 光熱水費等の予想が立たず, 適切な室内コンディションを確保しながら, 光熱水費をどのように削減していくか試行錯誤が続いたが, これも関係者の努力により, 換気回数や室温コントロールの調整により適切な環境が整いつつある。他方, 予想外の事例として平成30年10月30日に所内キュービクル式高圧受電設備での「停電事故」が発生したことが挙げられる。この事故により, 実施中の実験が突然中断しただけでなく, 高額分析機器が異常を起こし修理不能の状態となったため, それらの回復のための予算対応も必要となった。

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・発展すべきと考えている。

平成30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) 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16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。
- (2) 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。
- (3) 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。

- (4) 研究活動の広報: 1) 前述した国立衛研シンポジウムを7月30日に開催した。2) 一般公開は, 8月1日に川崎市の「キングスカイフロント夏の科学イベント2018」と同時開催として, 多目的ホールを中心に実施され, 例年を大きく上回る822名の参加があり, 大盛況となった。3) また, 移転後の初年度ということもあり, 厚労省や内閣府関係, 神奈川県や川崎市関係, 特区関係, 薬剤師会関係, 地方衛生研究所関係, AMEDの研究班関係等の多数の見学者を随時受け入れ, 施設並びに関係する研究部の見学を実施した。

平成30年度第55回全国衛生化学技術協議会が横浜市で開催され(11/29-30), 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(所長)は, ベトナム・ダナンで開催された「世界薬局方会議ならびに現地工場視察」(4/18-4/20), 中国・北京で開催された「レギュラトリーサイエンス研究のための国際的連合(GCRSR)/レギュラトリーサイエンス国際サミット(GSRS)」(9/24-9/27), フランス・ストラスブールで開催された「日米欧三薬局方検討会議(PDG)」(10/2-10/3)に出席した。また, 合田(副所長)は, 香港生薬標準第11回国際助言委員会(2/18-20)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, 薬品部の加藤くみ子室長は, 日本薬剤学会永井記念国際女性科学者賞を, 変異遺伝部の杉山圭一室長は, 遠山椿吉記念第6回食と環境の科学賞山田和江賞を, 同部の堀端克良主任研究官は, 日本環境変異原学会研究奨励賞を, 遺伝子医薬部の大岡伸通室長は, 日本がん分子標的治療学会奨励賞を, 再生・細胞医療製品部の黒田拓也主任研究官は, 日本再生医療学会奨励賞(基礎研究部門)を, 生活衛生化学部の田原麻衣子主任研究官は, 環境科学会奨励賞を受賞した。また, ISO/TC194/WG8が実施したin vitro皮膚刺激性試験国際ラウンドロビンテストに関する研究で, 医療機器部の範島部長他がSociety of Toxicology (SOT)の論文賞を受賞した。また, 薬理部の諫田泰成部長他が, 2018年度日本毒性学会田邊賞(論文賞)を, 同部の石田誠一室長他が, CBI学

会2018年大会ベストポスター賞及びHAB研究機構第25回学術年会ベストポスター賞を、生薬部の内山奈穂子室長他が、The 66th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (Conference GA2018) のポスター賞を、遺伝子医薬部の内田恵理子室長が、第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会ベストポスター賞を、生物薬品部の青山道彦研究員が薬学会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の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。

以上、国立衛研は、創設以来期待され、その義務を果たしてきた医薬品や食品、生活環境物質の品質、有効性、安全性確保のための試験・研究を全力で実施してきたが、引き続き、健康危機発生時の緊急対応や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も含め、国民の期待を裏切ることないように、所員一体となって真摯に取り組んでいきたい。

総 務 部

部 長 池 元 伸 孝

1. 組織・定員

平成29年度末定員は、200名であったが、平成30年度においては、①次世代経皮吸収型製剤に対応した品質確保に関す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）、②動物細胞加工製品のウイルス等安全性評価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）、③革新的ペプチド医薬品の高品質な製造法に関わ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）が認められた。

また、平成29年度末時限到来分の①食品の放射性物質汚染に係る試験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34年度末までの時限延長が認められた。

一方、5名の削減が行われた結果、平成30年度末定員は指定職2名、行政職（一）27名、研究職169名、計198名となった。

組織については、安全情報部及び医薬安全科学部の所掌事務の変更が認められた。

2. 人事異動

平成30年8月1日付けで北嶋聡安全性生物試験研究センター毒性部第二室長が同部長に昇任となった。

3. 予 算

平成30年度予算の概要は、別紙のとおりである。

平成30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1億7千5百万円が認められた、非裁量的経費は人件費の減等により約4千8百万円の減となった。

また、「世田谷庁舎の処分に要する費用」として、約2億6千8百万円が認められた。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」について、2課題が平成29年度で終了し、1課題が平成30年度新規要求で認められたため、計3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30年度は、厚生労働科学研究費補助金463,707千円（153課題）、文部科学省所管の研究費98,681千円（84課題）及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金909,228千円（141課題）等、総計1,471,616千円（378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30年度海外派遣研究者は、延べ203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62名、その他会議・学会への出席が延べ132名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ9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17名、WHOが延べ6名、FAO/WHO合同会議が延べ6名、その他が延べ33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30年度は14名に対し、計204,464千円を配分した。

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30年度は7月30日（13：00～15：40）に開催した。

平成30年度は、キングスカイフロントに移転後初めての開催となり、主題として「国立衛研とキングスカイフロントとの研究連携」を掲げ、厚生労働省の森審議官の基調講演後、5名の研究部長が講演を行い、97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回実施しているものだが、移転先のキングスカイフロントでは主に小学生を対象に科学の楽しさを身近に体験するイベントとして「夏の科学イベント」を開催しており、平成30年度は8月1日（10：00～16：00）に同日開催とした。

公開内容は、小学生向けの実験系のイベントを従来より拡大し、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「ジェネリック医薬品 どこが同じでどう違う？」や「ご存知ですか？社会を騒がせる広域食中毒」の講演を行い、見学者数は822名であった。

平成30年度予算額

事 項	平成29年度 (A)	平成30年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
	(千円)	(千円)	(千円)
一般会計			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	5,296,057	3,300,180	△ 1,995,877
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)	911,538	937,589	26,051
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	2,356,155	2,338,828	△ 17,327
うち裁量の経費	157,984	151,320	△ 6,664
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,356,155	2,338,828	△ 17,327
既定定員に伴う経費	1,953,034	1,950,351	△ 2,683
定員削減に伴う経費	0	△ 48,424	△ 48,424
増員要求に伴う経費	0	6,013	6,013
振替定員に伴う経費	0	△ 2,555	△ 2,555
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	201,139	317,270	116,131
安全性生物試験研究センター運営費	64,699	59,756	△ 4,943
施設管理事務経費	30,281	29,675	△ 606
移転調査検討費	655	355	△ 300
研究情報基盤整備費	106,347	26,387	△ 79,960
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	1,062	0	△ 1,062
厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	1,062	0	△ 1,062
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	1,062	0	△ 1,062
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	2,928,125	951,116	△ 1,977,009
うち裁量の経費 (競争的資金間接経費見合いを除く)	742,839	776,033	33,194
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	2,928,125	951,116	△ 1,977,009
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	2,051,384	73,016	△ 1,978,368
基盤的研究費	129,526	123,050	△ 6,476
安全性生物試験研究センター運営費	44,680	74,392	29,712
施設管理事務経費	22,281	21,835	△ 446
受託研究費	98,096	97,769	△ 327
総合化学物質安全性研究費	55,196	54,474	△ 722
共同利用型高額研究機器整備費	152,960	152,603	△ 357
研究情報基盤整備費	26,469	20,171	△ 6,298
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	3,981	△ 3,522
競争的研究事務経費	234,558	233,904	△ 654
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	22,716	10,625	△ 12,091
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	16,201	16,053	△ 148
医薬品等規制行政に直結する政策研究費	66,555	69,243	2,688
(項) 血清等製造及検定費	10,715	10,236	△ 479
うち裁量の経費 (施設整備関係経費を除く)	10,715	10,236	△ 479
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,715	10,236	△ 479
一般事務経費	1,871	1,834	△ 37
事業費	8,844	8,402	△ 442

* 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30年度は研究所の殿町新庁舎での本格的な試験・研究業務を開始した。

平成30年4月1日付で伊豆津健一室長が薬品部長に昇任し、平成30年9月1日付で吉田寛幸主任研究官が第一室長に昇任した。平成30年10月1日付で第二室長に山本栄一氏が就任し、阿部康弘研究員が主任研究官に昇任した。また、平成31年3月31日付で加藤くみ子室長が退官した。派遣職員として平成30年4月1日付で吉田行希氏が採用され、平成31年3月31日付で吉田行希氏、稲垣葵氏と富田奈緒美氏の任期が終了した。

短期の海外出張については次の通りである。伊豆津は世界保健機関における薬品の品質規格と評価方法に関する専門家協議への参加のためスイス連邦ジュネーブに出張した(平成30年5月)。宮崎玉樹主任研究官は、米国薬局方ワークショップ(平成30年8月)、米国薬剤学会年会(AAPS, 平成30年11月)参加のため米国ワシントンD.C.に出張した。坂本知昭室長はピッツバーグ分析化学及び応用分光学に関する国際会議(PITTCON2019)での研究発表のため米国・フィラデルフィアに出張した(平成31年3月)。小出達夫主任研究官は分析化学及び分光学会合同会議(SCIX2018)での研究発表のため米国・アトランタに出張した(平成30年10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、スイス連邦バーゼルに出張した(平成30年9月)。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験(143件): バルプロ酸ナトリウムを含有するシロップ剤4製剤, ピコスルファートナトリウム水和物を含有する内用液10製剤, ベラパミル塩酸塩を含有する錠剤5製剤, 臭化ブチルスコポラミンを含有する注射剤6品目, ニコランジルを含有する注射剤12品目, ニトロ

グリセリンを含有する注射剤19品目, ベクロニウム臭化物を含有する注射剤2品目, カンレノ酸カリウム臭化物を含有する注射剤4品目, リドカインを含有する注射剤21品目, オランザピンを含有する細粒及び錠剤58品目, ベラパミル塩酸塩を含有する注射剤2品目。

溶出試験(157件): アカルボースを含有する錠剤1製剤, オランザピンを含有する口腔内崩壊錠29製剤, オロパタジン塩酸塩を含有する錠剤2製剤, クロピドグレル硫酸塩を含有する錠剤64製剤, ジピリダモールを含有する散剤・錠剤10製剤, テルミサルタンを含有する口腔内崩壊錠4製剤, トフィソパム錠を含有する錠剤1製剤, メトホルミン塩酸塩を含有する錠剤10製剤, モンテルカストナトリウムを含有する細粒剤・口腔内崩壊錠24製剤, 一硝酸イソソルビドを含有する錠剤12製剤。

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。10成分の抗菌剤・抗ウイルス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、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、161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、65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26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30年5月14日～6月15日)。伊豆津、宮崎主任研究官、坂本室長、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

臨時収去された2品目（注射剤およびバルサルタン）について、各部による試験のうち不溶性異物検査及び検体管理等を担当した（医薬品安全対策等推進費）。

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、日本薬局方外医薬品規格、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（肝蛭症治療薬）用の国内未承認医薬品であるエガテン錠（有効成分トリクラベンダゾール）の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、特定不純物の評価手法を確立した（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モニタリング手法の開発、溶媒媒介結晶形転移及び晶析工程の非破壊非接触モニタリング手法の開発、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、フロー合成反応及び結晶形モニター用分析装置の開発に着手した。二軸スクリー式連続造粒機を用いたQbD医薬品開発・製造モデルの構築、また連続生産流動層乾燥法の確立に向けた課題の抽出を行った（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

定量NMR（qNMR）に関する研究として、3化合物について測定対象条件及び、測定対象シグナルを決定し、バリデーション実験を行った。その結果、アサリニン、サイコサポニンa、dについては、qNMRで値付けした試薬が販売できる条件について決定することができた。さらに、生薬ソヨウの定量指標成分である不安定なペリルアルデヒドについて、安定なジフェニルスルホン定量標準物質としてHPLCで定量する際の相対モル感度係数の算出を行い、局方本文の文案を局方生薬等委員

会に提出した（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

高分解能テラヘルツレーザー分光測定装置を用いて、中分子量（分子量400～4000Da）の化成医薬品について、ppmレベルの不純物の検出を行い、精密計測を達成するために吸収線線幅と温度依存性の関連性を明らかにした（文部科学省／革新的イノベーション創出プログラム）。

ファモチジン錠を登録検査機関65機関および地衛研26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）を用いた原薬の水分含量測定の可能性を、DSSをモデル化合物として検討、同法でカールフィッシャー法と同じ結果が得られることを示した。また、qNMRを局方に取り込むための記載案等を作成した。有害溶媒を使用した10品目のTLC試験法につき代替溶媒を検討し良好な結果を得た。低純度の複数医薬品標準品につき、qNMR絶対純度測定条件を明らかにした。製薬協加盟企業においてqNMRをどのように利用しているかアンケート調査を実施、結果を総説で報告した。②ステアリン酸の凝固点試験に用いる装置の各局間の同等性確認、セルロース類の置換度測定法の調和、アルファー化デンプン／部分アルファー化デンプンの粘度測定に依る識別について検討し、前2項については調和合意の成果が得られた（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。③ペプチド分離用カラムを調査し、ペプチドと固定相との相互作用様式により分類した。また、国内外薬局方に収載されているペプチドの分析法を調査し報告書を作成した。④クロマトグラフィー国際調和案の日本薬局方への取り込みに伴う、現行試験法への影響を精査し、現行システム適合性試験の参考情報と、一般試験法液体クロマトグラフィーの改正原案を作成した（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）。⑤日本薬局方収載医薬品を対象としたNIRイメージ構築のための測定条件の設定、スペクトル処理、多変量解析アプローチなど標準化に向けた検討を行い、技術的要件の抽出を行った。⑥低波数領域のラマン分光法の波数校正のため、アセトアミノフェンの散乱ピークの測定を行った（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）。⑦無菌製剤包装の完全性評価法および漏れ試験法について妥当性を検討した。

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、消化管内の環境を高水準で反映する溶出試験と、現象の物理化学的評価・可視化の組み合わせが、胃内のpHや胃排出速度のばらつきによるバイオアベラビリティ変動（同等性試験での個人内差の原因）の評価に有用なことを示した（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。① ICH-M9（BCSに基づくバイオウエイバー）について、課題となった溶出試験条件（試験液の種類）について、検討を行った。②皮膚適用製剤を対象とした*in vitro*薬物透過性試験について、ヒト皮膚構造を模倣した人工合成膜の有用性を検証した。③吸入剤の*in vitro*試験-*in vivo*試験間で相関が得られない製剤の特性および*in silico*技術の活用の可能性について情報収集を行った。④フロースルーセル溶出試験法におけるガラスビーズ径と溶出速度への影響を、数値流体力学を用いて検証した。⑤皮下注射モデル環境下におけるペプチド製剤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。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（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

合成ペプチド医薬品の製剤レベルでの品質評価法と規格設定について、各国の規制状況及び技術動向を調査した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

4. 医薬品の物性と安定性に関する研究

熔融法による非晶質薬物の調製および保存試験に影響を及ぼす因子についてニフェジピンをモデルとした検討を行い、多機関間で手技の統一を達成した（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

外用製剤協議会技術委員会の協力を得てコールドフロー評価法に関する共同試験を実施し、施設間再現性やコールドフローの数値化手法に関する検討を行った。数値化には、長さ測定による評価が簡易で良好であることが分かった。また、貼付剤のタックは、用いた試験法により相対的な大小も一致しない場合があることが判明した（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、AFMを用いたリポソームの硬さ（剛性）の測定精度向上に必要

な条件を検討した。カンチレバーの先端形状をそろえ測定値の精度が向上した。精度が向上した膜弾性はリポソームの保存安定性を評価する1つのパラメータとなることが示された（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を用いて共通試料を測定し、品質特性評価時の留意点の記載を行った。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、機器性能試験に関する共同実験を行うとともに、品質特性評価において留意すべき点を整理した（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、ブロック共重合体ミセル医薬品リフレクションペーパーやリポソーム製剤ガイドライン、siRNA搭載ナノ製剤リフレクションペーパーの概要やこれまでのナノ医薬品のレギュラトリーサイエンス研究について解説等を行い、その普及に努めた（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、リポソーム製剤の粒度分布が細胞内取り込みに与える影響を精査し、粒度による細胞内取り込み量の差異に、リポソームの電荷が影響していることが示唆された（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

医薬品等GMP省令への医薬品品質システム（PQS）の導入に向けて、製薬企業におけるPQSの導入状況に関するアンケートを実施し、PQSの導入が遅れている主に小規模医薬品製造業者が抱える課題を明らかとした。また、サイトマスターファイル事例集をPMDAのHPに公表した（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）。

国際調和（ICH Q12）に関する化成品の規格及び試験方法の合理化研究班案のたたき台についてワーキンググループを立ち上げ、日本薬局方の各条記載内容また医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等に関する通知を基に議論を行った。また、海外における承認事項の変更に係るアンケートの実施に向けた質問項目の選定を行い、問題点を取り纏めた（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

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）の文書案を作成し、ステップ2合意に到達した。また国内意見募集を行い、対応方針の検討に協力

した（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

生物薬品部は、生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の品質・有効性・安全性確保に資するレギュラトリーサイエンス研究を行っている。

バイオ医薬品をめぐるこの一年のトピックとして、バイオ医薬品とバイオシミラーに関する社会的関心の高まりが挙げられる。平成30年度厚生労働省医政局経済課事業にて、国内初の取り組みとして、医療関係者向けのバイオ医薬品・バイオシミラー講習会が全国11カ所で計12回行われ、うち8回で、生物薬品部の職員が「バイオ医薬品とバイオシミラーの基礎知識」に関する講師を務めた。同事業では全国2カ所で、市民公開講座「バイオ医薬品・バイオシミラーって何？」が開催されており、バイオ医薬品への関心が、専門家のみならず一般社会にも広がっている様子がうかがわれる。また、生物薬品部が運営を担った医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラムでは「バイオシミラーへの期待と課題」をテーマとし、バイオシミラーの開発・承認・臨床での使用に関して、充実した発表と議論が行われた。

政府施策としても、平成30年6月に閣議決定された骨太の方針2018において、バイオ医薬品とバイオシミラーの研究開発・普及を推進するとの方針が示されている。しかし、バイオシミラーに関する期待が高まる一方で、医療現場での受け入れは十分でないとも言われており、製品の品質確保・安定供給と市販後の有効性・安全性情報の蓄積による普及推進が課題となっている。今後、国内で用いられているバイオシミラーの品質情報を得ていく必要があると考えられたことから、市場に流通する既承認バイオシミラー製剤の品質評価の準備に着手した。

平成30年には、抗体医薬品10品目及び酵素類3品目の新有効成分バイオ医薬品と6品目のバイオ後続品が承認された。新たに承認されたバイオ医薬品には、二重特異性抗体2品目が含まれる他、これまでにバイオ医薬品の適応がなかった疾患を対象とする抗体医薬品等もあり、モダリティーや適応疾患の多様化が進んでいる。今後も、アンメットメディカルニーズを満たす先端的なバイオ医薬品開発と、バイオ医薬品への患者のアクセス向上に寄与するバイオシミラー開発の双方が発展していくと

考えられる。生物薬品部では、このような状況のもとで抽出された課題解決に向けた研究に取り組んだ。

AMED創薬基盤推進研究事業におけるバイオ医薬品の品質評価に関する官民共同研究では、先端的分析技術を用いたタンパク質凝集体評価法の分析性能評価研究等を継続し、秋の班会議では、米国NISTのSrivalli Telikepalli博士をゲストに、FDAのRukan DeSilva博士のWeb参加も得て、成果発表と議論を行った。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のため、低分子抗体医薬品の品質及び安定性評価法の開発を進めると共に、pre-existing抗体の評価系を構築した。免疫原性評価に関して、抗薬物抗体分析法の標準化と抗薬物抗体パネル整備を進めた。新たな研究課題として、バイオ医薬品の連続生産における品質管理手法、及び、次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究を開始した。

平成30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。原園、柴田、木吉、石井らによる論文“Interlaboratory comparison about feasibility of insoluble particulate matter test for injections with reduced test volume in light obscuration method”（Biologicals 2019）では、多機関での検証により、光遮蔽法を用いた不溶性微粒子試験において、試験液量を低減できる可能性を示した。本論文の内容は、第十七改正日局第二追補新規収載一般試験法<6.17>タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法の原案作成に活用された。

木吉、柴田、原園、石井らによる論文“Collaborative Study for analysis of subvisible particles using flow imaging and light obscuration: Experiences in Japanese biopharmaceutical consortium”（J Pharm Sci. 2018）では、独自に調製した特性の異なるタンパク質凝集体試料を活用し、バイオ医薬品製剤試験への導入が考えられているフローイメージング法の分析性能を明らかにした。本論文の内容は、タンパク質凝集体評価に関する日局参考情報作成の基礎情報として活用されている。

橋井、鈴木（淳）、石井らによる論文“In-depth site-specific O-Glycosylation analysis of therapeutic Fc-fusion protein by electron-transfer/higher-energy collisional dissociation mass spectrometry”（Biologicals 2019）では、EThcDを備えた質量分析装置を活用してLC/MSによるFc融合タンパク質デュラグルチドのO糖鎖構造解析を行い、キシロース修飾やムチン型糖鎖修飾の存在を初めて明らかにした。

多田、鈴木、石井による論文“Development and characterization of an anti-rituximab monoclonal

antibody panel” (mAbs 2018) では、抗リツキシマブ抗体8クローンを取得、それぞれのキメラ抗体を作製して抗原結合や抗原抗体複合体の特徴を明らかにし、抗薬物抗体パネルとしての有用性を示した。本研究で取得した抗薬物抗体は、WHO国際標準パネルとしての活用に向けて、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合、及び、英国NIBSCとの共同研究に発展している。

青山、多田、橋井、石井らによる論文“Effects of amino acid substitutions on the biological activity of anti-CD20 monoclonal antibody produced by transgenic silkworms (*Bombyx mori*)” (BBRC 2018) では、トランスジェニックカイコで発現させたFc領域アミノ酸配列改変抗体について、エフェクター活性を中心に、特性を明らかにした。

西村、柴田、石井らによる論文“Elucidation of the statistical factors that influence anti-drug antibody cut point setting through a multi-laboratory study” (Bioanalysis 2019) では、抗薬物抗体分析において、陽性判定基準となるカットポイントの設定に用いられている種々の解析手法を比較し、算出されるカットポイントに影響する要因を明らかにした。

特筆すべき成果として、平成30年9月15日に開催された第4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において、「FcγRIIa/FcγRIIIb 共発現レポーター細胞株を用いた抗体医薬品による免疫細胞活性化評価」に関する発表を行った青山道彦研究員が、優秀発表賞を受賞した。

これらの研究の他、医薬品等GMP対策事業において、収去品の公的試験として、1品目の試験を実施した。また、薬事・食品衛生審議会、厚生科学審議会、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、元生物薬品部第三室長で、医療機器部長も務められた新見伸吾博士が、再任用研究員の任期を終えて、平成30年3月末に退職された。

海外出張は以下の通りであった。石井部長：12th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (米国・フィラデルフィア：平成30年4月9日～13日、口頭発表)、ICH M10 専門家作業部会会議 (米国・シャーロット：平成30年11月11日～15日)；柴田室長：ICH Q2 (R2) / Q14 専門家作業部会会議 (米国・シャーロット：平成30年11月12日～15日)；柴田室長・原園主任研究官・木吉研究員：2018 Workshop on Protein Aggregation and Immunogenicity (米国・コロラド：平成30年7月30～8月2日、ポスター発表)

業務成績

1. 日局各条生物薬品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

局方各条試験法の国際調和を図る一環として、欧州薬局方及び米国薬局方の遺伝子組換えグルカゴン各条に設定された定量法について、合成グルカゴン定量法としての応用可能性評価を行い、同定量法により、合成グルカゴンの定量が可能であることを確認した。

2. 国際協力

青山研究員及び多田室長は、WHO/NIBSCにより策定が進められている抗TNF α 抗体アダリムマブ国際標準品の国際共同検定に協力した。

ICH関連では、厚生労働省とFDAの共同提案により平成30年6月に採択された新規トピックQ2 (R2) /Q14 (分析法バリデーション/分析法開発) において、柴田室長が規制側トピックリーダーを務め、コンセプトペーパーの作成等に貢献した。石井部長は引き続き、ICH M10のラポーターを務め、専門家作業部会内での合意 (ステップ1) 到達に貢献した。

3. 都道府県薬事行政等への協力

富山県薬事総合研究開発センターからの研修生を受け入れ、原園主任研究官が糖鎖解析等の技術指導を行った。柴田室長は、国立保健医療科学院薬事衛生管理研修コースの副主任を務め、コースの企画運営に協力した。石井部長は同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。

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30年7月11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30年7月20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。橋井室長は、平成30年5月19日近畿大学大学院薬学研究科において「バイオ医薬品の品質評価」について講義した。日向主任研究官は、平成31年1月8日明治薬科大学薬学部において、「バイオ医薬品の製造と品質管理」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12月14日に薬学会長井記念館で開催された日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会主催医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム「バイオシミュレーへの期待と課題」において、石井部長が実行委員長を務め、

生物薬品部が運営の全般を担った。原園主任研究官は、平成31年3月7日に国衛研会議室にて行われた第152回日本質量分析学会関東談話会「MSユーザーが支えるライフサイエンスイノベーション」を企画運営した。

6. その他

薬事・食品衛生審議会の部会、厚生科学審議会、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)

フローイメージング法において、シリコーンオイルと凝集体を区別する性能について、機関間及び装置間の比較を行い、標準的な解析方法が設定可能か検討を開始した。粒子撮影時のフォーカスや閾値の設定が性能に大きく影響す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)

糖鎖の遊離から各種の遊離糖鎖の精製法、2-AB及び2-AA誘導体化法及び精製法、親水性相互作用クロマトグラフィー並びに親水性相互作用及び陰イオン交換クロマトグラフィーの混合モードの分析条件の検討を行い、妥当と考えられる分析手順と得られるクロマトグラムを示した。

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抗宿主細胞由来タンパク質抗体を用いたサンドイッチELISAのバリデーシンの標準的な実施手順書を作成した。

②モデル抗体医薬品発現細胞の培養上清から、希釈直線性の評価に用いる試料を調製する方法を確立した。

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)

前年度に実施したケーススタディの結果をもとに、試験成立条件の設定と相対力価算出における留意事項を明らかにした。

5) 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 創薬基盤推進研究事業)

FcγRIIIa固定化アフィニティークロマトグラフィーの分析性能を明らかにするため、IgGサブクラス異なる抗体、糖鎖改変抗体、Fc融合タンパク質等を試料とした分析を行い、主ピークの保持時間の違

いや、糖鎖構造の違いに起因すると想定されるピークの分離能を明らかにした。

6) 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)

薬物やポリエチレングリコール等で修飾した非天然アミノ酸含有低分子化抗体等の構造特性解析を行い、非天然型アミノ酸を利用した修飾に伴う高次構造及び凝集性の変化を明らかにした。

7) 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)

PEG化抗体、及び、抗体薬物複合体の作製を行った。また、劣化反応を促進する条件検討を行った。劣化条件にサンプルを保存した後、熱安定性、凝集体形成及び劣化反応の評価を行った。

8) 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)

改変型抗体医薬品で生じ得る安全性上の課題に関し、関連する品質及び臨床的要因を整理し、リスク低減策を考察した。

9) バイオ後続品に関する市販後安全性調査と品質確保に関する研究 (一般試験研究費)

バイオ後続品の品質評価のための試験法として、不溶性微粒子に関する試験法の整備を行った。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

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)

Peptide Adsorption-Controlled LCを用いたLC/MSシステムと前年度最適化した前処理手法を組み合わせ、アフィニティー精製を行わない、簡便、且つ汎用性の高いバイオアナリシス手法を構築し、ヒト血清中抗体医薬品の濃度測定のための標準的な手法として利用可能であることを実証した。

2) 抗体医薬品に対する抗薬物抗体パネルの構築 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

アダリムマブ及びインフリキシマブに対するヒトIgG1型の抗薬物抗体が、アダリムマブとインフリキシマブの抗原 (TNF α) 中和能に及ぼす影響を明らかにした。ヒトIgG4, ヒトIgM, ヒトIgE型の抗薬物抗体発現ベクターを構築し、発現・精製条件を検討した。

3) 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抗薬物抗体分析法のバリデーション及び実試料分析における留意事項を明らかにした。

②免疫原性に関する臨床的要因を明らかにする目的

で、抗体医薬品及びFc融合タンパク質医薬品投与日本人患者血清中の抗薬物抗体及び薬物の測定を行った。

4) 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)

前年度に構築したアッセイ系を用いて、種々の改変型抗体に対するpre-existing antibodyの有無をスクリーニングし、改変型抗体の特定の構造を認識するpre-existing antibodyがヒト血清あるいは血漿中に存在することを明らかにした。

5) 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連関 (科学研究費補助金)

大きさや形状、透明度などの特性の異なる凝集体による補体活性化を評価した。

6) FcγRIIIb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 (科学研究費補助金)

FcγRIIIbを介した刺激により活性化する細胞内リン酸化タンパク質を回収・同定した。ヒト好中球を模したFcγ受容体発現レポーター細胞としてFcγRIIa-FcγRIIIb共発現細胞を樹立した。

7) バイオ後続品による有害事象の調査 (一般試験研究費)

GCSF製剤のバイオ後続品等による有害事象について調査を継続した。日本ではベグフィルグラスチムをコントロールとしたときにフィルグラスチムによる間質性肺疾患の比例報告比はコントロールと同程度であること、レノグラスチムによる間質性肺疾患の比例報告比はコントロールよりもやや高いが、有意差はないことが確認できた。

8) 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)

ウステキヌマブ等について併用薬や適用理由等を考慮し解析を実施した。日本ではウステキヌマブをコントロールとしたときにセクキヌマブによる肺炎の比例報告比はコントロールよりも有意に低いことが確認された。

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) 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第二追補に記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。

2) 日局生物薬品各条試験法に関する研究 (医薬品承認審査等推進費)

局方各条試験法の国際調和を図る一環として、欧州薬局方及び米国薬局方の遺伝子組換えグルカゴン各条に設定された定量法について、合成グルカゴン定量法としての応用可能性評価を行い、同定量法により、合成グルカゴンの定量が可能であることを確認した。

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)

抗体医薬品原薬の規格及び試験方法として設定される代表的な評価項目について、試験法を構築し、日局抗体医薬品各条の記載例を作成した。

4) Analytical Quality by Design (AQbD) による分析法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)

AQbDを活用して分析法を開発する際の設計・開発、管理戦略構築の考え方、手順をまとめた。

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) 案で述べられているEstablished Conditionsに関し、バイオ医薬品の製造方法及び規格及び試験方法で該当するものを考察し、Q12実装を想定した承認申請書の記載例作成を開始した。

6) 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 (生体試料中薬物濃度分析法ガイドライン) に関して、専門家作業部会での合意文書をまとめた。

7) バイオ後続品の品質・安全性・有効性評価のための指針改正に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

平成21年に発出された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」に関し、これまでに蓄積された知見や最新の国際動向を踏まえ、改正のための素案を作成した。

8) 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)

タンパク質定量法の現状として、日局生物薬品各条におけるタンパク質定量法の設定状況、既承認のタンパク質医薬品146品目の定量法における測定手法等について調査し、日局参考情報「タンパク質定量法」の改正案の作成に資する考え方を整理した。

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)

日局参考情報「バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方」の一部の草案を作成した。

- 10) アダリム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)

アダリムマブ国際標準品の品質評価に関する国際共同検定に参加，生物活性評価を実施し，結果をWHOに報告した。

4. 先端的生物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) 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)

これまでに検討した糖ペプチド濃縮技術，及び糖ペプチド同定技術を用いて，モデル培養細胞等由来の酵素消化物を試料として，糖ペプチドデータの集積を行った。

- 2) 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)

試験的に製造されたPD-L1結合環状ペプチドの品質特性解析法として，PD-1/PD-L1結合阻害解析法，表面プラズモン共鳴法を用いたPD-L1結合活性解析法，質量分析を利用した構造解析法について検討し，ペプチド医薬品とその不純物，これらの劣化試料（加温，酸化）を対象に，解析を進めた。

- 3) 中分子ペプチド医薬品の品質安全性確保に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

中分子ペプチド医薬品原薬の品質確保について，化学薬品及びバイオ医薬品に関するICHガイドラインとの関連を整理した。また，ICH Qカルテットの考え方に従った品質管理戦略構築の考え方をまとめた。

- 4) バイオ医薬品の連続生産における品質管理手法に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

バイオ医薬品の連続生産に関する技術開発動向を調査するとともに，培養工程，及び，精製工程を連続化する場合の留意事項について考察した。Multi-Attribute Methodを用いた品質評価・管理手法の構築を開始した。

- 5) 抗体医薬品の分子設計に起因するFcRn親和性の変化が動態等に及ぼす影響の解明 (科学研究費補助金)

ヒトFcRnトランスジェニックマウスの繁殖を行うと共に，動態解析に使用するFcRn親和性改変抗体等について，Fcγ受容体結合性や立体構造の違いを明らかにした。

- 6) FcγRIIbを介する抗体医薬品の薬理作用・薬物動態制御機構の解明 (科学研究費補助金)

FcγRIIbを介した細胞内シグナル伝達，及び，抗体の細胞内輸送を解析するため，種々のヒト培養細胞株におけるFcγRIIbの発現の有無について検討し，

FcγRIIbを介した細胞応答の解析に適した細胞株の選別を行った。

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，生薬・漢方製剤関連では，日本薬局方原案検討委員会生薬等委員会等において，第18改正日本薬局方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，日本薬局方外生薬規格（局外生規）の改訂のための検討を主導し，平成30年12月14日の局外生規2018の発出に貢献した。さらに，一般用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」の整備を行った。

違法薬物関連では，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31年3月時点で758化合物2212製品の情報を擁する同システムを，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。

生薬及び違法薬物に関する国際対応関連では，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30年10月，つくば）を主催し，さらに，袴塚・政田は第2分科会（同年7月，米国・ロックスビル）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，袴塚が主導して作成した「天然物製剤の製造工程

管理要件」がISO国際規格として発行され、袴塚・内山は全体会議（同年6月、中国・上海）に参加し、内山はWG2会議（平成31年2月、ドイツ・フライジング）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、袴塚・丸山・内山・政田は同検討会（平成30年10月、中国・天津）に参加した。また、丸山はWHO/WPROのTechnical consultation on medium-term agenda on traditional medicine for universal health coverage in the Western pacific region（同年6月、フィリピン・マニラ）に参加した。一方、花尻は我が国の違法薬物関連研究者の権威として、APEC危険ドラッグの流通と検出技術に関する国際カンファレンス（同年6月、台湾・台北）、APEC食の安全と無承認無許可医薬品に関する国際ワークショップ（同年9月、台湾・台北）、国連薬物犯罪事務所/WHO 危険ドラッグに関する専門家会議（同年9月、スイス・ジュネーブ）、及び国連麻薬委員会（平成31年3月、オーストリア・ウィーン）に参加した。

さらに、所掌にはないが、国立衛研のミッションのひとつと考え、無承認無許可医薬品の指導取締りに関連して、「医薬品の成分本質に関するWG」への参画し、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を行った。また、食品衛生法改正に関連して、食品に含まれる指定成分等の検討に貢献し、機能性表示食品制度に関連して、届出のあった製品の分析法の妥当性検証作業に寄与した。

平成30年度は人事面の異動は無かった。内山は、日本医療研究開発機構課題評価委員会委員に、政田は、消費者安全調査委員会専門委員に任命された。

なお、内山は、The 66th Annual Meeting of the Society for Medical Plant and Natural Product Researchにおいてポスター賞を受賞した。また、政田は、日本食品化学学会第20回奨励賞及び平成30年度食品化学学会島津製作所論文賞を受賞した。

業務成績

1. 日本薬局方外生薬規格（局外生規）2018の発出のため、専門家で構成されるWG及び検討委員会を組織し、収載原案の作成を行った。このものに基づき、局外生規2018が、平成30年12月に発出された。
2. オウレン及びオウレンを含む漢方処方製剤（黄連解毒湯）12検体について重金属に関する分析試験を行った。
3. いわゆる「健康食品」製品に含まれるヒドロコルチゾン（コルチゾール）の含有の有無の分析を実施した。
4. 財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」39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。
5. 3種のシルデナフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した。
6. あへん（国産あへん7件）中モルヒネ含量について試験を行った。
7. 鑑識用麻薬標品として、平成30年度に新たに麻薬に指定された9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31年3月時点で鑑識用標準品として146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。
8. 平成30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14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31年3月時点で指定薬物分析用標品として442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。
9. 平成30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14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、厚生労働省より監視指導・麻薬対策課長通知として全国に配布された。
10. 違法ドラッグデータ閲覧システムについて、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的分析機関にアクセスを制限して公開した。さらに平成30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作業を行なった。平成31年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは758化合物2,212製品の情報を掲載し、国内287機関、国外77機関が登録している。
11. 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30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1回）、これらの薬物について有害性情報を収集整理した。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。
12. 47都道府県、麻薬取締部鑑定課等59名の担当者を対象として、平成30年度指定薬物分析研修会議を開催した。
13. 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。

14. 各都道府県より買い上げられた強壯用健康食品118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4製品から医薬品成分を検出した。
15. 厚生労働省インターネット買い上げの強壯用健康食品26製品及び瘦身系健康食品25製品（26検体）について分析を行った。
16. 麻薬であるテトラヒドロフラン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。
17. 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
18. 平成29年1月から平成30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事業に参画した。
19. 改正食品衛生法の施行に備えて、食品に含まれる指定成分等の指定の考え方の整理及び具体的な候補成分のリスト化に関する事業に参画した。
20. バルサルタン等の原薬への発がん性物質混入案件に関して、*N*-ニトロソジメチルアミン（NDMA）の定量分析を行った。
21. 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。また、厚生労働省医薬・生活衛生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。
22. 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18改正日本薬局方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) 日本薬局方に収載される漢方エキスのうち、抑肝散、防己黄耆湯、防風通聖散、加味帰脾湯及び桃核承気湯の5種81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。また、検討が必要と思われた生薬キクカ17試料についてヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
- 3) 日局重金属試験法の試験溶液について、ヒ素と水銀等の標準液を用いて色調を数値化し、その反応性について検討した。
- 4) 生薬の国際調和に関する研究として、第16回

FHH Standing Committee会議及び第7回FHH International Symposiumを主催、参加するとともに、Sub-Committee I及びIIの活動を行った。

- 5) 医療用漢方製剤の剤形追加の承認申請における必要要件について検討し、旧剤形と新剤形の生物学的同等性評価の考え方の原案を取りまとめた。
- 6) 日中薬局方（生薬等）検討会に参加し、ニセ薬を主要テーマとして局方作成委員会委員同士の情報共有を行った。
- 7) シンキクの新規収載のため、菌叢解析及びGC/MS分析を行い、中国産及び韓国産のシンキク市場品には、*Aspergillus*及び*Rhizopus*糸状菌が存在することを明らかにした。
- 8) ケイヒ配合漢方製剤の安全性評価のため、市販の安中散、五苓散、桂枝茯苓丸についてクマリン含量を定量した結果、いずれの製品も耐容一日摂取量未満であった。
(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)
- 9) 日局センコツの遺伝子解析結果に基づき、基原植物の改定提案を行うとともに、確認試験法及び純度試験法の改定案を作成した。
- 10) 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討として、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の妥当性確認試験を行った。
- 11) ハンピの局外生規収載のため、確認試験法案を作成し、指標成分2種の構造解析を行った。これらは、ホスファチジルエタノールアミン類の混合物であることを明らかにした。
- 12) エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）に関して、関節炎モデルマウスを用いた生物学的評価法及びEFEの活性成分の分析法を開発し、副作用発現におけるエフェドリンアルカロイドの寄与を明らかにした。
- 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、市場に流通するハンゲ、トウキ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) 配合生薬製剤に関する承認基準案の策定を目指し、既承認のトウキセンキュウ製剤102品目の情報を整理し、生薬配合表案を作成するとともに、モデルエキスを設計、作製し、配合生薬の確認試験法及び定量法の検討に着手した。

15) イカリソウエキス、チョウトウコウエキス、ショウキョウエキスに関して、日本薬局方外生薬規格2018における規格値設定に向けた産官共同の追試験を行っ

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)

16) 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品の品質確保に関する国際標準を完成させた。

(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) 一般用漢方製剤の安全使用を目的として作成、公開した一般消費者向け情報提供サイト「漢方セルフメディケーション」において、利用者向けアンケート調査を行った。

2) カンゾウ配合処方の投与によるマウス血中濃度の変化を測定し、偽アルドステロン症発症のメカニズムに関する知見を得た。

3) 一般用漢方製剤の添付文書に記載された使用上の注意の見直しに向けて、情報整理と課題選出を行い、検討を開始した。

(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30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5化合物を同定した。

2) 2種類以上の化合物を含む粉末状の危険ドラッグ製品3製品について、¹H-qNMR法での定量を検討した。

3) フェンタニル類143化合物を対象としてLC-Q-IMS-TOF-MS測定を行い、各化合物の保持時間及びフラグメントイオン情報に衝突断面積 (CCS) 情報を加えた化合物ライブラリーを構築した。また、生体試料中のフェンタニル類添加試験を行い、分析条件等の検討を行い、実試料分析へ適用して本スクリーニング分析法の有用性を確認した。

4) GC-CI-QTOF-MS及びLC-QTOF-MSを用いて、5F-AMB, 5F-ADB, 5F-AB-PINACA, 5F-NNEI, MAM2201等の合成カンナビノイド及びそれら化合物のフルオロペンチル構造におけるフルオロ基の位置異性体等計40化合物について、マススペクトルによる規制薬物と未規制位置異性体との識別法を検討した。

5) 国内在来種の大麻草の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。

6) THCA種, CBDA種の大麻草について、各部位におけるカンナビノイドの局在を脱離エレクトロスプレ

レーイオン化法: Desorption Electrospray Ionization mass spectrometry (DESI-MS) イメージング分析によって調べた。

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い、従来法(頭髮試料をアルカリ可溶化-液液抽出し、LC-MS/MSで測定)の結果と比較した。

8) 危険ドラッグ製品の基原植物種の同定を行った。*Acacia confusa*, *Anadenanthera colubrina*, *Peganum harmala*, *Diplopterys cabrerana*のDNAが検出された。

9) ジメチルトリプタミンが検出された危険ドラッグ製品の定量分析を行った。各製品あたり11~50 mg/gのジメチルトリプタミンが検出された。

10) 国内に系統保存されている大麻3集団を用い、DNA (STR) マーカーを用いた大麻のDNAアレルパターンを調査した。

11) *N,N*-ジメチルトリプタミン (DMT, 麻薬) 含有植物抽出物と、DMTの代謝酵素であるモノアミンオキシダーゼの阻害剤を同時摂取した場合のマウスにおける行動変化について検討を行った。

12) 大麻草のカンナビノイド成分に関する文献調査を行い、大麻草の成長過程や栽培条件の違い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。

13) 欧州における産業用大麻栽培種の現状を調査した。現在、EUでは70近い栽培品種が登録されており、その特性等をまとめた。

14) 医療用大麻及び大麻由来医薬品のオランダにおける利用実態を調査した。

(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)

15) 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、フェネチルアミン系幻覚薬が及ぼす影響を評価した。

16) 突然死を誘発する数種の合成カンナビノイドについて、ゼブラフィッシュの行動、死亡率に対する効果を評価するためのアッセイ系を検討した。

(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品目及び化学的等3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、2017年以降、新規に流通が

報告されたED治療薬類縁体について文献調査を行い、その構造とNMRデータ、標準品の市販の有無をまとめた。

- 3) 「非医薬品リスト」に記載されるカツアバについて、ドラージェンドルフ試液陽性スポットを指標に市場品の成分探索を行い、プレイリンを単離、同定した。
- 4) 「非医薬品リスト」に記載されるコウトウスギ（ウンナンコウトウスギ）について、市場品の形態を顕微鏡観察し、樹皮が使用されていないことを確認するとともに、鑑別のための特徴的要素をまとめた。
- 5) 専ら医薬品である何首烏と誤用されやすい白首烏及び異葉牛皮消を簡便に判別するTLC試験法について検討した。
- 6) 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）を含む健康食品におけるsennosideの定量分析を行った。
- 7) 非医薬品リスト収載品目のうち、専ら医薬品リストへの移行について検討すべき品目を示した。

（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) 日本薬局方収載の生薬の性状、内部形態等について検討した。
- 2) 動物生薬である鹿茸における光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、蛍光指紋を用いた鑑別法について検討した。

（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26年11月の薬事法の改正と薬機法への改称の翌年に新規1品目の製造販売承認承認と新規1品目の期限・条件付き製造販売承認があつて以来、新規再生医療等製品の製造販売が途絶えていたが、平成30年度は、新規1品目（遺伝子導入ヒト体細胞加工製品）の製造販売承認承認並びに新規2品目（ヒト体細胞加工製品、プラスミドベクター製品）の期限・条件付き製造販売承認があつた。政府の成長戦略のもと、再生医療等製品の開発が進み、徐々に実用化に漕ぎ着くものが増えてくるものと予想されている。例えば平成30年度は、パーキンソン病治療を目的としたヒトiPS細胞由来神経細胞の薬事治験が

開始されたのみならず、ヒトiPS細胞由来心筋細胞、ヒトiPS細胞由来血小板、ヒトiPS細胞由来神経幹細胞の臨床研究計画が厚生労働省部会により了承されるなど、文部科学省・厚生労働省の連携による10か年計画「再生医療の実現化ハイウェイプロジェクト」の成果が形として現れ始めた。

このような動向を見据えつつ、従来の医薬品・医療機器とは極めて性質を異とし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再生医療等製品、中でもヒト細胞加工製品及び動物細胞加工製品の品質と安全性の確保を目指し、当部では厚生労働省、PMDA、AMED、産業界及びアカデミアと連携しながら、細胞加工製品の品質・非臨床安全性評価の考え方に関するコンセンサス形成と具体的試験法の開発に取り組んできた。

現在、細胞加工製品の品質・安全性・有効性評価に関しては、各国の規制に拘束力をもつ国際プラットフォーム、すなわち医薬品におけるICHやWHOに相当する組織がまだ存在していない。そうした環境下、当部では細胞加工製品に特有の品質・安全性評価の課題である造腫瘍性及びウイルス安全性等の評価法を中心に研究開発を進めるとともに、これらの性能について業界団体である再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）と共同で検証し、得られた科学的エビデンスを非営利国際プラットフォームのHealth and Environmental Sciences Institute（HESI）、International Alliance for Biological Standardization（IABS）、International Stem Cell Initiative（ISCI）などに持ち込み、各国の産学官の関係者とともに科学的な議論を展開することで、関連分野の国際コミュニティ形成に貢献してきた。また、世界的にも主に当部が中心となって開発してきた数々の細胞加工製品の造腫瘍性評価法について、International Pharmaceutical Regulators Programme（IPRP、世界各国の規制当局者がICHの新しい議題について議論する場）に情報提供を行ったところでもある。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。

海外出張は以下の通りであった。平成30年4月16日から20日まで、佐藤は米国・マディソン市に渡航し、国際幹細胞イニシアチブ運営会議にて、ゲノム科学及びエピゲノム科学の再生医療実用化における位置付けに関する議論を行った。また、会議後に行われたウィスコンシン幹細胞シンポジウムにも参加し、ES/iPS細胞等におけるゲノム及びエピゲノム不安定性の評価及び解釈に関する議論を行った。また、佐藤は、同年5月1日から6日まで、カナダ・モントリオール市及び米国・シンシナ

ティ市に渡航した。モンテリオール市では、ISCT GRP ワークショップに参加し、細胞加工製品の安全性・品質に関する情報収集を行った。シンシナティ市では循環器病疾患動物モデルの作製で高名なLitsa Kranias博士と面談を行った。河野及び遊佐は5月5日から10日までイタリア・フィレンツェ市に渡航し、次世代シーケンサーを用いたウイルス安全性評価法の開発を目指すAVDTIGのグループミーティング及びPDA製薬学会ウイルスフォーラムに参加した。ウイルスフォーラムで遊佐は、日本におけるウイルス安全性試験の現状について発表した。佐藤及び安田は6月4日から9日まで米国・ロサンゼルス市に渡航し、IABS-CIRM細胞治療会議に出席した。佐藤は、造腫瘍性ワークショップにて日本で行っている造腫瘍性試験の多施設共同研究についての発表を行った。佐藤及び三浦は6月19日から25日、澤田、河野、黒田は6月18日から24日まで、オーストラリア・メルボルン市に渡航し、国際幹細胞学会2018に参加した。澤田は間葉系幹細胞の骨分化を予測できるマーカーについて、河野はウイルスベクターを利用した未分化iPS細胞検出について、黒田はiPS細胞の分化プロペンシティーについての発表を行った。佐藤、三浦は学会後に行われた国際幹細胞イニシアチブ会議にも出席した。遊佐は8月30日から9月2日まで中国・上海市に渡航し、第5回病原体クリーンアジアフォーラムに参加した。安田及び黒田は12月1日から6日まで、米国・ロサンゼルス市に渡航し、幹細胞の実用化に向けた細胞シンポジウムに参加した。黒田はiPS細胞の分化傾向を予測するマーカーの同定についての発表を行った。安田は独立行政法人国際協力機構の調査団員として平成31年1月16日から19日までタイ国・ノンタブリー県に渡航し、再生医療等製品に関する協議を行った。平成31年1月22日から27日まで、佐藤は米国・マイアミ市に渡航し、世界幹細胞サミット及びファシリテーターズワールドに参加し、多能性幹細胞の品質・安全性を担保する試験法の開発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。今年度は、2D/3D *in vitro*培養系において探索したヒトiPS細胞の生存率を高めフィーダー細胞を代替する低分子化合物の*in vivo*造腫瘍性試験への適用を検討した。また次世代シーケンサーによる変異解析の定量的性能を統計学的に評価する手法の開発を行っ

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16回バイオリジクスフォーラム学術集会「転換期のバイオ医薬品や先端医療製品」(平成31年3月4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19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31年2月9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・選挙管理委員会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薬品等安全対策部会委員、医療機器・再生医療等製品安全対策部会委員を務めた。
- ②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。
- ③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。
- ④京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。
- ⑤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。
- ⑥日本医療研究開発機構「再生医療等製品の実用化の加速に向けた投資促進研究会」の委員を務めた。
- ⑦医薬品医療機器総合機構の専門委員を務めた。
- ⑧ISO/TC194及びISO/TC276国内委員を務めた。
- ⑨日本医学連合「ゲノム編集技術の医学応用に関する検討作業部会」の委員を務めた。
- ⑩科学技術振興機構「山中iPS細胞特別プロジェクト」追跡評価の委員を務めた。
- ⑪Committee for Cell Therapy-Tracking, Circulation and Safety, Health and Environmental Sciences Instituteの委員を務めた。
- ⑫Cellular and Gene Therapy Committee, International Alliance for Biological Standardizationの委員を務めた。
- ⑬Genetics and Epigenetics Study Group, International Stem Cell Initiativeの委員を務めた。

⑭厚生労働省・経済産業省「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」の委員を務めた。

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30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、東京大学大学院薬学系研究科非常勤講師、横浜市立大学非常勤講師、鳥取大学外部講師としても、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（平成30年10月15日）「湘南アイパーク、神奈川県と連携し再生医療研究の活性化に焦点」の中で、当部が殿町で取り組んでいる、ヒト多能性幹細胞の品質に関する指標の解析ツールの開発についての紹介記事が掲載された。また日経バイオテクonline（平成30年11月19日）「日本再生医療学会が構築するDB、企業が利用するメリットは？」で、佐藤が中心となって進めている再生医療が行われた患者情報のデータベース構築についての紹介記事が掲載された。

また別途に、社会に向けた発信として、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「再生医療・遺伝子治療を考える～新しい医療をつくるために必要なこと～」(東京、大阪)、および同事業の市民講座(愛媛、岩手、出雲)において、再生医療およびレギュラトリーサイエンスに関する市民向けの講演・対話を行った。

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不死化RPE細胞マーカーIRM1の機能解析：

不死化RPE細胞マーカーIRM1の機能解析を目的に、正常RPE細胞と不死化RPE細胞におけるIRM1転写開始点付近のCpG islandにおけるDNAメチル化解析を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

②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：

重要原材料の供給が不安定な製品が多くあることが本

調査研究から浮き彫りになり、今後は原材料の変更あるいは入手先の変更を余儀なくされるケースが多く出てくることが予想された。従って、製品の製法変更前後における品質の同等性の考え方・評価の在り方についてのコンセンサスを早急に確立することが重要であると思われた。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

③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：

「再生医療等に用いられるヒト幹細胞等由来細胞加工物の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準指針(案)」の追加補遺の起草とその推敲を行った。教育研修セミナーにおいて、ガイドライン案について講義を実施した。(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：

次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析を実施し、継代ごとにおける変異の蓄積を検証した。その結果、染色体3番、15番、19番に位置する遺伝子において、継代に伴った変異の蓄積が観察された。この結果は、細胞集団中に増殖優位性を獲得した細胞が僅かに存在することを意味し、これら変異に位置する遺伝子の機能が、増殖優位性と深く関わりがあることも示唆している。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

⑤新しい三次元細胞培養技術を利用した再生医療等製品の造腫瘍性関連試験の開発：

天然物由来の新規ポリマーを添加した培地を利用する新しい三次元培養法を検討し、正常細胞(MRC-5)の過凝集を抑制し、がん細胞(HeLa細胞等)が一定の頻度でコロニー形成する条件を設定した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

⑥ヒト間葉系幹細胞の再生医療等製品の原料等としての特性解析法の開発：

hMSCの再生医療等製品の原料等としての特性解析法の開発の際に留意すべき試験項目や試験法を探索することを目的として、2018年度は損傷部位を想定した環境の一つとしての低酸素状態におけるhMSCのVEGF産生能について、骨髄、脂肪、羊膜由来の複数ロットのhMSCを用いて検討し、それぞれの差を見出した。さらに、遺伝子の網羅的発現解析を行い、細胞遊走能及びVEGF産生能の制御因子を探索した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑦ヒト細胞加工製品中に僅かに混在する悪性形質転換細胞の高感度検出法のアプリケーションの開発：

形質転換細胞の混入を検出する軟寒天コロニー試験法における課題として、細胞を懸濁させた寒天培地層の調

製等、培養操作に技術的な熟練を必要とすることから、より簡便な代替培養法の開発を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑧潜在的ハザードとしてのゲノム安定性を定量的に評価するための新しい細胞特性指標の確立:

DNAの変異数だけでなく変異率などの情報を考慮することにより、ゲノム変異の多様度を推定した。その結果、DNA修復機構が破綻した細胞にDNA複製阻害剤を添加した細胞群において、ゲノム変異の多様度の増加が観察された。即ち、ゲノム変異の多様度を評価することによって、ゲノム安定性のゆらぎを推定することが可能であると示唆された。(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ヒトES/iPS細胞加工製品中に僅かに残存する未分化ES/iPS細胞の高感度検出法のアプリケーションの開発:

分化細胞には殺傷効果があるがES/iPS細胞には効果がない選択的細胞傷害性ウイルスベクターを使って、神経前駆細胞を殺傷することができるか検討した。アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルス1, 2, 5, 6型由来のベクターについて調べたところ、アデノウイルス由来のベクターが最も神経前駆細胞に対して殺傷効果が高かった。このベクターを使って神経前駆細胞にスパイクしたiPS細胞の検出を行ったところ、これまでの検出限界を超える $1/10^6$ の割合でスパイクしたiPS細胞を検出することに成功した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

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)iPS(様)細胞加工製品のうち特に亜急性期脊髄損傷(外傷性)の治療を目的として適用される再生医療等製品についての評価指標のうち、「臨床試験(治験)」の部分の評価指標案を作成した。また、iPS細胞を用いた脊髄再生の前臨床研究の現状や客観的な臨床評価の最新情報等に関する調査も行い、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:

NGSを用いて高効率にPERV-A/Cを検出できるか、2017年度に作製したPERV-A,C,A/Cモデルウイルスを用いて検討した。PERV-A,C,A/C間での相同性解析の結果から、PERV-Cと比較して相同性が70-95%の配列をNGSデータから抽出し、抽出後の配列データから

Neighbor-Joining法によって系統樹を作成した。その結果、PERV-Cの10%量をスパイクしたPERV-A/Cを検出することができた。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

②異種由来移植用細胞(動物細胞加工製品)のウイルス安全性確保:

ブタ細胞からゲノムを抽出し、NGSを用いてPERV配列を決定した。また、PERVに感染したヒト細胞株からRNAを抽出し、NGSによってPERV RNA配列を解析することで、ブタ細胞のどのPERVがヒト細胞に対して感染力を持っているのか明らかにした。

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:

新たなhMSCの骨分化能を予測できるマーカー候補遺伝子の探索を行い、複数の候補を見出した。これまでに、骨髄由来のhMSCの潜在的な骨分化能予測に対して、ある特定の遺伝子が有意に寄与することを見出したため、2018年度はさらに、骨髄由来のみならず脂肪や羊膜由来のhMSCにおいても同様に予測マーカーとなり得るのかについても検討を行った。また、統計学的解析を行いhMSCの骨分化能予測マーカーとして使用する際の規格値の設定を試みた。(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:

細胞加工製品の造腫瘍性関連の各種試験法について、予備試験の結果を踏まえて標準プロトコルを作成し、本試験を開始した。これまで得られた成果については、学会等で発表を行った。(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:

2D/3D *in vitro*培養系において探索したヒトiPS細胞の生存率を高めフィーダー細胞を代替する低分子化合物の*in vivo*造腫瘍性試験への適用を検討した。また次世代シーケンサーによる変異解析の定量的性能を統計学的に評価する手法の開発を行った。(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4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を中心に行った。

人事面では、昨年度に引き続き、平成30年4月1日付けで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。また、佐々木澄美博士の日本医療研究開発機構リサーチ・レジデント着任（平成30年7月1日付け）に伴い、7月1日以降は同氏を流動研究員として迎え、引き続き共同研究を行った。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。また、平成30年12月より共同研究先の上海交通大学より博士課程の学生である尤馨悦さんを研究生として受け入れ、NGSを用いた変異解析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2018欧州医薬化学シンポジウムに参加し、蛋白質分解医薬品の最近の進歩に関する基調講演を行うため、スロベニア共和国リュブリャナ市に出張した（平成30年9月1日～7日）。また第11回日米癌合同会議に参加し、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、米国ラハイナ市に出張した（平成31年2月8日～13日）。井上貴雄室長、吉田徳幸研究員は14th 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「アンチセンス医薬品のオフターゲット候補遺伝子数の解析」に関する研究成果の発表のため、米国シアトル市に出張した（平成30年9月29日～10月5日）。鈴木孝昌室長は、「個別化及び精密医療に関する国際会議2018」に参加し、「日本におけるコンパニオン診断薬の評価に関する規制」に関する研究発表を行うため、フランス・パリ市に出張した（平成30年6月25～6月27日）。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

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

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リ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。

環境省カルタヘナ法におけるゲノム編集技術等検討会委員として、ゲノム編集技術のカルタヘナ法による整理に関する議論に協力した。

（独）医薬品医療機器総合機構の専門委員として、遺伝子治療用製品の承認申請に係る専門協議及び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。また、科学委員会ゲノム編集専門部会委員として、ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方に関する議論に協力した。

（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及び再生医療実現拠点ネットワークプログラム（技術開発個別課題）事業の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導入細胞を用い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、2018年度は2018年7月、2019年1月の計2回実施した（2018年7月は日本核酸医薬学会第4回年会内でのシンポジウム内にて開催した）。

（国研）日本医療研究開発機構ゲノム創薬基盤推進研究事業科学技術調査員として、公募の設定および課題の進捗管理に協力した。

（国研）日本医療研究開発機構医療研究開発革新基盤創成事業プログラムオフィサーとして、課題の進捗管理に協力した。

（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) 遺伝子治療におけるカルタヘナ法的第一種使用規程

- の考え方に関する研究：遺伝子治療臨床試験で必要となるカルタヘナ第一種使用承認申請の運用改善・効率化を図るため、申請に必要なウイルスベクターの第一種使用規程と生物多様性影響評価書のモック版を作成した（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) 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：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して、これまでの実験結果及び関連する論文等の検討を基に、*ex vivo*ゲノム編集遺伝子治療のオフターゲット効果の安全性評価に関するガイダンス案を作成した（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) 遺伝子導入を行わずに遺伝子操作を加える再生医療等技術の安全性評価指標の構築のための研究：遺伝子導入せずにゲノム編集で遺伝子改変した細胞を用いる再生医療等技術について、遺伝子導入細胞と同じ第一種再生医療等技術として扱うため、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」及び関連文書の改正案を作成した（厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働省））。
- 4) 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発－ウイルスベクターの品質・安全性確保のための規制科学による評価：ウイルスベクターの品質特性解析項目と今後開発が必要な項目を明らかにした。ウイルスベクターの標準品整備の一環として、レンチウイルスベクターの組み込みコピー数評価用国際標準品樹立のための国際共同研究に参画し、データを提出した。デジタルPCRによるAAVベクターの力価及び品質評価手法を確立した（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）／遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業）。
- 5) 血液製剤のウイルス安全性向上に関する研究：血漿分画製剤のウイルス安全性ガイドラインの改定にむけて、血漿分画製剤各社の意見聴取を行った。HEVのインビトロ感染系を樹立するため、RIG-1 KO細胞を樹立した。HCVの国内参照パネル候補品樹立のための共同研究に参画しデータを提出した（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) mRNA製品に関する研究：一過性にタンパク質を発現するmRNAは予防及び治療用ワクチンとして開発されているほか、ゲノム編集技術を用いた治療にも用いられるが、その品質、安全性評価のガイドラインは海外を含めて存在しないため、その考え方を整理し

た（一般試験研究費）。

- 7) 医薬品一般的名称に関する研究：医薬品の国際一般名（INN）の付与されている医薬品について、ステムを基に開発品目の検討を行った。分子標的薬、核酸医薬品、*in vivo*遺伝子治療用製品、腫瘍溶解性ウイルス製品に用いられるステムと命名法について明らかにするとともに、INNが付与されている品目について調査し、概要を公表した（一般試験研究費）。
- 8) 臍帯血を用いた血管内皮前駆細胞の分化誘導に関する研究：*ex vivo*遺伝子治療や再生医療による血管新生誘導治療の品質及び有効性確保のための研究として、ヒト臍帯血由来血管内皮前駆細胞（EPC）に特異的に発現が亢進している分子群をゲノム発現アレイやスーパーPCRアレイを用いた解析により見出した（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部誘導体（C, G, T）、糖部修飾核酸を同定した。また、複数種類の塩基部誘導体を組み合わせて導入することで、相加的に肝毒性を軽減できることを明らかとした（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) 分子標的医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) ヒト肝細胞キメラマウスを用いたアンチセンスのヒト肝毒性評価系において、陽性対照の候補となる化合物を選別した。2) アンチセンスによるTLR9非依存的経路の活性化の評価系で用いる細胞種の候補を選別した（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）。
- 3) 核酸医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、スプライシング制御型アンチセンスによっ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ための予備検討を行い、検証で用いるアンチセンスの候補を選別した（受託研究／創薬基盤推進研究事業）。
- 4) 膜透過性予測に資するオリゴ核酸の細胞内取り込み機構の分子基盤解明に関する研究として、これまでの研究で同定した候補遺伝子のうち、膜透過に関与する可能性のある遺伝子を選定し、遺伝子破壊株（3種）ならびに過剰発現細胞株（4種）を作製した（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）／次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開

発事業)。

- 5) アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究として、安全性の確認が必要な不純物含量の閾値に関する個体レベルのデータを取得し、不純物として混入するオリゴ類縁物質が標的外遺伝子の発現変動に影響を与えうる含有量を実験的に明らかとした(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) 核酸医薬品の細胞内取り込み/細胞内動態に関する分子基盤の解明に関する研究として、これまでの研究で同定した候補遺伝子のうち、膜透過に関与する可能性のある遺伝子を選定し、遺伝子破壊株(3種)ならびに過剰発現細胞株(4種)を作製した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 7) アンチセンス医薬品の毒性回避を目指した新規自然免疫活性化経路の同定と評価法開発に関する研究として、アンチセンスによるTLR9非依存的経路を介した自然免疫の活性化により産生されるサイトカインを複数種類同定した(科学研究費補助金(文部科学省))。

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、タンパク質分解薬が阻害剤よりも長期に薬理作用を示す事を明らかにした。またSNIPERが標的タンパク質と共にIAPタンパク質を分解する機序を明らかにした(一般試験研究費)。
- 2) 新たなユビキチンリガーゼをリクルートするプロテインノックダウン法の開発に関する研究では、芳香族炭化水素受容体(AhR)に対するE3リガンドとしてbeta-naphthoflavoneを利用し、CRABPを標的とするプロテインノックダウン化合物をデザイン・合成した。この化合物がCRABP-1やCRABP-2を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) 難治性がんの特異的に発現するIAPのユビキチンリガーゼ活性を利用した革新的治療薬の開発に関する研究では、核内エピゲノム制御因子の中で、SNIPERで分解することにより効果的な抗がん活性を示す因子のスクリーニングを行い、有望な標的を3種類同定した。SNIPERの効果を*in vivo*で評価するための、マウスゼノグラフトモデルを確立した(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特異性や信頼性を評価し、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)。

- 5) 次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究では、大環状型ペプチドに関する細胞毒性評価を行い、合成中に生じる不純物に対しても安全性評価の基準を議論する必要があ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)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 6) ケミカルプロテインノックダウン技術の開発と細胞制御に関する研究では、SNIPERテクノロジーの開発と拡充を指向して、SNIPER等の化合物を利用して誘導される細胞応答を解析した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 7) がん特異的融合キナーゼタンパク質の安定化機構の解明とこれを標的とした治療薬開発に関する研究では、脱ユビキチン化反応によって安定化している可能性の高いがん特異的融合キナーゼタンパク質を3種類同定した。そのうちBCR-ABLについてはこの安定化に関わる脱ユビキチン化酵素を同定した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 8) がん特異的な蛋白質分解薬の開発に関する研究では、がん特異的に発現するユビキチンリガーゼに結合するリガンドの開発を進めた(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)／産学連携医療イノベーション創出プログラム)。

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、分析的妥当性の観点から、研究班における「次世代シーケンサーによるバリエーション解析のリコメンデーション案」の取りまとめに協力した。並行して、胚細胞変異及び体細胞変異に対する具体的な分析的妥当性評価指標案の作成に向けた検討を進めた。また、分析的バリデーションに有効な細胞を用いた標準品の整備を進め、NCCオンコパネル遺伝子の変異を網羅する16細胞株mixを完成させた(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) NGSを用いたターゲット発現解析に関する研究として、病理部と共同でFFPEサンプルからの遺伝子傷害性予測遺伝子の発現解析に関する基礎検討を行った。また既存のトキシコゲノミクスデータベース等を活用

して、遺伝性肝発がん物質の予測に有効な遺伝子群の有用性を検証した（一般試験研究費）。

- 3) 分子標的薬の作用に関する種依存性に関して解析を行うため、マウス及びヒト細胞株での薬剤処理によるタンパク発現変化に関して、ノンラベル定量法による網羅液タンパク質発現解析を行った。また、タンパク質の同定数向上のためのサンプル前処理条件、及びLC-MS/MSの測定条件に関して最適化を行った（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、ショートリード型次世代シーケンサー（Miniseq）を用いた環境水のショットガンメタゲノム解析により、薬剤耐性遺伝子の網羅的検出を行った。また、ナノポア型次世代シーケンサー（MinION）を用いて薬剤耐性菌のゲノム解析を行うことにより、簡便迅速に菌種の特定と薬剤耐性遺伝子の解析が可能であることが判った（科学研究費補助金（文部科学省））。

医療機器部

部長 薮島由二

概要

医療機器は、不具合発生時のヒトに対するリスクの大きさに応じてクラスⅠからⅣに分類されている。その一般的名称は4,000件を超えており、30万件以上の多種多様な品目が存在する。医療機器は、市販前後において継続的な改良・改善が行われると共に、安全性・有効性を確保する上で術者の技量に大きな影響を受ける等、医薬品と異なる特性を有している。現在、ビッグデータや人工知能（AI）等の新技術を応用した新医療機器の開発や、迅速な患者アクセスを確保する一環として、市販後の性能変化を含む改良・改善プロセスを踏まえた効率的な審査システムの導入等、医療機器の特性を踏まえた承認制度の構築について活発に議論されている。

医療機器の場合、ヒトやモデル動物における*in vivo*試験系よりも、性能試験を含めた*in vitro*試験系の方がより適切に安全性・有効性を評価できる場合がある。革新的医療機器の開発においては、適切な評価を行うための新たな試験系を構築しつつ、効率的な開発を推進することも重要である。また、国産医療機器の海外展開に資する国家戦略の一つとして、産官学連携による新規評価法の開発とその国際標準化を推進する重要性も提唱されている。

これらのニーズを踏まえて、平成30年度も引き続き、産官学連携の下に医療機器・医用材料の安全性規格及び性能試験を含む新規評価法の開発と標準化、革新的医療機器の開発及び審査の迅速化に資するガイドラインの策定、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係る戦略的分析パッケージの開発、人工関節摺動面材料の新規デラミネーション試験法の開発と国際標準化機構（ISO）/技術委員会（TC）150/分科委員会（SC）1への新規提案、再構築ヒト培養皮膚（RhE）モデルを利用した皮膚刺激性試験動物実験代替法の高度化に関する研究等がトピックスとして挙げられる。医療機器部も参画したRhEモデルの性能検証に係る国際ラウンドロビンテストの成果は、米国毒性学会（2019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。その他、人工知能技術を利用した画像診断支援装置、ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標案、並びに平成29年度に法整備を終え、平成31年度に初めての製品が上市される予定である再製造単回使用医療機器の品質・有効性・安全性確保に資する洗浄ガイドラインの策定等も厚生労働省が推進する重要課題に対応した成果である。

人事面では、平成25年度から若手育成期付き職員として医療機器の研究業務に従事してきた野村祐介氏が平成30年4月1日付けで第一室長として採用された。

海外出張は以下のとおりであった。平成30年4月にデルフト（オランダ）で開催されたISO/TC 194暫定ワーキンググループ（WG）会議に中岡、加藤が出席し、医療機器の生物学的評価手法に関する一部標準化文書の改訂作業に参画した。宮島は、平成30年9月にブリュッセル（ベルギー）で開催されたEurotox 2018に参加し、高分子材料の血液適合性におけるバイオマーカの評価に関する研究発表を行った。平成30年9月にサンディエゴ（米国）で開催されたISO/TC 150総会に中岡、岡本、迫田が出席し、外科用インプラントに関する国際標準化文書策定に参画した。平成30年12月にベルリン（ドイツ）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、平成31年2月にオースチン（米国）で開催されたORS 2019 Annual Meetingに参加し、人工関節摺動面材料の新規デラミネーション試験法、並びに抜去インプラントの機械的特性評価に関する研究発表を行った。

業務成績

1. 国際標準化活動

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, 国際電気標準会議 (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。

2. 国内規格・基準

工業団体が作成した6件のJIS原案 (制定1, 改訂5), 2件の医療機器承認基準原案 (制定1, 改訂1) 及び21件の医療機器認証基準原案 (改訂) 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)

ISO 10993-1の改訂に伴い, ISO/TC 194国内委員会内に設立した国内ガイダンス改訂準備特別作業班において, 産官学連携の下に「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」及び「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」の改訂作業を進めた。また, 日本医療機器テクノロジー協会が設立したJIS原案作成委員会及び分科会に参画し, ISO 10993-1邦訳版であるJIS T 0993-1の改訂作業に携わった。

3. シンポジウム及び学術集会等の開催

平成30年11月1-3日に開催された第56回日本人工臓器学会大会において, 「人工材料」をテーマとしたシンポジウムを開催したと共に, 日本医療研究開発機構と連携して, 医療機器開発よろず相談室を開設した。医療機器開発支援ネットワークを介した相談案件にも対応した。平成30年11月19日に「放射線治療の最前線」をテーマとした第16回医療機器フォーラムを開催した。放射線治療は手術療法, 抗がん剤治療と並ぶがん3大治療法の一つであり, 現在, 放射線局所治療を支援する様々な技術開発が急速に進展している。当該フォーラムでは, 放射線を利用した医療技術の現状と課題を産官学の関係者全員で共有した。平成31年3月8, 9日に「社会に役立つバイオトライボロジ」をテーマとした第39回バイオトライボロジシンポジウムが国立衛研において開催され, 迫田が大会長を務めた。平成31年3月20-23日に開催された日本薬学会第139年会では, 「革新的医療機器の最前線」をテーマとしたシンポジウムを開催した。その他, 第57回日本生体医工学会大会 (平成30年6月19-21日) 及び第18回日本再生医療学会総会 (平成31年3月21-23

日) においても, それぞれシンポジウムを企画した。

4. 大学等との連携

大阪大学大学院薬学研究科及び早稲田大学理工学術院と連携し, 講義等を通じて学生の指導を行った。中岡及び植松は, 副主任として国立保健医療科学院薬事衛生管理研修の運営に携わった。

5. 一斉取締試験

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン溶液6検体及び注射用水 (DW 1検体, UFW 1検体) のエンドトキシン試験を実施した。

研究業績

I. 医療機器の規制環境と国際標準化推進支援体制の整備に関する研究

I-1 国際標準化を支援する体制構築に関する研究: これまで行ってきた国際標準化戦略窓口活動を継続して, 様々な医療分野, 医療機器の国際標準化動向を調査し取りまとめ, その成果をホームページを介して一般に発信した。業界に対する啓発活動として3回講演を実施した。また, アジア連携体制を進めるため, アジア諸国のキーメンバーと継続的にWeb会議等で意見交換を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-2 生物学的安全性試験用新規標準材料の開発と標準化に関する研究: 全ての感作性又は遺伝毒性試験法において陽性反応を示す標準材料として, それぞれ適切な化合物を複数配合したポリウレタンシートを試作した。また, 試作品の性能を予備的に検証したと共に, シート作製条件の最適化を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-3 医療機器の化学的特性評価に係る疑似溶媒組成の検証と標準化に関する研究: モデル材料として選択したDEHP含有PVCからの可塑剤溶出挙動をGC-MS/MSを用いて評価することにより, 各溶媒による抽出条件毎に最適な代替溶媒組成 (EtOH濃度) を決定した。その結果, 少なくとも血清非含有培地の代替溶媒は水で十分であることが判明した。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-4 ISO 10993を反映した国内ガイダンス改訂版の周知活動: ISO/TC 194国内委員会に設立した特別作業班が進めている国内ガイダンスの改訂状況を規制当局, 第三者認証機関, 関連業界団体と共有した。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-5 コンタクトレンズ原材料の安全性・同等性評価に関する研究: 産官学連携の下に「コンタクトレンズ (CL) 原材料の安全性・同等性評価WG」を設立し,

非臨床及び臨床試験の合理化に係る通知原案となる2つの提言を作成した。また、毒性学的懸念の閾値に基づく安全性・同等性評価に利用可能な戦略的分析パッケージの基本概念を構築した。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-6 整形インプラント材料の新規デラミネーション試験法の性能検証と標準化に関する研究：デラミネーション試験の国内ラウンドロビンテストを開始した。ISO/TC 150国際会議で、提案説明を行った。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-7 再構築ヒト培養皮膚モデルを利用した刺激性試験動物実験代替法における新規炎症性マーカーの性能検証と標準化に関する研究：RhEモデルを利用した*in vitro*皮膚刺激性試験における判定結果と候補マーカーの発現挙動との相関性について検証した。さらに、複数のRhEモデルによる試験結果の比較検討等により新規炎症性マーカーを決定した。(医療研究開発推進事業費補助金)

II. 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

II-1 プラスチック製医療機器の各種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と閾値を特定した。また、実製品を利用した検証試験により曲げ浸漬試験の有用性を確認すると共に、環境応力割れを生じる機序を解明した。相互作用の発生に基づく新たな毒性発現は、いずれの組み合わせでも検出されなかった。(医療研究開発推進事業費補助金)

III. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標等に関する研究

III-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：ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムの品質、有効性及び安全性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に評価するための評価指標案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

III-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：著しい技術革新状況を考慮して、昨年度作成した評価指標案への新規追加事項の有無や別添とした内容の取り扱いを討議し、必要な修正を行った。また、プログラムの医療機器該当性を判断する上で重要となる要素とその考え方を整理し、判断例とともに文書化した。(医薬品審査等業務庁費)

III-3 再製造SUDの洗浄ガイドラインに関する研究：再製造単回使用医療機器(SUD)に係る海外の規制

動向を調査すると共に、産官学連携の下、国際整合も考慮した洗浄ガイドライン案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

III-4 在宅医療用医療機器の評価指標案に関する研究：近年ニーズが増加している在宅医療において使用される医療機器に関する評価指標の作成に向けた各種調査・討議を行った。(医薬品審査等業務庁費)

IV. 革新的医療機器等の国際標準獲得推進に関する研究

IV-1 革新的医療機器の先進的非臨床試験法に関する研究：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英訳版を作成した。また、名古屋大学が推進するFEMを用いた整形インプラントの耐久性評価法に関する国際標準化について連携を開始した。(医薬品等審査迅速化事業費)

V. 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

V-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30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29件の規格を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

V-2 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：スマート治療室(SCOT)評価科学WGの原案作成委員会において、SCOTに導入されるアプリケーションに関するガイドライン(案)を取りまとめた。(厚生労働科学研究費補助金)

V-3 医療機器QMSの現状及び監査手法に関する研究：2016年に改定されたISO 13485及びその親規格であるISO 9001の運用に関する情報収集、問題整理を行い、国内規制との整合性等に関する課題を考察した。(一般試験研究費)

VI. 医用材料等の生体適合性評価に関する研究

VI-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)

VI-2 代替可塑剤の特性評価に関する研究：PVC製血液バッグ保存血液の成分分析を行った結果、ラベルシール材に含まれるDCHPがバッグ素材を透過し、保存血に混入することを明らかにした。(一般試験研究費)

VI-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：双極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引き続き検討した。また、高分子鎖を模擬した表面構築に必要な要件の検討を行った。（一般試験研究費）

VI-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：新たな患者由来の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）

VI-5 組織再生を促進する新規機能性医用材料の創製に関する研究：生理活性を保持したまま成長因子等を捕捉するRNAアプタマーを固定化した材料が、*in vivo*においても意図した機能を有する事を明らかにした。（一般試験研究費）

VI-6 バイオ界面の水和構造に着目した医用材料*in silico*スクリーニング法の開発：PMEAのTgはDSCによる実測値と分子動力学シミュレーションの計算結果との間に良好な相関性や、220K以下での結晶水の存在が認められたことから、PMEAの一例については本シミュレーション及び解析手法は妥当であると考えられた。（文部科学省科学研究費補助金）

VI-7 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：新規細胞毒性試験の構築については、V79細胞を利用したゲル重層法の最適化を行った。また、振子式摩擦測定装置を作製し、種々のCLの摩擦特性を評価した結果、透明CLと比較して、カラーCLは大きな摩擦係数を示すことが確認された。（一般試験研究費）

Ⅶ. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

Ⅶ-1 医用材料の生体内劣化に対する臨床的対策の構築：コレステロールエステルを用いて脂質劣化の再現を試みたところ、潤滑液への溶解に工夫が必要であることがわかった。ブロック片を用いた力学特性評価により、人工股関節の摺動面で表面軟化が生じていることがわかった。スクアレンによる脂質劣化で、生体反応性が高くなることがわかった。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅷ. 医療機器の性能評価に関する研究

Ⅷ-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：数値流体解析にて屈曲度合及び瘤の位置の影響を確認する方法を検討し血管と瘤の接続部が小さいと内部への影響が小さいことが判明した。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅷ-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、動物実験時の抜去困難例の透視動画の解析により、各要因の影響度を確認した。（一般試験研究費）

Ⅷ-3 胸腹部外科手術におけるナビゲーションシステムの開発に関する研究：作業内容のマニュアル化を進め、操作者のレベルに依存することなく、ナビゲーションの運用ができるようになった。（一般試験研究費）

Ⅷ-4 補助循環用血液ポンプ使用時の末梢血管評価のための非臨床評価法の開発：ステレオカメラを用いた臓器表面形状計測において、色域指定、距離による領域指定により、計測対象の情報を絞り込み、フレーム間で形状の動きを捉えるアプリケーションを開発した。（一般試験研究費）

Ⅷ-5 脳血管内手術時の医師の手技及び視線情報のデータベース化：暗黙知の画像データベースを完成させた。術者視線の解析により、ベテラン医師の視線特徴を明らかにした。（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、化学物質による室内空気汚染の実態調査とその放散源の解明、化粧品・医薬部外品の品質および安全性を確保するための基準策定に関する試験・研究、水道原水や水道用資機材から水道水に混入、あるいは浄水処理過程で生成する化学物質の調査及びそれらの検査方法等基準策定に関する研究、家庭用品に含まれる有害物質の分析法開発等の基準策定に関する試験・研究、並びにそれらによる健康被害や汚染事故の原因究明などを行っている。さらに、生活環境におけるこれら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、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-エチルヘキシルの室内濃度指針値が改定された（薬生発0117第1号、平成31年1月17日）。室内濃度指針値の改定は17年ぶりであり、我が部が全国27機関の地方衛生研究所の協力のもと継続的に実施してきた室内空気汚染化学物質の全国実態調査の成果であった。

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、水質管理目標設定項目に位置付けられているオリサストロビン及びイプロジオンの分解物・代謝物の評価方法に関する改正提案が採用された。また、水質管理目標設定項目の検査方法に、当部が中心となって開発及び妥当性評価を行った(5Z)-オリサストロビン、イプロジオン代謝物及びイプフェンカルバゾンの検査法が新たに収載され、通知発出に貢献した。

家庭用品関連では、平成29年度より引き続き厚生労働行政推進調査事業として「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)」における有害物質の基準と試験法の改正に向けた研究を、地方衛生研究所と協力して実施している。家庭用品中の有害物質の健康被害や使用実態状況等について、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する研究はフィールド調査と溶出試験を行い、これらの結果をもとにゴムチップに含有されている化学物質についてリスク評価を実施し、2年間の成果として報告書に取りまとめた。

人事面では、西村哲治氏(帝京平成大学薬学部)、鹿庭正昭氏(元国立医薬品食品衛生研究所)、手島玲子氏(岡山理科大学獣医学部)、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)の客員研究員としての受け入れを継続した。

海外出張は以下のとおりであった。小林憲弘第三室長は、中日水道水質基準ワークショップ(平成30年10月、中国・北京)に出席し、中国及び日本の水質基準に関する知見を中日の関係者と共有した。第39回環境毒性化学会北米年会(平成30年11月、アメリカ・サクラメント)及びリスク研究学会2018年会(平成30年12月、アメリカ・ニューオーリンズ)に参加し、研究成果の発表及び情報収集を行った。第19回工業用ナノ材料作業部会(平成31年2月、フランス・パリ)に参加し、評価の動向収集や短期間曝露による吸入曝露/気管内投与による試験法開発に関する我が国の研究計画について紹介を行った。

なお、田原麻衣子主任研究官は、環境分析における定量値の信頼性確保に関する研究において、2018年度環境科学会奨励賞を受賞した。

業務成績

1. 室内空気関係

- 1) 国内市場に流通する寝具(枕製品)を対象として、サンプリングバックを用いた放散試験を実施し、揮発性有機化合物(VOCs)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30邸宅(居間)の室内空気を採取し、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2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン(オキシベンゾン-3)またはヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸及びその三水塩(オキシベンゾン-4)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調査を行い、検討連絡会議の審議運営に協力した。(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) 2019年4月の農薬類の通知改正に向けて、(5Z)-オリサストロビン、イプロジオン代謝物のGC-MSおよびLC-MS/MSによる検査法、イプフェンカルバゾンのLC-MS/MSによる検査法の検討および妥当性評価を行った。(厚生労働省医薬・生活衛生局水道課)
- 2) 登録検査機関214機関、水道事業体171機関、衛生研究所等40機関に対し、鉛及びその化合物、クロロホルム、プロモジクロロメタンの3項目について統一試料を用いた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について、GCカラム条件及び前

処理方法を検討した。(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、樹脂製家庭用品からの曝露に関する文献調査を行った。(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、消臭剤等の噴霧粒子径分布を調査すると共に、市販製品中の抗菌・防腐剤等の実態調査を実施した。(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、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及び独立行政法人国民生活センター商品テスト分析・評価委員会に協力した。

研究業績

1. 室内空气中化学物質の試験法及び安全性評価に関する研究

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所川崎新庁舎の実験室及び居室における総揮発性有機化合物濃度を測定し、用賀旧庁舎との作業環境の比較を行った。(一般試験研究費)
- 2) 室内濃度指針値が定められているVOCsについて、溶媒抽出法及び加熱脱離法を確立し、妥当性評価を実施した。また、室内空気質に大きな影響を及ぼす定常型放散源としてレースカーテン製品、瞬時型放散源としてハンドポンプ式スプレー製品を選定し、室内濃度指針値見直し検討化合物の定量分析を行った。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

2. 化粧品・医薬部外品の試験法及び安全性評価に関する研究

- 1) 化粧品成分の分析法に関する調査：まつ毛発毛の副作用を持つ緑内障治療成分のピマトプロストに加え、同じくプロスタグランジンの合成類似体のピマトプロストイソプロピルエステル及びタフルプロストエチルアミドを対象に、LC-MS/MSを用いた分析法を検討し、検出感度及び再現性について良好であることを確認した。(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：卵及び乳由来タンパク質成分それぞれ3種のサイズ排除クロマトグラフィーを行った。これらのタンパク質成分の分子量分布及び平均分子量の測定に適切な固定相カラムについて検討した。(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) 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：先に確立した試験方法を用いて市販シャンプー、洗顔料等に含まれるジエタノールアミンを定量した。加熱気化測定法により口紅や色素等について水銀の含有実態を調査した。前年度開発した試験法を用い、化粧下地、ファンデーション、アイシャドウ、マスカラ及びアイライナーについて、13種の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1及び2に分類される有機溶媒をヘッドスペースGC-FID法により分離・検出した。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、合成経路等にそれらを含まない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)

- 4) 美白成分の安全性評価法の策定に関する研究：マッシュルームチロシナーゼを用いて、約25種の4置換フェノールを基質とした反応を行い、DPRA用システム含有ペプチドとの結合ペプチド生成の有無を検討した。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

- 5) 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。医薬品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について、使用状況の実態を調査した。医薬部外品に関して、名称に特定原材料名が含まれない成分も含めて簡便に特定原材料関連医薬部外品原料を検索できるデータベースの基礎データを作成した。(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. 水道水質の検査方法及び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。(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ターゲット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モニタリングを継続し、農薬の存在実態を明らかにした。また、装置性能の変化が定量精度に与える影響について評価した。(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：水道水を対象とした実環境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、無機物質（14元素）及び有機物質（農薬類、消毒副生成物等）について実態調査を行った。（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：日本全国の河川水および下水処理場放流水を対象に、ヒト用医薬品のモニタリング調査を継続し、その存在実態、季節変動、地域特性等を明らかにした。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）
- 5) 災害・事故における異常検知と影響予測手法の開発：汚染事故時の原因究明のためのスクリーニング分析法を開発するため、過去に水質汚染事故の原因となった物質情報の整理や、スクリーニング分析条件に関する情報を研究分担者と共有した。（独立行政法人環境再生保全機構環境研究総合推進費補助金）

4. 家庭用品に含まれる化学物質の試験法及び安全性に関する研究

- 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：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、イオン液体をコーティングしたカラムや固相による精製条件等を検討した。（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）について、ヘッドスペースGC-MSを用いた改正試験法を開発した。（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、経皮及び経口曝露に関する情報（曝露量、曝露シナリオ等）収集を実施した。（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、第四級アンモニウム塩やイソチアゾリノン系防腐剤の分析法を開発し、その実態を調査した。また、平成29年度に引き続き、市販製品について噴霧粒子径分布を測定し、各製品における10 μm以下の微粒子の存在量を明らかにした。（家庭用品等試験検査費）

- (3) 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防虫剤2種類及び防炎加工剤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、その動向を調査した。（厚生労働行政推進調査事業費）
- (4) 接触皮膚炎の要因物質の探索：ポリウレタン製個人識別用バンド、創傷パッド、芳香・消臭剤、グルコースモニター及びハイドロキノン含有クリーム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）

5. 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：人工芝グラウンドの大気中VOCs濃度とともに、ゴムチップの金属類、SVOCsの含有量及びそれらの人工体液による溶出量を測定した。これら物質の曝露量を推定し、ハザード情報を合わせてゴムチップの健康リスク評価を行った。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）
- 2) 次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発：シスプラチン、テガフル、エトボシド、ピカルタミドの4種の抗がん剤のオゾン処理試料をLC-MS/MSで測定して分解性を評価した。シスプラチン、テガフル、エトボシドは5分までの間に急速に分解したが、ピカルタミドは120分間のオゾン処理でも分解しなかった。（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) 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：短期間in vivo曝露試験の有用性検証のための評価・解析を行うとともに、プロジェクトの進捗状況についてOECDのナノマテリアル作業グループの会合（WPMN19）において報告した。（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30年度にも継続して実施した。

人事面では、空席であった第四室長に平成30年10月1日付で鈴木美成博士が採用された。平成31年4月1日付で第四室の片岡洋平主任研究官が食品添加物部の主任研究官に異動した。平成31年3月31日付で非常勤職員（研究助手）の塩野弘二博士、非常勤職員（研究補助員）の佐藤由紀子氏、非常勤短時間職員の原朋子氏が退職した。平成30年4月1日付で非常勤短時間職員として林美和氏を採用した。派遣職員の採用・退職は以下の通りである。平成31年3月31日付で成島純平氏が退職した。平成31年4月1日付で山下涼香氏、谷泉美氏及び浅井麻弓氏を、令和元年5月15日付で齋藤千秋氏を採用した。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、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31年4月1日付で日本大学薬学部の張替直輝准教授を協力研究員として受け入れた。平成31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、千葉大学客員教授として、鍋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、坂井隆敏主任研究官は、第24回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席するため米国・シカゴ（平成30年4月21日～27日）に出張した。菊地博之主任研究官は、132nd AOAC Annual Meeting & Exposition における研究発表のためカナダ・トロントに出張した（平成30年8月26日～31日）。穂山、堤智昭室長及び今村正隆研究員は、38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2018) における研究発表のためポーランド・クラクフに出張した（平成30年8月26日～9月1日）。堤智昭室長は福島第一原発の廃炉及び福島原発事故後の日本産食品の安全性に関するシンポジウムに出席するためフランス・パリ（平成31年3月25日～28日）に出張した。

業務成績

1. 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、アルベンダゾール試験法（畜産物）等新規19試験法及びイプフェンカルバゾン試験法（農産物）等継続22試験法について審議し、審議が終了した試験法のうち17試験法が通知された。また、試験法に係る分析上の留意事項（一部改正）について審議し、当該留意事項は公示された。
2. 平成30年度に通知されたイミダクロプリド試験法（畜水産物）等農薬関連10試験法及びナラシン試験法（畜産物）等動物用医薬品関連5試験法並びに一斉試験法2試験法の通知試験法案を作成した。
3. 国立保健医療科学院平成30年度食肉衛生検査研修において、食品中に残留する農薬等の規制と公示試験法について講義を行った。
4. 放射線照射された食品の検知法開発として、熱ルミネッセンス試験法の対象食品を追加するなど、通知試験法の改正案を作成した。
5. 平成30年6月15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調査結果（平成29年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
6. 平成30年6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9・10月調査分）」文章作成に協力した。
7. 平成30年10月24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29年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
8. 平成30年12月21日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性物質の調査結果（平成30年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
9. 生食発0713第11号（平成30年7月13日）「『清涼飲料水等の規格基準の一部改正に係る試験法について』の一部改正について」の「I 一斉試験法 ミネラルウォーター類中の元素一斉試験法」の文案作成に協力した。
10. 薬事・食品衛生審議会・食品衛生分科会の農薬・動物用医薬品部会、同審議会・薬事分科会の動物用医薬品残留問題調査、同分科会の動物用医薬品再評価調査会における審議、残留農薬等試験法開発事業評価会議（食品基準審査課）及び残留農薬等試験法開発事業連絡会議における審議（食品基準審査課）、内閣府食品安全委員会六価クロムワーキンググループ、同委員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等の審議に協力した。

研究業績

1. 一斉試験法への適用検討（食品等試験検査費）

- 1) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）通知試験法への適用性を、新たに基準値が設定された農薬等12化合物を対象に検討した。
- 2) LC/MSにより農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜水産物）通知試験法への適用性を、新たに基準値が設定された動物用医薬品等27化合物を対象に検討した。

2. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）

- 1) エトフメセート試験法（農産物）の開発
農薬エトフメセート及び代謝物（代謝物M2, 代謝物M3及び代謝物M3抱合体）を対象として、GC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 2) イソキサフルトール試験法（畜産物）の開発
農薬イソキサフルトール及び代謝物Bを対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 3) フィプロニル試験法（畜産物）の開発
農薬フィプロニル及び代謝物Bを対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 4) グリホサート試験法（農産物）の開発
農薬グリホサートを対象とした試験法開発のための文献調査及び測定条件などの基礎的な検討を行った。
- 5) ツラスロマイシン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品ツラスロマイシンについて、ツラスロマイシンA, ツラスロマイシンB, 代謝物M1（加水分解により代謝物M1に変換される代謝物を含む）及び代謝物M1の異性体（加水分解により代謝物M1の異性体に変換される代謝物を含む）を対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 6) デキサメタゾン及びベタメタゾン告示試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品デキサメタゾン及びベタメタゾンを対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 7) フラボフォスフォリポール試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品フラボフォスフォリポールを対象とした試験法開発のための文献調査及び測定条件などの基礎的な検討を行った。

3. 食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 農産物中のキンクロラック等6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) 畜水産物中のアシュラム等6品目の個別試験法開発を地方衛生研究所、大学及び食品衛生登録検査機関と

協力して実施した。

- 3) 開発した「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ（農産物）改良法（40化合物）」及び通知試験法「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）（40化合物）」の妥当性評価試験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。
- 4) 通知試験法「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）」の妥当性評価試験結果（平成25～26年度）を解析して結果をまとめ、当該通知試験法の「穀類, 豆類, 種実類, 果実及び野菜の分析対象化合物（別表1）」を改正した。

4. 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) 畜水産物を対象としたフルベンダゾール等6品目の個別試験法開発を地方衛生研究所、大学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）」の改良法を開発を愛知県衛生研究所と協力して実施した。
- 3) 通知試験法「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜水産物）（40化合物）」の妥当性評価試験を地方衛生研究所と協力して実施した。

5. 告示試験法の英訳（食品等試験検査費）

クロルプロマジン告示試験法（畜水産物）の英訳版を作成した。

6. 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) アミノグリコシド系抗生物質について、畜産食品由来の試料マトリックスの効率的な精製法について検討した。検討した抽出法及び精製法を組み合わせ、構築した分析法を用いて添加回収試験を実施した結果、種々の畜産食品において比較的良好な真度及び併行精度が得られた。
- 2) 海外の残留農薬等分析法に関するガイドラインのスクリーニング分析に関する項目を調査した。分析データを基にスクリーニング分析法の性能評価方法及び性能要件を提案した。
- 3) 国際的な整合性を考慮したバイオアッセイ法による試験法を提案するために、これまでに調査・検討した結果を基に、公定試験法（簡易検査法）の改良法を検討した。

7. 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685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分析の前処理の迅速化・省力化を図るため、前処理装置を用いたGC-MS/MS法の魚介類のPCBs暫定的規制値における総PCBs分析の性能評価を行った。
- 3) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として、魚介類4種（90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。

8. 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) 福島第一原子力発電所周辺を含む全国15地域のトータルダイエット試料（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。
- 2) 6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。
- 3) 年度内に2回、15地域のトータルダイエット試料（420試料）を作製した。

9. パルサルタンのNDMAの分析（臨時取去）について（医薬品審査等業務庁費）

GC/MSによるパルサルタン原薬及び製剤中のNDMA分析の性能評価を行った。また、確立した分析法により、パルサルタン原薬並びに国内で市販されているパルサルタン製剤を対象にNDMA含有濃度を調査した。

10. 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機関で調製したトータルダイエット試料を分析し、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の性能を評価した。

11. 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（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）

2018年度に厚生労働省から公表された食品中の放射性セシウム検査結果について解析した。基準値超過率は非流通食品で0.97%、流通食品で0.095%であり、出荷前検査が効果的に機能していることが示された。キノコや山菜、野生鳥獣肉等の基準値超過数は依然として多いことから、これらの検査を重点的に実施する必要性が示唆された。

12. 新規誘導体化試薬を用いた魚及び水産加工品中の不揮発性アミン類分析法の開発（（公）日本食品化学研究振興財団研究助成金）

ヒスタミンを含む不揮発性アミン類4種を良好に測定できるLC-MS/MS測定条件を確立した。

13. 残留農薬等の毒性試験等の概要作成の検討（食品等試験検査費）

農薬ナプロパミド、プロモキシニル・ヘプタノエイト、プロモキシニル・ブタノエイトの三剤について、欧米企業による毒性試験及び動物体内運命試験等の報告書を翻訳し、概要としてまとめ報告した。

14. グリホサート試験法（農産物）の基礎検討及び通知等の英訳（食品等試験検査費）

農薬グリホサート及び代謝物N-アセチルグリホサートについて、LC-MS/MSによる分析条件を検討した。

15. 試験法の英訳（食品等試験検査費）

4つの残留農薬等に係る行政文章、及びニテンピラム試験法（農産物）、ジノテフラン試験法（農産物）、ジノテフラン試験法（畜水産物）、アセタミプリド試験法（農産物）、アセタミプリド（畜水産物）、ジルパテロール試験法（畜産物）の6通知試験法、及びクロルプロマジン告示試験法（畜水産物）の英訳版を作成した。

16. 「指定成分」の検討（食品等試験検査費）

非医リスト収載品目の一部について、毒性試験情報や有害事象情報を調査した。

17. 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）

届出番号C248～C452、D1～D219の製品の届出記載の分析法の妥当性を評価した。また、市場流通品10品目（機能性関与成分4種類）を購入し、届出記載通りの分析法で定量分析を行った。

18. 健康食品の安全性確保に資する情報提供、品質確保、被害情報収集体制構築に関する研究（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）

医薬品医療機器等法、各種GMPを比較検討し共通項を抽出した後、「食品等事業者が実施すべき管理運営基準に関する指針（ガイドライン）について」と重複する項目を削除し、食品衛生法等の一部を改正する法律（平成30年法律第46号）第8条「特別の注意を必要とする成分等を含む食品」のGMP素案を作成した。また、

GMP認証団体からはバリデーションに関する実態についてのヒアリングも行った。

19. 国立医薬品食品衛生研究所における人体（血液・尿等）試料中の毒物の検査手法の開発と標準化（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）

人体試料のモデルとして市販のヒト全血と人工尿を用い、有機リン系農薬8種と代謝物1種について抽出法並びにHPLC及びLC-MS/MSを用いた分析法について検討した。

20. 海藻類及びコメ中の無機ヒ素濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通する海藻類（ヒジキ:35製品、ワカメ:10製品、コンブ10製品）及びコメ（玄米:60製品、精米:120製品）を買い上げ、海藻類については水戻し後の試料も含め計290試料（海藻類:110試料、コメ:180試料）における無機ヒ素（亜ヒ酸およびヒ酸）の濃度実態を調査した。

21. ミネラルウォーター類における元素類濃度の実態調査（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（155製品）におけるホウ素、亜鉛、鉛、六価クロム、フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの濃度実態を調査した。

22. ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水のヒ素・鉛濃度の実態調査（食品等試験検査費）

市場流通するミネラルウォーター類以外の清涼飲料水製品（230製品）におけるヒ素・鉛濃度の実態を調査した。

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、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30年度は、規格基準の設定に関与した、プロピコ

ナゾール1品目が新規に指定され、亜セレン酸ナトリウム、ビオチン等7品目の規格基準が改正された。

人事面では、西崎雄三研究員が、平成30年10月1日付けにてイリノイ大学シカゴ校に客員研究員として派遣された。平成30年4月1日付けで寺見祥子氏、長尾なぎさ氏及び中島馨氏が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。

海外出張は以下のとおりである。多田敦子第一室長は、132nd AOAC Annual Meetingにおける研究成果の発表のためカナダ・トロント（平成30年8月26日～29日）に、FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）の酵素の評価ガイダンス作業部会合に出席のためイタリア・ローマ（平成30年12月10日～16日）に出張した。杉本直樹第二室長は、JECFA第86回会議に出席のためスイス・ジュネーブ（平成30年6月12日～21日）に、132nd AOAC Annual Meetingにおける研究成果の発表及びシンポジウム講演のためカナダ・トロント（平成30年8月26日～29日）に、2018 APEC workshop on food safety and food adulterated with drugsにおける講演のため台湾・台北（平成30年9月11日～15日）に、ISO/TC34 plenary meetingにおけるqNMRの国際標準化の提案のため米国・ワシントンDC（平成30年10月18日～20日）に、1st TISTR and JAIMA conjoint conferenceにおける講演のためタイ王国・バンコク（平成30年11月12日～15日）に出張した。六鹿元雄第三室長は米国FDAの器具・容器包装担当者とのミーティング及びGlobal Food Contact 2018に出席のため米国・カレッジパーク及びベセスガに出張した（平成30年5月8日～13日）。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）に出張した（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日に告示改正がされた「食品、添加物等の規格基準」の公表後に散見された誤植等について調査しまとめた。これらは、厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課より、平成30年7月27日及び平成30年11月30日の2回の正誤表として通知された（食品等試験検査費）。

2) 食品添加物公定書の改正の迅速化のため、平成30年

度より第10版食品添加物公定書作成検討会が発足した。本検討会を3回、作業部会を3回開催し、各検討会における検討結果を厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告した（食品等試験検査費）。

- 3) 第10版食品添加物公定書収載予定品目に関連する試験等規格作成のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 4) 「食品添加物の成分規格等データベース」を構築し和文版を公開した（食品等試験検査費）。
- 5) 第9版食品添加物公定書の英文版を公開した（食品等試験検査費）。
- 6) 食品添加物の成分規格作成の解説を公開した（食品等試験検査費）。
- 7) 第9版食品添加物公定書の一般試験法の微生物限度試験の適用と試験条件の検討を行った（食品等試験検査費）。
- 8) 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10品目及び指定等要請に伴い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、規格基準案及び試験法案を策定した（食品等試験検査費）。
- 9) 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（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43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8機関の協力により、小児の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による保存料、着色料、甘味料、製造用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）。
- 2) 清涼飲料水に含まれる安息香酸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) 成分規格が未設定または改正が必要とされる既存添加物7品目について成分組成を調査すると共にその試験法を検討した（食品等試験検査費）。

- 2) 既存添加物21品目の試験法案について第三者検証試験を行った（食品等試験検査費）。

- 3) 既存添加物中の残留溶媒について調査した（食品等試験検査費）。

- 4) 第4次消除対象品目を選定し消除手続きを開始した（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、国内で合成樹脂製器具・容器包装の製造に使用されている物質を整理し、リストとしてまとめた（食品等試験検査費）。
- 2) 器具・容器包装の規格基準改正に向けた検討として、分析技術の進歩に伴う試験法の改良、試験結果の信頼性を確保するために必要な対策などを検討し、器具・容器包装の規格基準の改正案を作成した（食品等試験検査費）。

6. 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) 食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推定に関わる研究
食品添加物製造・輸入業者を対象に、指定添加物及び既存添加物の生産量等調査を実施した（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
香料化合物について海外の調査結果との比較考察、天然香料物質について基原物質毎の使用量集計、過去の調査との比較考察等を行った（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アルデヒド系及びケトン系香料を分析し、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、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、ガスクロマトグラフ-質量分析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

食品添加物の確認試験に国際的に多用されている赤外スペクトル測定法について、減衰全反射法 ATR法の確認試験への利用の可能性を検討した(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

炭酸塩類並びに鉛、ヒ素及びその他重金属規格が設定されている食品添加物を対象とし、確立した前処理法を応用し、ICPによる鉛、ヒ素及びその他重金属の同時測定の見直しを行った(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

相対モル感度(RMS)を利用して、分析種の定量用標品不要なクロマトグラフ法の開発を検討した。加工食品中の成分のモニタリング、既存添加物の規格試験へ応用した(文部科学研究費補助金)。

10) 食品添加物のリスク評価手法に関する研究-乳児を対象とした評価手法及び毒性試験全般に関する最新の国際動向等を踏まえた提言-

乳児の調整乳摂取状況データより、調整乳の摂取量を推定し、乳児を対象にした添加物の食品健康影響評価の考え方(案)のばく露量に係る知見についてまとめた(食品健康影響評価技術研究委託)。

2. 器具・容器包装等に関する研究

1) 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

蒸発残留物試験について試験室官共同試験を実施し、使用する乾燥器や器具、並びに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)。

2) ホルムアルデヒド試験の簡易化に関する検討

ホルムアルデヒド試験について、反応条件の簡易化及び蒸留操作の必要性を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 合成樹脂製器具・容器包装における溶出試験の精度

の検証

器具・容器包装の溶出試験について、試験室官共同試験を実施し、試験精度の見直しを行った(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) 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

器具・容器包装に使用される化学物質のリスク評価における溶出試験法案及び食事中濃度の算出方法案を作成した(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30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、冷凍食品の微生物規格基準の設定に関する試験調査、衛生指標菌(大腸菌群)の見直し及び試験法の検討、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、上間匡第四室長が副主任を務めコースの運営に参加した。

人事面では、平成30年6月付で上間匡主任研究官が第四室長に昇任した。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、平岡千佳子氏の3名を採用した。また、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、天野富美夫博士、野田衛博士、協力研究員として梶川揚申博士、鈴木穂高博士、高木弘隆氏を受け入れた。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。

海外出張では、大城室長は、平成30年5月7日から13日にかけて、スペイン国ビーゴで開催されたEUROCIGUA研究プロジェクト共同研究会議に参加し、シガテラ研究に関して助言を行ったほか、平成30年10月20日から31日の間には、フランス・ナントで開催された第18回国際有害藻類学会に参加し、マリンバイオトキシンについてポスター発表を行い、各国研究者と情報交換を行った。このほか、大城室長は、平成30年11月18日から25日にかけて、イタリア国・ローマで開催されたJoint FAO/WHO Expert Meeting on Ciguatera Fish Poisoning (CFP) に専門家として招聘され、シガテラのリスク管理について提言を行った。

岡田室長は、平成30年6月17日から24日の間、スイス国・ローザンヌで開催されたISO/TC34/SC9（微生物学）及びCEN/TC275/WG6（食品流通における微生物学）総会に出席し、ISO法の改正、妥当性評価及び新規試験法について各国の参加者と討議し、伊情報収集を行った。中山主任研究官は、平成31年2月25日から28日の間、ベトナム・ホーチミン及びカントーを訪問し、ホーチミン公衆衛生研究所及びカントー大学との共同研究打ち合わせを行った。

業務成績

1. 冷凍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した上で、冷凍鶏肉及び同加工食品における衛生指標菌の汚染実態を調査した。

2. 衛生指標菌（大腸菌群）の見直し及び試験法の検討

清涼飲料水のうち、ミネラルウォーター類における衛生指標菌の設定の在り方について、国際整合の観点を含め、試験法の作成と併せて取り纏めた。

3. 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。

4. 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等で食中毒事例等から検出されたノロウイルス35株、サポウイルス3株、A型肝炎ウイルス6株のシーケンズデータを解析し、NESFDデータベースに収録した。

5. 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NESFDデータベースに収録した。

研究業績

1. 食中毒菌に関する基礎的研究

1) 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

リファレンスセンターを通じ、カンピロバクター血清型別法代替法の評価と検査法に関する情報整理を行った。

2) 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）

同一食中毒事例の食品・ヒト臨床分離株間でゲノム変異箇所を抽出し、病原性との関連を解析した。

3) 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（日本学術振興会・科研費）

バイオフィーム形成性の高いリステリア株で高い発現性を示す遺伝子群を特定した。

4) *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）

*Listeria monocytogenes*のバイオフィーム形成形質に関わる候補遺伝子群を血清型の別に同定した。

5) 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）

食品由来ESBL産生大腸菌の薬剤耐性遺伝子の分布特性を解析した。

6) 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。

7) リステリアのストレス応答遺伝子の機能解析（一般試験研究費）

リステリアの環境ストレス抵抗性に関連する遺伝子を解析した。

2. 食品の微生物学的リスク評価に関する研究

1) 食品微生物試験法の国際調和に関する研究（厚生労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、特に牛乳製造工程管理に係る衛生指標菌標準試験法及びボツリヌス試験法の検討を行った。

2) 国内で多発するカンピロバクター食中毒の定量的リ

スク分析に関する研究（食品安全委員会委託研究費）

食鳥処理工程を通じたカンピロバクター汚染動態を定量的に解析すると共に、ギラン・バレー症候群との関連性を示すHS：19型株のゲノム特性を解析した。

3) 野生鳥獣由来食肉の安全性の確保とリスク管理のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

低温加熱調理による、猪肉中での細菌及びウイルスの低減挙動を評価したほか、猪肉加工施設での工程管理実態を調査した。

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）

生鮮野菜の洗浄消毒法として殺菌剤の使用濃度及び浸漬条件等について例示を行った。また、生食用食鳥肉の製造加工工程に関する検証を行った。

5) 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ESBL産生大腸菌や薬剤耐性サルモネラ属菌の汚染分布、薬剤耐性遺伝子型等を調査した。

6) 国際的な動向を踏まえた乳及び乳製品の衛生管理及び試験法確立のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

牛乳製造加工工程管理での重要管理点の抽出ならびに牛乳製品の衛生状況を調査した。

7) 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）

約100頭の牛肝臓内部の細菌汚染分布を自治体の協力を得て、調査した。

8) 食品を介する家畜・家禽疾病のリスク管理に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

と畜場における細菌検査法の妥当性を検討した。

3. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究

1) 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）

生体内での微生物間の薬剤耐性遺伝子伝播性に関して検討を行った。

4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

1) テトロドトキシンのリスク管理のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

フグ毒（テトロドトキシン）の安定性について検討を行い、適切な保存方法を例示した。

2) 麻痺性貝毒検査法の標準化に関する研究（一般試験研究費）

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。

3) 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標準品調製法を検討した。

5. 食品媒介性ウイルスに関する研究

1) 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）

食品製造施設等での使用により、ウイルス不活化効果が期待されているエタノール系消毒剤の有効性を評価するための標準的ガイドライン案を作成し、取り纏めた。

2) 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。

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。

4) 海水中のノロウイルス指標微生物の分析法の開発（農林水産省委託研究費）

カキ生産海域の清浄度測定法の一つとなり得るファージ検出法プロトコルを作成し、生産海域調査を実施した。食品からのウイルス検査法外部精度管理を実施・評価した。

6. 食品中のバイオテロに関する研究

1) 食品バイオテロ病原体の危害分析に関する研究（一般試験研究費）

食品テロへの利用が懸念される病原体の食品汚染を防御し、早期探知に資するための検査実態と情報を整理した。

衛生微生物部

部長 工藤 由起子

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30年度は、細菌分野では、広域食中毒事件等の原因食品の究明および予防に関して、食品検体から食中毒原因菌を分離した。また、食品からの*Escherichia albertii* および*Arcobacter*属菌検出方法に関して検討および食品や環境での汚染状況について調査を行うとともに、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。寄生虫分野では、地方自治体の依頼に応じ、寄生虫性食中毒の原因究明を行っている。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およびリスク評価に必要な研究を行っている。

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収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30年4月1日付けで工藤由起子第二室長が部長に昇任した。また、平成30年10月1日付けで林克彦氏を任期付研究員に採用し、第一室に配属した。平成30年11月1日付けで大屋賢司氏が第二室長に着任した。林克彦任期付研究員は平成31年3月31日付けで任期を満了した。

客員研究員として寺嶋淳岩手大学教授、小西良子麻布大学教授、鎌田洋一甲子園大学教授、三瀬勝利（独）医薬品医療機器総合機構専門委員、山口照英日本薬科大学教授、高鳥浩介NPO法人カビ相談センター理事長、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、伊澤和輝東京工業大学大学院研究員、窪崎敦隆内閣府食品安全委員会事務局課長補佐を迎え、さらに研究生1名、実習生4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。工藤由起子部長は、平成30年5月6日から9日の間、イタリア・フィレンツェ市で開催された10th International Symposium on Shiga Toxin (Verotoxin) Producing *Escherichia coli* Infectionに出席し、冷凍食肉製品を原因とす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に関して研究発表を行った。また、大西貴弘第四室長は、平成30年9月9日から16日の間、米国・ジョージア市で開催された米国農務省食品安全検査局 食品安全および検査法に関するセミナーに参加し、米国農務省で行われている食品検査技術について情報収集を行った。さらに、菊池裕第一室長は、平成30年11月18日から25日の間、ドイツ・デュッセルドルフ市で開催された国際シンポジウム 欧州GMP協議会・エンドトキシンと発熱性物質に出席し、日本薬局方における組換え試薬を用いたエンドトキシン試験法に関する研究発表を行った。

所外業務として、工藤部長、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、日本薬局方原案検討委員会委員、ISO/TC194 国内委員会委員、ISO/TC198 国内委員会委員、ICCR Microbiome Joint Working Group、ICCR Product Preservation Working Group、ICCR Joint Working Group on Product Preservation II、FAO/WHO合同微生物学的リスク評価専門家委員会委員、内閣府食品安全委員会専門委員、天然資源の開発利用に関する日米会議委員、および（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（工藤、菊池、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FactorCの組換え試薬3種類で19種類の各種菌株由来精製LPSのエンドトキシンパネル測定し、各種試薬間で整合した測定値が得られることを示した。

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、2018年度の食中毒菌汚染実態調査のとりまとめ及び菌株の保存を行った。

3. 広域食中毒事件等の原因食品の究明および予防に関する研究

広域食中毒発生事件における原因食品の究明のために、地方自治体または関連事業者から検体を受け入れ、試験によって分離された食中毒原因菌が行政対応の根拠とされた。

4. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証

微生物に関連する機能性表示食品22品目の分析法の検証を行った。さらにこのうち5品目を買い上げ、届け出があった方法で機能性関与成分を定性および定量可能な検証実験を行った。

5. 食品中のかび毒に係る汚染実態調査及び暴露評価（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67検体、小麦とその加工品135検体について、フモニシン、デオキシニバレノールとその類縁体の汚染調査を行った。麦角アルカロイドについては、麦類計193検体を調査した。海外産小麦において6種の麦角アルカロイドの合算値が2 mg/kgを超える検体があった。

6. 小規模な食品事業者における食品防御の推進のための研究

飲食店を含む小規模食品事業者における食品への意図的な毒物混入を防御するための研究として、食品中での生残性も比較的高いエルシニア属菌の強毒株を対象とした検査法を確立するために特異的遺伝子を標的にしたマルチプレックスPCR法を開発した。

7. 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

自治体から11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。

8. 住宅の断熱性能等と室内真菌・ダニ分布に関する研究

国内各地の住宅から採取した室内空気及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あることが確認された。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) 医薬品等規制行政に直結する施策研究費日本薬局方

等の医薬品品質工程試験法拡充のための研究開発（受託研究・医薬品等規制行政に直結する政策研究費）

調製した*Mycoplasma arginine* NBRC111899参照品を各種NATで測定し、日局17参考情報マイコプラズマ否定試験の参照品として使用できることを明らかにした。

(2) 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）

乾燥死菌体に短波長紫外線を照射し、未照射に対してエンドトキシンが3 Log不活化が可能であることを示した。

(3) 医薬品製造工程管理における微生物関連試験法の導入と評価に関する調査研究（受託研究・創薬基盤推進研究事業）

国内製薬企業の医薬品製造工程で微生物迅速試験法の利用状況を調査するアンケートフォームを作成した。

2. 食中毒細菌に関する研究

(1) 食品中の*Escherichia albertii*の制御法の確立のための研究（厚生労働科学研究費）

食品における*E. albertii*検出のための増菌培養法、nested PCR法、分離培養法を検討し、暫定的ではあるが、優れた検出法を確立した。また、食品を中心とした検体の汚染実態調査を実施し、汚染状況を明らかにした。さらに、食中毒発生時に活用可能な食品からの検出法を共有し多数の地方自治体と協力体制を構築した。

(2) 食品中の*Arcobacter butzleri*の制御法の確立のための研究（厚生労働科学研究費）

*Arcobacter*属菌調査のための培地および検査法の検討を行った。さらに食品中の*Arcobacter*属菌計数のための最確数法を確立し、鶏肉における*Arcobacter*属菌汚染状況の予備調査を行った。

(3) 食品での腸管毒素原性大腸菌のリスク管理に関する研究（一般試験研究費）

腸管毒素原性大腸菌のコラボレイティブスタディーの結果を解析し、食品での検出率向上に必要な遺伝子検出、免疫磁気ビーズ法、分離培養法等の組み合わせについて検討した。

(4) 水産食品中のヒスタミン生成菌に関する研究（一般試験研究費）

ヒスタミン生成量に影響する食品種や保存環境についての実験条件下での検討を行った。

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）

2017年度までに確立した、ステリグマトシスチン（STC）産生性*Aspergillus*菌の培養法によらない迅速なPCR検出法を用いて、国内流通玄米およびハトムギにおける本菌の検出を試みた。一定の濃度以上のSTCに汚染された検体であれば、本PCR法のスクリーニング法としての有効性が示された。

- (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）

室内アレルゲンの主体となっているヒョウヒダニと住環境から多く検出される真菌の共培養実験を行い、真菌のダニ増殖への寄与についての解析と考察を行った。ヒョウヒダニにおいては、カビと比較して酵母類の嗜好性および増殖寄与性が高いことが示唆された。

- (3) アワノメイガ幼虫によるカビ毒産生糸状菌の体内保持・拡散機構の解明（科学研究費補助金（文部科学省））

トウモロコシに寄生していたアワノメイガ幼虫を捕獲し、*Fusarium*属菌を分離収集して、分離株の保存を行った。

4. 真菌産生毒素に関する研究

- (1) 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）

*Fusarium fujikuroi*のフモニシン生産に対するポリオキシシンA, B, D, K又はLの影響を調べた。5種のポリオキシシンのうち、A以外の4種に阻害活性が認められた。この結果より、キチン生合成の阻害は真菌においてマイコトキシン生産を抑制するための有効な手段であると考えられた。

- (2) フモニシンのモディファイド化合物のリスク評価に関する研究（内閣府食品健康影響評価技術研究）

食品中のモディファイドフモニシンの量を推定するために、ハイドロライズドフモニシンを定量するための分析法を開発し、トウモロコシ加工品80検体を対象に調査を行った。また、フモニシン高生産株からフモニシンを大量調製し、類縁体を化学合成した。

- (3) 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）

STCについて、11食品群計583検体の調査を行った結果、116検体（20%）から定量限界値以上のSTCが検出された。ジアセトキシスシルペノール（DAS）については、12食品群計461検体の調査を行った結果、ハト麦加工品、ソルガム及びコーンフラワーから検出された。

5. 寄生虫に関する研究

- (1) 新規寄生虫に対する検査法の開発（一般試験研究費）

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*及び*Kudoa neothunni*に対するマルチプレックスPCR検査法を確立した。

- (2) *Kudoa septempunctata*の駆虫薬候補物質の検索（一般試験研究費）

平成28年度に確立した方法を用い、360種類の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は32種類あった。

- (3) 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（一般試験研究費）

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部門への研究支援、共同研究を積極的に推進している。薬品部とは医薬品の品質確保のための日本薬局方改正に向けた試験方法等開発に関する研究を行っている。遺伝子医薬部とはプロテインノックダウン法の開発に関する共同研究を行っている。生薬部、薬理部とは危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集および危害影響予測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。安全性予測評価部とは合成樹脂製器具・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に関する研究を行っている。医薬安全科学部とは日本薬局方および、日本医薬品一般名称データベースの開発を行っている。

人事面では、平成30年10月に辻巖一郎主任研究官が着任した。

平成30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), 山口潤一郎博士(早稲田大学理工学部教授)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), 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(JEOL ECA 600MHz NMR), LCMS-IT/TOF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。

厚生労働省薬事食品衛生審議会薬事分科会委員および、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。

厚生労働省薬事食品衛生審議会指定薬物部会委員および、依存性薬物検討会委員として審議に協力した。

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。

ICH-M7専門家会議日本規制側副トピックリーダーとしてICH-M7会議に出席した。

危険ドラッグ等の乱用薬物の規制に関して、フェンタニル類縁体の標品を合成し関係機関に供給した。

バルサルタン製剤への発がん性不純物(ニトロソアミン類)混入問題で顕在化した微量不純物の迅速分析法の開発を行った。

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った。(厚労科研費)
- 5) 生理活性物質である環状ジヌクレオチド誘導体を合成し、そのバイオフィルム形成阻害能を評価した。

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化合物群に適用した。(厚労科研費)
- 3) CB1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った。

以上の研究は、梅野智大, 池田健太郎, 後藤千尋, 柳

瀬雄太の研究生、実習生および、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。

出水部長は、日本薬学会第139回年会シンポジウム、第4回AMEDレギュラトリーサイエンス公開シンポジウム、生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成シンポジウム、東京大学先端科学技術研究センター、MacroModel講習会、平成30年度九州大学薬友会関東支部総会で招待講演を行った。さらに、Bordeaux 2018 Symposium on Foldamer、第1回新学術「ケモユビキチン」班会議・第2回ユビキチン研究会合同会議、第44回反応と合成の進歩シンポジウム、第48回複素環化学討論会において発表を行った。また、長崎大学、横浜市立大学にて特別講義を行った。

三澤主任研究官は、日本ケミカルバイオロジー学会第13回年会、第34回日本DDS学会、第35回ヨーロッパペプチドシンポジウム、第50回若手ペプチド夏の勉強会、第12回バイオ関連化学シンポジウム、第62回日本薬学会関東支部大会、第36回メディシナルケミストリーシンポジウム、第10回国際ペプチドシンポジウムおよび日本薬学会第139回年会において発表を行った。

辻主任研究官は、日本ケミカルバイオロジー学会第13回年会、第62回日本薬学会関東支部大会、日本食品衛生学会第114回年会および日本薬学会第139回年会において発表を行った。

また論文及び総説・解説等は、*J. Med. Chem.*, *MedChemComm*, *Org. Lett.*, *ChemElectroChem*, *Biol. Pharm. Bull.*, *Bioorg. Med. Chem.*, *ACS Omega*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Org. Biomol. Chem.*, 薬事日報誌等に発表した。

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30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的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医薬品の品質等に関する研究である。

人事面では、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、近藤一成部長はOECDで行われるゲノム編集に関する会議（フランス、パリ、平成30年6月27日から7月1日）および自然毒の毒性発現機構に関する研究成果発表のために米国・欧州合同分子生物学会に出張した（米国、サンディエゴ、平成30年12月8日から12日）。また、近藤一成部長と中村公亮室長は遺伝子組換え作物に関する研究所および試験場視察のため米国に出張した（アイオワ州およびイリノイ州、平成30年8月20日から26日）。中村公亮室長は遺伝子組換え食品の分析に関する発表のためAOAC学会に出張した（カナダ、トロント、平成30年8月25日から30日）。蜂須賀暁子室長は食品中放射性物質の検査法に関して説明および議論をした（中国、平成30年10月21日から23日）。

放射線管理業務では、移転に伴う旧用賀庁舎の廃止措置、並びに川崎新庁舎の設備整備及び法改正に伴う所内規程の改訂作業などを行った。

また、中村、近藤らの論文が、食品衛生学雑誌第58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パライヤHN系統の検査法（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（食品等試験検査費）。
- 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ョY9系統とX17系統の他機関でのバリデーション、遺伝子組換えコムギ71200系統の検知法開発、ならびに厚生労働省通知試験法の改訂を行った。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（食品等試験検査費）。
- 3) 遺伝子組換えとうもろこしの公定定性検査法の検討、標的配列1コピーに相当するCq値の評価、遺伝子組換え大豆系統特異的定性検知法の確立、リアルタイムPCR機種における内標比の調査を行った。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）。

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）。

3. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

- 1) 平成30年度放射線業務従事者15名（他一時立入者登録17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24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、昨年度に引き続き移転に伴う放射線施設の立上げ作業および旧施設廃止報告を行った。
- 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、トータルダイエツトスタディ調査を食品部と行った（食品等試験検査費）。

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30年10月）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に協力を行った。

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に配合される成分によるアレルギー発症の防止に関する研究」として、医薬部外品・化粧品等に使用されるタンパク質性成分のアレルゲン性について、症例報告のあった成分の経皮感作性を、動物モデル実験系を用いて検討した。また、諸外国における規制状況等に関する情報収集を実施した（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、モデルアレルゲンによるマウスの経皮感作及び腹腔感作において、ナノ酸化亜鉛が感作を増強すること、またその際、ナノマテリアルの粒子径が増強効果に影響する可能性があることを

示した。また、マウスの経皮感作・経口惹起の実験系確立のための検討を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 3) 「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」として、アレルゲン性予測に必要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。またAIを活用したアレルゲン性予測手法検討のためのデータセット構築を行った（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、各種食物アレルゲンタンパク質によるマウス経皮感作試験を実施し、経皮感作において関与する所属リンパ節等の免疫系細胞やサイトカイン類の発現に関して検討し、経皮感作のメカニズム解析を進めた（科学研究費補助金）。
- 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、プロテインキナーゼ作動・阻害薬ライブラリーからIgEシグナル伝達制御分子のスクリーニングを行い、マスト細胞の脱顆粒制御機構の解明を試みた（科学研究費補助金）。
- 6) 「ナノマテリアルの慢性毒性評価研究」において、各種酸化チタンによるインフラマソーム活性化の薬物による制御を解析した（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薬物制御について細胞種による差異を解析した（科学研究費補助金）。
- 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、細胞モデルでのロドデノールおよび白斑誘導性物質の代謝活性化の検出法を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

2. 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究

- 1) 「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」で、人工ヌクレアーゼの特異性を調べる*in vitro*アッセイツールの開発を行い、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、いくつかの食物アレルゲンについてpHとペプシン濃度を変えて人工胃液中の分解性試験を行い、有用な情報が得られるかを検討した（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（亜硫酸塩）が添加された食品由来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) 「ゲノム編集が遺伝情報へ及ぼす影響の動的モニタリングを可能とするための基盤研究」で、新型プローブの作成を行い、ゲノムDNA結合タンパク質を網羅的に検出する方法の開発を行った（科学研究費補助金）。
- 4) 「腸オルガノイド作製の基盤となるトランスクリプトーム/プロテオームの解析」で、マウス腸管細胞、マウスES細胞を用いた内胚葉または腸のオルガノイドの分化誘導法について文献調査と検討を行った（科学研究費補助金）。

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）。

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（卵、牛乳、魚介類、果実・野菜類、甲殻類等）に関する交差反応性等の特性解析を行った。また現行のアレルゲンを含む食品の検査法について、確認検査法及び加工食品からのDNA抽出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福島県の協力も得て行った。また、食品への汚染が懸念される放射性物質の調査を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 「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い、その対処法について検討した（医療研究開発推進事業費補助金）。
- 3) 「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、甲状腺癌のアブレーションにお

ける放射性ヨウ素-131の1.110 MBqを超える線量の外来治療における安全管理に関して検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

- 4) 「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）。
- 5) 「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、特に廃棄物について検討した（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、平成30年4月1日付で食品の安全性を総合的に予測及び評価するための情報解析に関する調査及び研究に関することをつかさどる第一室を設置し、同日付で渡邊敬浩室長が着任した。部の研究業務としては食品の安全性に関する情報の収集、加工、解析、評価、蓄積及び提供並びにこれらに必要な情報の調査及び研究を行うこと、となった。この組織再編により、食品安全行政の科学的基盤であるリスクアナリシスの原則に基づき国内外の情報を多角的に評価し国内流通食品の安全の確保と向上に資する施策提言に結びつける信頼できる情報を国内外に提供する体制が強化された。二室と三室は前年度に引き続き、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、「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、国際食品保全学会2018年次学術集会IAFP2018（米国・ソルトレークシティ、平成30年7月8日～7月11日）に参加し、発表を行うとともに海外の食中毒関連情報の収集を行った。渡邊敬浩室長が厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課からの依頼で、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）2018年会合（ドイツ・ベルリン、平成30年9月12日～29日）に専門家として出席し、農薬のCodex最大残留基準値（MRL）設定のための評価を行った。

業務業績

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）を購読した。また、図書は、約200冊を受け入れ、単行本は約10,000冊、製本雑誌は約31,000冊となった。

文献の相互貸借事業に関しては、外部から85件の依頼を受け、外部へ231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30年、第136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. 乳及び乳製品の試験法に関する検討

クリーム及びアイスクリームにおける乳脂肪の分析法の特性を明らかにし、国際的な規定に合致した分析法に改良するとともに、試験室間共同実験の計画・実施を通じて、国際的な要求水準を満たす内容で妥当性を確認した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

2. 食品に残留する農薬等の検査データの集計と解析

平成29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400万件）をデータとして集計、解析した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

3. 玄米から精米への加工（とう精）による無機ヒ素濃度の変化の指標値（加工係数）の導出に関する検討

玄米並びに精米における無機ヒ素濃度のデータを解析し、明らかにした変化率をもとに加工係数を導出した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

4. 食品に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の鶏卵に係る検査結果の集計に関する検討

2011年～2017年に国内で実施された国内産の鶏卵に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の検査のデータを解析し、検出された化合物、その濃度と頻度、及び違反率を明らかにした（薬生食監発0111第1号、医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

5. 食品に残留する農薬管理における方法論の国際的整合に関する研究

1) JMPRが発行した評価書からシクラニリプロールを選定しMRL案導出過程を解析し、評価書を翻訳するとともに解説を加え、実際に導出する政府職員の能力養成のための資料を開発した。

2) 2015年～2017年の間にJMPRが報告した一般課題について、それらが特定された背景と議論の動向を調査し、我が国のMRL設定ガイド更新のための基礎資料を作成した。

3) MRL設定に必要なデータの提出を促すための「MRL設定のためのデータ要件ガイド」、並びにMRL設定ガイドの考え方に沿って評価を実践するための「評価者ガイド」をどのような内容で開発するかについて検討した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

6. 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

1) Codex委員会に設置されている分析・サンプリング法部会（CCMAS）並びに残留農薬部会（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。

2) Codex委員会と食品衛生法に基づく我が国との間で、食品衛生に関する方針や対策を比較し、違いが生じる原因を意思決定過程等の情報解析を通じて考察した。

3) 研究班全体の活動を統括した。また、厚生労働省職員を対象とした研修を企画し講師を務めた。その他、「Codexにおける日本の貢献と今後の課題」をテーマとしたシンポジウムを開催し盛況を得た（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

7. 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

1) EFSAによるダイオキシン類の再評価とその関連情報をまとめた。

2) 全国10地域で調製したトータルダイエット（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並びにそれらの年間変動を推定した。また、塩素系難燃剤（計7化合物：テクロラン類）の摂取量をTD試料の分析を通じて推定した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

8. 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の分担研究

厚生労働省が示す業務管理要領の改定検討の一環として、国際的な要求水準を満たす内部品質管理のガイドライン案を開発した（厚生労働科学研究費補助金）。

9. 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：オーストラリアでのカンタロップメロン喫食により発生したリステリア感染アウトブレイク、欧州での冷凍ミックス野菜喫食により発生したリステリア感染アウトブレイク、欧州で乳児用調製乳・離乳食の喫食により発生したサルモネラ感染アウトブレイク等）。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）。

10. 国内で多発するカンピロバクター食中毒の定量的リスク分析に関する研究（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（食品健康影響評価技術研究）。

11. 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）。

12. 国際的な動向を踏まえた乳及び乳製品の衛生管理及び試験法確立のための研究（乳及び乳製品に関する国際動向に関する研究）

諸外国における乳製品による健康被害実態、食品汚染実態、定められた微生物規格基準とそのサンプリングプラン、試験法の運用実態等に関する情報収集を行った。EUでの製造工程での衛生管理実態について、デンマークの低温殺菌牛乳工場等を視察し、情報を収集した（厚生労働科学研究費補助金）。

13. 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・生活衛生局食品監視安全課）。

14. 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

諸外国（特にアジア及び経済連携協定が締結された国）における病原微生物による食品の汚染状況を調査した。欧州連合（EU）のRASFF（Rapid Alert System for Food and Feed：食品及び飼料に関する早期警告システム）、米国のFDA（食品医薬品局）及びUSDA FSIS（農務省食品安全検査局）、及びカナダCFIA（食品検査庁）のそれぞれのデータベースの検索・解析を行った。最近5年間の汚染状況の傾向を解析した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

15. 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）。

16. 「健康食品」の安全性の確保に関する国際制度調査

米国及びEU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、我が国の現状と比較し、今後の課題を検討した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

17. 食品中の汚染物質に関する調査

トランス脂肪酸、3-MCPD、3-MCPD脂肪酸エステル、

グリシドール脂肪酸エステル、ピロリジジナルカロイドの関連情報を網羅的に調査・整理し、各々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）。

18. 植物性自然毒による食中毒対策の基盤整備のための研究

平成29年までに食中毒として厚生労働省に届出のあった事件を対象に、有毒植物を原因とする事件を抽出し、その発生原因や症状等の情報を調査して傾向をまとめた（厚生労働科学研究費補助金）。

19. 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）。

医薬安全科学部

部長 齋藤嘉朗

概要

平成30年度は、平成25年に薬事法（現・医薬品医療機器等法）が大改正されて5年目の節目を迎え、医薬品医療機器制度部会で再改正方針について議論が行われた。当部に関係する内容として、添付文書情報の電子的な提供に関する制度改正があり、その検討の基礎資料とするため、医療用医薬品に関し、医薬関係者5,250名へ紙媒体の添付文書の活用状況等に関するアンケートを送付した。幸いにも2,137名から回答を得て、医師・薬剤師の認識を分析し、厚生労働省の担当課へ報告した。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、このように規制環境の変化を円滑に進めるよう貢献すると共に、さらに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。

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ジェネリック医薬品の使用実態調査及び各種医薬品による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4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を探索・検証すると共に、その分析の検証法確立・標準化に関する官民共同研究も順調に成果を挙げている。

人事面では、平成30年4月1日付けで青木良子主任研究官が安全情報部第一室より当部第一室に配置替えとなった。同年5月30日付けで岡本好海・第三室任期付き研究員が退官した。また平成31年2月1日付けで任期付き研究員として塚越絵里博士が採用され、第三室に配属された。なお、中村亮介第三室長は、平成31年4月より、日本医療研究開発機構に出向した。

海外出張は以下の通りである。齋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30年4月）、またICH出席のため米国（同年11月）に出張した。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、イタリアへ出張した（同年10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（平成31年2月）。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・生活衛生局医薬安全対策課の北尾氏と米国に出張した（平成31年1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

後発医薬品の安全対策に関する施策立案の必要性やその内容を検討するため、抗凝固薬を対象に、ナショナルデータベースや医療情報データベースを用いて、後発品の使用実態と共に副作用リスクについて、評価を行った。

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、米国アリゾナ大学におけるヘパリン起因性血小板減少症研究の研究体制、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、クリティカルパス研究所を訪問し、副作用バイオマーカーの実用化

研究について調査した。さらに薬物性肝障害について、17症例（累計296症例）の集積を行うと共に一部ゲノム解析を行った。遺伝子マーカーの調査に関しては、抗真菌薬や肺高血圧治療薬等の報告を追加した。

4. 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, ニューゼalandMEDSAFE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わる最新情報, 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。

研究業績

1. 医薬品の国内外の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）

個別症例安全性報告等に活用する医薬品識別情報国際規格の円滑な国内導入の実現に向けて, 各国の実装準備状況, 国際的な共同活動や課題について調査した。また, 国内標準の検討に向け, 既存の各種医薬品識別コードとの相互活用性における課題を整理した。

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）

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）

主として高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, 国際共同治験データを対象に, 開発企業に調査の実施を依頼するための解析プロトコルの改良・詳細化を行い, 企業との調整を開始した。

4) バイオマーカー分析及び薬物濃度分析法に関する研究（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）

作成するバイオマーカー分析に関する概念文書（留意点文書）案に関し, 作成方針と概要（対象分子, 方法, 公表方法等）を決定し, さらに分析法検証部分の作成を開始した。またICH M10（生体試料中薬物濃度分析法バリデーション）ガイドライン案作成に貢献した。本案は, 平成31年2月26日にStep 2bに到達した。また前研究で担当していた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ング手法の利用に関するQ&Aの国内事務連絡が, 平成31年3月15日に発出された。

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）

東アジア連携施設と実施したレセプトデータベースを用いた重症薬疹発症頻度の解析結果, および関連の文献情報, ならびに各国の副作用報告データベースの解析結果を総合し, 東アジア地域における副作用発現の民族差の有無および遺伝的または他の要因の寄与について考察を行った。

6) 医療用医薬品の添付文書に関する活用状況の調査・分析研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

添付文書情報の電子的な提供に関する医薬品医療機器等法の制度改正の検討における基礎資料とするため, 医療用医薬品に関し, 医薬関係者の紙媒体の添付文書の活用状況等を調査し, 医薬関係者の認識を分析した。

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）

前年度までの各国の副作用報告データベースを用いた知見をもとに, 医療情報データベースを用いて, 免疫修飾要因による重篤副作用発症頻度への影響を検証した。

8) 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（厚生労働科学研究費補助金）

PMDAにおいて収集されている副作用症例報告のテキストデータから, スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症の副作用判定に重要と考えられる因子を抽出し, 機械学習を用いた副作用評価を試行的に実施した。

9) 次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究（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）

次世代型（非天然型）中分子ペプチドの非臨床安全

性評価に関するWet研究で得られた知見や国内・海外の規制情報・承認情報を整理すると共に、専門家からなる班会議を組織し、評価要件案に記載すべき留意点に関する議論を開始した。

10) 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（一般試験研究費）

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、エビデンスを調査・検討した上で情報提供した（26号発行、総ページ数339ページ）。免疫チェックポイント阻害薬、アンチセンスオリゴヌクレオチドなどの新しい医薬品や、欧米に限らずアジアなどの情報も扱った。

11) 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（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、海外の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、要件を満たす病的バリエーションデータベース（ClinVer, ClinGen）から、国内の実情に合う評価指標を抽出・選択した。

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・生活衛生局安全対策課、医薬品医療機器総合機構、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240症例（確定例221例）、薬物性間質性肺疾患では累計315症例（確定例167例）、重症薬疹では累計329症例（疑い例を含む確定例）に達した。特定医薬品によるSJS/TENの発症、及び間質性肺炎発症と、それぞれ関連する遺伝子型を新たに同定した。また、SJS/TENの発症初期機構として、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、前年度に感染症との関連が認められた重症薬疹及び薬物性肝障害について、医療情報データベースを用いて、これら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) 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・臨床情報を収集すると共に、主として薬物性肝障害及び間質性肺炎に関し、新規を含む候補マーカーの検証を行い、副作用で変動するバイオマーカーをそれぞれ複数同定した。

3) 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）

引き続き、がん分子標的治療薬を始めとする医薬品投与と患者の投与前血漿を用いて、内在性代謝物（約1000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。

4) 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脂質メタボローム解析を行い、2種の副作用発現と関連する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。

5) 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）

昨年度に引き続き、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。

6) 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）

これまで集積した患者データに基づいて、血中TFPI2レベルと患者の臨床病期や病理検査結果との関係性、および偽陽性を示す非明細胞がん症例の特徴について調査を進めた。

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（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）

抗体医薬品が投与されたリウマチ患者の血液試料を収集し、HLA解析等の遺伝子解析を開始した。また免疫原性評価ガイドライン案等に盛り込むべき項目を検討した。さらにバイオ後続品の指針改訂案の作成に貢献した。

8) ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解析又は創薬ターゲットの開発（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・長寿・障害総合

研究事業)

解析拠点として、研究代表機関である国立精神・神経医療研究センターと連携し、疎水性メタボローム解析拠点における解析のための研究倫理の申請を行い、承認を受け、試料受け入れ態勢を確立した。

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、採血部位によるトキシコキネティクスへの影響を評価した。中分子 (核酸) 医薬品及び低分子バイオマーカーに関し、バイオアナリシス法の構築・検証を行った。さらに、構築したバイオアナリシス法の施設間バリデーションを開始した。

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)

購入したスギ花粉症患者血清 (血漿) の評価を行うとともに、昨年度作成したマウス血清を用いて、ロット間比較のための特定のアレルゲンコンポーネント除去抗原の調製とその架橋活性の評価を行った。

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)

スギ花粉症の舌下免疫療法の奏効性と関連するマーカー候補として、治療開始時における血清中IgEの抗原による架橋活性が同定された。また、血清中特異的IgE抗体価も弱いながら相関することを見出した。

5) 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)

LacdiNAc型糖鎖に係る糖転移酵素について、患者組織中の遺伝子発現を調べ、明細胞がんが産生するTFPI2の異常糖鎖の要因であるのか考察した。

6) 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-Bタンパク質を発現させ、オクスカルバゼピン等の被疑薬の有無により提示されるペプチドを解析した。

7) 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)

プラスチック性マイクロプレートにモデル食物アレルゲンをコートすると、IgEの架橋活性が顕著に増加する例があることを見出した。

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

AIを活用した安全性予測プラットフォームの構築 (一般試験研究費)

医薬品・食品・生活化学物質のヒト安全性予測の高度化に関する調査研究を行った。

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

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

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、生物資源 (実験動物、細胞等) を用いた業務関連物質 (農薬を含む種々の化学物質、食品・食品添加物、医薬品・医薬部外品、など) 及び医療機器等の安全性に関する研究や試験、並びに、科学的根拠に基づく毒性予測手法を含む総合的な安全性評価 (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。

直近の重要な課題として、動物福祉にも配慮した、より高度で迅速な安全性評価が可能となる新たな安全性試験法の確立があげられる。安全センターでは、殿町庁舎に新設された実験動物施設によって、移転前に比べてより精緻な動物実験が可能となった。このため、より短期で動物数を削減した動物試験による新規毒性指標の開発を加速する一方、平成25年度に発足した日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) では、安全センター各部の協力の下、従来の標準的な動物試験に代わる *in vitro* 試験法の開発並びにその国際標準化を推進してい

る。

また、ヒト安全性予測基盤技術の開発研究として、全ゲノム解読に伴う網羅的遺伝子発現解析技術の毒性学への導入に積極的に取り組み、化学物質に対する大規模なトキシコゲノミクスプロジェクトを推進してきた。更に、これらのデータベースと安全性評価の専門的知見を取り込み、人工知能 (AI) を活用した「ヒトにおける安全性予測評価基盤技術」を開発し、その検証と実利用研究に取り組んでいる。

試験・研究業務

医薬品・医療機器関連業務については、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内部審査の形で協力している。また、医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる調査研究を、安全センター内各部を始め、所内外の協力を得て推進している。

食品・食品添加物の安全性評価にかかる業務として、平成29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。本年度の検討会では指定添加物 (香料) 6品目の審議を行った。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品目のうち、海外での評価結果が得られた38品目についての再評価を行った。更に、FDAで使用が禁止された6品目の合成香料のうち、本邦で使用されている5品目についても要請を受けて再評価を行い、オイゲニルメチルエーテルについては、遺伝毒性の観点から安全性に懸念がないと考えるにはさらなる追加の知見が必要となる旨、答申した。

農薬・残留農薬関連での安全性評価業務は、平成15年7月に設置された食品安全委員会に移行したが、引き続き専門委員として参画している。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、引き続き検討会委員として参画している。

生活・化学物質関連業務については、平成15年4月より、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法) に基づく厚労省・経産省・環境省による三省合同審議会が行われている。これに参画し、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。

調査業務としては、種々の国際機関 (WHO (世界保健機関)、FAO (国際連合食糧農業機関)、JECFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家会議)、JMPR (FAO/WHO合同残留農薬専門家会議)、OECD (経済

協力開発機構)、IARC (国際がん研究機関)、IPCS (国際化学物質安全性計画)、ICH (医薬品規制調和国際会議)、ICCR (化粧品規制協力国際会議)、代替試験法に関わる国際機関 (ICATM, ECVAM, ICCVAM, 等) での各々の行政関連国際活動に対応し、リスクアセスメントや評価指針の作成などに係る業務が行われている。また、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ており、引き続き協力している。

人事と研究交流等の行事

安全センターの構成は、現在5部20室であり、令和元年5月末現在、センター長1、部長5、室長19 (欠員1)、主任研究官14、研究員0、客員研究員20、協力・流動研究員9、研究生・実習生6および技術・事務補助員44、短時間勤務職員等13、総勢131名が在籍している。昨年5月末現在で欠員となっていた毒性部長、薬理部室長については、8月1日付けで北嶋聡毒性部長、山崎大樹薬理部室長が就任した。同日付で平林センター長の毒性部長併任は解除された。この人事異動によって欠員となった毒性部室長には、3月1日付けで栗形麻樹子毒性部室長が着任した。また、10月1日付けで井手鉄哉主任研究官が病理部に着任した。一方、森田健全安全性予測評価部室長が3月末に定年退官となった。以上により、当センターは1名の増員となったが、毒性部動物管理室の省令室化をはじめ、さらなる増員に課題を残しており、引き続きこれらの実現が期待されている。

訪問・研究交流等としては、安全センター各部並びに所内関係部の協力の下、Wageningen University & Research (WUR) 毒性学部門 博士課程の学生の海外研修の一環としての施設訪問を受け入れ、研究交流を行った (7月27日)。また、European Commission's Joint Research Centre (JRC) のMaurice Whelan教授の来訪を受け、「Current Status and Future Perspectives of AOP Development in OECD」と題する講演を頂いた (3月25日)。

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あるいは各種学術関連集会等に対して、安全センター各役員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、平林容子センター長は、第8回アジア毒性学会 (2018年6月17日~20日、タイ・パタヤ市)、WHO/IPCS主催の化学物質のリスクアセスメントに関する会議「Chemical Risk Assessment

Methodology Development – Future Directions –」(2018年7月8日～13日, カナダ・オタワ市), 欧州毒性学会及びILSI Europa主催の代替法に関するワークショップ「Holistic Approaches to Develop Alternative Strategies for Animal Testing」(2018年9月1日～8日, ベルギー・ブラッセル市), ICATM主催のワークショップ「Validation of alternative methods towards internationally recognized standards for regulatory application」並びに国際動物実験代替法評価会議(2018年10月22日～27日, イタリア・イスプラ市), 第58回米国毒性学会(2019年3月10日～15日, 米国・ボルチモア)に出席し, それぞれ, 研究成果に関する発表, JaCVAMの活動報告, 等を行ったほか, 化学物質の安全性評価や, 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資する情報の収集や意見交換に努めた。

尚, 今期, 安全センターは1978年の創立から40年を迎えた。これを記念して, 安全センター内各部門間の交流に主眼をおいた講演会を行った(10月24日)。また, 安全センターの沿革にかかる年表を整備し, 記念誌としてまとめた。

毒 性 部

部 長 北 嶋 聡
前部長 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, シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究, 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的研究の他, 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。平成30年5月1日付けで横田 理氏が主任研究官として着任した。平成30年8月1日付けで北嶋聡第二室長が毒性部長に昇任し, 第二室長を併任することとなり, 同日付けで平林容子センター長の毒性部長の併任が解除された。平成31年3月1日付けで栗形麻樹子氏が第二室長として着任し, 同日付けで北嶋聡毒性部長の第二室長併任が解除された。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が, 新たに客員研究員として平成30年10月1日付けで落谷孝広氏(東京医科大学教授/国立がん研究センター研究所プロジェクトリーダー), 協力研究員として平成30年6月1日付けで成瀬美衣氏(国立がん研究センター研究所研究員)を受け入れた。

業務関連での海外出張では, 高橋祐次第三室長は第10回国際エアロゾル学会(IAC2018, 2018年9月1日～9月9日, セントルイス・米国)出席, 第58回米国毒性学会(SOT2019, 2019年3月9日～3月16日, ボルチモア・米国)の出席と発表, 第3回EU-ASIAナノ安全対話(3rd EU-ASIA nanosafety dialog, 2019年3月16日～3月20日バンコク・タイ)に招聘された。

山本雅也主任研究官は, 第33回OECD GLP作業部会(2019年3月4日～8日, フランス・パリ)に出席した。

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30年度は「赤色221号」(トルイジンレッド)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, 5品目(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, L-ヒドロキシプロリン)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)。

平成30年度より, 人の健康を損なうおそれがないと認

められるフグの部位を対象とした基準値の妥当性について検証するために、フグ毒として知られる「テトロドトキシンのリスク管理のための研究」(厚生労働科学研究費補助金)を進めている。平成30年度は、市販の生化学用のテトロドトキシンをを用い、用量設定実験を実施した。

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

ジフェニルアミン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ーガー試験を実施し、ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している。H30年度は3品目(Dicyclopentenylmethacrylate, 4,4'-Dihydroxybiphenyl, 4-heptyloxybenzoic acid)について主試験を実施した。

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(S-メチルメタンチオスルフォネート、2-メチルブチリクアシド、 β -カリオフィレン)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品目のうち20品目について、安全性評価に係る資料整備を行った。

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15年間の先行トキシコゲノミクス研究に引き続き、平成30年度から、その迅速化、高度化、特に反復毒性の予測精度の向上を進めることを目的とした「新型毒性試験法とシステムバイオロジーとの融合による有害性予測体系の構築」(厚生労働行政推進調査事業費補助金)を進めている。平成30年度はイミダクロプリド及びジエチルニトロサミンをとりあげ、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変動を捉え、その分子機序の解明を行う目的でこの網羅的解析、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た、クロマチン免疫沈降シーケンス(ChIP-Seq)法を利用して、本課題における陽性対象物質と考えられるバルプロ酸ナトリウムを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

「ナノマテリアルばく露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」では、独自開発したTaquann直噴全身吸入装置(Ver3.0)を用いて、先行試験である2年間の吸入ばく露発がん性試験の比較を目的として目開き53 μm の金属製フィルターを用いたTaquann処理MWNT-7を検体とし、マウスを用い、対照群、低濃度群(目標濃度3 mg/m^3)、高濃度群(目標濃度6 mg/m^3)の3群構成で6時間/日の2年間の間欠全身ばく露吸入試験を開始した。

「ナノマテリアルの吸入ばく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および酸化チタンについてTaquann法処理検体を用いた全身ばく露吸入実験（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。（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30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、2,2,4トリメチル-1,3-ペンタジオールモノイソブチレート（TPM）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, 0.03, 0.10, 0.30 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、先行研究でばく露した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。

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TPM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。

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結果、今後も慎重な経過観察が必要ではあるが、平成30年3月時点では、少なくともヒト体外受精については自然妊娠との間に統計的に有意な臨床医学的な異常所見は見られないとする意見が優勢であり、従って間接的ながら、受精卵培養液に混入したフタル酸類によるばく露影響は、ヒトにおいて有意な現象として把握されない軽微な影響に留まっている可能性が高いことを報告した。

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) 平成30年度より、家庭用品に含まれる化学物質について、妊婦（胎児）や小児をシグナル異常に脆弱な集団と位置づけ、生活環境レベルでの低用量ばく露による遅発性の中枢神経系への影響を検討する目的で、「家庭用品化学物質が周産期中の中枢神経系に及ぼす遅発性毒性の評価系作出に資する研究」（厚生労働科学研究費補助金）を開始した。平成30年度は、モデル化学物質として塩化トリブチルスズを選択し、胎生期ないし幼若期のマウスに低用量長期飲水投与することによって成熟後に顕在化する中枢神経系への影響、具体的には成熟後のバッテリー試験の実施による行動解析、ならびに試験後のマウス脳より得られた海馬における網羅的な遺伝子発現解析について実施中である。

(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ィ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平成27年に報告しており、平成30年度は、ゲノム編集を行った部位にエクソソームを介して異種動物由来の遺伝子が水平伝搬す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）。また、エクソソームをバイオマーカーとして化学物質（厚生労働化学研究費補

助金化学物質リスク研究事業)や医薬品(日本医療推進事業費補助金創薬基盤研究推進事業)の毒性評価法の開発をおこなっている。

- (3) Notchシグナルは神経前駆細胞の自己複製を制御する一方で、その隣接細胞では逆方向にDeltaシグナルが伝達され神経分化を促進する。本研究では、パーキンソン病の治療に用いられる中脳ドーパミン作動性(mDA)神経細胞の分化法をモデルとして、シグナル伝達能を飛躍的に高めるタンパク質のクラスター化技術を用い、Notch-Deltaシグナルを双方向に活性化することで、ヒトiPSC由来神経前駆細胞の自己複製を促しmDA神経細胞への分化率を改善する。平成30年度は、Notchシグナル、Deltaシグナルそれぞれを活性化するためにDelta like 1(Dll1)、Notch1タンパク質を作製し、各々のタンパク質をヒアルロン酸へクラスター化しシグナル活性化能の向上を試みた。Dll1に関してはタンパク質の作製・精製・クラスター化に成功し、Notchシグナルが効率よく活性化する条件を明らかにした。一方、Notch1に関してはDll1と同様の条件ではタンパク質の作製が不十分であることが明らかになり、タンパク質の作製・精製の条件検討を行っている。
- (4) 双方向のNotch-Deltaシグナルにより神経幹細胞の増殖及び神経新生を*in vivo*で制御する技術の開発を試みた。平成30年度は、神経幹細胞への感染率を高めたアデノ随伴ウイルスr3.45(AAVr3.45)を用い、ラット海馬神経幹細胞においてGFP遺伝子の発現に成功した。

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 (opbl)*変異体マウスを用いて、脊椎骨の形成過程を解析した。*opbl*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、*opbl*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を利用して、神経弓の形成には硬節の再分節化が関与していること、*opbl*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*opbl*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、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。*opbl*ホモ胚では、肩甲骨原基と硬節におけるShhシグナル活性の関わりに異常があると考えられた。肩甲骨の発生については引き続き解析中である。

- (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、魚類からは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出し、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C)。

3) 化学物質ばく露の多世代・継世代影響に関する研究

わが国をはじめ世界的に、精神神経疾患、神経変性疾患、不妊症などの患者数は増加している。最近では、その原因は妊娠期環境にあるとされるDevelopmental Origins of Health and Disease(DOHaD)学説が提唱されているがその知見は乏しい。本研究では、DOHaD学説の科学的根拠を集積するための基礎研究を展開するため、ナノ粒子の胎仔期ばく露の実験をモデルに実験を実施し、出生児(F1世代)の神経系や雄性生殖系に悪影響を及ぼすことを明らかにした。また、F1雄親由来のF2世代においても脳での神経伝達物質や行動に関連する遺伝子発現変化を示し、多世代影響が生じることを明らかにした(科学研究費補助金(日本学術振興会)若手研究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) 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。2018年6月に開催されたICH神戸会合においてガイドライン原案がEWG内にて大枠の合意が得られ、8月にStep 1のポストタルサインオフ、ガイドライン案に対するパブリックコメントが募集された。現在のプロセスはStep 2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、山崎大樹主任研究官が第二室長へ昇格した。関野祐子東京大学薬学部特任教授、井上和秀九州大学教授、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より引き続き客員研究員として迎え入れた。慶應大学薬学部の林真理子助教が協力研究員を満了した。

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、日本薬理学会代議員、日本動物実験代替法学会理事、第7回DIAカードィアックセイフティ・ワークショップ運営委員、第18回国際安全性薬理学会 (SPS 18th annual meeting) プログラム委員、11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences 2020 (WC11) プログラム委員、JaCVAM運営委員、Scientific Reports編集委員、The Journal of Toxicological Sciences編集委員、Fundamental Toxicological Sciences編集委員を拝命した。佐藤薫第一室長は薬事・食品衛生審議会において、化粧品・医薬部外品部会委員、医薬品等安全対策部会委員、安全対策調査会委員 (医薬品等安全対策部会)、毒物劇物調査会委員、化学物質調査会委員を、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) において、JAN 専門協議会委員、新薬3部専門委員を、日本医療研究開発機構 (AMED) において再生医療実用化研究事業評価委員を拝命した。また、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、広報委員を拝命した。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拝命した。

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) 運営委員を務め、山崎第二室長とともにCiPA定例電話会議に参加した。諫田部長はOECD AOP外部評価委員、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、山崎第二室長は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FDAワークショップ (ワシントン、米国) で招待講演した。SPS 18th annual meeting (ワシントン D.C., 米国) では諫田部長が心毒性のセ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、山崎第二室長が HESI NeuTox サブチームの対面会議に出席した。諫田部長、石田第三室長はOECD PBK modellingの対面会議に出席した。

国際学会等には、諫田部長がSPS 18th annual meeting, 6th Annual Cardio Symposium (ワシントン D.C., 米国) EuroTox2018 (ブリュッセル、ベル

ギー), SfN2018 (サンディエゴ, 米国), ゴードン会議 (ベンチュラ, 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 18th annual meeting, FENS2018 (ベルリン, ドイツ), SfN2018に参加した。山崎第二室長は第2回アジア代替法学会 (中国, 広州), SPS 18th annual meeting, 6th Annual Cardio Symposium及びSfN2018において成果発表を行った。石田第三室長はEuroTox2018において発表した。

諫田部長は第7回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ, 第6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92回日本薬理学会シンポジウムをオーガナイズして講演した。また諫田部長は第45回日本毒性学会シンポジウム, CBI学会2018年大会シンポジウム, 2018 MDO/JSSXシンポジウム, 日本動物実験代替法学会第31回大会シンポジウム, 第18回日本再生医療学会シンポジウム, 広島大学, 豊橋科学技術大学, 徳島大学などで講演した。佐藤第一室長は, 食品衛生学会シンポジウム, 安全性評価研究会2018年夏のフォーラム, CBI学会2018年大会シンポジウムで講演した。第92回日本薬理学会シンポジウムをオーガナイズ・講演した。New York Medical Collegeにて講義を行った。山崎第二室長は第9回アジア・オセアニア合同生理学会で講演した。石田第三室長は, 第18回日本再生医療学会総会, 日本動物実験代替法学会第31回大会, CBI学会2018年大会, 2018 MDO/JSSX, HAB研究機構第25回学術年会で講演した。また, 崇城大学にて講義を行った。

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, 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, 微小胆管を観察するための条件を検討した。
- 2) 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/組織の基準作成」において, Organ(s)-on-a-chipに用いる細胞並びに細胞を実装したOrgan(s)-on-a-chipのパフォーマンススタンダードの作成と検証を開始した。肝細胞に関して, プロジェクト内で用いる細胞培養法とパフォーマンススタンダード評価法のプロトコル, 使用細胞や実験の記録方法に関して共通化した。小腸, 腎臓, 血液脳関門に関して, 細胞培養法とパフォーマンススタンダード評価法の調査を実施した。

- 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) 「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, 血液脳関門らしさを示すパラメーター値について, 血液脳関門デバイスに用いるヒト株化BBB構成細胞, ラットBBB構成細胞のデータを取得した。
- 4) 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) 「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」において, 高山和雄大阪大学助教が作製したヒトES/iPS細胞由来肝細胞について代謝試験を実施した。
- 5) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究B) 「成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用」において, ヒトiPS細胞由来心筋細胞を成熟化が促進できる基材を見出した。

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, MEAデータを提出した。
- 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補助金 (基盤研究C) 「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, 難聴に関連する脳部位で, リアノジン受容体が関与しない細胞内カルシウムシグナルで活性化される電流応答を新たに発見した。
- 4) 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関与するVEGFとfractalkineについて, ミクログリアが周辺細胞に放出を促している可能性を見出した。
- 5) 文部科学省科学研究費 (基盤研究B) 「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研究」において、ラット離乳児海馬スライス培養の環境整備を行った。また、海馬歯状回のメチル化解析手法について調査・準備を行った。

- 6) 「グルタミン酸トランスポーターに対する新規調節機構の解明」(試一般)において、*Xenopus oocyte*の実験を行い、DHA以外の不飽和脂肪酸にもグルタミン酸トランスポーター機能を促進する作用を見出した。
- 7) 「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のための研究」において、iPSニューロンで危険ドラッグを評価するMEAのプロトコルの開発を進めた。またGABA受容体関連の未規制危険ドラッグが既存のGABA (B) 受容体作動薬と同程度の中枢作用性を示す事を*in vitro*薬理試験で明らかにした。

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) 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、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点電極および動きベクトル法により新たに評価できることを明らかにした。
- 2) 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、平成29年度に引き続き市販iPS細胞由来肝細胞を用い、長期培養条件、蛍光基質を用いた胆汁排泄を観察する系、肝細胞への脂肪蓄積を観察するためのOil-red Oによる染色法を検討し、評価法のプロトコルを作成した。研究班に参加する東京工業大学、名古屋市立大学、大阪大学よりヒトiPS細胞由来肝細胞を受け入れ、長期培養、薬物代謝酵素活性、薬物代謝酵素誘導能、毛細胆管形成、脂肪蓄積の観察を行った。
- 3) 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、ヒトiPS細胞由来神経細胞において、興奮性回路および抑制性回路からなる神経回路を安定的に再現することができるようになった。また、MEAデータ解析プログラムがほぼ完成した。

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、Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) からCiPAの国際ブラインド試験に対して検証試験データを提供し、HESI cardiac safetyワークショップで報告して、ICHガイドラインの科学的根拠となる論文を公表した。また、JiCSAデータをFDAの解析法で再解析し、MEAデータの再現性・信頼性を明らかにし、さらにフリー体濃度により予測性がさらに向上することを新たに見出した。また抗がん剤の心毒性評価方法に関して米国FDAと共同研究に関して議論し、FDAワークショップで意見交換を行った。

- 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ン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の*in Vitro developmental neurotoxicity* (DNT) の対面会議、電話会議に参加し、ガイダンス案の議論を行った。また、OECDの*biotransformation assays*の対面会議、電話会議に参加し、ドラフトの修正作業を行った。厚生労働科学研究費(化学物質リスク研究事業)「インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価ストラテジーの開発」において、化学物質の体内動態に関するデータを国内外のリスク評価書、HESI代謝データ文献等から収集・統合しデータベース化を進めた。取得した代謝関連パラメーターと化学構造から推計した組織/血液間分配係数を用いて体内動態を推定し、既存体内動態予測モデルをOECDのPBPKガイダンスに留意しつつ検証している。

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ゾームフットプリント法により、ヒト乳癌幹細胞における翻訳制御に関わる分子を同定した(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見出し、その下流シグナルを検討している(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、そのメカニズムを明らかにした。
- 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、評価系の検討を進めると共にタモキシフェン誘導によるTric-b欠損を確認するための準備を進めた(文部科学省科研費基盤研究(B))。

6. その他 共同研究など

国内外の研究者と多数の共同研究を行っており、以下に列挙する。

米国FDA, 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), 清水達也 東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長, 吉田善紀 京都大学iPS細胞研究所准教授, 吉永貴志 エーザイ株式会社部長, 澤田光平 東大薬学部客員教授, 黒川洵子 静岡県立大学教授, 芦原貴司 滋賀医大講師, 森島圭祐 大阪大学教授, 独立行政法人国立がん研究センター研究所 上園保仁分野長, 細田洋司 国立循環器病研究センター室長, 杉山篤 東邦大学教授, 内藤篤彦 東邦大学准教授, 西田基宏 自然科学研究機構生理学研究所教授, 亀井謙一郎 京大iCeMS准教授, HESI NeuTox MEAサブチーム, 古武弥一郎 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授, 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, 袴塚高志 部長, 花尻 (木倉) 瑠理 室長, 鈴木郁郎 東北工業大准教授, 宮本憲優 エーザイ株式会社主幹研究員, 池谷裕二 東京大学薬学部薬学系研究科教授, 松崎典弥 大阪大学大学院工学系研究科准教授, 渋谷淳 東京農工大学農学研究科教授, 大和田智彦 東京大学大学院薬学系研究科教授, 竹澤俊明 農業・食品産業技術総合研究機構首席研究員, 伊藤晃成 千葉大学教授, 梅澤明弘 成育医療研究センター研究所再生医療センターセンター長, 糸昭苑 東京工業大学教授, 松永民秀 名古屋市立大学教授, 水口裕之 大阪大学教授, 高山和雄 大阪大学助教, 伊藤弓弦 産業技術総合研究所研究グループ長, 楠原洋之 東京大学薬学部薬学系研究科教授, 山田隆志 室長, 本間正充 部長, 森田健 室長, 広瀬明彦 部長, 伊藤哲史 金沢医科大学准教授, 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, Jianjie Ma オハイオ州立大学教授, KiHo Park 研究員, Michel Regnier ワシントン大学教授。

7. 業績数

論文発表：12件

学会発表：82件

その他：総説, 著書9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。平成30年度も、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基づく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30年4月1日付で西川秋佳前センター長、渋谷淳元第二室長（東京農工大学教授）および能美健彦元変異遺伝部部長に、平成31年1月1日付で三森国敏元第三室長（元東京農工大学教授）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、小野寺博志元主任研究官および梅村隆志前第一室長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30年4月1日付で松下幸平研究員が主任研究官に昇格し、平成30年10月1日付で、井手鉄哉博士が主任研究官として第三室に着任した。

短期海外出張として、小川久美子部長はフランス・ブローニュで開催された第30回OECD試験法ガイドラインプログラム・ナショナルコーディネーター作業部会（平成30年4月23～28日）に出席し、毒性試験の新規ガイドラインおよび改正に関する議論に参加した。同じく、フランス・ブローニュで開催された第3回非遺伝毒性発がん物質のIATA作成専門家会議（平成30年6月25日～27日）に出席し、非遺伝毒性発がん物質の評価方法のカテゴリー分類作成等に関して議論を行った。フランス・パリのOECD本部で開催された分子スクリーニングとトキシコゲノミクス・アドバイサリーグループ会議（平成30年6月27日～29日）に出席し、各国から提案されたAOPの進捗に関する議論に参加した。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123巻ワーキンググループ（平成30年10月9日～16日）では、Some Nitrobenzenes and Other Industrial Chemicalsの評価において、実験動物発がんの評価を担当した。また、米国・シャーロットで開催された医薬品規制調和国際会議（ICH）（平成30年11月12日～15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。

高須伸二主任研究官はスイス・ジュネーブで開催された第86回FAO/WHO合同食品添加物専門家会合

(JECFA) (平成30年6月12日～21日) に出席し、食品添加物の一日許容摂取量 (ADI) の設定、食品香料などの安全性評価に関する議論に参加した。

また、曹永晩第三室長、石井雄二第一室長および高須伸二主任研究官はベルギー・ブリュッセルで開催された第54回欧州毒性学会 (平成30年9月2日～5日) に、赤木純一主任研究官はオランダ・ライデンで開催された第5回DNAポリメラーゼ・ミーティング (平成30年9月23日～27日) に、曹永晩第三室長は韓国・ソクチョで開催された2018年韓国毒性病理学会 (平成30年10月25日～27日) に、曹永晩第三室長および高須伸二主任研究官は米国・ボルティモアで開催された第58回米国毒性学会 (平成31年3月10日～14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) 急性腎障害におけるregulated cell deathとncRNAとの関連性に関する研究

Cisplatinをマウスに単回腹腔内投与した結果、近位尿細管直部に壊死が観察された。また、apoptosisの実行因子であるc-caspase 3およびnecroptosisの実行因子であるp-MLKLの発現亢進がみられたことから、cisplatinによる尿細管障害には少なくとも2つのregulated cell deathが関与していると考えられた (一般試験研究費)。

2) 持続性肝再生過程のON/OFF制御に寄与するNrf2/Notchシグナル経路に関する研究

持続性肝再生シグナルにおけるON/OFF制御におけるNotchシグナルの関与とNrf2との関連を明らかにすることを目的に、piperonyl butoxide誘発肝腫瘍でのNotch4の発現を*in situ* hybridization法で検討した結果、Notch4を発現する細胞が散見された (科学研究費補助金 (日本学術振興会))。

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

4-メチルベンズアルデヒドのラットにおける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300 mg/kg体重/日と判断した (食品等試験検査費)。リナロールオキシドのラットにおける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80 mg/kg体重/日と判断した (食品等試験検査費)。(5 or 6)-デセノイックアシドのラットにおける90日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した (食品等試験検査費)。4-エテニル-2-メトキシフェノールのラッ

トにおける90日間反復経口投与試験を実施し、病理組織学的検索を終了した。無毒性量は雌雄とも100 mg/kg体重/日未満と判断した (食品等試験検査費)。粉末モミガラ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、本試験での投与用量を12500, 25000, 50000 ppmに設定した (食品等試験検査費)。ヘム鉄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0.8, 2.0, 5.0%に設定し、90日間反復投与毒性試験の動物実験を開始した (食品等試験検査費)。モウソウチク乾留物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90, 360, 1440 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

網羅的遺伝子発現解析によりeugenol, methyleugenolおよびestragoleの投与によって共通して変動する遺伝子を明らかにしたが、PP2Aのリン酸化と関連する遺伝子は特定されなかった (科学研究費補助金 (日本学術振興会))。gpt deltaラットにestragoleとprotein phosphatase 2A (PP2A) 阻害剤であるマイクロシスチンを28日間併用投与した結果、estragoleの突然変異誘発性においてPP2A阻害剤投与の影響は認められなかった (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および対面会合において協議し、ICH S1ガイドライン補遺のドラフト作成を開始した (医療研究開発推進事業費補助金)。

4) 食品添加物のリスク評価手法に関する研究：乳児を対象とした評価手法および毒性試験全般に関する最新の国際動向等を踏まえた提言に関する研究

乳児を対象にしたリスク評価手法および添加物全般の毒性試験全般に関する最新の国際動向等を精査し、毒性学的観点から改訂案を検討した (食品健康影響評価技術研究委託費)。

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・経口惹起モデルにおける抗原曝露スケ

ジュールを検討した結果、経口曝露の回数を増やすことが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、粒子径5 nmから100 nmのpolyvinylpyrrolidone保護ナノ銀を用いて、粒子のサイズおよび保護剤による毒性影響の相違を検討した結果、5 nm投与群で強い急性毒性が認められた（厚生労働科学研究費補助金）。

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

マウス腹腔内投与ナノ銀の粒径依存的な肝毒性メカニズムを検証するため、東京大学地殻化学実験施設との共同研究によりレーザープラズマ質量分析計（LA-ICP-MS法）を用いたナノ粒子イメージングを実施した。その結果、顕著な肝毒性が認められたナノ銀10 nm投与群の肝臓の小葉周辺域では、10 nm投与群の小葉中心域や60および100 nm投与群の肝臓の小葉周辺域、小葉中心域と比べて非常に多くのナノ粒子および溶存イオンが検出されることが明らかになった（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 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

リン系難燃剤である（5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphorinan-5-yl）methyl methyl phosphonateを雄マウスに4週間投与した結果、毒性影響は認められなかった（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傷害性および発がん性における構造特性の影響に関する研究

労働曝露によるヒト膀胱がんの原因として知られるオルト-トルイジンと類似構造を有する、5種類の芳香族アミンをラットに4週間反復経口投与し、膀胱傷害性および発がん性について病理組織学的・免疫組織化学的手法により検索した。その結果、4-クロロ-オルト-トルイジン、オルト-アセトトルイジン等4物質が膀胱粘膜傷害および γ -H2AX形成の増加を引き起こすことが明らかとなり、膀胱発がん性を有する可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 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であるグリシドアミドのデオキシグアノシンN7位付加体の安定型アナログ（GA7FdG）をシャトルベクターの特定の部位に挿入し、XP4PASV細胞にトランスフェクションしてヒト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、GA7FdGはDNA複製を強く阻害し点突然変異を誘発することが示された。また、

GA7FdGを鋳型鎖に含むプライマー-テンプレートDNAに精製DNAポリメラーゼとdNTPを加えてDNA合成反応を行ったところ、GA7FdGはDNAポリメラーゼ活性を強く阻害することが明らかとなった（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

6) Acrylamideの遺伝毒性と発がん性に関する研究

発がん用量のacrylamideを4, 8, 16週間飲水投与した雄性6週齢の*gpt delta*マウスの肺、ハーダー腺および肝臓について*gpt* assayを行い、発がん標的臓器である肺とハーダー腺では投与16週目に点突然変異頻度が上昇することを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

7) レポーター遺伝子導入動物を用いたクロロプロパノール類の発がん機序に関する研究

食品汚染物質である1,3-Dichloro-2-propanol（1,3-DCP）の肝臓における*in vivo*変異原性および発がんプロモーション作用について、*gpt delta*ラットを用いた中期発がん性評価系を用いて検索するため、用量設定予備試験を実施し、投与用量を50 mg/kg体重に決定した。また、予備試験により得られたサンプルを用いて1,3-DCPの毒性プロファイルを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。1,3-DCPの発がん過程における遺伝毒性機序の関与を検討する目的で、*gpt delta*ラットに発がん用量の1,3-DCPを13週間投与し、発がん標的臓器である肝臓、腎臓など全身臓器を採取した（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のためのサンプルチェックを実施し、遺伝子発現解析の実施可能なサンプルを収集した（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、膀胱発がん物質等5種の化学物質をラットに4週間反復経口投与した。これまでに蓄積されたデータと併せ、 γ -H2AX免疫染色は化学物質の膀胱発がん性を、高い感度および特異度で検出できることが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。膀胱発がん物質早期検出手法としての γ -H2AX免疫染色について、28日間反復経口投与と毒性試験に対する既存のOECD（経済協力開発機構）ガイドラインへのオプ

ションとしての組込み案を提出し、各加盟国・機関によるレビューを受けた（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、ラットに遺伝毒性および非遺伝毒性膀胱発がん物質として、それぞれBBNおよびメラミンを複数用量で2日間または4週間経口投与する動物実験を行った。その結果、 γ -H2AX陽性細胞は明確な用量依存性をもって増加することが明らかとなった（厚生労働科学研究費補助金）。 γ -H2AXによる膀胱発がん物質早期検出法を補完し得るマーカーの探索を目的とし、膀胱がん幹細胞マーカーであるALDH1A1、CD44およびKRT14を用いた免疫組織化学的検索を実施した。その結果、 γ -H2AXに陰性を示した膀胱発がん物質の一部がこれら膀胱がん幹細胞マーカーの発現増加を示し、 γ -H2AXを補完し得るマーカーとなり得ることが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。膀胱発がん過程における γ -H2AXおよび膀胱がん幹細胞マーカーの役割を詳細に検討するため、BBN誘発ラット膀胱発がんモデルを用いた長期動物実験を実施し、経時的に膀胱を採取した（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 医薬品の非臨床試験における γ -H2AXの免疫組織化学染色を用いた*in vivo*遺伝毒性早期検出法に関する研究

肝臓における γ -H2AX形成の至適評価時点を決定するため、ラットに遺伝毒性および非遺伝毒性肝発がん物質等、6種類の化学物質を2週間経口投与した。投与後1日から2週後にかけて経時的に肝臓を採材し、病理組織学的評価ならびに肝細胞における γ -H2AX形成の定量解析を実施した（医療研究開発推進事業費補助金）。腎臓における γ -H2AX形成の至適評価時点を決定するため、ラットに遺伝毒性腎発がん物質等6種類の化学物質を2週間経口投与した。投与後1日から2週後にかけて経時的に腎臓を採材し、病理組織学的評価ならびに尿細管上皮細胞における γ -H2AX形成の定量解析を実施した（医療研究開発推進事業費補助金）。

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) 誘発の肝前がん病変に関して休薬前後における定量的解析を実施した結果、その数および面積は休薬後においても減少しなかった（一般試験研究費）。2-Methylfuranまたは2-pentylfuran誘発の肝前がん病変に関して休薬前後の動態を検討した結

果、いずれも肝前がん病変の数および面積は休薬後に減少した（一般試験研究費）。

5) OECDプログラムにおいてTGとDAを開発するためのAOPに関する研究

ラット肝中期発がん性試験およびラットにおける非遺伝毒性発がん性のAOPに関するSPSFを提案し、OECD加盟各国からコメントが得られた。これらに対応したSPSFの改訂版を提出し、今後、TG化あるいはガイダンスドキュメント作成およびAOPの作成を進める予定である。また、非遺伝毒性発がん性のIATA作成について、専門家会議に出席し、非遺伝毒性発がん性に係る試験・検査のパラメータを優先順位別に4つのカテゴリーに分け、候補となる13のブロックの試験・検査法について分担してレビューすることに合意した（厚生労働科学研究費補助金）。腎臓の代償性機構の分子メカニズムを明らかにするため、ラットに片側腎摘出を施し、残存腎を用いて各種解析を実施した。結果、残存腎において細胞増殖関連因子の発現が上昇し、9種類のmiRNAの発現が低下していたことから、腎代償性機構には細胞増殖が寄与しており、その制御にはmiRNAが関与していることが示唆された（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) 香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と、その標準的安全性評価法の確立に関する研究

香料として用いられていたacetamideについて評価を行うため、用量設定試験としてF344ラットにacetamideを1.25、2.5または5.0%の濃度で28日間混餌投与し、血清生化学的検査、主要臓器の病理組織学的検索を行った。その結果、2.5%以上から肝毒性が認められたことから、本試験の用量を0.625、1.25または2.5%に決定した（厚生労働科学研究費補助金）。3-Acetyl-2,5-dimethylfuranを被験物質とし、GPGまたはGNPモデルによる*in vivo*での遺伝毒性・発がん性評価を実施する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）。

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、遺伝毒性をインシリコ、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30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日付けで鈴木千賀子と木下麻緒を非常勤職員として採用した。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。同じく、10月1日付けで笠松俊夫博士を短時間勤務非常勤職員として採用した。

受賞関連では、堀端主任研究官が平成30年11月1日に第47回日本環境変異原学会において、研究奨励賞「*Pig-a* アッセイの標準化に関する研究：バリデーション研究の推進とヒトへの適用」を受賞し、受賞講演を行った。また、杉山第二室長は平成31年2月5日に遠山椿吉第6回食と環境の科学賞山田和江賞「食品からエピジェネティック変異原性の検出：酵母凝集反応を指標とした新規毒性試験法の開発」を受賞し、受賞講演を行った。

短期海外出張としては、本間部長は平成30年6月10日～17日までスロベニア・ブレッドに出張し、第18回環境および健康科学に関するQSAR国際会議に出席し、QSARによるAmes試験結果の予測に関する国際共同研究の成果について講演を行った。9月22日～28日まで米国・サンアントニオに出張し、第49回米国環境変異原ゲノム学会に出席し、食品中に含まれる微量な遺伝毒性発がん物質の評価と管理に関する講演を行った。10月22日～27日までドイツ・ベルリンに出張し、KNect365 生命化学 遺伝毒性不純物年次大会に出席し、QSARによる遺伝毒性予測に関する講演を行った。11月11日～17日まで米国・シャーロットに出張し、ICH医薬品規制調和国際会議に出席し、M7 (R2) ガイドライン策定のラポーターを努めた。11月26日～29日まで中国・広州に出張し、第17回中国環境変異原学会年次大会に出席し、2018年OECD/広州CDC合同国際ワークショップ「遺伝毒性試験法の進歩と規制側の受け入れ」に出席し、「TK6細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験の有用性」と、「QSARによるAmes変異原性予測」に関する招待講演を行った。平成31年3月9日～14日まで米国・ボルチモアに出張し、第58回米国毒性学会に出席した。増村第三室長は9月21日～28日まで米国・サンアントニオで開催さ

れた第49回米国環境変異ゲノム学会に出席し、生殖細胞突然変異と次世代影響に関する口頭発表を行った。

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、X染色体上にあるヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ (*HPRT*) 遺伝子座、および常染色体上にあるチミジンキナーゼ (*TK*) 遺伝子座に、それぞれDNA二本鎖切断を形成させ、そこで起きる塩基の変異や欠失を調べた。得られた突然変異プロファイルは、両遺伝子座ともに塩基変異はほとんど観察されず、欠失変異が占めていた。*TK*座の欠失変異はわずか0.9%であったが、*HPRT*座のそれは7.4%もあり、そのうち200bpsを超える大きな欠失(0.7%)が*HPRT*座だけで誘発することが分かった。次に、DNAに誤って取り込まれたリボヌクレオチド(リボグアノシン (rG) 及び8-オキソリボグアノシン (8-oxo-rG)) について、本年度はヒト細胞内で引き起こす突然変異の詳細なスペクトラムと、それらの変異の抑制に関与する修復機構について解析を行った。その結果、rGは高い頻度で100塩基以上の領域を欠失させるような変異 (large deletion) を誘発した。さらに、損傷乗り越えDNA合成に関わるDNAポリメラーゼ η を欠損した細胞では、8-oxo-rGによって引き起こされるlarge deletionの頻度が有意に上昇した。これらの結果から、DNAに取り込まれたりリボヌクレオチドは重篤な欠失変異を引き起こすこと、さらにその様な変異はDNA複製を介して生じる可能性があることが示唆された。また、ヒストンH3K36のメチル化酵素のひとつとして知られるNSD2の機能について、DNA二本鎖切断 (DSB) 修復への関与を解析した。*TK*座に制限酵素I-Sce I 切断配列が挿入されたヒトBリンパ芽球細胞TK6において NSD2欠損株を樹立し、*TK*座で誘導したDSBの修復効率を野生株と比較した。その結果、NSD2欠損株では、DSBが非同末端結合 (NHEJ) によって修復される効率が野生株と比べて約2倍に上昇した。このことから、NSD2はDSBが生じた際にNHEJへ修復経路を方向づける働きをすることが考えられる。(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ヒトリンパ芽球細胞TK6株の二重破壊変異細胞をすでに作製した。Ames試験では陽性反応を示すが、マウスリンフォーマ試験や発がん性試験で陰性となるモデル物質(ナフチルエチレンジアミン、およびパラフェニレンジアミン)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、モデル物質を処理しても野生型であるTK6細胞の突然変異頻度は変化せず、また、感受性を高めた二重破壊変異株の処理群

でさえも、突然変異頻度はほとんど増加しなかった。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試験を用いた過酸化脂質による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ตอบสนองすること、また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は既に明らかにしている。この凝集反応とFLOIレポーター活性を指標に環境中に存在する発がん性が疑われる環境化学物質(かび毒オクラトキシンA)からエピジェネティック変異原性の検出を試みた。その結果、同化学物質は凝集性を抑制しDNAメチル化を阻害する可能性を見出した。以上の結果は、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実用性を否定しないものと考えられる。(2)過酸化脂質から産生されるアルデヒドは反応性が高く、細胞内高分子のDNAを修飾して、突然変異を引き起こす可能性があるにもかかわらず、その突然変異誘発機構については、依然として不明な点が多い。そこで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)の発現システムに改良を加え、過酸化脂質由来アルデヒドの突然変異誘発機構の詳細を解析するために、アルデヒドに対する高感受性試験株の作成を目指し、Ames試験法により精査した。その結果、新規試験株においてクロトンアルデヒドおよびグリオキサールを用いたAmes試験では変異原性が確認できたが、4-ヒドロキシノネナールでは変異原性は確認できなかった。以上の結果から、各種アルデヒドの突然変異誘発機構の特性の一つに、アルデヒドの化学構造(炭素鎖の長さ)と関連している可能性が示唆された。なお、Ames試験株等の遺伝毒性試験関連株の頒布業務は、新庁舎移転後も分与対応を速やかに再開しており、継続的にその対応にあたっている。

第三室では主として(1)遺伝毒性物質の生殖細胞遺伝毒性と次世代影響に関する研究、(2)アクリルアミドの*in vivo*遺伝毒性に関する研究、(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)遺伝毒性物質の次世代影響を評価するため、雄*gpt delta*マウスにエチルニトロソ尿素(ENU)を投与し、無処理の雌マウスと交配して次世代個体を得た。ENU投与雄*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*突然変異頻度を比較した。比較のため、*gpt*突然変異頻度を塩基あたりの値に換算した。次世代個体ゲノムの*de novo*突然変異頻度は、対応するENU投与親個体の精子の点突然変異頻度とほぼ同等の値であった。雄性生殖細胞に生じた点突然変異は発生段階の選択によって顕著に抑制されることはなく次世代個体ゲノムに遺伝することが示唆された。また、エキソーム解析では変異頻度が測定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解析を実施し、次世代個体の*de novo*変異頻度を算出した。その結果、ENU投与群の子において、対照群の子の2.5倍の*de novo*変異頻度増加が認められた。(2)アクリルアミド(AA)の体細胞および生殖細胞における遺伝毒性評価のため、雄*gpt delta*マウスにAAを28日間飲水投与(30, 100, 300 ppm)し、投与終了3日後に組織を採取した。AA投与群では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。肝臓、肺、精巣からゲノムDNAを調製し、AAによる代表的なDNA付加体(N7-GA-Gua)をLC-MS/MSを用いて測定した。その結果、AA用量依存的な付加体量の増加がみられた。各組織における*gpt*突然変異頻度の測定を進めた。また、別途に交配群を設け、AA投与終了の3日後(短期交配群)および49日後(長期交配群)に無処理雌と交配して次世代個体を得た。交配群の雄はAA投与終了100日後に組織を採取した。解剖時に精巣重量と体重変化は認められず、AAの毒性影響からの回復がみられた。この時点の肝臓、肺、精巣におけるN7-GA-Guaは検出限界以下であり、付加体は消失したと考えられた。(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、今年度は昨年度に引き続き、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、ファージを用いるDNAコンストラクトを作成した。

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)香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と、その標準的安全性評価法の確立に関する研究;食品香料の効率的且つ信頼性の高い安全性評価の確立のため*in silico*, *in vitro*, *in vivo*試験からなる階層的評価系を構築する。(2)インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価ストラテジーの開発;12,140化合物の新規Ames変異原結果の大規模データベースを完成させ、定量的構造活性相関(QSAR)予測精度の向上を目指す国際チャレンジプロジェクトを実施した。(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、化合物特異的な許容値、Q&A、QSARによるAmes変異原性評価のための専門家判断方法等の策定を行った。

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Ames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. ナノマテリアル曝露による*in vivo*遺伝毒性評価系の確立に関する研究

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単回気管内投与させると、肺での小核頻度に影響を与えないことを確認した(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

3. Ames/QSAR予測性の向上と運用可能なAmes変異原性予測のスキームの確立に関する研究

12,140化合物の安衛法Ames試験データを用いてQSAR予測精度の向上を目指す国際チャレンジプロジェクトを実施した。7カ国12のQSARベンダーが開発した17のツールがこの国際チャレンジに参画した。全てのQSARツールの予測率が当初のバージョンより向上したことから本プロジェクトは成功裡に終了した。さらなる予測率の向上のためにはトレーニングデータの精査が重要である。陽性、陰性の試験結果だけでなく、陽性を示

した菌株、代謝活性化の有無、純度、溶媒などの情報が、メカニズムベースの予測モデルの開発に有用である。そのため安衛法Ames試験データベースの精緻化に取り組んだ。さらに詳細データベース開発のために全てのAmes試験報告書の電子化と詳細データベース化も実施中である。また、安衛法Ames試験データ以外のデータベースの関しては、信用性向上のために、既存の古く信頼性の低い試験の再試験も実施した。これら取り組みにより信頼性の高いビッグデータのみからなるベンチマークデータセットの開発を目指す(厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業)。

4. QSARとAmes試験による香料の遺伝毒性評価に関する研究

変異原性試験未実施の食品香料化合物3,942物質について、Lhasa Limited(UK)のDEREK NexusとMultiCASE Inc.(USA)のCASE Ultraの2つのQSAR用いてAmes変異原性の予測を行った。両方で陽性と予測されたものは58物質であった。この内10化合物について実際のAmes試験を実施したところ、9化合物が陽性を示した。これら香料の安全性確保のためには、ほ乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、*in vivo*トランスジェニックマウス遺伝子突然変異等の上位試験によりその変異原性を検証する必要がある。また、今回QSARによる変異原性香料物質の陽性予測率は90%と評価された。この結果は香料の変異原性評価にQSAR手法が十分に利用できることを示している(厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業)。

5. Ames試験陽性のフォローアップに関するチミジンキナーゼ遺伝子変異試験の共同研究組織の構築および実験プロトコル評価

データベースから抽出されたAmes試験陽性の非発がん性10物質についてチミジンキナーゼ遺伝子変異試験を実施するために、共同研究組織を立ち上げ、その試験の実験プロトコルの評価と共有化を行った(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*遺伝子座および*TK*遺伝子座で部位特異的に形成させたDNA二本鎖切断をそれぞれ誘発させ、そこで起きる塩基の変異や欠失を調べた結果、*HPRT*遺伝子座だけで起こる特徴的な欠失を見出した(文部科学省科学研究費)。

7. 食品香料についての遺伝毒性評価予測システムの研究

香料に特化した新たなQSARモデル (Star Drop) の開発を行った。適正なアルゴリズムと記述子を選択し、また香料の特性 (低分子量, 限られた元素) を考慮したローカルQSARモデル (香料Star Drop QSARモデル) の開発に成功した。さらに、既存の香料のAmes試験データベースの見直しを行い、データベースの堅牢化を図った。新規データベースに対して新たに開発した香料Star Drop QSARモデルで予測精度を検証したところ、97%との正確性でAmes変異原性を予測できた (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、パラフェニレンジアミンに対するチミジンキナーゼ遺伝子変異試験, および*in vitro*小核試験を実施した (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. 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活性を指標に、環境化学物質からエピジェネティック変異原性が検出できる可能性を示した (文部科学省科学研究費)。

10. 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、ナフチルエチレンジア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 (文部科学省科学研究費)。

11. 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、ファージを用いるDNAコンストラクトを作成した (文部科学省科学研究費)。

12. OECDプログラムにおいてTGとDAを開発するためのAOPに関する研究

独自開発したエピジェネティック変異原検出系を用いて、遺伝毒性が不明瞭なカビ毒オクラトキシンAが同毒性を有している可能性を認めた (厚生労働科学研究費・

化学物質リスク研究事業)。

13. 包括的エピジェネティック変異原検出系の次世代化とその応用

酵母凝集反応をバイオマーカーとするエピジェネティック変異原検出系の次世代化を目的に、同反応に関わる凝集遺伝子のプロモーター変異体の作成準備を進めた (文部科学省科学研究費)。

14. 新規エピジェネティック変異原検出系を用いた食品添加物の安全性評価

食品添加物カルミン酸について独自開発したエピジェネティック変異原検出系を用いて検討した結果、同剤がエピジェネティック制御を攪乱する可能性についてはより詳細な解析を要する必要性を認めた (日本食品化学研究振興財団研究助成金)。

15. 過酸化脂質による突然変異誘発機構及び同検出系の構築に関する基盤的研究

各種DNAポリメラーゼ改変Ames株を用いて、各株が示す過酸化脂質による影響を検討した (一般試験研究費)。

16. AOPと定量的評価を取り入れた遺伝毒性発がんリスク評価法の精緻化

DNA初期損傷 (DNA付加体形成) と遺伝子突然変異の量的相関を明らかにするため、*gpt delta*マウスを用いたアクリルアミド飲水投与実験を実施し、DNA付加体形成量の測定を行った (厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

17. 生殖細胞遺伝毒性と次世代影響に関する研究

ENU投与雄*gpt delta*マウスの精子DNAにおける*gpt*点突然変異体頻度と、次世代個体ゲノムの*de novo*突然変異頻度を比較し、雄性生殖細胞に生じた点突然変異が発生段階の選択によって顕著に抑制されることなく次世代個体に遺伝することを示した (一般試験研究費)。

18. 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復帰突然変異試験10試験, 染色体異常試験4試験, マウスを用いたトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験2試験を実施した (食品等試験検査費)。

19. 器具・容器包装関連物質に関する遺伝毒性評価

合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度への移行を念頭に置いて、各関連化学物質の毒性情報を基

に、遺伝毒性の専門家判断を行った。また、化学構造式を確認できた物質については、QSARによりAmes変異原性試験を推定し、専門家による遺伝毒性判定の際に参考とした。既存の毒性情報が得られなかったものの化学構造式を確認できた物質については、QSARによる判定結果に基づく専門家判断を行った（食品等試験検査費）。

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、化学物質安全に関して国際化学物質安全性計画（IPCS）が作成している国際化学物質安全性カード（ICSC）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、第三室の森田健室長が3月31日付けで定年退官となった。

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の開発研究、新規試験法の国際ガイドライン化のための研究、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について前年度より引き続き行っている。

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等、国際的にはOECDやWHO、ICH、ICCR、ICATM等の各種専門委員会等に参画している。

以上の研究活動及び委員会活動をとおして、工業製品及び生活環境化学物質や医薬品、食品関連物質等の安全性評価を支援することにより、各種化学物質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*in silico*技術を用いた毒性評価及び予測手法の開発研究や関連する毒性データベースの開発に関する研究

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TTCアプローチの適用性などの研究を行っている。平成30年度は、関連する下記4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）構造活性相関及びカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

遺伝毒性に関しては、試験結果の相違を*in vitro*/*in vivo*における代謝の比較解析から検討する前提として、利用データの妥当性を評価した。反復投与毒性については、カテゴリーアプローチモデルの適用範囲の拡大・高度化を図るため、国内外の公開反復投与毒性試験データを統合した。さらに肝臓に対して分子キーイベントの*in vitro*試験データを用いた予測モデルを作成した。体内動態予測システムの基盤整備では、PBPKに関する文献を収集してカテゴリーごとに分配係数と代謝パラメータのデータベース化を進めた。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

(2) 食品に非意図的に混入する微量化学物質のリスク評価への*in silico* 評価手法の適用に関する研究

*in silico*評価のためのデータベース登録項目の検討と検証用データとしての器具容器包装関連物質の毒性情報の収集と整理を行った。遺伝毒性については既存試験データを用いた証拠の重み付け（WOE）に基づく専門家判断と、Ames変異原性に関する2種のQSAR予測モデル結果を比較検証した。反復投与毒性に関して、カテゴリーアプローチ、構造活性相関モデル、毒性学的懸念の閾値（TTC）について、器具容器包装関連物質のリスク評価への適用について検討を進めた。[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

H29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共に、既存の生態毒性QSAR（定量的構造活性相関）モデルの適用性と予測性能を評価し、環境毒性試験を実施するフロー案の作成とヒト用医薬品の環境毒性試験データを公開した。[医療研究開発推進事業費補助金]

(4) 化学物質安全性ビッグデータベースの構築と人工知能を用いた医薬品・食品・生活化学物質のヒト安全性予測評価基盤技術の開発研究

H30年度より、衛研内で蓄積している医薬品・食

品・生活化学物質等の毒性に関連するデータベースを活用して、人工知能技術を用いて化学物質によるヒト安全性予測評価システムの開発に向けた基礎的検討を行っている。H30年度はエームス変異原性を対象に、国衛研の高精度の既存データを用いた一次AI予測モデルとしてパイロットモデルの構築を行った。さらに、今後開発研究に資するためにビッグデータベースと安全性予測プラットフォームの基本方針を検討した。[一般試験研究費]

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の最新知見の収集・整理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。H30年度は、水道基準項目以外の水質汚染の可能性のある化学物質（8物質）について、短期間曝露を対象とした亜急性参照値を設定した。また、水道機材等から溶出し得る物質（6物質）の安全性評価情報収集を行った。[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。H30年度より開始した「ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」の研究課題では、本研究班の取り纏めを行うと共に、ナノマテリアルの短期間曝露手法の開発に向けて、気管内投与による肺内残留性についての体内残留性を確認し、2年間の間欠曝露慢性実験を開始した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

「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」の研究班における曝露評価に関する国際動向調査の分担課題では、欧州食品安全機関（EFSA）が主催している食品及び飼料分野におけるナノテクノロジーのリスク評価に関する第8回EFSA科学ネットワーク会議の調査を行った。さらにANSパネルよりナノ成分を含有する既存物質に係る科学的意見書について調査を実施した。[厚生労働科学研究費補助金]

また、「生体影響予測を基盤としたナノマテリアルの統合的健康影響評価方法の提案」研究班における分担研究として、H30年度は二酸化チタンナノ粒子についてOECD関連資料のdossierを中心とした物理化学的性状

データと有害性データに関する情報を収集・整理し、さらに物理化学的性状データと有害性データとの関連性について解析を実施した。[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) 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3つの試験法を行政機関に提案した。1) 皮膚感作性試験代替法 U937 Cell Line Activation Test (U-SENSTM), 2) 眼刺激性試験代替法 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (LabCyte CORNEA-MODEL24 Eye Irritation Test), 3) AR STTA法 (AR Eco-ScreenTM細胞を用いたアンドロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験法) [一般試験研究費]

(2) OECDプログラムにおいてTG（テストガイドライン）とDAを開発するためのAOPに関する研究

AOP情報をもとに開発され皮膚感作性試験代替法 ADRA (Amino acid Derivative Reactivity Assay), 光安全性試験スクリーニング ROS (Reactive Oxygen Species) アッセイ及びLabCyte EPI-MODEL24を用いる腐食性試験代替法のTG案がOECDにて採択される目途が立った。[厚生労働科学研究費補助金]

(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

ヒト角膜モデルLabCyte CORNEAL-MODELを用いる眼刺激性試験代替法がOECD TG492の中に取り入れられ、採択された。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として、眼刺激性試験代替法短時間曝露法が厚生労働省より発出された。[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

H29年度に引き続きヒトiPS分化細胞を用いた *in vitro* 試験法の国際標準化に向け、海外の情報収集を行った。[医療研究開発推進事業費補助金]

(5) 化学物質の動物個体レベルの免疫毒性データ集積とそれに基づくMulti-ImmunoTox assay (MITA) による予測性試験法の確立と国際標準化

NTPならびにECETOCのデータベース及びPubMedを利用した文献検索に基づき個体レベルの免疫毒性データを集積した。また、化学物質のIL-2転写活性抑制試験のバリデーション報告書を完成させた。化学物質のIL-1 β 転写活性抑制試験の施設内再現性を国際バリデーション研究にて確認した。[厚生労働

科学研究費補助金]

5. 医薬品中の不純物のリスク評価・管理に関する研究

「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」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、金属不純物及び残留溶媒等に関する研究を行っている。H30年度は、ICH Q3D元素不純物ガイドラインの継続専門家作業グループ (EWG) において経皮曝露のPDE設定におけるAppendix作成の検討を行うと共に、カドミウムの吸入PDE値の改訂についてはSTEP4に達した。ICH Q3C残留溶媒ガイドラインの継続EWGにおいて追加3溶媒の許容一日摂取量 (PDE) 設定のSTEP1の合意に向けたドラフトの作成を行った。[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

人工芝用ゴムチップ中の化学物質の健康リスクを評価することを目的として、日本人サッカー競技者を対象とした独自の年齢層別曝露シナリオを設定し、ゴムチップに含まれる物質について曝露量を求め、それらの値を許容値等と比較することにより、健康リスク評価を実施した。その結果、多くの対象物質について、健康リスクは懸念されるレベルにはないことが確認できた。[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4-ベンジルフェノール、サリチル酸ベンジル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]

8. ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討

H30年度は、動物実験データ (3種の異なる用量反応パターン) に基づいてシミュレーション技術を活用し、同じデータに対してBMD法を適用した際のモデルの選択基準について検討し、BMDの適用ガイダンスの基礎となる知見を得ることができた。[食品健康影響評価技術研究委託費]

9. 血液中の核酸バイオマーカーを用いた有害性評価手法開発に関する研究

H30年度より、「血液中の核酸をバイオマーカーに用いた化学物質の高感度な有害性評価に資する研究 [厚生

労働科学研究費補助金]」の分担研究及び、「cfDNA 及びエクソソーム RNAをバイオマーカーとした医薬品の次世代毒性評価法の開発 [医療研究開発推進事業費補助金]」に参画した。H30年度は、既知のデータ (毒性試験結果、トランスクリプトーム情報、QSAR Toolbox等) よりフェニルベンゾトリアゾール類の類似構造物質に関する情報収集や、肝臓特異的なDNA脱メチル化に関して既存の網羅的DNAメチル化データベース ENCODEを用いた解析を行った。

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30年度は、253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30年度は、158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、44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。

(5) POPs条約において廃絶が予定されている化学物質の毒性等調査

POPs条約加盟国において廃絶予定となった化学物質については、国内法令 (化学物質審査規制法等) で製造、使用等を規制することになるため、POPs条約で廃絶予定となった化学物質について、化審法における第一種特定化学物質に指定するための毒性情報の収集・整理を行った。平成30年度は、ジコホル (p,p体及びo,p体を含む) とペルフルオロオクタン酸 (PFOA) とその塩について、毒性情報を収集整理した。

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10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30年度は、フタル酸エステル類代替可塑剤の遺伝子発現情報を収集し、解析した。また、日本政府としてOECDのIATAケーススタディプロジェクトにエチレングリコールメチルエーテルの精巢毒性カテゴリー評価文書を提出し、各国専門家レビュー結果に基づき修正した後、対面会合において最終版として採択された。

3. 国際協力を伴う情報基盤の化学物質安全性に関する支援業務

WHOのIPCS（国際化学物質安全性計画）に参画し、ICSCについて5件の英語原案を作成し、48件については翻訳を行い、公開した。また、国際的化学物質評価文書類について9件を翻訳し、公開した。

4. 毒物劇物の指定に係る情報収集及び評価

厚生労働省の依頼を受け、毒劇物指定に係る資料として、ジデシル（ジメチル）アンモニウムクロリド、2-イソプトキシエタノール、(2R)-2-(クロロメチル)オキシラン、テレフタル酸クロライド、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（11070-44-3）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、評価原案を作成した。

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、引き続き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30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のうち、未収集である物質を対象に、変異原性等の各種毒性情報の収集整理を行った。また、既に情報収集した欧州及び米国のポジティブリスト掲載物質の遺伝毒性について、情報の整理及び内容の精査を実施し、専門家判断を行った。

平成30年度所外研究員等の受け入れ名簿

Researchers List in Fiscal Year 2018

平成30年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 82名

平成31年3月31日現在

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
井上和秀	九州大学大学院薬学研究院教授	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	
瀧野裕之	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	病理部	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	食品衛生管理部	20.4.1		男	
江馬真	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)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5部嘱託	医薬安全科学部	22.4.1		男	
三瀬勝利	元当所副所長	衛生微生物部	22.5.1	31.3.31	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	病理部	24.4.1		男	
鹿庭正昭	元当所薬品部室長	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	31.3.31	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	元(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	麻布大生命科学・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種子島研究部研究員	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	
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	岡山理科大学獣医学部食品衛生講座教授	生活衛生化学部	27.4.1		女	
山口照英	金沢工業大学加齢工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	病理部	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	
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	

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
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	
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	医薬安全科学部	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	元当所医療機器部長	医療機器部	30. 3. 1		女	
阿曾 幸男	元当所薬品部室長	薬品部	30. 4. 1		男	
香取 典子	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参事	薬品部	30. 4. 1		女	
西川 秋佳	済生会宇都宮病院病理診断科主任診療科長	病理部	30. 4. 1		男	
野田 添衛	元当所食品衛生管理部室長	食品衛生管理部	30. 5. 1		男	
山添 康	元食品安全委員会委員長代理	安全性予測評価部	30. 7. 1		男	
宮崎 生子	昭和薬科大学社会薬学研究室教授	薬品部	30.10. 1		女	
西島 正弘	一般社団法人偽造医薬品情報センターセンター長	薬品部	30.10. 1		男	
山口 潤一郎	早稲田大学理工学学術院教授	有機化学部	30.10. 1		男	
落合 孝広	東京医科大学医学総合研究所基盤研究領域教授	毒性部	30.10. 1		男	
黒瀬 等	九州大学大学院薬学研究院教授	再生・細胞医療製品部	31. 3. 1		男	
津島 健司	国際医療福祉大学医学部主任教授	医薬安全科学部	31. 3. 1		男	

(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	
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	30.10.31	女	
若菜 大悟	星薬科大学薬学教室助教	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	
伊藤 裕才	共立女子大学家政学部教授	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	
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	30. 6.30	女	
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	30. 5.31	女	
白畑 辰弥	北里大学薬学部准教授	生薬部	27. 7. 1		男	
大嶋 直浩	東京理科大学薬学部助教	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	30. 9.30	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	30.10.31	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	30.11.27	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	
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	
河部 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	
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		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	

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
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	31. 3.31	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	30. 9.30	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	31. 3.31	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	
橋 祐輝	早稲田大学先進理工学研究科助教	医療機器部	30. 4. 1		男	
坪 侑佑	早稲田大学重点領域研究機構研究助手	医療機器部	30. 4. 1		男	
藤澤 彩乃	東京大学生体工学卓越大学院特任助教	医療機器部	30. 4. 1		女	
山口 治子	愛知大学地域政策部准教授	安全性予測評価部	30. 4. 1		女	
高木 弘隆	国立感染症研究所バイオセーフティー管理室研究員	食品衛生管理部	30. 5. 1		男	
稲田 将大	(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	30. 6. 1		男	
成瀬 美衣	国立がん研究センター研究所 研究員	毒性部	30. 6. 1		女	
北見 紀明	(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	30.10. 1		男	
伊澤 和輝	国立大学法人東京工業大学情報理工学情報工学系研究員	衛生微生物部	30.11. 1		男	
辻 元恭	東京農工大学特任助教	生薬部	30.12. 1		男	

(リサーチ・レジデント) 4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	31. 3.31	女	
永田(玄) 文宏	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	食品衛生管理部	28. 7. 1	31. 3.31	女	
森下 裕貴	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	医療機器部	30. 4. 1	31. 3.31	男	
佐々木 澄美	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	遺伝子医薬部	30. 7. 1	31. 3.31	女	

(研究生) 24名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
藤 卷 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	31. 3.29	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. 4.30	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	31. 3.31	女	
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	31. 3.26	女	
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	31. 3.31	男	
時 亮	筑波大学医学医療系教授	医療機器部	28.10. 1		女	
藤井 宇希	共立女子大学大学院教授	生化学部	29. 4. 1	31. 2. 8	女	
照屋 慶太	星薬科大学教授	薬品部	28. 4. 1	31. 3.31	男	
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	31. 3.15	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	30. 7.31	女	
山 貴宣	東京農工大学教授	病理部	29.10. 1		男	
関 亨子	一般財団法人日本食品検査理事長	食品衛生管理部	30. 4. 2	30. 9.30	男	
金子 拓海	工学院大学学長	有機化学部	30. 4. 1		男	
小池 義浩	東京理科大学基礎工学部准教授	衛生微生物部	30. 4. 1		男	
小林 健也	名古屋市立大学大学院薬学研究科長	再生・細胞医療製品部	30. 5. 1		男	
梅野 智大	長崎大学大学院医師薬学研究科教授	有機化学部	30. 6.27	30. 8. 8	男	
竹内 温教	一般財団法人食品分析開発センターSUNATEC理事長	食品部	30. 9.30	30.11.30	男	
中村 賢志	東京農工大学大学院教授	病理部	30.10. 1		男	
鶴田 敦	一般財団法人日本食品検査理事長	食品部	30.10. 1	31. 3.31	男	
東 嘉子	高機能遺伝子デザイン技術研究組合理事長	生物薬品部	30.10. 1		男	
景山 達斗	地方独立行政法人神奈川県産業技術総合研究所理事長	薬理部	30.10. 1		男	
内山 陽介	麻布大学大学院環境保健学研究科教授	薬理部	30.11. 1		男	
阿部 清隆	一般財団法人日本食品検査理事長	食品衛生管理部	30.12. 3	31. 3.31	男	
宮本 朋美	富山県薬事総合研究開発センター所長	生物薬品部	31. 1.21	31. 2. 1	女	

(実習生) 28名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
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	31.2.28	男	
後藤千尋	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	30.4.1	31.3.29	女	
佐藤咲子	共立女子大学教授	生化学部	30.4.1	31.2.8	女	
中道瑚子	明治薬科大学学長	生物薬品部	30.4.1	31.3.31	女	
菊池啓生	明治薬科大学学長	食品添加物部	30.4.1	31.3.31	男	
谷口洗亮	明治薬科大学学長	食品添加物部	30.4.1	31.3.31	男	
竹内光生	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	30.4.1	31.3.31	男	
門脇成武	明治薬科大学学長	衛生微生物部	30.4.1	31.3.31	男	
渡辺愛弓	明治薬科大学学長	衛生微生物部	30.4.1	30.10.30	女	
渋川玲	北里大学理学部化学科教授	生活衛生化学部	30.4.1	31.2.25	女	
船田高寛	麻布大学生命科学部教授	食品衛生管理部	30.4.1	31.2.1	男	
佐藤悠人	麻布大学生命科学部教授	衛生微生物部	30.4.1	31.3.31	男	
池田健太郎	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	30.4.1	31.3.29	男	
佐藤和貴	東京バイオテクノロジー専門学校校長	衛生微生物部	30.4.1	31.3.7	男	
菊池玲実花	ヤマザキ動物看護大学教授	病理部	30.5.1	31.2.28	女	
黒田奈々美	ヤマザキ動物看護大学教授	病理部	30.5.1	31.2.28	女	
藤内美佑紀	ヤマザキ動物看護大学教授	病理部	30.5.1	31.2.28	女	
長沼実季	武蔵野大学薬学部教授	薬品部	30.7.31		女	
三浦早紀	麻布大学・環境科学部教授	食品部	30.8.1		女	
柳瀬雄太	横浜市立大学国際総合科学部長	有機化学部	30.9.25		男	
赤嶺佑佳	学校法人東京滋慶学園東京バイオテクノロジー専門学校校長	変異遺伝部	30.9.28		女	
加茂匡美	学校法人東京滋慶学園東京バイオテクノロジー専門学校校長	食品衛生管理部	30.10.3		女	
植野晴香	武蔵野大学薬学部教授	医薬安全科学部	30.11.1	31.3.29	女	
嘉村志帆	麻布大学生命・環境科学部長	生化学部	31.1.7	31.2.1	女	
大塚暖子	豊橋技術科学大学環境生命工学系講師	薬理部	31.1.7	31.2.21	女	
照井龍晟	芝浦工業大学システム理工学部長	有機化学部	31.1.29		男	
根本可南子	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	31.2.1		女	
平野元春	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	31.2.1		男	

宮崎玉樹, 菅野仁美, 阿曾幸男, 合田幸広: 国内で流通している経皮吸収型製剤の粘着特性の比較 —剥離力とタックについて—.

薬学雑誌 2018;138(11):1425-33.

Forty-four brands of transdermal patches for twelve kinds of active pharmaceutical ingredients (APIs) are available in Japan as of April 30, 2018. Although approximately one-third of the corresponding pharmaceutical interview forms lack information on how to evaluate the adhesive properties of the patches, the peel test, probe tack test, or inclined ball tack test have generally been adopted. This means that it might be difficult to simply compare the adhesive properties among the patches because the testing methods are not unified in some cases. In this study, measurements of the adhesive properties of 38 transdermal patches of ten different APIs were performed using several unified testing methods (180° peel test, 90° peel test, self-adhesion test, and probe tack test) under unified experimental conditions. The adhesive properties were found to be quite different among the patches, even for the same API, dose, and size. For example, the ratios of the maximum to minimum measured values of tack and 180° peel strength for tulobuterol patches were 5 and 29, respectively. In the case of generic products for which the bioequivalence to a brand-name product is assured, the variation in adhesive properties can extend the range of choices for patients, which is advantageous. Providing information to medical experts on adhesive properties through, for example, pharmaceutical interview forms and package inserts, is considered to be useful for helping patients to make better choices.

Keywords: transdermal patch, peel strength, tack

Miyazaki T, Aso Y, Goda Y: Identifying the origin plant of starches by numerical description of the coloration of iodine-starch reaction solutions.

Jpn. J. Food Chem. Safety. 2018; 25(3): 145-51.

Microscopy is the primary technique for identifying the origin plant of a starch sample but requires operators with highly proficient skills and experience, and is unsuitable for discriminating modified starches such as pregelatinized starches. The plant species from which the starch is isolated is reflected in the characteristic color of the iodine-starch reaction solution.

However, visual observation is subjective and vague because color perception is organoleptic and color is expressed by ambiguous names such as “orange-red” and “deep blue”. Quality management using the color of samples is gaining wider acceptance in the field of natural products as well as industrial products because simple, easy to use, high-performance spectrophotometers are now widely used. In this study, the color of iodine-starch reaction solution of 31 kinds of starches and pregelatinized starches from maize, wheat, potato and rice were measured spectrophotometrically and the color was numerically described using the $L^*a^*b^*$ color system. The characteristic (a^* , b^*) values grouped together on the color system according to the origin plant for each starch, suggesting that numerical information on the color reaction is useful for estimating the origins of starches.

Keywords: starch, origin plant, $L^*a^*b^*$ color system

Otaki T^{*1}, Tanabe Y^{*2}, Kojima T^{*1}, Miura M^{*1}, Ikeda Y^{*1}, Koide T, Fukami T^{*2}: In situ monitoring of cocrystals in formulation development using low-frequency Raman spectroscopy.

Int. J. Pharm. 2018;542(1-2):56-65.

In recent years, to guarantee a quality-by-design approach to the development of pharmaceutical products, it is important to identify properties of raw materials and excipients in order to determine critical process parameters and critical quality attributes. Feedback obtained from real-time analyses using various process analytical technology (PAT) tools has been actively investigated. In this study, in situ monitoring using low-frequency (LF) Raman spectroscopy ($10\text{--}200\text{ cm}^{-1}$), which may have higher discriminative ability among polymorphs than near-infrared spectroscopy and conventional Raman spectroscopy ($200\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$), was investigated as a possible application to PAT. This is because LF-Raman spectroscopy obtains information about intermolecular and/or lattice vibrations in the solid state. The monitoring results obtained from Furosemide/Nicotinamide cocrystal indicate that LF-Raman spectroscopy is applicable to in situ monitoring of suspension and fluidized bed granulation processes, and is an effective technique as a PAT tool to detect the

conversion risk of cocrystals. LF-Raman spectroscopy is also used as a PAT tool to monitor reactions, crystallizations, and manufacturing processes of drug substances and products. In addition, a sequence of conversion behaviors of Furosemide/Nicotinamide cocrystals was determined by performing in situ monitoring for the first time.

Keywords: low-frequency Raman spectroscopy, process analytical technology, monitoring

*¹ Takeda Pharmaceutical Company

*² Meiji Pharmaceutical University

Azuma M^{*1}, Fujii M^{*1}, Inoue M^{*1}, Hisada H^{*1}, Koide T, Kemper M^{*2}, Yamamoto Y^{*3}, Suzuki N^{*4}, Suzuki T^{*4}, Fukami T^{*1}: Molecular state of active pharmaceutical ingredients in ketoprofen dermal patches characterized by pharmaceutical evaluation. *Biol. Pharm. Bull.* 2018;41(9):1348–54.

The molecular states of ketoprofen and the interaction between ketoprofen and other pharmaceutical excipients in the matrix layer were examined to determine their effect on the pharmaceutical properties of original and generic ketoprofen dermal patches (generic patches A and B). Molecular states of ketoprofen were evaluated using polarized light microscopy, Raman spectroscopy and powder X-ray diffraction. For the original ketoprofen patch, crystalline components were not observed in the matrix layer. However, crystalline ketoprofen was observed in the two generic ketoprofen patches. Moreover, the ketoprofen exhibited hydrogen bonding with the pharmaceutical excipients or patch materials in the generic products. Skin permeation of ketoprofen from the patches was evaluated using hairless mouse skin. Twelve hours after application, the original patch demonstrated the highest level of cumulative skin permeation of ketoprofen. This was followed by generic patch B while generic patch A showed the lowest level of permeation. Fluxes were calculated from the skin permeation profiles. The original patch was approx. 2.4-times faster compared with generic patch A and approximately 1.9-times faster compared with generic patch B. This investigation suggested that pharmaceutical properties such as skin permeability for these types of products are affected by the precipitation of crystalline ketoprofen in the matrix layer and the interaction

of ketoprofen with the pharmaceutical excipients or patch materials.

Keywords: ketoprofen dermal patch, Raman spectroscopy, skin permeability

*¹ Meiji Pharmaceutical University

*² Tornado Spectral Systems, Inc.

*³ Teikyo Heisei University

*⁴ Nihon University

Yamamoto Y^{*1}, Hanai A^{*1}, Onuki Y^{*2}, Fujii M^{*3}, Onishi Y^{*3}, Fukami T^{*3}, Metori K^{*4}, Suzuki N^{*4}, Suzuki T^{*4}, Koide T: Mixtures of betamethasone butyrate propionate ointments and heparinoid oil-based cream: Physical stability evaluation. *Euro. J. Pharm. Sci.* 2018;124:199–207.

Betamethasone butyrate propionate ointment (BBPO) is mainly used for adult patients in dermatology and is often prescribed as a mixture containing a base or moisturizing cream for various reasons. However, in the case of a moisturizing cream, since this formulation is composed of various ingredients, a physical change is expected to occur by mixing it with an ointment. Therefore, in the present study, the physical stability of a mixture of four BBPO formulations and heparinoid oily cream (HPOC) was examined. Layer separation was observed in all mixtures following centrifugation. The near-infrared (NIR) measurement showed a peak at 5200 cm⁻¹ on the lower layer side, which strongly suggests the presence of water. The peak at 5200 cm⁻¹ in the middle layer was hardly observed in the mixtures of two BBPO generic formulations and HPOC, thus suggesting that the separation was more advanced in those mixtures than in the others. These two mixtures separated into a semisolid layer (upper side) and a liquid layer (lower side) after 3 h of storage at 37°C. The NIR measurement of each layer revealed that most of the semisolid layer was oil while the liquid layer was water. Furthermore, backscattered light measurements were conducted to monitor the behavior of the mixture's layer separation. An evaluation using model formulations revealed that the layer separation of the mixtures was due to the propylene glycol (PG) and surfactant content of the two generic BBPO formulations. Thus, these findings suggest that excipients need to be considered in selecting formulations for mixtures of skin preparations.

Keywords: steroidal ointment, heparinoid oily cream, near-infrared spectroscopy

*¹ Teikyo Heisei University

*² University of Toyama

*³ Meiji Pharmaceutical University

*⁴ Nihon University

Inoue M^{*1}, Hisada H^{*1}, Koide T, Fukami T^{*1}, Roy A^{*2}, Carriere J^{*2}, Heyler R^{*2}: Transmission Low-Frequency Raman Spectroscopy for Quantification of Crystalline Polymorphs in Pharmaceutical Tablets. *Anal. Chem.* 2019;91(3):1997-2003.

The purpose of this study was to quantify polymorphs of active pharmaceutical ingredients in pharmaceutical tablets using a novel transmission low-frequency Raman spectroscopy method. We developed a novel transmission geometry for low-frequency Raman spectroscopy and compared quantitative ability in transmission mode versus backscattering mode using chemometrics. We prepared two series of tablets, (1) containing different weight-based contents of carbamazepine form III and (2) including different ratios of carbamazepine polymorphs (forms I/III). From the relationship between the contents of carbamazepine form III and partial least-squares (PLS) predictions in the tablets, correlation coefficients in transmission mode ($R^2 = 0.98$) were found to be higher than in backscattering mode ($R^2 = 0.97$). The root-mean-square error of cross-validation (RMSECV) of the transmission mode was 3.9 compared to 4.9 for the backscattering mode. The tablets containing a mixture of carbamazepine (I/III) polymorphs were measured by transmission low-frequency Raman spectroscopy, and it was found that the spectral shape changed according to the ratio of polymorphs: the relationship between the actual content and the prediction showed high correlation. These findings indicate that transmission low-frequency Raman spectroscopy possesses the potential to complement existing analytical methods for the quantification of polymorphs.

Keywords: low-frequency Raman spectroscopy, transmission, polymorph

*¹ Meiji Pharmaceutical University

*² Ondax Inc.

Sakai-Kato K, Nanjo K, Takechi-Haraya Y, Goda Y, Okuda H, Izutsu K: Detailed morphological characterization of nanocrystalline active ingredients in solid oral dosage forms using atomic force microscopy.

AAPS PharmSciTech. 2019;20:70.

The characterization of nanocrystalline active ingredients in multicomponent formulations for the design and manufacture of products with increased bioavailability is often challenging. The purpose of this study is to develop an atomic force microscopy (AFM) imaging method for the detailed morphological characterization of nanocrystalline active ingredients in multicomponent oral formulations. The AFM images of aprepitant and sirolimus nanoparticles in aqueous suspension show that their sizes are comparable with those measured using dynamic light scattering (DLS) analysis. The method also provides information on a wide-sized range of particles, including small particles that can often only be detected by DLS when larger particles are removed by additional filtration steps. An expected advantage of the AFM method is the ability to obtain a detailed information on particle morphology and stiffness, which allows the active pharmaceutical ingredient and excipient (titanium dioxide) particles to be distinguished. Selective imaging of particles can also be achieved by varying the surface properties of the AFM solid substrate, which allows to control the interactions between the substrate and the active pharmaceutical ingredient and excipient particles. AFM analysis in combination with other methods (e.g., DLS), should facilitate the rational development of formulations based on nanoparticles.

Keywords: nanocrystalline active ingredient, excipient, atomic force microscopy

Ohgita T^{*1}, Takechi-Haraya Y, Nadai R^{*1}, Kotani M^{*1}, Tamura Y^{*1}, Nishikiori K^{*1}, Nishitsuji K^{*2}, Uchimura K^{*3}, Hasegawa K^{*1}, Sakai-Kato K, Akaji K^{*1}, Saito H^{*1}: A novel amphipathic cell-penetrating peptide based on the N-terminal glycosaminoglycan binding region of human apolipoprotein E.

Biochim. Biophys. Acta-Biomembranes. 2019;1861:541-9.

In the direct cell membrane penetration, arginine-rich cell-penetrating peptides are thought to penetrate into cells across the hydrophobic lipid membranes. To

investigate the effect of the amphipathic property of arginine-rich peptide on the cell-penetrating ability, we designed a novel amphipathic cell-penetrating peptide, A2-17, and its derivative, A2-17KR, in which all lysine residues are substituted with arginine residues, based on the glycosaminoglycan binding region in the N-terminal α -helix bundle of human apolipoprotein E. Isothermal titration calorimetry showed that A2-17 variants have a strong ability to bind to heparin with high affinity. Circular dichroism and tryptophan fluorescence measurements demonstrated that A2-17 variants bind to lipid vesicles with a structural change from random coil to amphipathic α -helix, being inserted into the hydrophobic membrane interiors. Flow cytometric analysis and confocal laser scanning microscopy demonstrated the great cell penetration efficiency of A2-17 variants into CHO-K1 cells when incubated at low peptide concentrations ($2\ \mu\text{M}$ or less), suggesting that the increased amphipathicity with α -helix formation enhances the cell membrane penetration ability of arginine-rich peptides. Interestingly, A2-17KR exhibited lower efficiency of cell membrane penetration compared to A2-17 despite of their similar binding affinity to lipid membranes. Since high peptide concentrations (typically $>10\ \mu\text{M}$) are usually prerequisite for efficient cell penetration of arginine-rich peptides, A2-17 is a unique amphipathic cell-penetrating peptide that exhibits an efficient cell penetration ability even at low peptide concentrations. Keywords: arginine-rich peptide, amphipathicity, cell membrane penetration

*¹ Kyoto Pharmaceutical University

*² Wakayama Medical University

*³ Centre national de la recherche scientifique

Sakai-Kato K, Najo K, Goda Y: Rapid analysis of cyclic peptide cyclosporine A by HPLC using a column packed with nonporous particles.

Chem. Pharm. Bull. 2018;66:805-9.

We developed a rapid and efficient analytical technique for cyclosporine A using HPLC on a column packed with $2\text{-}\mu\text{m}$ nonporous octadecylsilyl silica particles. Under optimized conditions, cyclosporine A was separated with high resolution from other cyclic peptides within 3 min, because the mass transfer resistance in the stationary phase was reduced by

the use of the small, nonporous particles. Although the plate number increased greatly with the increase in the column temperature, the retention times were not affected. This behavior is different from other cyclic peptides or linear peptides. Based on its physicochemical characteristics, cyclosporine A is a poor hydrogen bond donor, and has a small topological polar surface area, low rotatable bond count, and high $\log P$ value. These results show that cyclosporine A is structurally rigid and undergoes poor water solvation even at high temperature. In the context of the rapid development of cyclic peptides with similar physicochemical characteristics to cyclosporine A, our developed method is useful for the development of cyclic peptide therapeutics.

Keywords: cyclic peptide, cyclosporine A, nonporous column

Takechi-Haraya Y, Goda Y, Sakai-Kato K: Atomic force microscopy study on the stiffness of nanosized liposomes containing charged lipids.

Langmuir. 2018;34:7805-12.

It has recently been recognized that the mechanical properties of lipid nanoparticles play an important role during in vitro and in vivo behaviors such as cellular uptake, blood circulation, and biodistribution. However, there have been no quantitative investigations of the effect of commonly used charged lipids on the stiffness of nanosized liposomes. In this study, by means of atomic force microscopy (AFM), we quantified the stiffness of nanosized liposomes composed of neutrally charged lipids combined with positively or negatively charged lipids while simultaneously imaging the liposomes in aqueous medium. Our results showed that charged lipids, whether negatively or positively charged, have the effect of reducing the stiffness of nanosized liposomes, independently of the saturation degree of the lipid acyl chains; the measured stiffness values of liposomes containing charged lipids are 30–60% lower than those of their neutral counterpart liposomes. In addition, we demonstrated that the Laurdan generalized polarization values, which are related to the hydration degree of the liposomal membrane interface and often used as a qualitative indicator of liposomal membrane stiffness, do not directly correlate with the physical stiffness values of the liposomes prepared in this study. However,

our results indicate that direct quantitative AFM measurement is a valuable method to gain molecular-scale information about how the hydration degree of liposomal interfaces reflects (or does not reflect) liposome stiffness as a macroscopic property. Our AFM method will contribute to the quantitative characterization of the nano – bio interaction of nanoparticles and to the optimization of the lipid composition of liposomes for clinical use.

Keywords: liposome stiffness, charged lipid, atomic force microscopy

Miura Y^{*1}, Hashii N, Ohta Y^{*2}, Itakura Y^{*3}, Tsumoto H^{*1}, Suzuki J, Takakura D^{*4}, Abe Y^{*5}, Arai Y^{*5}, Toyoda M^{*3}, Kawasaki N^{*2}, Hirose N^{*5}, Endo T^{*1}: Characteristic glycopeptides associated with extreme human longevity identified through plasma glycoproteomics.

Biochim Biophys Acta. 2018;1862(6): 1462-1471.

BACKGROUND: Glycosylation is highly susceptible to changes of the physiological conditions, and accordingly, is a potential biomarker associated with several diseases and/or longevity. Semi-supercentenarians (SSCs; older than 105 years) are thought to be a model of human longevity. Thus, we performed glycoproteomics using plasma samples of SSCs, and identified proteins and conjugated N-glycans that are characteristic of extreme human longevity.

METHODS: Plasma proteins from Japanese semi-supercentenarians (SSCs, 106-109 years), aged controls (70-88 years), and young controls (20-38 years) were analysed by using lectin microarrays and liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS). Peak area ratios of glycopeptides to corresponding normalising peptides were subjected to orthogonal projections to latent structures discriminant analysis (OPLS-DA). Furthermore, plasma levels of clinical biomarkers were measured.

RESULTS: We found two lectins such as Phaseolus vulgaris, and Erythrina cristagalli (ECA), of which protein binding were characteristically increased in SSCs. Peak area ratios of ECA-enriched glycopeptides were successfully discriminated between SSCs and controls using OPLS-DA, and indicated that tri-antennary and sialylated N-glycans of haptoglobin at Asn207 and Asn211 sites were characterized in SSCs. Sialylated glycans of haptoglobin are a potential biomarker of several diseases, such as hepatocellular

carcinoma, liver cirrhosis, and IgA-nephritis. However, the SSCs analysed here did not suffer from these diseases.

CONCLUSIONS: Tri-antennary and sialylated N-glycans on haptoglobin at the Asn207 and Asn211 sites were abundant in SSCs and characteristic of extreme human longevity.

GENERAL SIGNIFICANCE: We found abundant glycans in SSCs, which may be associated with human longevity.

Keywords: liquid chromatography/mass spectrometry, N-glycosylation, semi-supercentenarian

^{*1} Research Team for Mechanism of Aging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

^{*2} Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City University

^{*3} Research Team for Geriatric Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

^{*4} Center for Integrated Medical Research, Keio University School of Medicine

^{*5} Center for Supercentenarian Medical Research, Keio University School of Medicine

Tada M, Suzuki T, Ishii-Watabe A: Development and characterization of an anti-rituximab monoclonal antibody panel.

mAbs. 2018;10(3):370-379.

During the development of monoclonal antibodies (mAbs) and other therapeutic proteins, immunogenicity, in particular the induction of anti-drug antibodies (ADAs), is an important concern, and thus immunogenicity assessment is a requirement for their approval. Establishment of appropriate methods for detecting and characterizing ADAs is necessary for immunogenicity assessment, but the lack of commonly available reference standards makes it difficult to compare and evaluate the methods. It is also difficult to compare the data with those obtained by other methods or facilities without reference standards. Here, we developed a panel of ADAs against anti-CD20 rituximab (Rituxan[®], MabThera[®]); the panel consisted of eight clones of recombinant human-rat chimeric mAbs that target rituximab. The anti-rituximab mAbs showed different binding properties (specificity, epitope and affinity), and different neutralization potencies for CD20 binding, complement-dependent cytotoxicity and

antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. The molecular size of the immune complex consisting of rituximab and the anti-rituximab mAb differed among the clones, and was well correlated with their level of Fc γ -receptor activation. These results suggest that the ADAs chosen for the newly developed panel are suitable surrogates for human ADAs, which exhibit different potential to affect the efficacy and safety of rituximab. Next, we used this panel to compare several ADA-detecting assays and revealed that the assays had different abilities to detect the ADAs with different binding characteristics. We conclude that our panel of ADAs against rituximab will be useful for the future development and characterization of assays for immunogenicity assessment.

Keywords: anti-drug antibody, rituximab, immunogenicity

Hashimoto Y^{*1}, Hata T^{*1}, Tada M, Iida M^{*1}, Watari A^{*1}, Okada Y^{*1}, Doi T^{*1}, Kuniyasu H^{*2}, Yagi K^{*1}, Kondoh M^{*1}: Safety evaluation of a human chimeric monoclonal antibody that recognizes the extracellular loop domain of claudin-2.

Eur J Pharm Sci. 2018;117:161-167.

Claudin-2 (CLDN-2), a pore-forming tight junction protein with a tetra-transmembrane domain, is involved in carcinogenesis and the metastasis of some cancers. Although CLDN-2 is highly expressed in the tight junctions of the liver and kidney, whether CLDN-2 is a safe target for cancer therapy remains unknown. We recently generated a rat monoclonal antibody (mAb, clone 1A2) that recognizes the extracellular domains of human and mouse CLDN-2. Here, we investigated the safety of CLDN-2-targeted cancer therapy by using 1A2 as a model therapeutic antibody. Because most human therapeutic mAbs are IgG1 subtype that can induce antibody-dependent cellular cytotoxicity, we generated a human-rat chimeric IgG1 form of 1A2 (xi-1A2). xi-1A2 activated Fc γ receptor IIIa in the presence of CLDN-2-expressing cells, indicating that xi-1A2 likely exerts antibody-dependent cellular cytotoxicity. At 24 h after its intravenous injection, xi-1A2 was distributed into the liver, kidney, and tumor tissues of mice bearing CLDN-2-expressing fibrosarcoma cells. Treatment of the xenografted mice with xi-1A2 attenuated tumor growth without apparent adverse effects, such as changes in body weight and biochemical markers of liver and kidney

injury. These results support xi-1A2 as the lead candidate mAb for safe CLDN-2-targeted cancer therapy.

Keywords: claudin-2, monoclonal antibody, safety evaluation

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

^{*2} Nara Medical University

鈴木琢雄, 森岡知子*, 林真由美*, 東阪嘉子, 蛭田葉子, 橋井則貴, 中川ゆかり*, 石井明子: 日局新規取載候補日局グルカゴン各条試験法に関する研究—液体クロマトグラフィーを用いた合成グルカゴン定量法の検討—.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49(7):488-497.

Animal testing has been adopted as an assay method for the synthetic glucagons approved in Japan. On the other hand, high performance liquid chromatography (HPLC) has been used as an assay method for glucagon (Genetical recombination) approved in Japan. HPLC assay has also been adopted in the Glucagon (Genetical recombination) monographs in the European Pharmacopoeia (EP) and United States Pharmacopoeia (USP). Therefore, an HPLC assay for synthetic glucagon is required as an alternative to animal testing from the viewpoint of animal welfare and harmonization of the assay method in the synthetic glucagon and Glucagon (Genetical recombination), which have been listed as the new candidate monographs in the Japanese Pharmacopoeia (JP). In this study, we demonstrated the suitability of the proposed HPLC method for synthetic glucagon.

Keywords: synthetic glucagon, glucagon assay, liquid chromatography

* (一財)医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

Kiyoshi M, Shibata H, Harazono A, Torisu T^{*1}, Maruno T^{*2}, Akimaru M^{*3}, Asano Y^{*4}, Hirokawa M^{*5}, Ikemoto K^{*5}, Itakura Y^{*1}, Iwura T^{*6}, Kikitsu A^{*7}, Kumagai T^{*8}, Mori N^{*5}, Murase H^{*4}, Nishimura H^{*9}, Oda A^{*10}, Ogawa T^{*11}, Ojima T^{*3}, Okabe S^{*4}, Saito S^{*3}, Saitoh S^{*12}, Suetomo H^{*6}, Takegami K^{*11}, Takeuchi M^{*7}, Yasukawa H^{*4}, Uchiyama S^{*13}, Ishii-Watabe A: Collaborative Study For Analysis

Of Subvisible Particles Using Flow Imaging And Light Obscuration: Experiences In Japanese Biopharmaceutical Consortium.

J Pharm Sci. 2019;108(2):832-841.

The evaluation of subvisible particles, including protein aggregates, in therapeutic protein products has been of great interest for both pharmaceutical manufacturers and regulatory agencies. To date, the flow imaging (FI) method has emerged as a powerful tool instead of light obscuration (LO) due to the fact that (1) protein aggregates contain highly transparent particles and thereby escape detection by LO and (2) FI provides detailed morphological characteristics of subvisible particles. However, the FI method has not yet been standardized nor listed in any compendium. In an attempt to assess the applicability of the standardization of the FI method, we conducted a collaborative study using FI and LO instruments in a Japanese biopharmaceutical consortium. Three types of subvisible particle preparations were shared across 12 laboratories and analyzed for their sizes and counts. The results were compared between the methods (FI and LO), inter-laboratories, and inter-instruments (Micro Flow Imaging and FlowCam). We clarified the marked difference between the detectability of FI and LO when counting highly transparent protein aggregates in the preparations. Although FlowCam provided a relatively higher number of particles compared with MFI, consistent results were obtained using the instrument from the same manufacturer in all 3 samples.

Keywords: protein aggregation, image analysis, particle size

*¹ Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

*² U-Medico Inc.

*³ Daiichi Sankyo Co., Ltd.

*⁴ JCR Pharmaceuticals Co.

*⁵ Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

*⁶ Kyowa Hakko Kirin Co.

*⁷ Nippon Kayaku Co.

*⁸ Astellas Pharma Inc.

*⁹ Mochida Pharmaceutical Co.

*¹⁰ Ono Pharmaceutical Co.

*¹¹ Toray Research Center, Inc.

*¹² Chugai Pharma Manufacturing.

*¹³ Graduate School of Engineering, Osaka University.

Aoyama M, Tada M, Tatematsu KI*, Hashii N, Sezutsu H*, Ishii-Watabe A: Effects of amino acid substitutions on the biological activity of anti-CD20 monoclonal antibody produced by transgenic silkworms (*Bombyx mori*).

Biochem Biophys Res Commun. 2018;503(4):2633-2638.

Recombinant monoclonal antibodies (mAbs) have been used in various therapeutic applications including cancer therapy. Fc-mediated effector functions play a pivotal role in the tumor-killing activities of some tumor-targeting mAbs, and Fc-engineering technologies with glyco-engineering or amino acid substitutions at the antibody Fc region have been used to enhance cytotoxic activities including antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). We previously reported that the mAbs produced using transgenic silkworms showed stronger ADCC activity and lower complement-dependent cytotoxicity (CDC) activity than mAbs derived from Chinese hamster ovary (CHO) cells due to their unique N-glycan structure (lack of core-fucose and non-reducing terminal galactose). In this study, we generated anti-CD20 mAbs with amino acid substitutions using transgenic silkworms and analyzed their biological activities to assess the effect of the combination of glyco-engineering and amino acid substitutions on the Fc-mediated function of mAbs. Three types of amino acid substitutions at the Fc region (G236A/S239D/I332E, L234A/L235A, and K326W/E333S) modified the Fc-mediated biological activities of silkworm-derived mAbs as in the case of CHO-derived mAbs, resulting in the generation of Fc-engineered mAbs with characteristic Fc-mediated functions. The combination of amino acid substitutions at the Fc region and glyco-engineering using transgenic silkworm made it possible to generate Fc-engineered mAbs with suitable Fc-mediated biological functions depending on the pharmacological mechanism of their actions. Transgenic silkworms were shown to be a promising system for the production of Fc-engineered mAbs.

Keywords: amino acid substitution, transgenic silkworm, Fc-mediated effector function

* National Agriculture and Food Research Organization

Niimi S, Nishimiya K*¹, Nishidate M*¹, Saito T*²,

Minoura K^{*2}, Kadotsuji K^{*3}, Shimakura J^{*3}, Shigemizu H^{*4}, Hosogi J^{*5}, Adachi M^{*5}, Hashimoto T^{*6}, Mori T^{*6}, Harada H^{*6}, Yamamoto KI^{*6}, Nakamura T^{*7}, Nomura T^{*7}, Yamaguchi I^{*8}, Sonehara K^{*8}, Ishii-Watabe A, Kawasaki N^{*9}: Collaborative study using common samples to evaluate the performance of anti-drug antibody assays constructed by different companies.

Drug Metab Pharmacokinet. 2018;33(2):125-132.

This study was undertaken to evaluate the performance of anti-drug antibody (ADA) assays constructed by each participating company using common samples including ADA, drug and human serum. The ADA assays constructed by each company showed good sensitivity and precision for evaluation of ADA. Cut points for screening and confirmatory assays and assay selectivity were determined by various calculation methods. In evaluations of blind ADA samples, nearly similar results were obtained by the study companies in determinations of whether samples were positive or negative except at the lowest sample concentration (5 ng/mL). In measurement of drug tolerance, for almost samples containing ADA and drugs, more positive results were obtained in assays using acid dissociation compared to those without acid dissociation. Overall, the performance of ADA assays constructed by the 10 companies participating in this study was acceptable in terms of sensitivity and reproducibility for detection and evaluation of immunogenicity in both patients and healthy subjects. On the other hand, based on results for samples containing ADA and drugs, validity of results for ADA assays conducted without acid dissociation was less meaningful and more difficult to evaluate. Thus, acid dissociation was confirmed to be useful for improving drug tolerance.

Keywords: immunogenicity, ADA assay, cut point

*1 Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

*2 Astellas Pharma Inc.

*3 Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

*4 CMIC Pharma Science Co., Ltd.

*5 Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

*6 LSI Medience Corporation

*7 Shin Nippon Biomedicals Laboratories, Ltd.

*8 Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

*9 Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City University

Hashii N, Suzuki J, Hanamatsu H*, Furukawa JI*, Ishii-Watabe A: In-depth site-specific O-Glycosylation analysis of therapeutic Fc-fusion protein by electron-transfer/higher-energy collisional dissociation mass spectrometry.

Biologicals. 2019; 58; 35-43.

Unexpected O-glycosylations, including O-xylosylations and mucin-type O-glycosylations, have been reported in recent glycosylation analyses of Fc-fusion proteins produced in mammalian cell expression systems. This observation suggests that therapeutic proteins with novel structures can undergo unintended O-glycosylations, having implications regarding their efficacy and safety. Therefore, the implementation of O-glycosylation analysis during product development is essential. However, detail site-specific O-glycosylation analysis is difficult because no consensus sequence for mucin-type O-glycosylations is known, and O-glycopeptides often contain multiple or continuous glycosylation sites. Recently, a new mass spectrometric fragmentation method called electron-transfer/higher-energy collisional dissociation (EThcD) has been used for site-specific glycosylation analysis. In this study, we conducted site-specific O-glycosylation analysis of commercially available GLP1-Fc fusion protein with (G4S)3 linker peptide using liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) with EThcD and a glycoproteomic database search. We successfully identified unexpected O-xylosylations at Ser residues in the (G4S)3 linker peptide, mucin-type O-glycosylations at Thr and Ser residues in the GLP-1 peptide, and Ser residues in the (G4S)3 linker peptide. This study is the first to report these unexpected O-xylosylations and mucin-type O-glycosylations in this therapeutic fusion protein. Mammalian-cell production of therapeutic fusion proteins that contain novel structures may require exhaustive O-glycosylation analysis to ensure their quality, efficacy, and safety.

Keywords: glucagon-like peptide-1, O-glycosylation, therapeutic Fc-fusion protein

* Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Harazono A, Shibata H, Kiyoshi M, Muto T, Fukuda J^{*1}, Torisu T^{*2}, Saitoh S^{*3}, Nishimura H^{*4}, Uchiyama S^{*5}, Ishii-Watabe A: Interlaboratory comparison about feasibility of insoluble particulate matter test

for injections with reduced test volume in light obscuration method. *Biologicals*.

Biologicals. 2019;57:46-49.

Insoluble particulate matter test for injections in pharmacopoeia is mandatory for parenteral drug products. In this test using light obscuration, four measurements of at least 5-mL are required. Since therapeutic protein injections of low dosage volumes are getting more popular, reduction of test volumes is desired. In this collaborative study, the impact of lower measurement volume on the accuracy and precision of particle count was evaluated using 2, 5, 10, and 25- μm polystyrene count standards for the validity of test with reduced sample volumes. Good accuracy (3000 particles/mL \pm 10%) was obtained at all measurement volumes, and the inter-run variability (RSD) was the same levels between 5 and 1 mL. Although the inter-run variability increased at 0.2 mL, it was below 5%. These results indicated that light obscuration method can be used with 5 mL-0.2 mL, and that it is feasible for monitoring particles $\geq 2 \mu\text{m}$.

Keywords: light obscuration, reduced-volume method, insoluble particulate matter test

*¹ Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd

*² Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

*³ Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

*⁴ Mochida Pharmaceutical Co., Ltd

*⁵ U-Medico Inc.

Yoshida K^{*1}, Kuroda D^{*1,2}, Kiyoshi M, Nakakido M^{*1}, Nagatoishi S^{*1,3}, Soga S^{*4}, Shirai H^{*4}, Tsumoto K^{*5,6,7}: Exploring designability of electrostatic complementarity at an antigen-antibody interface directed by mutagenesis, biophysical analysis, and molecular dynamics simulations.

Sci Rep. 2019 14;9(1):4482.

Antibodies protect organisms from a huge variety of foreign antigens. Antibody diversity originates from both genetic and structural levels. Antigen recognition relies on complementarity between antigen-antibody interfaces. Recent methodological advances in structural biology and the accompanying rapid increase of the number of crystal structures of proteins have enabled atomic-level manipulation of protein structures to effect alterations in function. In this study, we explored the designability of

electrostatic complementarity at an antigen-antibody interface on the basis of a crystal structure of the complex. We designed several variants with altered charged residues at the interface and characterized the designed variants by surface plasmon resonance, circular dichroism, differential scanning calorimetry, and molecular dynamics simulations. Both successes and failures of the structure-based design are discussed. The variants that compensate electrostatic interactions can restore the interface complementarity, enabling the cognate antigen-antibody binding. Retrospectively, we also show that these mutational effects could be predicted by the simulations. Our study demonstrates the importance of charged residues on the physical properties of this antigen-antibody interaction and suggests that computational approaches can facilitate design of antibodies that recognize a weakly immunogenic antigen.

Keywords: antibody, affinity, molecular dynamics

*¹ Department of Bioengineering, School of Engineering, The University of Tokyo.

*² Medical Device Development and Regulation Research Center, School of Engineering, The University of Tokyo.

*³ The Institute of Medical Science, The University of Tokyo.

*⁴ Modality Research Laboratories, Astellas Pharma Inc.

Nishimura K, Shibata H, Aoyama M^{*1}, Hosogi J^{*2}, Kadotsuji K^{*3}, Minoura K^{*4}, Mori T^{*5}, Nakamura T^{*6}, Nishimiya K^{*7}, Nomura T^{*6}, Saito T^{*4}, Soma M^{*8}, Wakabayashi H^{*5}, Sakamoto N^{*9}, Niimi S, Katori N, Saito Y, Ishii-Watabe A: Elucidation of the statistical factors that influence anti-drug antibody cut point setting through a multi-laboratory study. *Bioanalysis*. 2019;11(6):509-524.

Appropriateness of anti-drug antibody (ADA) assay is critical for immunogenicity assessment of biopharmaceuticals. Although cut point setting in ADA assay has a large impact on the results, a standard statistical approach for its setting has not been well established. In this multi-laboratory study, to elucidate factors influencing the cut point setting, we compared the statistical approaches and calculated cut points for multiple datasets of ADA assays using the individual

procedure employed at each laboratory. Conclusion: We showed that outlier exclusion, false-positive rate and investigating data distribution have the greatest impact on both screening and confirmatory cut points. Our results would be useful for industry researchers and regulators engaged in immunogenicity assessment of biopharmaceuticals.

Keyword: immunogenicity, anti-drug antibody assay, cut point

*¹ Eisai Co., Ltd.

*² Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

*³ Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

*⁴ Astellas Pharma Inc.

*⁵ LSI Medience Corporation

*⁶ Shin Nippon Biomedical Laboratories

*⁷ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁸ Daiichi Sankyo Co., Ltd.

*⁹ Tachikawa Chuo Hospital

Takemoto H^{*1}, Takahashi J^{*1}, 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}, Kobayashi Y^{*1}: Ephedrine Alkaloids-Free Ephedra Herb extract, EFE, has no adverse effects such as excitation, insomnia and arrhythmias.

Biol. Pharm. Bull. 2018; 41: 247-53

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-free Ephedra Herb extract (EFE)

*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

Tokumoto H, Shimomura H, Hakamatsuka T, Ozeki Y*, Goda Y: Fluorescence coupled with macro and microscopic examinations of morphological phenotype give key characteristics for identification of crude drugs derived from scorpions.

Biol. Pharm. Bull. 2018;41:510-23

Microscopic examination of crude drug components has been the traditional method to identify the origin of biological materials. For the identification of components in a given mixture *via* microscopy, standard reference photographs of fragments derived from different organs and tissues of individual species are required. In addition to these reference photographs, a highly observant eye is needed to compare the morphological characteristics observed under the microscope with those of the references and to then identify the origin of the materials. Therefore, if other indexes are available to be coupled with microscope examination, the accuracy of identification would be significantly improved. Here, we prepared standard reference photographs for microscopic examination to identify powdered and fragmented materials in the crude drug "Quanxie" derived from individual organs of dried scorpion (*Buthus martensii* KARSCH). Since a remarkable characteristic of scorpion bodies is that they fluoresce under UV light, two methods to identify "Quanxie" were established,

including fluorescence fingerprint analysis and microscopic fluorescent luminance imaging analysis. In the former, at least 0.1g of powdered materials was used, which could be recovered after the measurement, and in the latter, only small amounts of powders were used for microscopic examinations. Both methods could distinguish powders of “Quanxie” from those of other micro-morphologically similar crude drugs, namely, “Chantui,” “Sangpiaoxiao,” and “Jiangcan.” The combination of these methods should improve the swiftness and accuracy of “Quanxie” identification.

Keywords: *Buthus martensii*, fluorescence fingerprint, microscopic morphology

* Faculty of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology

Oshima N^{*1}, Yamashita T^{*2}, Uchiyama N, Hyuga S^{*3}, Hyuga M, Yang J^{*2}, Hakamatsuka T, Hanawa T^{*3}, Goda Y: Non-alkaloidal composition of Ephedra Herb is influenced by differences in habitats.

J. Nat. Med. 2019;73:303-11

Ephedra Herb is a crude drug defined as the terrestrial stem of *Ephedra sinica*, *E. intermedia*, or *E. equisetina*. It is often used to treat headaches, bronchial asthma, nasal inflammation, and the common cold. In this study, we isolated characteristic non-alkaloidal constituents from the extracts and identified them in relation to the habitat of Ephedra Herb. Extracts were prepared from Ephedra Herb collected from Inner Mongolia and Gansu. High-performance liquid chromatography was performed to quantitatively analyse the amount of ephedrine alkaloids in each extract. We compared the chemical compositions of the extracts by thin layer chromatography (TLC) to find spot characteristics depending on the habitat. ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and 2D-NMR spectra of the samples were also examined. The ephedrine content of all extracts satisfied the quality standard stated in the Japanese Pharmacopoeia. Nonetheless, we found each notable constituent characteristic to the Ephedra Herbs from both habitats. In order to identify them, Ephedra Herb extracts were separated by column chromatography, resulting in the isolation of (±)-*a*-terpineol-*β*-*D*-*O*-glucopyranoside (1) and (*E*)-7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl-*β*-*D*-*O*-glucopyranoside (2) as the characteristic constituents in Ephedra Herb from

Inner Mongolia. Epheganoside (3), a new eudesmane-type sesquiterpene glycoside, and scopoletin (4) were found to be the characteristic constituents in Ephedra Herb from Gansu. The results obtained from this study can be used to distinguish between the habitats of Ephedra Herb.

Keywords: Ephedra Herb, habitat, terpenoid

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

^{*2} TOKIWA Phytochemical Co., Ltd.

^{*3} Oriental Medicine Research Center, Kitasato University

Tsujimoto T, Yoshitomi T, Maruyama T, Yamamoto Y*, Hakamatsuka T, Uchiyama N: ¹³C NMR-based metabolic fingerprinting of *Citrus*-type crude drug towards their quality control.

J. Pharm. Biomed. Anal., 2018;161:305-12

Five *Citrus*-type crude drugs (40 samples) were classified using ¹³C-NMR spectra-based metabolomics. The following eight metabolites were identified from the loading plots of multivariate analysis of the ¹³C-NMR spectra; naringin, neohesperidin, narirutin, synephrine, sucrose, *α*-glucose, *β*-glucose, and limonene. ¹³C-NMR spectra-based metabolic fingerprinting is a promising strategy for classifying crude drugs.

Keywords: metabolomics, NMR, multivariate analysis

* Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

Odaguchi H^{*1}, Sekine M^{*1}, Hyuga S^{*1}, Hanawa T^{*1}, Hoshi K^{*2}, Sasaki Y^{*1}, Aso M^{*3}, Yang J^{*4}, Hyuga M, Kobayashi Y^{*5}, Hakamatsuka T, Goda Y, Kumagai Y^{*3}: A Double-Blind, Randomized, Crossover Comparative Study for Evaluating the Clinical Safety of Ephedrine Alkaloids-Free Ephedra Herb Extract (EFE).

Evid Based Complement Alternat Med. 2018;2018:4625358

Ephedra Herb is an important crude drug; it is used in various Traditional Japanese Medicine (Kampo) formulations. Its significant pharmacological effects have been believed to be attributed to ephedrine and pseudoephedrine, which sometimes induce adverse effects. On the other hand, it has been reported

that some of these pharmacological effects are not dependent on ephedrine or pseudoephedrine. Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract has been newly developed. It has been reported to have analgesic, anti-influenza, and antimetastatic effects. This clinical trial was aimed at verifying the noninferiority of EFE's safety compared to that of Ephedra Herb extract (EHE) in humans. This was a single-institution, double-blinded, randomized, two-drug, two-stage, crossover comparative study. Twelve healthy male subjects were equally and randomly allocated into two groups: prior administration of EFE (EFE-P) and prior administration of EHE (EHE-P). In Stage 1, EFE and EHE were orally administered to the EFE-P and EHE-P groups, respectively, for six days. After a 4-week washout period, Stage 2 was initiated wherein the subjects were given a study drug different from Stage 1 study drug for six days. Eleven adverse events with a causal relationship to the study drugs (EHE: 8; EFE: 3) were noted; all events were mild in severity. With regard to the incidence of adverse events, EHE and EFE administration, respectively, accounted for 4 cases (out of 12 subjects, similarly below) and 1 case of increased pulse rate ($p=0.32$) and 3 cases and 1 case of insomnia ($p=0.59$). Further, there was one case of hot flashes ($p=1.00$) due to EFE administration and one case of dysuria ($p=1.00$) due to EHE administration. There were no significant differences in the incidences of adverse events between EHE administration and EFE administration. Therefore, we concluded that EFE is not inferior to EHE in terms of safety.

Keywords: Ephedra Herb, clinical safety, ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract

*1 Oriental Medicine Research Center, Kitasato University

*2 Kitasato University School of Medicine

*3 Kitasato University Hospital Clinical Trial Center

*4 Tokiwa Phytochemical Co., Ltd.

*5 Kitasato University School of Pharmacy

Maeda H*, Nagashima E*, Hayashi Y. K*, Kikura-Hanajiri R, Yoshida K*. MDMB-CHMICA induces thrashing behavior, bradycardia, and slow pressor response in a CB₁- and CB₂-receptor-dependent manner in conscious rats.

Forensic Toxicology, 2018;36:313-9

MDMB-CHMICA, a new synthetic cannabinoid (SC), has become prevalent since 2014 as an ingredient of recreational drugs. Reports on intoxication due to the drug have been increasing, which show diverse cardiovascular, psychiatric, and neuronal symptoms. Reports on sudden death and accidental death related to psychiatric disorders in MDMB-CHMICA intoxication have also increased, but the underlying mechanisms are largely unknown. As there has been no experimental study on the drug, we investigated the effects of peripheral injection of MDMB-CHMICA in conscious rats. MDMB-CHMICA induced rapid bradycardia and a slow pressor response. Cardiovascular responses to other SCs have been shown to be inhibited only by cannabinoid receptor-1 (CB₁)-antagonists. However, the MDMB-CHMICA-induced bradycardia was inhibited not only by a CB₁-antagonist, AM281, but also by a CB₂-antagonist, AM630. Unlike other SCs, MDMB-CHMICA induced a gradual increase in mean blood pressure, which was marginally enhanced by the CB₁- and CB₂-antagonists. For the first time, we demonstrated that MDMB-CHMICA induces a thrashing hypermobile behavior in a CB₁- and CB₂-receptor-dependent manner, following catalepsy-like hypomobile behavior. This unexpected response to MDMB-CHMICA may help explain the mechanisms underlying the sudden deaths and accidents associated with its use.

Keywords: synthetic cannabinoid, bradycardia, thrashing hypermobile behavior

* Tokyo Medical University

Lysaght T*¹, Munsie M*², Castricum A*³, Hui JHP*⁴, Okada K*⁵, Sato Y, Sawa Y*⁵, Stewart C*⁶, Tan LK*⁴, Tan LHY*⁷, Sugii S*⁸: A roundtable on responsible innovation with autologous stem cells in Australia, Japan and Singapore. *Cytotherapy* 2018 20(9):1103-09.

We report on a roundtable event hosted in Singapore that sought to identify some of the ethical and regulatory challenges in translating autologous cell-based interventions, particularly those claiming to involve stem cells, into safe and effective therapies and to propose some solutions to encourage responsible innovation with these products. Challenges are identified in the three areas of cell manufacturing

and processing, innovative uses of autologous cells in clinical practice and standards of evidence. Proposed solutions are discussed within a co-operative model of statutory laws and regulations that can enable product development with autologous cells and professional codes and standards that can encourage ethical conduct in clinical practice. Future research should be directed toward establishing regional networks for the development of internationally consistent standards in manufacturing and ethical codes of conduct for innovating with stem cells, and other autologous cells, and fostering ongoing exchange between jurisdictions. Keywords: autologous cells, cell manufacturing and processing, safe and effective therapies

*¹ Centre for Biomedical Ethics, National University of Singapore

*² Centre for Stem Cell Systems, University of Melbourne

*³ Australasian College of Sports and Exercise Physicians

*⁴ National University Health System

*⁵ Osaka University Graduate School of Medicine

*⁶ Sydney Law School, University of Sydney

*⁷ Centre for Biomedical Ethics, National University of Singapore

*⁸ Singapore Bioimaging Consortium, A*STAR, and Duke-NUS Medical School

Yasuda S, Kusakawa S, Kuroda T, Miura T, Tano K, Takada N, Matsuyama S, Matsuyama A^{*1}, Nasu M^{*2}, Umezawa A^{*2}, Hayakawa T^{*3}, Tsutsumi H^{*4}, Sato Y: Tumorigenicity-associated characteristics of human iPS cell lines.

PLOS ONE 2018;13:e0205022.

Human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) represent promising raw materials of human cell-based therapeutic products (hCTPs). As undifferentiated hiPSCs exhibit intrinsic tumorigenicity properties that enable them to form teratomas, hCTPs containing residual undifferentiated hiPSCs may cause tumor formation following transplantation. We first established quantitative and sensitive tumorigenicity testing of hiPSCs dissociated into single cells using NOD/Shi-scld IL2Rγnull (NOG) mice by inhibiting apoptosis of hiPSCs with a Rho kinase inhibitor. To examine different features in tumorigenicity of various hiPSCs, 10 commonly available hiPSC lines were subjected to in vivo tumorigenicity testing. Transplanted hiPSC

lines showed remarkable variation in tumor incidence, formation latency, and volumes. Most of the tumors formed were classified as immature teratomas. However, no signs of malignancies, such as carcinoma and sarcoma, were recognized in the tumors. Characteristics associated tumorigenicity of hiPSCs were investigated with microarray analysis, karyotype analysis, and whole exome sequencing. Gene expression profiling and pathway analysis supported different features of hiPSC lines in tumorigenicity. hiPSC lines showed chromosomal abnormalities in some lines and 61-77 variants of cancer-related genes carrying effective nonsynonymous mutations, which were confirmed in the COSMIC databases. In this study, the chromosomal abnormalities and cancer-related gene mutations observed in hiPSC lines did not lead to the malignancy of tumors derived from hiPSCs. Our results suggest that the potential tumorigenicity risk of hCTPs containing residual undifferentiated hiPSCs is dependent on not only amounts of undifferentiated hiPSCs but also features of the cell lines used as raw materials, a finding that should be considered from the perspective of quality of hCTPs used.

Keywords: hCTP, hiPSC, tumorigenicity

*¹ Center for Rare Disease Research, National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

*² Center for Regenerative Medicine, National Research Institute for Child Health and Development

*³ Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai University

*⁴ Central Institute for Experimental Animals

Nishimura A^{*1}, Shimauchi T^{*1}, Tanaka T^{*1}, Shimoda K^{*1}, Toyama T^{*1}, Kitajima N^{*1}, Ishikawa T^{*2}, Shindo N^{*2}, Numaga-Tomita T^{*1}, Yasuda S, Sato Y, Kuwahara K^{*3}, Kumagai Y^{*4}, Akaike T^{*5}, Ide T^{*6}, Ojida A^{*2}, Mori Y^{*7}, Nishida M^{*1}: Hypoxic stress-induced interaction of filamin/actin cytoskeleton with Drp1 causes mitochondrial hyperfission-associated myocardial senescence.

Sci. Signal. 2018;11:eaat5158.

Defective mitochondrial dynamics through aberrant interactions between mitochondria and actin cytoskeleton is increasingly recognized as a key determinant of cardiac fragility after myocardial infarction (MI). Dynamin-related protein 1 (Drp1), a mitochondrial

fission-accelerating factor, is activated locally at the fission site through interactions with actin. Here, we report that the actin-binding protein filamin A acted as a guanine nucleotide exchange factor for Drp1 and mediated mitochondrial fission-associated myocardial senescence in mice after MI. In peri-infarct regions characterized by mitochondrial hyperfission and associated with myocardial senescence, filamin A colocalized with Drp1 around mitochondria. Hypoxic stress induced the interaction of filamin A with the GTPase domain of Drp1 and increased Drp1 activity in an actin-binding-dependent manner in rat cardiomyocytes. Expression of the A1545T filamin mutant, which potentiates actin aggregation, promoted mitochondrial hyperfission under normoxia. Furthermore, pharmacological perturbation of the Drp1-filamin A interaction by cilnidipine suppressed mitochondrial hyperfission-associated myocardial senescence and heart failure after MI. Together, these data demonstrate that Drp1 association with filamin and the actin cytoskeleton contributes to cardiac fragility after MI and suggests a potential repurposing of cilnidipine, as well as provides a starting point for innovative Drp1 inhibitor development.

Keywords: Drp1, mitochondrial fission, myocardial infarction

*¹ National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

*³ Shinshu University School of Medicine

*⁴ Faculty of Medicine, University of Tsukuba

*⁵ Tohoku University Graduate School of Medicine

*⁶ Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

*⁷ Graduate School of Engineering, Kyoto University

Ito E*, Miyagawa S*, Takeda M*, Kawamura A*, Harada A*, Iseoka H*, Yajima S*, Sougawa N*, Mochizuki-Oda N*, Yasuda S, Sato Y, Sawa Y*: Tumorigenicity assay essential for facilitating safety studies of hiPSC-derived cardiomyocytes for clinical application.

Sci. Rep. 2019;9:1881.

Transplantation of cardiomyocytes (CMs) derived from human induced pluripotent stem cells (hiPSC-

CMs) is a promising treatment for heart failure, but residual undifferentiated hiPSCs and malignant transformed cells may lead to tumor formation. Here we describe a highly sensitive tumorigenicity assay for the detection of these cells in hiPSC-CMs. The soft agar colony formation assay and cell growth analysis were unable to detect malignantly transformed cells in hiPSC-CMs. There were no karyotypic abnormalities during hiPSCs subculture and differentiation. The hiPSC markers TRA1-60 and LIN28 showed the highest sensitivity for detecting undifferentiated hiPSCs among primary cardiomyocytes. Transplantation of hiPSC-CMs with a LIN28-positive fraction > 0.33% resulted in tumor formation in nude rats, whereas no tumors were formed when the fraction was < 0.1%. These findings suggested that combination of these *in vitro* and *in vivo* tumorigenicity assays can verify the safety of hiPSC-CMs for cell transplantation therapy.

Keywords: cardiomyocytes, hiPSC, tumorigenicity

* Department of Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

Kono K, Sawada R, Kuroda T, Yasuda S, Matsuyama S, Matsuyama A*¹, Mizuguchi H*², Sato Y: Development of selective cytotoxic viral vectors for concentration of undifferentiated cells in cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Sci. Rep.* 2019;9(1):3630.

Cell-processed therapeutic products (CTPs) derived from human pluripotent stem cells (hPSCs) have innovative applications in regenerative medicine. However, undifferentiated hPSCs possess tumorigenic potential; thus, sensitive methods for the detection of residual undifferentiated hPSCs are essential for the clinical use of hPSC-derived CTPs. The detection limit of the methods currently available is 1/10⁵ (0.001%, undifferentiated hPSCs/differentiated cells) or more, which could be insufficient for the detection of residual hPSCs when CTPs contain more than 1 × 10⁵ cells. In this study, we developed a novel approach to overcome this challenge, using adenovirus and adeno-associated virus (AdV and AAV)-based selective cytotoxic vectors. We constructed AdV and AAV vectors that possess a suicide gene, iCaspase 9 (iCasp9), regulated by the CMV promoter, which is dormant in hPSCs, for the selective expression of

iCasp9 in differentiated cells. As expected, AdV/CMV-iCasp9 and AAV/CMV-iCasp9 exhibited cytotoxicity in cardiomyocytes but not in human induced pluripotent stem cells (hiPSCs). The vectors also induced apoptosis in hiPSC-derived cardiomyocytes, and the surviving cells exhibited higher levels of hPSC marker expression. These results indicate that the AdV- and AAV-based cytotoxic vectors concentrate cells expressing the undifferentiated cell markers in hiPSC-derived products and are promising biological tools for verifying the quality of CTPs.

Keywords: viral vectors, hiPSC-derived products, tumorigenicity

^{*1} School of Medicine, Fujita Health University

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

Ohashi F^{*1,2,3,4}, Miyagawa S^{*1}, Yasuda S, Miura T, Kuroda T, Itoh M^{*4}, Kawaji H^{*4,5}, Ito E^{*1}, Yoshida S^{*1}, Saito A^{*1}, Sameshima T^{*3}, Kawai J^{*4}, Sawa YI, Sato Y: CXCL4/PF4 is a predictive biomarker of cardiac differentiation potential of human induced pluripotent stem cells.

Scientific Reports. 2019;9:4638

Selection of human induced pluripotent stem cell (hiPSC) lines with high cardiac differentiation potential is important for regenerative therapy and drug screening. We aimed to identify biomarkers for predicting cardiac differentiation potential of hiPSC lines by comparing the gene expression profiles of six undifferentiated hiPSC lines with different cardiac differentiation capabilities. We used three platforms of gene expression analysis, namely, cap analysis of gene expression (CAGE), mRNA array, and microRNA array to efficiently screen biomarkers related to cardiac differentiation of hiPSCs. Statistical analysis revealed candidate biomarker genes with significant correlation between the gene expression levels in the undifferentiated hiPSCs and their cardiac differentiation potential. Of the candidate genes, PF4 was validated as a biomarker expressed in undifferentiated hiPSCs with high potential for cardiac differentiation in 13 additional hiPSC lines. Our observations suggest that PF4 may be a useful biomarker for selecting hiPSC lines appropriate for the generation of cardiomyocytes. Keywords: hiPSCs, differentiation propensity, CXCL4/

PF4

^{*1} Department of Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

^{*2} Department of Cellular & Gene Therapy Products, Osaka University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

^{*3} Terumo Corporation

^{*4} Preventive Medicine and Diagnosis Innovation Program, RIKEN Center

^{*5} Preventive Medicine and Applied Genomics Unit, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

Yoshida T, Naito Y^{*1}, Sasaki K, Uchida E, Sato Y, Naito M, Kawanishi T, Obika S^{*2}, Inoue T: Estimated number of off-target candidate sites for antisense oligonucleotides in human mRNA sequences.

Genes Cells 2018;23:448-455

Antisense oligonucleotide (ASO) therapeutics are single stranded oligonucleotides which bind to RNA through sequence-specific Watson-Crick base pairings. A unique mechanism of toxicity for ASOs is hybridization-dependent off-target effects that can potentially occur due to the binding of ASOs to complementary regions of unintended RNAs. To reduce the off-target effects of ASOs, it would be useful to know the approximate number of complementary regions of ASOs, or off-target candidate sites of ASOs, of a given oligonucleotide length and complementarity with their target RNAs. However, the theoretical number of complementary regions with mismatches has not been reported to date. In this study, we estimated the general number of complementary regions of ASOs with mismatches in human mRNA sequences by mathematical calculation and *in silico* analysis using several thousand hypothetical ASOs. By comparing the theoretical number of complementary regions estimated by mathematical calculation to the actual number obtained by *in silico* analysis, we found that the number of complementary regions of ASOs could be broadly estimated by the theoretical number calculated mathematically. Our analysis showed that the number of complementary regions increases dramatically as the number of tolerated mismatches increases, highlighting the need for expression analysis of such genes to assess the safety of ASOs

Keywords: antisense oligonucleotides, hybridization,

off-target

*¹ ライフサイエンス統合データベースセンター

*² 大阪大学大学院薬学研究科

Nagasaka M*, Hashimoto R*, Inoue Y*, Ishiuchi K*, Matsuno M*, Itoh Y*, Tokunaga M*, Ohoka N, Morishita D*, Mizukami H*, Makino T*, Hayashi H*: Anti-Tumorigenic Activity of Chrysin from *Oroxylum indicum* via Non-Genotoxic p53 Activation through the ATM-Chk2 Pathway.

Molecules. 2018;23:pii: E1394.

The p53 tumor suppressor plays critical roles in cell cycle regulation and apoptotic cell death in response to various cellular stresses, thereby preventing cancer development. Therefore, the activation of p53 through small molecules is an attractive therapeutic strategy for the treatment of cancers retaining wild-type p53. We used a library of 700 Myanmar wild plant extracts to identify small molecules that induce p53 transcriptional activity. A cell-based screening method with a p53-responsive luciferase-reporter assay system revealed that an ethanol extract of *Oroxylum indicum* bark increased p53 transcriptional activity. Chrysin was isolated and identified as the active ingredient in the *O. indicum* bark extract. A treatment with chrysin increased p53 protein expression and the p53-mediated expression of downstream target genes, and decreased cell viability in MCF7 cells, but not in p53-knockdown MCF7 cells. We also found that chrysin activated the ATM-Chk2 pathway in the absence of DNA damage. Hence, the inactivation of the ATM-Chk2 pathway suppressed p53 activation induced by chrysin. These results suggest the potential of chrysin as an anti-cancer drug through the activation of p53 without DNA damage.

Keywords: ATM, Chk2, p53

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Kumar S*¹, Muthuselvam P*¹, Pugalenthi V*¹, Subramanian N*¹, Ramkumar KM*², Suresh T, Suzuki T, Rajaguru P*¹: Toxicoproteomic analysis of human lung epithelial cells exposed to steel industry ambient particulate matter (PM) reveals possible mechanism of PM related carcinogenesis.

Environ Pollut., 2018: 239, 483-492.

Toxicoproteomic analysis of steel industry ambient particulate matter (PM) that contain high concentrations of PAHs and metals was done by treating human lung cancer cell-line, A549 and the cell lysates were analysed using quantitative label-free nano LC-MS/MS. Enrichment analyses revealed that proteins associated to redox homeostasis, metabolism, and cellular energy generation were inhibited while, proteins related to DNA damage and repair and other stresses were over expressed. Altered activities of several tumor associated proteins were observed. Together it could be inferred that PM exposure induced oxidative stress which could have lead into DNA damage and tumor related changes.

Keywords: toxicoproteomics, oxidative stress, ambient particulate matter

*¹ Anna大学(インド)

*² SRM大学(インド)

Shibata N, Shimokawa K*, Nagai K*, Ohoka N, Hattori T, Miyamoto N*, Ujikawa O*, Sameshima T*, Nara H*, Cho N*, Naito M: Pharmacological difference between degrader and inhibitor against oncogenic BCR-ABL kinase.

Scientific Reports 2018;8,13549.

Chronic myelogenous leukemia (CML) is characterized by the oncogenic fusion protein, BCR-ABL protein kinase, against which clinically useful inhibitors have been developed. An alternative approach to treat CML is to degrade the BCR-ABL protein. Recently, potent degraders against BCR-ABL have been developed by conjugating dasatinib to ligands for E3 ubiquitin ligases. Since the degraders contain the dasatinib moiety, they also inhibit BCR-ABL kinase activity, which complicates our understanding of the impact of BCR-ABL degradation by degraders in CML growth inhibition. To address this issue, we chose DAS-IAP, as a potent BCR-ABL degrader, and developed a structurally related inactive degrader, DAS-meIAP, which inhibits kinase activity but does not degrade the BCR-ABL protein. DAS-IAP showed slightly weaker activity than DAS-meIAP in inhibiting cell growth when CML cells were treated for 48h. However, DAS-IAP showed sustained growth inhibition even when the drug was removed after short-term treatment, whereas CML cell growth rapidly resumed following

removal of DAS-meIAP and dasatinib. Consistently, suppression of BCR-ABL levels and downstream kinase signaling were maintained after DAS-IAP removal, whereas kinase signaling rapidly recovered following removal of DAS-meIAP and dasatinib. These results indicate that BCR-ABL degrader shows more sustained inhibition of CML cell growth than ABL kinase inhibitor.

Keywords: BCR-ABL, dasatinib, ubiquitin-proteasome system

* 武田薬品工業 (株) 化学研究所

Hattori T, Watanabe-Takahashi M*, Nishikawa K*, and Naito M: Acquired Resistance to Shiga Toxin-Induced Apoptosis by Loss of CD77 Expression in Human Myelogenous Leukemia Cell Line, THP-1. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2018;41:1475-1479.

Shiga toxin (Stx) is a main virulence factor of Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC) that causes diarrhea and hemorrhagic colitis and occasionally fatal systemic complications. Stx induces rapid apoptotic cell death in some cells, such as human myelogenous leukemia THP-1 cells expressing CD77, a receptor for Stx internalization, and the induction of apoptotic cell death is thought to be crucial for the fatal systemic complications. Therefore, in order to suppress the fatal toxicity, it is important to understand the mechanism how cells can escape from apoptotic cell death in the presence of Stx. In this study, we isolated resistant clones to Stx-induced apoptosis from highly sensitive THP-1 cells by continuous exposure with lethal dose of Stx. All of the ten resistant clones lost the expression of CD77 as a consequence of the reduction in CD77 synthase mRNA expression. These results suggest that downregulation of CD77 or CD77 synthase expression could be a novel approach to suppress the fatal toxicity of Stx in EHEC infected patient.

Keywords: CD77 synthase, Shiga toxin, Shiga toxin receptor CD77

* 同志社大学生命医科学部

松岡佐保子^{*1}, 水澤左衛子^{*1}, 落合雅樹^{*1}, 草川茂^{*1}, 百瀬暖佳^{*1}, 池辺詠美^{*1}, 宮川恵子^{*2}, 五反田裕子^{*2}, 長谷川隆^{*2}, 富樫謙一^{*3}, 中里見哲也^{*4}, 塚原美由

紀^{*5}, 前田豊^{*6}, 福田修久^{*6}, 古田美玲, 内田恵理子, 川村利江子^{*7}, 岡田義昭^{*7}, 山口照英^{*8}, 浜口功^{*1}: 血液製剤の安全性確保のためのウイルス核酸増幅検査 (NAT) 国内標準品の再評価.

日本輸血細胞治療学会誌, 2018, 64(3):502-509.

厚生労働省の血漿分画製剤の安全性確保対策の小委員会では, 国内で使用されている輸血用血液製剤と血漿分画製剤の原料となる血漿に対するウイルス核酸増幅検査 (NAT) の精度管理等に使用する国内標準品を1999年より作製し, 国立感染症研究所が交付している. HCV, HBV及びHIVの第1次NAT国内標準品は, 当時のWHO国際共同研究に準じエンドポイント法によって国際標準品に対する相対力価が定められた. 2014年にNATガイドラインの改正と輸血用血液スクリーニングへの個別NAT導入に伴うNAT感度の改正が行われ, より厳格な精度管理に合わせ, NAT国内標準品の再評価の必要性が高まった. そこで, NAT国内標準品の力価を多施設共同研究にて再評価した. 最新の高精度のリアルタイムPCR定量法で測定した結果, 第1次HBV-DNA 国内標準品1,060,000 IU/mL, 第1次HIV-RNA国内標準品75,000 IU/mL, 第1次HCV-RNA国内標準品260,000 IU/mLに力価が改正された. 信頼性の高い国際単位に校正された国内標準品を活用することで, NATの精度管理や試験法の改良の進展が期待される.

Keywords: human blood product, NAT, Japanese National Standard

*1 国立感染症研究所

*2 日本赤十字社

*3 ロシユ・ダイアグノスティックス株式会社

*4 アボット ジャパン株式会社

*5 株式会社LSIメディエンス

*6 株式会社ファルコバイオシステムズ

*7 埼玉医科大学病院

*8 金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所

Furihata C, Toyoda T, Ogawa K, Suzuki T: Using RNA-Seq with 11 marker genes to evaluate 1,4-dioxane compared with typical genotoxic and non-genotoxic rat hepatocarcinogens.

Mutat Res., 2018: 834, 51-55.

The present study aimed to evaluate rat genotoxic hepatocarcinogen (GTHCs) and non-genotoxic hepatocarcinogens (NGTHCs) via selected gene expression patterns in the liver, as determined by next generation sequencing-targeted mRNA sequencing (RNA-Seq) and principal component analysis

(PCA). Previously, we selected 11 marker genes to discriminate GTHCs and NGTHCs. In the present study, we quantified changes in the expression of these genes following 1,4-dioxane (DO) treatment, and compared them with treatment with two typical rat GTHCs, N-nitrosodiethylamine (DEN) and 3,3'-dimethylbenzidine·2HCl (DMB), and a typical rat NGTHC, di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). RNA-Seq was conducted on liver samples from groups of five male F344 rats after 4 weeks' feeding of chemicals. Significant changes in gene expression in experimental groups compared with the control group were observed in eight genes (Aen, Bax, Btg2, Ccnf, Ccng1, Cdkn1a, Phlda3 and Plk2). Gene expression profiles of the 11 genes under DO treatment differed significantly from those with DEN and DMB, as well as DEHP. The present results suggest that RNA-Seq and PCA are useful to evaluate rat typical GTHCs and typical NGTHCs. DO was suggested to result in a different intermediate gene expression profile from typical GTHCs and NGTHC.

Keywords: toxicogenomics, 1,4-dioxane, next generation sequencer

Nagasaka M*, Tsuzuki K*, Tokunaga M*, Ohoka N, Inoue Y*, Hayashi H*: Lysine-Specific Demethylase 1 (LSD/KDM1A) Is a Novel Target Gene of c-Myc. *Bio Pharm Bull.* 2019;42:481-8.

Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A) is a histone demethylase and specifically catalyzes the demethylation of mono- and di-methylated histone H3 lysine 4 (H3K4). The LSD1-mediated demethylation of H3K4 promotes the assembly of the c-Myc-induced transcription initiation complex. Although LSD1 and c-Myc are both strongly expressed in human cancers, the mechanisms by which their activities are coordinated remain unclear. We herein demonstrated that LSD1 is a direct target gene of c-Myc. The knockdown of c-Myc decreased the expression of LSD1 in several cancer cell lines. We identified two non-canonical E-boxes in the proximal promoter region of the LSD1 gene. A chromatin immunoprecipitation assay showed that c-Myc bound to these E-boxes in the LSD1 promoter. Importantly, LSD1 mRNA expression correlated with c-Myc expression in human acute myeloid leukemia (AML), glioblastoma, stomach adenocarcinoma, and prostate adenocarcinoma. The

present results suggest that LSD1 is induced by c-Myc and forms a positive feedback mechanism in transcription reactions by c-Myc.

Keywords: The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, c-Myc, lysine-specific demethylase 1

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Furihata C, Suzuki T: Evaluation of 12 mouse marker genes in rat toxicogenomics public data, Open TG-GATES: Discrimination of genotoxic from non-genotoxic hepatocarcinogens.

Mutat Res., 2019: 838, 9-15.

Previously, we proposed 12 marker genes (Aen, Bax, Btg2, Ccnf, Ccng1, Cdkn1a, Gdf15, Lrp1, Mbd1, Phlda3, Plk2 and Tubb4b) to discriminate mouse genotoxic hepatocarcinogens (GTHC) from non-genotoxic hepatocarcinogens (NGTHC). For this paper, we conducted an application study of the 12 mouse marker genes to rat data, Open TG-GATES. We analyzed five typical rat GTHC, and not only seven typical rat NGTHC but also 11 non-genotoxic non-hepatocarcinogens (NGTNHC) from Open TG-GATES. GTHC-specific dose-dependent gene expression changes were observed and significance assessed with the Williams test. Similar significant changes were observed during 3-24h and 4-29 days, assessed with Welch's t-test, except not for NGTHC or NGTNHC. Significant differential changes in gene expression were observed between GTHC and NGTHC in 11 genes (except not Tubb4b) and between GTHC and NGTNHC in all 12 genes at 24h and 10 genes (except Ccnf and Mbd1) at 29 days, per Tukey's test. PCA successfully discriminated GTHC from NGTHC and NGTNHC at 24h and 29 days. The results demonstrate that 12 previously proposed mouse marker genes are useful for discriminating rat GTHC from NGTHC and NGTNHC from Open TG-GATES.

Keywords: toxicogenomics, Open TG-GATES, PCA

Ohoka N, Ujikawa O*, Shimokawa K*, Sameshima T*, Shibata N, Hattori T, Nara H*, Cho N*, Naito M: Different Degradation Mechanisms of Inhibitor of Apoptosis Proteins (IAPs) by the Specific and Nongenetic IAP-Dependent Protein Eraser (SNIPER).

Chem Pharm Bull. 2019;67:203-9.

Targeted protein degradation by small molecules is an emerging modality with significant potential for drug discovery. We previously developed chimeric molecules, termed specific and non-genetic inhibitor of apoptosis protein (IAP)-dependent protein erasers (SNIPERs), which induce the ubiquitylation and proteasomal degradation of target proteins. This degradation is mediated by the IAPs; the target proteins include bromodomain-containing protein 4 (BRD4), an epigenetic regulator protein. The SNIPER that degrades this particular protein, SNIPER(BRD)-1, consists of an IAP antagonist LCL-161 derivative and a bromodomain and extra-terminal (BET) inhibitor, (+)-JQ-1. SNIPER(BRD)-1 also degrades a cellular inhibitor of apoptosis protein 1 (cIAP1) and an X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP), the mechanisms of which are not well understood. Here, we show that the degradation of cIAP1 and XIAP by SNIPER(BRD)-1 is induced via different mechanisms. Using a chemical biology-based approach, we developed two inactive SNIPERs, SNIPER(BRD)-3 and SNIPER(BRD)-4, incapable of degrading BRD4. SNIPER(BRD)-3 contained an N-methylated LCL-161 derivative as the IAP ligand, which prevented it from binding IAPs, and resulted in the abrogated degradation of cIAP1, XIAP, and BRD4. SNIPER(BRD)-4, however, incorporated the enantiomer (-)-JQ-1 which was incapable of binding BRD4; this SNIPER degraded cIAP1 but lost the ability to degrade XIAP and BRD4. Furthermore, a mixture of the ligands, (+)-JQ-1 and LCL-161, induced the degradation of cIAP1, but not XIAP and BRD4. These results indicate that cIAP1 degradation is triggered by the binding of the IAP antagonist module to induce autoubiquitylation of cIAP1, whereas a ternary complex formation is required for the SNIPER-induced degradation of XIAP and BRD4.

Keywords: E3 ligase, chimeric molecule, proteasome

* 武田薬品工業 (株) 化学研究所

Morishita Y, Nomura Y, Fukui C, Fujisawa A^{*1}, Watanabe K^{*2}, Fujimaki H^{*2}, Kumada H^{*3}, Inoue K, Morikawa T, Takahashi M, Kawakami T, Sakoda H, Mukai T^{*4}, Yuba T^{*4}, Inamura K^{*4}, Tanoue A^{*5}, Miyazaki K^{*6}, Chung UI^{*1}, Ogawa K, Yoshida M, Haishima Y: Alternative plasticizer, 4-cyclohexene-

1,2-dicarboxylic acid dinonyl ester, for blood containers with protective effects on red blood cells and improved cold resistance.

J Biomed Mater Res Part B. 2018;106:1052-63.

Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), a typical plasticizer used for polyvinyl chloride (PVC), is eluted from PVC-made blood containers and protects against red blood cell (RBC) hemolysis. However, concerns have arisen regarding the reproductive and developmental risks of DEHP in humans, and the use of alternative plasticizers for medical devices has been recommended worldwide. In this study, we propose that the use of a novel plasticizer, 4-cyclohexene-1,2-dicarboxylic acid dinonyl ester (DL9TH), could help produce more useful and safe blood containers. PVC sheet containing DL9TH and di (2-ethylhexyl) 4-cyclohexene-1,2-dicarboxylate (DOTH) provides comparable or superior protective effects to RBCs relative to PVC sheet containing DEHP or di-isononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH[®], an alternative plasticizer that has been used in PVC sheets for blood containers). The total amount of plasticizer eluted from DOTH/DL9TH-PVC sheets is nearly the same as that eluted from DEHP-PVC sheets. In addition, DOTH/DL9TH-PVC has better cold resistance than DEHP- and DINCH[®]-PVC sheets. In vitro and in vivo tests for biological safety based on International Organization for Standardization guidelines (10993 series) suggest that the DOTH/DL9TH-PVC sheet can be used safely. Subchronic toxicity testing of DL9TH in male rats in accordance with the principles of Organisation for Economic Co-operation and Development Test Guideline 408 showed that DL9TH did not induce adverse effects up to the highest dose level tested (717 mg/kg body weight/day). There were no effects on testicular histopathology and sperm counts, and no indications of endocrine effects: testosterone, thyroid-stimulating hormone, follicle-stimulating hormone, and 17 β -estradiol were unchanged by the treatment, compared with the control group.

Keywords: 4-cyclohexene-1,2-dicarboxylic acid dinonyl ester, alternative plasticizer, blood container

^{*1} The University of Tokyo

^{*2} Public Welfare Institute of Scientific Research Foundation

^{*3} Kanagawa Dental University

*4 Kawasumi Laboratories, Inc.

*5 National Research Institute for Child Health and Development

*6 New Japan Chemical Co., Ltd.

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;50:439-49.

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 18 h (EpiDermTM) and 24 h (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 device, 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

Nomura Y, Toida H, Fukui C, Kai S^{*1}, Nakaoka R, Kato R, Uematsu M, Ono K^{*2}, Kanai A^{*2}, Haishima Y: Evaluation of pigment distribution and depth analysis methods for decorative soft contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2018;44:S105-12.

Objectives: This study evaluates pigment component distribution and depth in decorative soft contact lenses (DSCLs) using a variety of analytical methods.

Methods: We sampled 18 DSCLs using optical microscopy, optical coherence tomography (OCT) analysis, Z-stack analysis, X-ray photoelectron spectroscopy (XPS), scanning electron microscopy/energy-dispersive X-ray spectroscopy (SEM/EDX), and time-of-flight secondary ion mass spectrometry

(TOF-SIMS) to evaluate the distribution and depth of pigment components.

Results: Pigment distribution in DSCLs was easily observed with optical methods including Z-stack analysis. XPS, SEM/EDX, and TOF-SIMS were used to evaluate the level of pigment exposure on the lens surface and the results showed significant differences between the methods. Pigment components were detected in 16 samples by SEM/EDX, but not by XPS. Pigment components were only detected in 8 samples using TOF-SIMS.

Conclusions: It may be necessary to show that a nanometer-thick monomolecular film does not exist on the surface of DSCLs, to demonstrate the exposure of a pigment particle. Taking into account the principle behind each of the measurement methods and the resolution and sensitivity of each of the analytical methods compared, TOF-SIMS may be the most appropriate method to accurately judge pigment exposure on DSCLs. The Z-stack method may be useful for estimating the depth of pigment components in DSCLs.

Keywords: decorative soft contact lens, pigment component, monomolecular film

*¹ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*² Juntendo University School of Medicine

Nomura Y, Lee M^{*1}, Fukui C, Watanabe K^{*2}, Olsen D^{*1}, Turley A^{*1}, Morishita Y, Kawakami T, Yuba T^{*3}, Fujimaki H^{*2}, Inoue K, Yoshida M, Ogawa K, Haishima Y: Proof of concept testing of a positive reference material for in vivo and in vitro skin irritation testing. *J Biomed Mater Res Part B*. 2018;106:2807-14.

In vivo and in vitro irritation testing is important for evaluating the biological safety of medical devices. Here, the performance of positive reference materials for skin irritation testing was evaluated. Four reference standards, referred to as Y-series materials, were analyzed: a polyvinyl chloride (PVC) sheet spiked with 0 (Y-1), 1.0 (Y-2), 1.5 (Y-3), or 10 (Y-4) parts of Genapol X-080 per 100 parts of PVC by weight. Y-1, Y-2, and Y-3 did not induce skin irritation responses in an in vitro reconstructed human epidermis (RhE) tissue model, as measured by tissue viability or interleukin-1 α release, or in an in vivo intracutaneous response test using rabbits. In contrast, Y-4 extracts

prepared with saline or sesame oil at 37°C and 50°C clearly elicited positive irritation responses, including reduced viability (< 50%) and significantly higher interleukin-1 α release compared with the solvent alone group, in the RhE tissue model and an intracutaneous response test, where substantial necrosis was observed by histopathology. The positive skin irritation responses induced in vitro under various extraction conditions, as well as those elicited in vivo, indicate that Y-4 is an effective extractable positive control material for in vivo and in vitro skin irritation tests of medical devices.

Keywords: irritation test, positive control, biological safety evaluation

*¹ Nelson Laboratories, Inc.

*² Public Welfare Institute of Scientific Research Foundation

*³ Kawasumi Laboratories, Inc.

Miyajima A, Kuroda Y, Sakemi-Hoshikawa K, Usami M, Mitsunaga K^{*1}, Irie T, Y Ohno Y^{*2}, Sunouchi M: In vitro metabolism of 4-methyl- and 5-methyl-2-mercaptobenzimidazole, thyrotoxic and hepatotoxic rubber antioxidants, in rat liver microsomes. *Fundam. Toxicol. Sci*. 2018;5:113-6.

The metabolism of 4-methyl-2-mercaptobenzimidazole (4-MeMBI), 5-methyl-2-mercaptobenzimidazole (5-MeMBI), and 2-mercaptobenzimidazole (MBI) was examined in vitro in rat liver microsomes. The test chemicals were incubated in the presence of liver microsomes from male Sprague-Dawley rats and their metabolism was analyzed by HPLC. The increase in metabolism was dependent on the incubation duration and was similar among the test chemicals. SKF-525A, a non-selective inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes, decreased the metabolism rate of all the test chemicals, which indicated the involvement of liver microsomal CYP enzymes. When liver microsomes from rats treated with CYP-inducers (β -naphthoflavone, phenobarbital, and isoniazid) were used, 4-MeMBI resulted in a greater decrease than 5-MeMBI, particularly in the phenobarbital-treated group. These results, together with the reported inducibility of the drug-metabolizing activity of the test chemicals, partly explained the counteraction of the toxic effects of 4-MeMBI and 5-MeMBI in the in vivo study.

Keywords: methyl-2-mercaptobenzimidazole, *in vitro* metabolism, cytochrome P450

*¹ School of Pharmaceutical Sciences, Toho University

*² Kihara Memorial Yokohama Foundation for the Advancement of Life Sciences

追田秀行, 岡本吉弘, 菅野伸彦*: 抜去された親水性表面処理ライナーの表面解析.

臨床バイオメカニクス 2018;39:49-53.

摺動面に親水性表面処理を施した人工股関節ライナーは, *in vitro* 摩耗試験や, 5年の臨床成績で, 極めて良好な耐摩耗性が報告されている. しかし, 数年以内の表面処理層の消失を示唆する臨床報告も少数ながら存在する. 従って, 抜去インプラント解析による *in vivo* での処理層の耐久性評価と摩耗特性への影響を調査する必要があるが, その方法は十分に確立されていない.

本研究では, 抜去されたライナー 1 例を対象に, 表面観察, 表面元素分析, 接触角測定, 表面粗さ測定, フーリエ変換赤外分光分析を行い, 表面処理層の残存状態と摩耗量について分析すると共に, その評価法の有用性について検討した.

その結果, いずれの測定法でも, 親水性表面処理層の非荷重部での残存と荷重部での消失が示唆され, 処理層の残存状態の評価に有用であることが示された. また, 表面粗さ測定では, 残存する機械加工痕の山高さから摩耗量の推定が可能と考えられた.

Keywords: total hip replacement, contact angle, surface roughness, element analysis, wear

* Osaka University, Graduate School of Medicine

Sakoda H, Osaka Y*, Uetsuki K*, Okamoto Y, Haishima Y: Evaluating the durability of UHMWPE biomaterials used for articulating surfaces of joint arthroplasty using delamination tests.

J Biomed Mater Res Part B. 2019;107:65-72.

Ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) is the most popular material used for the articulating surface of joint replacements. Delamination is a common fatigue-related failure mode in UHMWPE components; however, the relationship between delamination resistance and fatigue crack growth has not been reported. Here, the delamination resistance of contemporary UHMWPE materials, including highly cross-linked UHMWPE (HXLPE), vitamin E blended UHMWPE (VEPE), and vitamin E blended HXLPE

(VEXLPE), was measured to verify a previously proposed accelerated test method using a U-shaped sliding motion; the results were compared with those of fatigue crack growth tests. The oxidative stability of each material was estimated using Fourier transform infrared analysis. UHMWPE sterilized by gamma irradiation in an inert atmosphere and annealed HXLPE had lower delamination resistance than virgin UHMWPE after artificial aging. This was consistent with previous findings from retrieval studies, and *in vitro* knee simulator and ball-on-flat unidirectional reciprocation wear studies. In contrast, remelted HXLPE, VEPE, and VEXLPE showed excellent delamination resistance after artificial aging. The results of the delamination tests were not consistent with those of fatigue crack growth tests, indicating the complex delamination mechanism and importance of evaluating these factors separately.

Keywords: delamination, fatigue property, ball-on-flat wear test

* Teijin Nakashima Medical Co., Ltd.

Kawakami T, Isama K*, Ikarashi Y: Determination of benzotriazole UV absorbers in textile products made of polyurethane fibers by high-performance liquid chromatography with a photo diode array detector

J Liq Chromatogr Relat Technol, 2018;41:831-8.

In this study, we aimed to develop a simple method for the simultaneous analysis of seven benzotriazole (BZT) UV absorbers that are commonly used in urethane fiber products. Acetone/chloroform shaking extraction, tetrahydrofuran dissolution, and acetone/hexane soaking extraction methods were examined, and acetone/hexane soaking extraction was used for analysis because its operation was simply and the low-toxicity and small consumption volume of extraction solvents. All the BZT UV absorbers investigated in this study were subjected to qualitative/quantitative analysis by high-performance liquid-chromatography with a photodiode array detector. To avoid interference by co-elution substances, a wavelength of 340 nm was used for quantification. Good linearity of standard curve of every chemical was observed in the concentration range of 0.02–10 µg/mL. Sufficient reproducibility was achieved because their recoveries and its variance of

coefficients were good values. Furthermore, limits of detection and limits of quantification obtained from recovery tests were 0.095 to 0.56 $\mu\text{g/g}$ and 0.29 to 1.7 $\mu\text{g/g}$, respectively. Among the 39 polyurethane textile products analyzed, only 2-(2'-hydroxy-5'-methylphenyl)benzotriazole (UV-P), 2-(2'-hydroxy-3'-tert-butyl-5'-methylphenyl)-5-chlorobenzotriazole (UV-326), and 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-*a*-cumylphenyl)-2H-benzotriazole (UV-234) were detected in 2 samples (1.2 to 1.7 $\mu\text{g/g}$), 8 samples (0.62 to 384 $\mu\text{g/g}$), and 16 samples (trace amounts to 935 $\mu\text{g/g}$), respectively.

Keywords: high-performance liquid-chromatograph photodiode array detector, polyurethane fiber, benzotriazole UV absorber

* Faculty of Pharmaceutical sciences, Teikyo Heisei University

田原麻衣子, 杉本直樹, 香川 (田中) 聡子^{*1}, 酒井信夫, 五十嵐良明, 神野透人^{*2}: ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドの定量分析におけるqNMRを用いたトレーサビリティの確保.

YAKUGAKU ZASSHI 2018;138:551-7.

Currently, indoor air quality guidelines for formaldehyde and acetaldehyde are set by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Aldehydes are widely used in adhesives and preservatives, and exposure to these compounds via indoor air is a matter of concern. Considering that contact with indoor air is part of daily life, evaluation of indoor air quality is extremely important. 2,4-Dinitrophenylhydrazine (DNPH) derivatization is widely used for quantitative analysis of aldehydes. A certified reference material with traceability to the International System of Units (SI) is required for this method. However, currently, there are no certified reference materials available for aldehyde-DNPH derivatives, which means that the quantified values obtained by this method are not sufficiently reliable. In this study, we determined the actual content and purity of commercially available aldehyde-DNPH derivatives using ¹H-quantitative NMR (qNMR), which can be measured with SI-traceability. Although the commercial DNPH derivatives of formaldehyde and acetaldehyde were low concentration solutions, we were able to determine their purities using ¹H-qNMR. Furthermore, we were able to separate and quantify the acetaldehyde isomers

generated by the derivatization reaction. In conclusion, it is possible to obtain highly accurate results using ¹H-qNMR with commercially available reagents that are not certified metrologically.

Keywords: aldehyde, quantitative NMR, International System of Units traceability

^{*1} Yokohama University of Pharmacy

^{*2} Meijo University

Fujita M^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Watanabe S^{*2}, Sugawara T^{*2}, Wakabayashi K^{*3}, Tahara Yu^{*3}, Horie N^{*4}, Fujimoto K^{*4}, Kusakari K^{*5}, Kurokawa Y^{*5}, Kawakami T, Kojima K^{*6}, Kojima H, Ono A^{*7}, Katsuoka Y^{*1}, Tanabe H^{*1}, Yokoyama H^{*1}, Kasahara T^{*1}: Cause of and countermeasures for oxidation of the cysteine-derived reagent used in the amino acid derivative reactivity assay

J Appl Toxicol, 2019;39:191-208.

The amino acid derivative reactivity assay (ADRA) is an in chemico alternative to animal testing for skin sensitization that solves certain problems found in the use of the direct peptide reactivity assay (DPRA). During a recent validation study conducted at multiple laboratories as part of the process to include ADRA in an existing OECD test guideline, one of the nucleophilic reagents used in ADRA —*N*-(2-(1-naphthyl)acetyl)-L-cysteine (NAC)— was found to be susceptible to oxidation in much the same manner that the cysteine peptide used in DPRA was. Owing to this, we undertook a study to clarify the cause of the promotion of NAC oxidation. In general, cysteine and other chemicals that have thiol groups are known to oxidize in the presence of even minute quantities of metal ions. When metal ions were added to the ADRA reaction solution, Cu²⁺ promoted NAC oxidation significantly. When 0.25 μM of EDTA was added in the presence of Cu²⁺, NAC oxidation was suppressed. Based on this, we predicted that the addition of EDTA to the NAC stock solution would suppress NAC oxidation. Next, we tested 82 chemicals used in developing ADRA to determine whether EDTA affects ADRA's ability to predict sensitization. The results showed that the addition of EDTA has virtually no effect on the reactivity of NAC with a test chemical, yielding an accuracy of 87% for predictions of skin sensitization, which was roughly the same as ADRA.

Keywords: ADRA (amino acid derivative reactivity assay), in chemico alternative to animal testing, skin sensitization

*¹ Fujifilm Corporation

*² Lion Corporation

*³ Mitsui Chemicals, Inc.

*⁴ Sumitomo Chemical Co., Ltd.

*⁵ Nissan Chemical Corporation

*⁶ Food and Drug Safety Center, Hatano Research Institute

*⁷ Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

小林憲弘, 土屋裕子, 堀池秀樹*, 増田潤一*, 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141農薬の一斉分析法の開発.

水環境学会誌 2019;42:13-25.

水道水中の農薬は, 検査対象項目数が多く検査方法が多岐にわたっており, 検査の労力が非常に大きいことから, 水道水をLC/MS/MSに直接注入して一斉分析する方法を検討し, 141農薬の一斉分析条件を確立できた. さらに, 一斉分析条件が確立できた農薬について水道水への添加回収試験を行い, その分析精度について評価を行った. その結果, アスコルビン酸ナトリウムおよびチオ硫酸ナトリウムのどちらの脱塩素処理剤を用いて残留塩素を除去した場合も, 目標値の1/100の添加濃度において126農薬が定量可能であり, そのうち120農薬について良好な検査精度が得られたことから, 本分析法はこれらの農薬の水道水質検査に適用可能と考えられる. ただし, 一部の農薬については, 添加した脱塩素処理剤により試験結果に違いが見られたため, 残留塩素を除去して検査する場合には, 検査対象農薬によって脱塩素処理剤を適切に選択する必要がある.

Keywords: agricultural chemical, drinking water, LC/MS/MS

* 株式会社島津製作所

久保田晶子*, 岡部亮*, 柿本洋一郎*, 根本了, 青柳光敏*: LC-MS/MSを用いた畜産物中のヘキサジノンおよび主要代謝物の分析法.

食品衛生学雑誌 2018;59(4):167-173

A method for the determination of hexazinone and three metabolites (hexazinone metabolite B, hexazinone metabolite C, hexazinone metabolite F) in livestock products by LC-MS/MS was developed. Hexazinone

and the three metabolites were extracted from a sample with acetonitrile in the presence of *n*-hexane, and lipid was removed by acetonitrile/*n*-hexane partition. The acetonitrile extract was cleaned up using a SAX/PSA cartridge column. Average recoveries ($n = 5$) of hexazinone and the three metabolites from cattle meat, fat, liver and milk spiked at the maximum residue limits (MRLs) or at 0.0025 mg/kg ranged from 85.6 to 96.0 %, and the relative standard deviations ranged from 0.8 to 4.9% .

Keywords : hexazinone, livestock, LC-MS/MS

* 北海道立衛生研究所

Saito-Shida S, Shiono K, Narushima J, Nemoto S, Akiyama H: Determination of total florfenicol residues as florfenicol amine in bovine tissues and eel by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using external calibration.

J Chromatogr B. 2019;1109:37-44

A reliable liquid chromatography-tandem mass spectrometry method was developed to determine total florfenicol residues in bovine tissues and eel. Florfenicol and its metabolites (florfenicol amine, monochloroflorfenicol, florfenicol oxamic acid, and florfenicol alcohol) were analyzed as the marker residue, florfenicol amine, as defined by several regulatory agencies. After hydrolysis with hydrochloric acid, samples were defatted and subjected to solid-supported liquid extraction and Oasis MCX-cartridge cleanup before analysis. The method was validated for florfenicol and its metabolites at two levels in eel and bovine muscle, fat, and liver. Excellent recoveries were obtained (93-104%), with relative standard deviations of <6% for all compounds. Negligible matrix effects and minimal analyte loss during sample preparation enabled accurate quantification by external calibration using solvent standards. No interfering peaks were observed around the retention time of florfenicol amine, indicating the high selectivity of the method. Retention times in the spiked samples corresponding to that of the calibration standard in solvent did not exceed ± 0.1 min. Ion ratios from the spiked sample were within $\pm 10\%$ (relative) of the calibration standards. Calibration curves were linear in the range of 0.5 to 100 ng/mL, with coefficients of determination higher than 0.998. The limits of quantification and limits of

detection of the proposed method were estimated to be 0.01 mg/kg and 0.0005 mg/kg, respectively, in all food samples. Thus, the developed method is considered reliable and suitable for regulatory use.

Keywords : florfenicol, florfenicol amine, LC-MS/MS

Saito-Shida S, Kashiwabara N, Nemoto S, Akiyama H: Determination of the total tulathromycin residues in bovine muscle, fat, and liver by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

J Chromatogr B. 2019;1110-1111:51-58

A reliable and accurate liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)-based method was developed to quantify total tulathromycin residues in bovine tissues. Specifically, the above method relied on the quantification of CP-60,300, a marker produced by tulathromycin hydrolysis, for which maximum residue limits (MRLs) were established by the European Union and several other countries. Sample preparation and LC-MS/MS conditions were thoroughly optimized to allow for accurate quantification. The optimized procedure involved sample homogenization with 2 mol/L hydrochloric acid and ethyl acetate, heating of the resulting aqueous layer to convert tulathromycin and its metabolites into the marker residue, cleanup by a polymer-based cation-exchange cartridge, and subsequent analysis by LC-MS/MS. The developed method was validated for tulathromycin A and the marker residue in bovine muscle, fat, and liver at two levels, namely at the MRL set in Japan and at 0.01 mg/kg. Excellent analytical performance was observed, with the average recoveries of tulathromycin A and the marker residue ranging from 98 to 107%, and relative standard deviations ranging from 1 to 3%. Matrix effects were negligible, and analyte loss during sample preparation was minimal for all matrices tested, which allowed for accurate determination by external standard calibration using a solvent standard. No interfering peaks were observed close to the retention time of the marker residue for all matrices, which was indicative of high specificity. Overall, the developed method was proven suitable for regulatory purpose analysis of total tulathromycin residues.

Keywords : tulathromycin, LC-MS/MS, bovine tissue

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.

Food Addit. Contam. Part A. 2018;35:2366-2374

We have developed a simple and sensitive LC-MS/MS analytical method for the determination of residual flutolanil and its principal metabolites, including α , α , α -trifluoro-3'-hydroxy-*o*-toluanilide (M-4) and its conjugates, in livestock and seafood products. Both flutolanil and its metabolites contain the 2-(trifluoromethyl)benzoic acid (2-TFMBA) moiety. In this method, flutolanil and its metabolites are converted to 2-TFMBA by hydrolysis. The method involves direct hydrolysis with sodium hydroxide at 200°C, acidification, partitioning into a mixture of ethyl acetate-*n*-hexane (1:9, v/v), clean-up using a strong anion exchange cartridge (InertSep SAX), and then quantification using LC-MS/MS. The optimal conditions for the complete hydrolysis of flutolanil to 2-TFMBA are an incubation time of 6 h and a temperature of 200°C. The developed method was evaluated using seven types of food: bovine samples of muscle, fat, liver and milk, as well as egg, eel, and freshwater clam. Samples were spiked both at 0.01 mg/kg and at the Japanese maximum residue limit (MRL) established for each food type. The validation results show excellent recoveries (88-107%) and precision (< 10%) for flutolanil and M-4. The limit of quantification (S/N \geq 10) of the developed method is 0.01 mg/kg. The developed method is applicable to the definition of residual flutolanil for animal-based food commodities and MRLs established by the Codex Alimentarius, and will be useful for the regulatory monitoring of residual flutolanil and its metabolites in food products.

Keywords : flutolanil, metabolites, LC-MS/MS

Kikuchi H, Sakai T, Okura T, Nemoto S, Akiyama H: Total determination of triclabendazole and its metabolites in bovine tissues using liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

J. Chromatogr B. 2019;1109:54-59

A reliable LC-MS/MS analytical method for the determination of residual triclabendazole and its principal metabolites (triclabendazole sulfoxide, triclabendazole sulfone and keto-triclabendazole) in bovine tissues was developed, in which triclabendazole and its metabolites are oxidized to keto-triclabendazole

as a marker residue. The method involves sample digestion with hot sodium hydroxide, thus releasing the bound residues of various triclabendazole metabolites in bovine tissues. The target compounds are extracted from the digest mixture with ethyl acetate, defatted by liquid-liquid partitioning using *n*-hexane and acetonitrile, then oxidized with hydrogen peroxide in a mixture of ethanol and acetic acid. The reaction mixture is cleaned up using a strong cation exchange cartridge (Oasis MCX) and the analytes are quantified using LC-MS/MS. The optimal conditions for the complete oxidation of triclabendazole and its metabolites to keto-triclabendazole are an incubation time of 16 h and a temperature of 90°C. The developed method was evaluated using three bovine samples: muscle, fat, and liver. Samples were spiked with triclabendazole and its principal metabolites at 0.01 mg/kg and at the Japanese Maximum Residue Limits (MRLs) established for each sample. The validation results show excellent recoveries (81-102%) and precision (<10%) for all target compounds. The limit of quantification (S/N ≥ 10) of the developed method is 0.01 mg/kg. These results suggest the developed method is applicable to quantifying residual triclabendazole in bovine tissues in compliance with the MRLs established by the Codex Alimentarius and EU and Japanese regulations, and thus the proposed method will be a useful tool for the regulatory monitoring of residual triclabendazole and its metabolites.

Keywords : triclabendazole, metabolites, LC-MS/MS

Tsutsumi T, Matsuda R, Yanagi T, Iizuka S, Isagawa S, Takatsuki S, Watanabe T, Teshima R, Akiyama H: Dietary intake of dioxins in Japan in 2016 with time trends since 1998.

Food Addit. Contam. Part A 2018;35:1553-1564

Total diet samples collected from seven regions throughout Japan in 2016 were analysed for polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls (DL-PCBs), known collectively as dioxins. This led to estimates of the latest dietary intake of these contaminants for the general Japanese population (≥ 1 year old). The average daily intake of dioxins for a person weighing 50 kg, calculated at non-detected congener concentrations assumed to be equal to zero, was estimated to be 0.54 pg TEQ (toxic equivalents) kg⁻¹ body weight

(bw) day⁻¹. This value was well below the tolerable daily intake of 4 pg TEQ kg⁻¹ bw day⁻¹ for dioxins in Japan. The average intake was highest from fish and shellfish, followed by meat and eggs. The TEQ contribution of the fish and shellfish group to the total dietary TEQs was significant (89%). The DL-PCBs accounted for about 67% of the dioxin intake. The latest dioxin intake level was compared with previous estimates from total diet study results obtained annually since 1998 to determine the time trends in the dietary intake of dioxins in Japan. Overall, the average dioxin intake appeared to be decreasing gradually during the period of study. The previous average intakes of dioxins ranged from 0.58 to 1.9 pg TEQ kg⁻¹ bw day⁻¹. The latest average intake was the lowest since 1998 and was about one-third of the average intake in 1998. This decreasing trend in the dietary intake of dioxins was mainly influenced by the decreased dioxin intakes from two food groups, fish and shellfish, and meat and eggs.

Keywords : dioxin, total diet study, dietary intake

今村正隆, 鍋師裕美, 堤智昭, 植草義徳, 松田りえ子, 前田朋美, 曾我慶介, 手島玲子, 蜂須賀暁子, 穂山浩: 市場流通食品中の放射性セシウム調査 (2014-2016年度).

食品衛生学雑誌 2018;59(5):239-247

2011年3月の東京電力福島第一原子力発電所事故により, 放射性物質による食品汚染が発生した。地方自治体による出荷前放射性物質検査の有効性を検証するため, 放射性セシウムが検出される蓋然性が高い食品・地域を重点的調査対象とした買い上げ調査を行った。2014年度は1,516試料, 2015年度は900試料, 2016年度は654試料を調査した結果, 一般食品における放射性セシウムの基準値を超過した試料数は2014年度では9試料 (0.6%), 2015年度は12試料 (1.3%), 2016年度は10試料 (1.5%)であった。放射性セシウムが検出される蓋然性が高い食品・地域を重点的に選択したが, 基準値超過率は1%程度であったことから, 各地方自治体における出荷前の検査体制は適切に整備され, かつ有効に機能していることが確認された。原木栽培や天然のきのこ, 天然の山菜, 野生獣肉などは放射性セシウム濃度が高い試料が存在したことから, 継続的な監視が必要であると考えられた。

Keywords : 放射性セシウム, スクリーニング法, 流通食品

Kataoka, Y, Watanabe, T, Hayashi, K, Akiyama, H:

Surveillance of Cadmium Concentration in Chocolate and Cocoa Powder Products Distributed in Japan.

J. Food Hyg. Soc. Japan 2018;59:269-274.

Chocolate and cocoa are manufactured from cacao beans produced by the cacao tree (*Theobroma cacao*). These products may contain cadmium (Cd), which originates from contaminated soil. Here, we surveyed the Cd concentrations in dark chocolate, milk chocolate, white chocolate and cocoa powder products purchased at retail stores in Japan, using inductively coupled plasma mass spectrometry. The Cd concentrations in these chocolate and cocoa powder products ranged from 0.00021 to 2.3 mg/kg and from 0.015 to 1.8 mg/kg, respectively. A weak positive correlation was found between the Cd concentration and the content of cocoa solids stated on the product labels. A comparison between these results and the maximum levels (MLs) set by the European Union revealed that the Cd concentrations in chocolate and cocoa powder products on the Japanese market exceeded the MLs for eight of the 180 chocolate products and 26 of the 140 cocoa powder products.

Keywords : cadmium, chocolate, surveillance

Osumi M^{*1}, Yamaguchi M^{*1}, Sugimoto N^{*1}, Suzukawa M^{*2}, Arai H^{*1}, Akiyama H^{*3}, Nagase H^{*1}, Ohta K^{*1,2}: Allergy to carminic acid: *in vitro* evidence of involvement of protein-binding hapten.

Asia Pac Allergy. 2019;9:e2

We previously described a rare case of anaphylaxis presumably induced by carminic acid in cochineal dye used as a food additive. In this study, highly pure carminic acid was added to an albumin-containing buffer at various concentrations, followed by serial dilution. Varying the mixing ratio of carminic acid and albumin affected the extent of histamine release from passively sensitized basophils. Similar basophil histamine release occurred with carminic acid-globulin solutions. These results provide experimental evidence indicating that basophil activation is dependent on hapten (carminic acid) and carrier (protein) interaction.

Keywords : Anaphylaxis, Basophils, Cochineal dye

Takeo N^{*1}, Nakamura M^{*2}, Nakayama S^{*3}, Okamoto O^{*4}, Sugimoto N, Sugiura S^{*5}, Sato N^{*2}, Harada S^{*7}, Yamaguchi M^{*7}, Mitsui N^{*8}, Kubota Y^{*9}, Suzuki K^{*10}, Terada M^{*11}, Nagai A^{*12}, Sowa-Osako J^{*13}, Hatano Y^{*1}, Akiyama H, Yagami A^{*10}, Fujiwara S^{*1}, Matsunaga K^{*2}: Cochineal dye-induced immediate allergy: Review of Japanese cases and proposed new diagnostic chart.

Allergol Int. 2018;67:496-505

BACKGROUND: Cochineal dye is used worldwide as a red coloring in foods, drinks, cosmetics, quasi-drugs, and drugs. The main component of the red color is carminic acid (CA). Carmine is an aluminum- or calcium-chelated product of CA. CA and carmine usually contain contaminating proteins, including a 38-kDa protein thought to be the primary allergen. Severe allergic reactions manifest as anaphylaxis. The aim of this study was to review all Japanese reported cases and propose useful diagnostic chart. METHODS: All reported Japanese cases of cochineal dye-induced immediate allergy were reviewed, and newly registered cases were examined by skin prick test (SPT) with cochineal extract (CE) and measurement of CE and carmine-specific serum IgE test. Two-dimensional (2D) western blotting using patient serum was conducted to identify the antigen. RESULTS: Twenty-two Japanese cases have been reported. SPT and the level of specific IgE test indicated that six cases should be newly registered as cochineal dye allergy. All cases were adult females, and all cases except three involved anaphylaxis; 13 cases involved past history of local symptoms associated with cosmetics use. Japanese strawberry juice and fish-meat sausage, and European processed foods (especially macarons made in France) and drinks were recent major sources of allergen. 2D western blotting showed that patient IgE reacted to the 38-kDa protein and other proteins. Serum from healthy controls also weakly reacted with these proteins. CONCLUSIONS: SPT with CE and determination of the level of CE and carmine-specific IgE test are useful methods for the diagnosis of cochineal dye allergy.

Keywords: Carminic acid, Cochineal dye, Immediate allergy

^{*1} Teikyo University School of Medicine

^{*2} National Hospital Organization Tokyo National Hospital

^{*1} Faculty of Medicine, Oita University

^{*2} Department of Integrative Medical Science for

Allergic Disease, Fujita Health University School of Medicine

- *³ Clinical Diagnostic Division, Thermo Fisher Diagnostics
- *⁴ Department of Dermatology, Almeida Memorial Hospital
- *⁵ Clinical Pharmacy, Doshisha Women's College of Liberal Arts
- *⁶ Dermatology, Harada Skin Clinic
- *⁷ Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine
- *⁸ Clinic of Pediatrics, Mitsui Hospital
- *⁹ Dermatology, Fukuoka Sanno Hospita
- *¹⁰ Department of Allergology, Fujita Health University School of Medicine
- *¹¹ Division of Rheumatology, Department of Allergology, Itami City Hospital
- *¹² Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine
- *¹³ Department of Dermatology, Osaka City University Graduate School of Medicine

松原優里^{*1}, 阿江竜介^{*1}, 大矢幸弘^{*2}, 穂山浩, 今井孝成^{*3}, 松本健治^{*2}, 福家辰樹^{*2}, 青山泰子^{*1}, 牧野伸子^{*1}, 中村好一^{*1}, 斎藤博久^{*2}: 日本における食物アレルギー患者数の推計: 疫学調査の現状と課題 *アレルギー*, 2018;67:767-773.

背景・目的: アレルゲンを含む食物の食品表示は重要だが, 現状では明確な表示基準はない. これらの制定に, 内閣府は食物アレルギー患者の「重症度と有病率」が重要としている. 本研究では, 本邦の食物アレルギー患者の頻度分布(有病率)を明らかにし, 新たな調査方法を検討する. 方法: 政府統計等利用可能な資料を用いて, 食物アレルギー患者数を推計する. 結果: 乳幼児期では, 「自己申告」で約80万人「医師の診断」で約30万~50万人, 学齢期では, 「自己申告」で約60万人, 「医師の診断」で約35万人と推計された. 成人では, 消費者庁が即時型症状の受診者数を調査しているが, 対象が限定されており, 患者数の推計は困難であった. 結語: 乳幼児はエコチル調査に症状や診断の有無・血液検査を追加することで, 年次変化を把握でき, 学齢期では文部科学省の調査が有効である. 成人期では大規模調査は少なく, 国民健康・栄養調査や国民生活基礎調査などに付随した調査が有効である. 一方で個々の情報源の抱える問題点も明らかにした.

Keywords: epidemiology, food allergy, prevalence

*¹ 自治医科大学

*² 国立成育医療研究センター

*³ 昭和大学医学部

Nishizaki Y, Sato-Masumoto N, Yokota A^{*1}, Mikawa T^{*1}, Nakashima K^{*1}, Yamazaki T^{*2}, Kuroe M^{*2}, Numata M^{*2}, Ihara T^{*2}, Ito Y^{*3}, Sugimoto N, Sato K: HPLC/PDA determination of carminic acid and 4-aminocarminic acid using relative molar sensitivities with respect to caffeine.

Food Addit. Contam. Part A 2018;35:838-847.

To accurately determine carminic acid (CA) and its derivative 4-aminocarminic acid (4-ACA), a novel, high-performance liquid chromatography with photodiode array detector (HPLC/PDA) method using relative molar sensitivity (RMS) was developed. The method requires no analytical standards of CA and 4-ACA; instead it uses the RMS values with respect to caffeine (CAF), which is used as an internal standard. An off-line combination of ¹H-quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H-qNMR) and HPLC/PDA was able to precisely determine the RMSs of CA^{274nm}/CAF^{274nm} and 4-ACA^{274nm}/CAF^{274nm}. To confirm the performance of the HPLC/PDA method using RMSs, the CA and 4-ACA contents in test samples were tested using four different HPLC-PDA instruments and one HPLC-UV. The relative standard deviations of the results obtained from five chromatographs and two columns were less than 2.7% for CA^{274nm}/CAF^{274nm} and 1.1% for 4-ACA^{274nm}/CAF^{274nm}. The ¹H-qNMR method was directly employed to analyse the CA and 4-ACA contents in test samples. The differences between the quantitative values obtained from both methods were less than 5% for CA and 3% for 4-ACA. These results demonstrate that the HPLC/PDA method using RMSs to CAF is a simple and reliable quantification method that does not require CA and 4-ACA certified reference materials.

Keywords: relative molar sensitivity, cochineal extract, carminic acid

*¹ San-Ei Gen F.F.I., Inc.

*² National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

*³ Kyoritsu Women's University

Nishizaki Y, Masumoto N, Nakajima K, Ishizuki K, Yamazaki T*, Kuroe M*, Numata M*, Ihara T*, Tada A, Sugimoto N, Sato K: Relative molar sensitivities of carnosol and carnosic acid with respect to diphenylamine allow accurate quantification of antioxidants in rosemary extract.

Food Addit. Contam. Part A 2019;36:203–211.

We have been developing a high-performance liquid chromatography/photodiode array (HPLC/PDA) employing relative molar sensitivities (RMSs) and adopted it to the accurate quantification of carnosol (CL) and carnosic acid (CA) which are the antioxidants in rosemary extract. The method requires no references of CL or CA and instead uses RMSs with respect to diphenylamine (DPA) whose certified reference material is available from a reagent manufacturer. The molar and response ratios of the analytes to the reference in an artificial mixture of them were determined using ^1H -quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H -qNMR) and HPLC/PDA at a wavelength of 284 nm under isocratic condition, respectively, and then RMSs were calculated to be 0.111 for CL/DPA and 0.0809 for CA/DPA as averaged values in three HPLC-PDA instruments. The RMS values varied by up to 1.1% as relative standard deviation. To evaluate the performance of HPLC/PDA with the RMSs, the CL and CA contents in rosemary extracts were determined using DPA as a reference. The CL and CA contents were compared with those determined using calibration curves of CL and CA obtained by HPLC measurement of standard solutions prepared from their reagents whose absolute purities were determined using ^1H -qNMR. The differences between the two methods for CL and CA were $\leq 3\%$ as relative error. This chromatographic method with RMSs allows a simple and reliable quantification when reference of the analyte is unavailable.

Keywords: relative molar sensitivity, rosemary extract, antioxidant

Rosemary extract is one of the natural food additives on the List of Existing Food Additives used in Japan. There are two types of rosemary extract products on the Japanese market: water-soluble type and water-insoluble type. Since the two types are thought to have different chemical compositions, investigation of their compositions is essential in order to ensure the safety and efficacy of the products. In this study, LC/MS and GC/MS analyses were performed on products distributed as rosemary extract on the Japanese market. The results showed that carnosol and carnosic acid, which are thought to be main components of rosemary extract, were only present in the water-insoluble-type products. Many kinds of volatile compounds were also detected in the water-insoluble-type products, and the ratios of these compounds varied even among the products having similar amounts of carnosol and its relatives. In the water-soluble-type products, rosmarinic acid and flavonoids were observed instead of carnosol, carnosic acid and volatile compounds.

Keywords: rosemary extract, existing food additive, *Rosmarinus officinalis* L.

Saito N^{*1,2}, Kitamaki Y^{*1}, Otsuka S^{*1}, Yamanaka N^{*1}, Nishizaki Y, Sugimoto N, Imura H^{*2}, Ihara T^{*1}: Extended internal standard method for quantitative ^1H NMR assisted by chromatography (EIC) for analyte overlapping impurity on ^1H NMR spectra.

Talanta 2018;184:484–490.

We devised a novel extended internal standard method of quantitative ^1H NMR (qNMR) assisted by chromatography (EIC) that accurately quantifies ^1H signal areas of analytes, even when the chemical shifts of the impurity and analyte signals overlap completely. When impurity and analyte signals overlap in the ^1H NMR spectrum but can be separated in a chromatogram, the response ratio of the impurity and an internal standard (IS) can be obtained from the chromatogram. If the response ratio can be converted into the ^1H signal area ratio of the impurity and the IS, the ^1H signal area of the analyte can be evaluated accurately by mathematically correcting the contributions of the ^1H signal area of the impurity overlapping the analyte in the ^1H NMR spectrum. In this study, gas chromatography and liquid chromatography were used. We used 2-chlorophenol

* National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Masumoto N, Nishizaki Y, Sugimoto N, Sato, K: Phytochemical profiling of rosemary extract products distributed as food additives in the Japanese market. *Jpn. J. Food Chem. Safety* 2018;25:105–113.

and 4-chlorophenol containing phenol as an impurity as examples in which impurity and analyte signals overlap to validate and demonstrate the EIC, respectively. Because the ^1H signals of 2-chlorophenol and phenol can be separated in specific alkaline solutions, 2-chlorophenol is suitable to validate the EIC by comparing analytical value obtained by the EIC with that by only qNMR under the alkaline condition. By the EIC, the purity of 2-chlorophenol was obtained with a relative expanded uncertainty ($k=2$) of 0.24%. The purity matched that obtained under the alkaline condition. Furthermore, the EIC was also validated by evaluating the phenol content with the absolute calibration curve method by gas chromatography. Finally, we demonstrated that the EIC was possible to evaluate the purity of 4-chlorophenol, with a relative expanded uncertainty ($k=2$) of 0.22%, which was not able to be separated from the ^1H signal of phenol under any condition.

Keywords: EIC, quantitative ^1H NMR, overlapping impurity

^{*1} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

^{*2} Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University

黒江美穂*, 斎藤直樹*, 山崎太一*, 西崎雄三, 杉本直樹, 沼田雅彦*, 井原俊英*: デュアル検出の高速液体クロマトグラフィーと定量核磁気共鳴分光法から求めた相対モル感度を利用したヘプタオキシエチレンドデシルエーテル標準液の値付け.

分析化学 2018;67:541-549.

多成分の有機化合物の測定方法として、我々は定量核磁気共鳴分光法 (qNMR) とクロマトグラフィーを併用した分析法の研究を進めてきた。本法はqNMRとクロマトグラフィーを併用することで、分析対象成分ごとの標準物質が不要であるというqNMRの利点に加え、qNMRの測定ではシグナルどうしが重なるような多成分溶液の濃度測定が可能となる。本研究では、鎖長の異なる成分を不純物として含むために ^1H qNMRのみでは分離定量が難しい非イオン界面活性剤標準液の値付けに本法の適用を試みた。検討対象とした非イオン界面活性剤であるヘプタオキシエチレンドデシルエーテルは、紫外吸光度検出器で汎用される波長域に特徴的な吸収がないことから、真空紫外域の波長で検出を行った。このとき示差屈折率検出器を併用したデュアル検出とすることで、

測定値の検証が行えるように工夫した。本法を用いて1000 mg/Lのヘプタオキシエチレンドデシルエーテル標準液の認証標準物質を測定したところ、相対拡張不確かさ1.1% ($k=2$)での定量が可能であり、得られた濃度は認証値と満足できる一致を得た。

Keywords: 非イオン界面活性剤, 相対モル感度, 不確かさ

* (国研) 産業技術総合研究所

Takahashi M*, Nishizaki Y, Sugimoto N, Sato K, Inoue K*: Single reference quantitative analysis of xanthomonasin A and B in *Monascus* yellow colorant using high-performance liquid chromatography with relative molar sensitivity based on high-speed countercurrent chromatography.

J. Chromatogr. A 2018;1555:45-52.

Monascus yellow (MY) is a natural yellow food coloring. The main components from MY are xanthomonasin A (XA) and xanthomonasin B (XB) for natural yellow colorant of food additives. However, few chromatographic assays of XA and XB exist in food additive products because of unavailable standards for calibration curves. In this study, the single reference (SR) quantitative analysis of XA and XB in MY product is proposed by high-performance liquid chromatography with photodiode array detection (HPLC/PDA) using relative molar sensitivity (RMS). Moreover, high-speed countercurrent chromatography (HSCCC) purification with ^1H quantitative NMR (qNMR) evaluation is necessary to separate the two analytes for the RMS to be demonstrated. For HSCCC separation, the biphasic solvent system (hexane/ethyl acetate/methanol/0.1% formic acid in water, 1/5/1/5) was used to obtain XA and XB fractions that were subjected to qNMR for the determination of their contents in each test solution. Using these solutions and SR solution of carbazochrome acid (CBZ), the RMS of XA and XB are calculated from slopes ratios of calibration curves (three ranges from 0 to 177 μM for XA and 0-126 μM for XB, $r^2 > 0.998$). The averaged RMS of XA/CBZ and XB/CBZ were 8.75 ± 0.07 and 14.8 ± 0.26 , respectively. The concentrations of XA and XB in MY can be determined from RMS, peak area and content of CBZ added in the samples; the concentrations were found to be 7.26 $\mu\text{mol/g}$ and 2.53 $\mu\text{mol/g}$, respectively. The performance of HPLC/PDA using RMS was

compared with an absolute calibration curve method. This developed HPLC/PDA using RMS is simple and reliable quantification that does not require native XA and XB standards based on HSCCC purification and qNMR evaluation.

Keywords: relative molar sensitivity, xanthomonasin A and B, single reference standard

* College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

Takahashi M*, Nishizaki Y, Morimoto K*, Sugimoto N, Sato K, Inoue K*: Design of synthetic single reference standards for the simultaneous determination of sesamin, sesamol, episesamin, and sesamol by HPLC using relative molar sensitivity.

Separation Science Plus 2018;1:498-405.

A single reference standard can be used as an internal standard for both quantitative proton NMR spectroscopy and high-performance liquid chromatography to estimate the relative molar sensitivity for a simultaneous determination of multiple analytes. However, we find it difficult to choose a candidate single reference standard from currently existing compounds. The present work aims to design and synthesize idealized single reference standards for the simultaneous determination of sesamin, sesamol, episesamin and sesamol by high-performance liquid chromatography using relative molar sensitivity. These analytes all contain a 1,3-benzodioxole derivative that has an absorption wavelength near 290 nm. Using this core structure, piperanol and synthetic methyl, butyl and hexyl sesamol derivatives were evaluated by quantitative proton NMR spectroscopy. The purities of these candidate single reference standards were higher than 97.0%. The relative molar sensitivity of the analyte was calculated from slope ratios of the calibration curves (three ranges from 0 to 100mM, $r^2 = 0.999$). The averaged relative molar sensitivity values of the analytes and other single reference standards ranged from 0.73 ± 0.01 to 2.26 ± 0.01 . Using these relative molar sensitivity values, the concentrations of sesamin, sesamol, episesamin and sesamol in sesame oil, health foods, and food additives could be evaluated by high-performance liquid chromatography within the expanded uncertainty. This approach for the design of single reference standards based on structural

information can be applied for the simultaneous determination of similar chemical compositions where native standards do not yet exist.

Keywords: relative molar sensitivity, sesamin, single reference standard

* College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

中西徹*, 河村葉子, 城市香*, 渡邊雄一*, 杉本敏明*, 阿部裕, 六鹿元雄: 油脂および脂肪性食品用器具・容器包装のための植物油への総溶出物試験法の確立.

日本食品衛生学雑誌 2018;59:193-199.

食品衛生法では、器具・容器包装からの総溶出物試験として蒸発残留物試験が規定されている。油脂および脂肪性食品の最適な食品擬似溶媒は植物油であるが、蒸発乾固が困難であることから、合成樹脂ではヘプタン、ゴムでは20%エタノールが浸出用液として用いられている。一方、欧州連合では、油脂および脂肪性食品に使用される合成樹脂に対してオリブ油への総溶出物試験が規定されており、その試験法は欧州標準規格EN1186-2に収載されている。しかし、試験操作上の問題が多いことから、試料の恒量化を43%硫酸デシケーターで行い、溶出後試料に残存する植物油を内標準浸漬抽出法で抽出し、植物油のメチルエステル化にナトリウムメトキシドを用い、GC測定条件を変更するなどの改良を行った。その結果、操作が簡便で試験時間が大幅に短縮され、試薬の有害性が低減され、合成樹脂だけでなくゴムにも適用可能な試験法を確立することができた。さらに、本法とEN1186-2に示された試験法を6種類の試料を用いて比較したところ、同等の試験性能をもつ優れた試験法であることが確認された。

Keywords: 植物油, 総溶出物試験, 食品用器具・容器包装

* (一財) 日本食品分析センター

Yamazaki A^{*1}, Honda M^{*2}, Kobayashi N^{*3}, Ishizaki N^{*3}, Asakura H, Sugita-Konishi Y^{*3}. The sensitivity of commercial kits in detecting the genes of pathogenic bacteria in venison.

J Vet Med Sci. 2018;80:706-709.

The expansion of the wild deer population is a major problem for the Japanese farm and forestry industries because their damage to farm products and vegetation results in huge economic loss. To promote game meat consumption, hygiene inspections should be performed

to detect main bacterial pathogens before products are shipped. In this study, we aimed to evaluate the ability of commercial test kits to genetically detect EHEC, Salmonella and Listeria monocytogenes in venison. Our results demonstrated that the kits for three pathogens could be useful for venison as well as other domestic meat products. Our comparative study showed that the LAMP kits were more sensitive than the RT-qPCR kits in the detection of all of these pathogens.

Keywords: EHEC O157, LAMP, *Listeria monocytogenes*, venison

*¹ Iwate University

*² Yamazaki Gakuen University

*³ Azabu University

Honda M^{*1}, Sawaya M^{*2}, Taira K^{*2}, Yamazaki A^{*3}, Kamata Y^{*4}, Shimizu H^{*5}, Kobayashi N^{*2}, Sakata R^{*2}, Asakura H, Sugita-Konishi Y^{*2}: Effects of temperature, pH and curing on the viability of *Sarcocystis*, a Japanese sika deer (*Cervus Nippon centralis*) parasite, and the inactivation of their diarrheal toxin.

J Vet Med Sci. 2018;80:1337-1344.

Recently, *Sarcocystis* parasite in horse and deer meat has been reported to be a causative agent of acute food poisoning, inducing nausea, vomiting and diarrhea. However, stability of the parasite in deer meat under various conditions, remains underestimated. Here, we assessed the viability of *Sarcocystis* spp. and the activity of their diarrhea toxin in deer meat under conditions of freezing, cold storage, pH change and curing. The heat tolerance was simultaneously assayed. The results showed that the species lost viability by freezing at below -20°C for <1h, heating at 70°C for 1min, alkylation for 4days, or salt soaking with 2.0% for <1day. Immunoblot assays showed that the diarrhea toxin disappeared with the loss of viability. However, the parasite survived cooling and acidification for more than 7 days with the diarrhea toxin intact. These imply to develop practical applications for the prevention of food poisoning by *Sarcocystis* spp. in deer meat during cooking and preservation.

Keywords: *Sarcocystis*, deer meat, cooking conditions

*¹ Yamazaki Gakuen University

*² Azabu University

*³ Iwate University

*⁴ Koshien University

*⁵ Kyonan Public Health Department of Yamanashi Prefecture

Sugita-Konishi Y^{*1}, Kobayashi N^{*1}, Takasaki K^{*2}, Kanno T^{*1}, Itoh M^{*1}, Riztyan^{*2}, Futo S^{*2}, Asakura H, Taira K^{*1}, Kawakami Y^{*1}: Detection of *Sarcocystis* spp. and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Japanese sika deer meat using a loop-mediated isothermal amplification-lateral flow strip.

J Vet Med Sci. 2019;81:586-592.

Game meat potentially harbors a number of parasitic and bacterial pathogens that cause foodborne disease. It is thus important to monitor the prevalence of such pathogens in game meats before retail and consumption to ensure consumer safety. In particular, *Sarcocystis* spp. and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) have been reported to be causative agents of food poisoning associated with deer meat consumption. To examine the prevalence of these microbiological agents on-site at a slaughterhouse, the rapid, simple and sensitive detection method known as the "DNA strip" has been developed, a novel tool combining loop-mediated isothermal amplification and a lateral flow strip. This assay has achieved higher sensitivity and faster than conventional PCR and is suitable for on-site inspection.

Keywords: *Sarcocystis*, STEC, LAMP-DNA strip

*¹ Azabu University

*² FASMAC

山本詩織, 森篤志*, 朝倉宏: 国内市販鶏挽肉におけるカルバベネム耐性菌の汚染実態調査.

日本防菌防黴学会誌 2019;47:47-52.

本研究では、国内の鶏挽肉におけるカルバベネム耐性菌 (CRB) の汚染実態及び分離株の遺伝特性を検討した。CRBは226検体中4検体 (1.8%) より検出され、*Stenotrophomonas maltophilia* 1株, *Pseudomonas otitidis* 2株, *P. protegens* 1株, *P. putida* 1株の計5株が分離された。*S. maltophilia*株及び*P. otitidis*株はメロペネムに対するMIC値が>64 µg/mlと高く、それぞれ $bla_{i,2}$ 又は bla_{POM} 遺伝子を保有していた。他の分離株では、代表的なカルバベネマーゼ遺伝子を認めなかった。本研究は、国内の鶏挽肉製品におけるCRB汚染実態に関する初めての報告である。当該菌の食品汚染を通じた、

ヒトのカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の蔓延との関連性把握には、疫学知見の更なる集積が必要であろう。

Keywords : ESBL耐性菌, 鶏肉汚染, 耐性遺伝子

* 日本食品検査

窪亜紀^{*1}, 川端舞香^{*1}, 川村研二^{*1}, 古木孝二^{*1}, 谷内正人^{*1}, 二川眞子^{*1}, 井上慎也^{*2}, 中澤佑介^{*2}, 山本詩織 : 男性外来患者における基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の直腸内長期保菌について。

患寿総合病院医学雑誌 2019;In press.

前立腺特異抗原 (PSA) 高値の男性外来患者において, ESBL産生菌の直腸内保菌期間について検討した。ESBL産生菌陰性化例60%, ESBL産生菌陽性継続例は40%であり, 陽性継続期間は12~29ヵ月間であった。重篤な基礎疾患のない外来通院患者でも, 長期間ESBL産生菌を保有している群が存在していることが明らかとなった。今後, 生体内におけるESBL産生菌の遺伝動態等に関するさらなる研究が必要である。

Keywords : ESBL産生菌, 直腸内長期間保菌, 外来患者

^{*1} 患寿総合病院

^{*2} 金沢医科大学

佐々木貴正, 岡田由美子, 上間匡, 朝倉宏, 野田衛 : 鶏肝臓のカンピロバクターおよび腸内細菌科菌群に対する高圧処理効果。

日本食品微生物学会雑誌 2018;35:187-192.

鶏肝臓のカンピロバクターおよび腸内細菌科菌群に対する高圧処理効果を調査した。市販の鶏肝臓40検体のうち, カンピロバクターは23 (58%) 検体, 腸内細菌科菌群は36 (90%) 検体の内部から分離された。陽性検体における平均汚染菌数については, カンピロバクターが1.70 log CFU/g, 腸内細菌科菌群が1.97 log CFU/gであった。鶏肝臓のカンピロバクターに対する高圧処理効果を定量的に調査するため, *C. jejuni*または*C. coli*を肝臓乳剤に接種し, 300 MPaで5分または10分の高圧処理をした。*C. jejuni*では5分または10分の処理でそれぞれ1.90 または3.20 log CFU/gの殺菌効果が得られた。*C. coli*では5分または10分の高圧処理でそれぞれ2.34 または3.00 log CFU/gの殺菌効果が得られた。

以上の結果から, 300 MPaで10分の高圧処理は, 鶏肝臓のカンピロバクター殺菌技術として有用であることが示唆された。

Keywords : カンピロバクター, 高圧処理

Shiraishi R^{*1}, Yamazaki Y^{*1}, Sasaki Y, Haruna M^{*2}, Nakamura M^{*1} : Imperfection of commercial inactivated *Salmonella* vaccine against *Salmonella* Infantis during induced molting in chickens and proposed evaluation method.

Avian Dis. 2018;62:340-34.

We evaluated the continuance and efficacy of inactivated vaccine against *Salmonella* Infantis (SI) in chickens raised on a commercial farm. Chickens (88-days-old) were inoculated with 1 or 0.5 doses of commercially available trivalent inactivated *Salmonella* vaccine; anti-SI antibody titer was examined continuously for 11 months thereafter. Molting was induced 11 months after vaccination, and SI was administered orally. SI colony-forming units (CFUs) were measured in cecal feces, cecal contents, liver, and spleen samples. Anti-SI antibodies in the 1 dose vaccination group could be detected in at least 90% of cases until the end of testing. SI discharge was significantly reduced in birds treated with either dose of vaccine. However, SI CFUs were elevated in the induced molting group, regardless of vaccination dose, particularly in the cecal feces, cecal contents, and spleen. To achieve sufficient SI protective efficacy, we recommend inoculation with 1 dose of vaccine. Moreover, the efficacy of inactivated *Salmonella* vaccine is recommended to be evaluated by challenging chickens with live *Salmonella* in addition to *Salmonella* antibody titration.

Keywords: chicken, commercial farm, efficacy, induced molting, *Salmonella infantis*, vaccine

^{*1} Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology.

^{*2} Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries.

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 Science 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.

Keywords: *Cronobacter* spp. *Enterobacter sakazakii*, chromogenic medium, detection

*¹ JNC Corporation

*² Nihon University

Suzuki H*, Okada Y: Comparative toxicity of dinophysistoxin-1 and okadaic acid in mice.

Journal of Veterinary Medical Science 2018; 80: 616-619.

The mouse bioassay for diarrhetic shellfish poisoning toxins has been used worldwide. In this study, dinophysistoxin-1 (DTX-1) and okadaic acid (OA) were compared for toxicity. The lethality rate increased and the median survival time decreased in a dose-dependent manner in both DTX-1 and OA.

Keywords: diarrhetic shellfish poisoning (DSP) toxin, dinophysistoxin-1 (DTX-1), mouse bioassay, okadaic acid (OA), survival curve

* Ibaraki University

Takayuki Kobayashi*, Hideaki Yoshitomi*, Asako Nakamura*, Yuki Ashizuka*, Jumboku Kajiwara* and Mamoru Noda: Genetic characterization of rarely reported GLPc_GL5 norovirus strain detected from a foodborne suspected outbreak in Japan.

Jpn J Infect Dis, 71(5):390-392(2018)

A foodborne outbreak associated with the recombinant human norovirus GLPc-GL5 was occurred in Fukuoka city, Japan, in January 2017, where 28 (68.3%) of 41 individuals who consumed a common meal at a barbecue restaurant were affected. In order to understand the genetic characteristics of the detected GI norovirus, the entire RdRp and VP1 coding regions were determined. The nucleotide sequences of noroviruses isolated from all 11 samples were identical and identified as FAnT99 GLPc-GL15 strain (accession number LC331067) closest relative SzUG1 strains.

Keywords: norovirus, foodborne outbreak, genetic characteristics

* Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

Imamura S*¹, Kanezashi H*¹, Goshima T*¹, Suto A*², Ueki Y*³, Sugawara N*³, Ito H*⁴, Zou B*⁵, Kawasaki C*⁵, Okada T*⁶, Uema M, Noda M, Akimoto K*: Effect of High Pressure Processing on a Wide

Variety of Human Noroviruses Naturally Present in Aqua-Cultured Japanese Oysters.

Foodborne Pathog Dis. 2018

Wide variety of human noroviruses naturally contaminated in Japanese oysters could not be detected after high pressure processing using a polymerase chain reaction-based methods with enzyme pretreatment, to distinguish between infectious viruses.

Keywords: norovirus, oyster, high pressure processing

*¹ Food Safety and Consumer Affairs Bureau, 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

*⁶ Hokkaido System Science Ltd. Co.

上間匡, 永田文宏, 朝倉宏, 野田衛: カキの糞便汚染指標としてのPepper mild mottle virusの評価
獣医疫学雑誌. 2018;22(2):102-107.

NoV等の糞便由来病原ウイルスに汚染されるリスクの高い食品であるカキの糞便汚染指標としてヒト糞便や環境中に存在するPepper mild mottle virus (PMMoV)が利用出来るかを市販カキ138バッチについてNoVとPMMoVの検出率を比較し, PMMoVがカキ生産海域およびカキに広く浸潤していることを示した.

Keywords: fecal indicator, norovirus, oyster, pepper mild mottle virus

Konishi N*¹, Obata H*¹, Kai A*¹, Ohtsuka K*², Nishikawa Y*³, Terajima J*⁴, Hara-Kudo Y: Major Vehicles and O-Serogroups in Foodborne Enterotoxigenic: Escherichia coli Outbreaks in Japan, and Effective Detection Methods of the Pathogen in Food Associated with An Outbreak.
Food Hygiene and Safety Science (shokuhin eiseigaku Zasshi). 2018;59:161-166

Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) is a common pathogen in developing countries, and causes foodborne infections through contaminated vegetables and water. ETEC also caused some foodborne infections in developed countries, though the vehicles are often unclear. We analyzed ETEC foodborne outbreaks in Japan based on the National Food Poisoning Statistics. Vegetables and private well water accounted for 50% and 22.2% of vehicles, respectively. The main vehicles were similar

to those in developing countries. Serogroups of ETEC were also analyzed, and O6, O25, O27, O148, O153, O159, and O169 were the seven major O-serogroups. We investigated suitable detection methods for the pathogen (O148) in food samples associated with an outbreak of ETEC in Japan in 2011. We show that ETEC O148 could be effectively detected in cut leeks by means of a two-step enrichment and real-time PCR assay targeting heat-stable enterotoxin gene. Our survey of the vehicles and the major O-serogroups of ETEC outbreaks in Japan indicates that ETEC survives in the environment in Japan.

Keywords: enterotoxigenic *Escherichia coli*, foodborne outbreak, O-serogroup

*1 Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*2 Saitama Institute of Public Health

*3 Osaka City University

*4 Iwate University

Yamazaki A^{*1}, Izumiyama S^{*2}, Yagita K^{*2}, Kishida N^{*3}, Kubosaki A, Hara-Kudo Y, Kamata Y^{*4}, Terajima J^{*1}: The Molecular Detection of *Cryptosporidium* and *Giardia* in Sika Deer (*Cervus Nippon Centralis*) in Japan.

Food Safety. 2018;6:88–95

Fecal specimens (271 samples) from wild deer, *Cervus nippon centralis*, were collected from nine different areas in Japan; these samples were subjected to a real-time reverse transcription PCR for *Cryptosporidium*- and *Giardia*-specific 18S ribosomal RNA to investigate the prevalence of *Cryptosporidium* and *Giardia* infection. The incidence of *Cryptosporidium* and *Giardia* in the nine areas ranged from 0% to 20.0% and 0% to 3.4%, respectively. The prevalence of *Cryptosporidium* among male and female deer was 8.1% and 3.9%, respectively, while that of *Giardia* was 0.7% and 0.8%. Sequence analysis identified the *Cryptosporidium* deer genotype, *Cryptosporidium bovis*, *Cryptosporidium ryanae* and *Cryptosporidium meleagridis* from the sequence of *Cryptosporidium*-specific partial 18S ribosomal RNA and *Giardia intestinalis* assemblage A from the partial sequence of *Giardia*-specific 18S rRNA. The variation in regional prevalence indicates that *Cryptosporidium* infection depends on environmental factors, and that bovine *Cryptosporidium* was detected more frequently than cervine *Cryptosporidium*. These data suggest

that wild deer might be a healthy carrier of bovine *Cryptosporidium*.

Keywords: *Cervus nippon centralis*, *Cryptosporidium*, *Giardia*, wild deer

*1 Iwate University

*2 National Institute of Infectious Diseases

*3 Saitama-Ken Environmental Analysis & Research Association

*4 Koshien University

Parvej MS^{*1}, Nakamura H^{*2}, Alam MA^{*a}, Wang L^{*1,3}, Zhang S^{*1}, Emura K^{*1}, Kage-Nakadai E^{*1}, Wada T^{*4}, Hara-Kudo Y, Nishikawa Y^{*1}: Host Range-Associated Clustering Based on Multilocus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis, Phylotypes, and Virulence Genes of Atypical Enteropathogenic *Escherichia coli* Strains.

Applied and Environmental Microbiology. 2019;85: pii: e02796-18

Atypical enteropathogenic *Escherichia coli* (aEPEC) strains (36 Japanese and 50 Bangladeshi) obtained from 649 poultry fecal samples were analyzed by molecular epidemiological methods. Clermont's phylogenetic typing showed that group A was more prevalent (58%, 50/86) than B1 (31%, 27/86). Intimin type $\beta 1$, which is prevalent among human diarrheal patients, was predominant in both phylogroups B1 (81%, 22/27) and A (70%, 35/50). However, about 95% of B1- $\beta 1$ strains belonged to virulence group I, and 77% of them were Japanese strains, while 17% (6/35) of A- $\beta 1$ strains did. Multilocus variable-number tandem-repeat analysis (MLVA) distributed the strains into 52 distinct profiles, with Simpson's index of diversity (D) at 73%. When the data were combined with those of 142 previous strains from different sources, the minimum spanning tree formed five zones for porcine strains, poultry strains (excluding B1- $\beta 1$), strains from healthy humans, bovine and human patient strains, and the B1- $\beta 1$ poultry strains. Antimicrobial resistance to nalidixic acid was most common (74%) among the isolates. Sixty-eight percent of them demonstrated resistance to ≥ 3 antimicrobial agents, and most of them (91%) were from Bangladesh. The strains were assigned into two groups by hierarchical clustering. Correlation matrix analysis revealed that the virulence genes were

negatively associated with antimicrobial resistance. The present study suggested that poultry, particularly Japanese poultry, could be another reservoir of aEPEC (phylogroup B1, virulence group I, and intimin type $\beta 1$); however, poultry strains seem to be apart from patient strains that were closer to bovine strains. Bangladeshi aEPEC may be less virulent for humans but more resistant to antibiotics.

Keywords: *Escherichia coli*, MLVA, molecular epidemiology

*¹ Osaka City University

*² Osaka Institute of Public Health

*³ Dalian University of Technology

*⁴ Nagasaki University

Tran THT.*, Yanagawa H*, Nguyen KT*, Hara-Kudo Y, Taniguchi T*, Hayashidani H*: Prevalence of *Vibrio parahaemolyticus* in seafood and water environment in the Mekong Delta, Vietnam.

Journal of Veterinary Medical Science. 2018;80:1737-1742

A total of 449 samples including 385 seafood and 64 water samples in the Mekong Delta of Vietnam collected in 2015 and 2016 were examined. Of 385 seafood samples, 332 (86.2%) samples were contaminated with *Vibrio parahaemolyticus* and 25 (6.5%) samples were pathogenic *V. parahaemolyticus* carrying tdh and/or trh genes. The tdh gene positive *V. parahaemolyticus* strains were detected in 22 (5.7%) samples and trh gene positive *V. parahaemolyticus* strains were found in 5 (1.3%) samples. Of 25 pathogenic *V. parahaemolyticus* strains, two strains harbored both tdh and trh genes and the other 23 strains carried either tdh or trh gene. Of 64 water samples at aquaculture farms, 50 (78.1%) samples were contaminated with *V. parahaemolyticus*. No tdh gene positive *V. parahaemolyticus* strains were detected; meanwhile, trh gene positive *V. parahaemolyticus* strain was detected in 1 (1.6%) sample. Twenty-six pathogenic *V. parahaemolyticus* strains isolated were classified into 6 types of O antigen, in which the serotype O3:K6 was detected in 4 strains. All pathogenic strains were group-specific PCR negative except for 4 O3:K6 strains. The result of antimicrobial susceptibility test indicated that pathogenic strains showed high resistance rates to streptomycin (84.6%), ampicillin (57.7%) and

sulfisoxazole (57.7%). These findings can be used for understanding microbiological risk of seafood in the Mekong Delta, Vietnam.

Keywords: tdh, trh, *Vibrio parahaemolyticus*

* Tokyo University of Agriculture and Technology

菊池裕, 靄島由二, 福井千恵, 中川ゆかり*¹, 海老澤亜樹子*¹, 森岡知子*¹, 松村佳代子*², 大内和幸*³, 内田和之*⁴, Olivier Martinez*⁴, 小田俊男*⁵, 向井基樹*⁵, 益田多満喜*⁶, 月橋美博*⁶, 高須賀禎浩*⁷, 高岡文*⁷: 平成28年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告 エンドトキシン試験法に用いる組換え試薬の評価に関する研究 (第2報).

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018; 49: 708-718

エンドトキシン試験法は、カプトガニの血球抽出成分から調製したライセート試薬を用いてグラム陰性菌由来のエンドトキシンを検出する。ライセート試薬に含まれるFactor Cの組換えタンパク質からなる3種類のエンドトキシン測定試薬(組換え試薬)を使用する妥当性を評価するため、各種の菌由来LPSからなるエンドトキシンパネルで反応性を比較すると共に、施設間差とロット間差を調べた。一部の精製LPSについては、試薬間で大きな差が認められ、測定したエンドトキシン活性が非常に低値となった試薬もあった。エンドトキシンを検出できない、すなわち偽陰性という結果を与える可能性が高い試薬をエンドトキシン試験法に適用することはできないが、本研究においては、そのような試薬はなかった。しかし、試薬の組成がエンドトキシンの活性に影響を与える可能性が示唆されたことから、今後の検討が必要と考えられた。

Keywords: エンドトキシン試験法, 組換え試薬, ライセート試薬

*¹ 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

*² 一般財団法人日本食品分析センター

*³ M Labs Inc.

*⁴ ビオメリユー・ジャパン株式会社

*⁵ 生化学工業株式会社

*⁶ ロンザジャパン株式会社

*⁷ 富士フィルム和光純薬株式会社

Onami J*¹, Watanabe M, Yoshinari T, Hashimoto R*², Kitayama M*³, Kobayashi N*⁴, Sugita-Konishi Y*⁴, Kamata Y*^{5,6}, Takahashi H, Kawakami H*³,

Terajima J^{*5}: Fumonisin-production by *Aspergillus* section *Nigri* isolates from Japanese Foods and Environments.

Food Safety. 2018; 6:74-82

Recently *Aspergillus niger* has been reported to be a fumonisin B2 (FB2) producer. *Aspergillus niger* is a member of *Aspergillus* section *Nigri*. Members of this section are common food contaminants and are also distributed widely in the environment. This study aimed to determine 1) optimum culture conditions of *A. niger* for fumonisin production including growth medium, temperature and incubation period and 2) fumonisin production among isolates of *Aspergillus* section *Nigri* and closely related species isolated from Japanese food and environmental samples. Growth on Czapek yeast extract broth +5% NaCl (CYBS) at 28°C for 7 days resulted in the highest levels of FB2 production. Phylogenetic analysis of *Aspergillus* section *Nigri* isolates from food and environmental samples in this study indicated that fumonisin producing strains could be grouped into the *A. niger* clade. Nineteen of 35 (54%) isolates classified as *A. niger* were FB2 producers. The current study suggests that FB2-producing *A. niger* are distributed throughout several regions of Japan.

Keywords : *Aspergillus niger*, fumonisin B2, tip culture method

^{*1} Japan Science and Technology agency, National Bioscience Database Center

^{*2} Chiba Prefectural Institute of Public Health

^{*3} Kyoritsu Women's University

^{*4} Azabu University

^{*5} Iwate University

^{*6} Koshien University

Kobayashi N^{*1}, Kubosaki A, Takahashi Y^{*2}, Yanai M^{*3}, Konuma R^{*4}, Uehara S^{*2}, Chiba T^{*2}, Watanabe M, Terajima J, Sugita-Konishi Y^{*1}: Distribution of Sterigmatocystin-producing *Aspergilli* in Japan.

Food Safety. 2018; 6:67-73

Sterigmatocystin is produced as a precursor to aflatoxin B1 or as an end product by certain *Aspergilli*. *Aspergillus* section *Versicolores* is one of the major sections including sterigmatocystin-producing species and is thus a potential health and environmental hazard. Recently, the taxonomy of this section was

revised and classified into 14 species on the basis of molecular phylogenetic analysis. However, investigation of the distribution and sterigmatocystin production of each species has been limited; in particular, its distribution in foods has been scarcely reported. In this study, we collected isolates of *Aspergillus* section *Versicolores* from various foods and environments in Japan and investigated their distribution and sterigmatocystin production. The isolates were classified into nine species or species groups, which revealed that *A. creber*, *A. puulaauensis/tennesseensis* and *A. sydowii* are the main species/species groups in Japan. In addition, *A. versicolor* sensu stricto was detected with some frequency, specifically in foods. Furthermore, the two species *A. creber* and *A. versicolor* sensu stricto frequently produced sterigmatocystin.

Keywords: sterigmatocystin, *Aspergillus* section *Versicolores*, distribution

^{*1} Azabu University

^{*2} Tokyo Metropolitan Institute of Public

^{*3} Japan Food Research Laboratories

^{*4} Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

Tsurikisawa N^{*1,2,3}, Oshikata C^{*1,2,3}, Watanabe M, Tsuburai T^{*2,4}, Kaneko T^{*3}, Saito H^{*5}: Innate immune response reflects disease activity in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

Clinical and Experimental Allergy. 2018; 48:1305-1316

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a disease characterized by allergic granulomatosis, necrotizing vasculitis, and peripheral blood eosinophilia. Interleukin (IL)-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), and type 2 innate lymphoid cells (ILC2) are involved in the innate and type 2 immune responses in EGPA. However, the relationships among these molecules and the mechanisms underlying the development of EGPA remain unknown. We investigated the relationships among peripheral blood eosinophil count, serum IL-33 and TSLP concentration, and peripheral blood ILC2 count in patients with EGPA, chronic eosinophilic pneumonia (CEP), or bronchial asthma (BA). Peripheral blood eosinophil count or ILC2 count, and serum sST2 or TSLP concentration were higher in patients with EGPA at onset than in those with EGPA

at relapse or remission, or in those with BA or CEP. Serum IL-33 concentration was higher in patients with EGPA at relapse than in those with EGPA at onset or remission, or in those with BA or CEP. In a logistic regression model, EGPA disease activity was correlated with serum IL-33 concentration and peripheral blood ILC2 count, but not daily systemic and inhaled corticosteroid dose or immunosuppressant use. Eosinophil count was correlated with peripheral blood ILC2 count and serum TSLP concentration, but not serum IL-33 concentration. Increased peripheral blood ILC2 count and serum IL-33 concentration were associated with disease activity in EGPA. Increases in serum IL-33 concentration may indicate the presence of active vasculitis rather than peripheral or tissue eosinophilia.

Keywords: Churg-Strauss syndrome, IL-10, IL-33

*¹ Hiratuska City Hospital

*² National Hospital Organization Sagami National Hospital

*³ Yokohama City University Graduate School of Medicine

*⁴ St. Marianna University School of Medicine

*⁵ Clinical Research Center, National Hospital Organization Sagami National Hospital

Yoshinari T, Takeda N*, Watanabe M, Sugita-Konishi Y*: Development of an analytical method for simultaneous determination of the modified forms of 4,15-diacetoxyscirpenol and their occurrence in Japanese retail food.

Toxins (Basel). 2018;10:E178

4,15-Diacetoxyscirpenol (4,15-DAS) is a type A trichothecene mycotoxin produced by *Fusarium* species. Four modified forms of 4,15-DAS were purified from cultures of *F. equiseti*. An analytical method using a multifunctional column has been developed for the simultaneous determination of 4,15-DAS, its four modified forms, T-2 toxin, HT-2 toxin and neosolaniol in cereals. The four modified forms of 4,15-DAS were detected in samples of Job's tears products.

Keywords: 4,15-diacetoxyscirpenol, modified mycotoxin, cereal

* Azabu University

Bryła M^{*1}, Ksieniewicz-Woźniak E^{*1}, Yoshinari T, Waśkiewicz A^{*2}, Szymczyk K^{*1}: Contamination of wheat cultivated in various regions of Poland during 2017 and 2018 agricultural seasons with selected trichothecenes and their modified forms.

Toxins (Basel). 2019;11:E88

Cross-interaction of antibodies within the immunoaffinity columns used in this study facilitated the simultaneous determination of nivalenol (NIV), deoxynivalenol (DON), their glucoside derivatives (NIV-3G, DON-3G), and 3-acetyl-deoxynivalenol (3-AcDON) in wheat grain harvested in various regions of Poland. DON was strongly correlated with DON-3G (correlation coefficient $r = 0.9558$), while NIV was strongly correlated with NIV-3G ($r = 0.9442$). The percentage occurrence of NIV-3G- and DON-3G-positive samples was 14% in 2017 and 49% in 2018. The NIV-3G/NIV ratio was 5.9-35.7%, while the DON-3G/DON ratio range was 3.2-53.6%.

Keywords: deoxynivalenol-3-glucoside, nivalenol-3-glucoside, trichothecenes

*¹ Institute of Agricultural and Food Biotechnology

*² Poznan University of Life Sciences

塚田竜介^{*1}, 井川由樹子^{*1}, 小野諭子^{*1}, 和田純子^{*1}, 北條博夫^{*2}, 小平満^{*2}, 大西貴弘: *Kudoa iwatai*が原因と考えられる有症苦情事例について
病原微生物検出情報 2018;39:18-9

長野県で発生した*K. iwatai*が関与していると考えられる事例について紹介した。

Keywords: *Kudoa*, 粘液胞子虫, 食中毒

*¹ 長野県環境保全研究所

*² 長野県飯田保健福祉事務所

Okitsu K^{*1}, Hattori T, Misawa T, Shoda T, Kurihara M^{*2}, Naito M, Demizu Y: Development of small hybrid molecule that mediates degradation of His-Tag fused proteins.

J. Med. Chem. 2018, 61, 576-582.

In recent years, the induction of target-protein degradation via the ubiquitin-proteasome system (UPS) mediated by small molecules has attracted attention, and this approach has applications in pharmaceutical development. However, this technique requires a ligand for the target protein that can be

incorporated into tailor-made molecules, and there are many proteins for which such ligands have not been found. In this study, we developed a protein-knockdown method that recognizes a His-tag fused to a protein of interest. This strategy theoretically allows comprehensive targeting of proteins of interest by a particular molecule recognizing the tag. As expected, our hybrid molecule **10** [SNIPER(CH6)] efficiently degraded His-tagged CRABP-II and Smad2 in cells. This system provides an easy method to determine the susceptibility of proteins of interest to UPS-mediated degradation. Furthermore, we hope that this method will become an efficient tool to analyze the function of the UPS.

Keywords: His-tag fused protein, protein knockdown, ubiquitin-proteasome system, CRABP-II, Smad 2

*1 東京工業大学大学院生命理工学研究科

*2 国際医療福祉大学薬学部

Eto R^{*1}, Misawa T, Noguchi-Yachide T^{*2}, Ohoka N, Kurihara M^{*3}, Naito M, Tanaka M^{*1}, Demizu Y: Design and synthesis of estrogen receptor ligands with a 4-heterocycle-4-phenylheptane skeleton.

Bioorg. Med. Chem. 2018, 26, 1638-1642.

The estrogen receptor (ER), a member of the nuclear receptor (NR) family, is involved in the regulation of physiological effects such as reproduction and bone homeostasis. Approximately 70% of human breast cancers are hormone-dependent and ER α -positive, and, thus, ER antagonists are broadly used in breast cancer therapy. We herein designed and synthesized a set of ER antagonists with a 4-heterocycle-4-phenylheptane skeleton.

Keywords: antagonist, estrogen receptor, heterocycles

*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

*2 東京大学定量生命科学研究科

*3 国際医療福祉大学薬学部

Koba Y^{*1}, Ueda A^{*1}, Oba M^{*1}, Doi M^{*2}, Kato T^{*2}, Demizu Y, Tanaka M^{*1}: Left-handed helix of three-membered ring amino acid homopeptide interrupted by an N-H \cdots ethereal O type hydrogen bond.

Org Lett. 2018 20, 7830-7834.

A chiral three-membered ring C α , α -disubstituted α -amino acid (*R,R*)-Ac₃c^{dMOM}, in which the α

-carbon is not a chiral center, but two side chain β -carbons are chiral centers, was synthesized from dimethyl L-(+)-tartrate, and its homopeptides were prepared. X-ray crystallographic analysis of (*R,R*)-Ac₃c^{dMOM} pentapeptide showed bent left-handed (*M*) 3_{10} -helical structures with an unusual intramolecular hydrogen bond of the N-H \cdots O (ethereal) type. The left-handedness of the bent helices was exclusively controlled by the side-chain β -carbon chiral centers.

Keywords: peptide, helical structure, non-proteinogenic amino acids, X-ray diffraction

*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

*2 大阪薬科大学

Kobayashi H, Misawa T, Oba M^{*1}, Hirata N, Kanda Y, Tanaka M^{*1}, Matsuno K^{*2}, Demizu Y: Structural development of cell-penetrating peptides containing cationic proline derivatives.

Chem. Pharm. Bull. 2018, 66, 575-580.

We designed and synthesized a series of cell-penetrating peptides containing cationic proline derivatives (Pro^{Gu}) that exhibited responsive changes in their secondary structures to the cellular environment. Effects of the peptide length and steric arrangement of the side chain in cationic proline derivatives [Pro^{4SGu} and Pro^{4RGu}] on their secondary structures and cell membrane permeability were investigated. Moreover, peptides **3** and **8** exhibited efficient intracellular delivery of plasmid DNA.

*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

*2 工学院大学

Misawa T, Tsuji G, Takahashi T, Ochiai E^{*1}, Takagi K, Horie K^{*1}, Kakuda S^{*1}, Takimoto-Kamimura M^{*1}, Kurihara M^{*2}, Demizu Y: Structural development of non-secosteroidal vitamin D receptor (VDR) ligands without any asymmetric carbon.

Bioorg. Med. Chem. 2018, 26, 6146-6152.

Non-secosteroidal VDR ligands without any asymmetric carbon were designed and synthesized based on the structure of the previously reported non-secosteroidal VDR agonist LG190178. The VDR-agonistic activity of all synthesized compounds was evaluated, and **7b** emerged as a potent agonist activity with an EC₅₀ value of 9.26 nM. Moreover, a docking

simulation analysis was also performed to determine the binding mode of **7b** with VDR-LBD.

^{*1} 帝人ファーマ株式会社

^{*2} 国際医療福祉大学薬学部

Tsuji G, Misawa T, Doi T^{*}, Demizu Y: Extent of helical induction of 2-aminoisobutyric acid into oligovaline sequence.

ACS Omega 2018 3, 6395-6399.

The preferred conformations of a dodecapeptide composed of l-valine (l-Val) and α -aminoisobutyric acid (Aib) residues, Boc-(l-Val-l-Val-Aib)₄-OMe, were analyzed in solution and in the crystalline state. Peptide **3** predominantly folded into a mixture of α - and _{3₁₀}(P) helical structures in solution and a (P) α helix in the crystalline state.

Keywords: peptide, helical structure, non-proteinogenic amino acids, X-ray diffraction

^{*} 東北大学大学院薬学研究科

Tsuji G, Hattori T, Kato M, Hakamata W^{*1}, Inoue H^{*2}, Naito M, Kurihara, M^{*3}, Demizu Y, Shoda T: Synthesis of Cell-permeable Fluorescent Nitrilotriacetic Acid Derivatives.

Bioorg Med. Chem. 2018 26, 5494-5498.

Fluorescence labeling of the target molecules using a small molecule-based probe is superior than a method using genetically expressed green fluorescence protein (GFP) in terms of convenience in its preparation and functionalization. Fluorophore-nitrilotriacetic acid (NTA) conjugates with several ester protecting groups were synthesized and evaluated for their cell membrane permeability by fluorescence microscopy analysis. One of the derivatives, acetoxymethyl (AM)-protected NTA conjugate is hydrolyzed, resulting in intracellular accumulation, thus providing localized fluorescence intensity in cells. This modification is expected as an effective method for converting a non-cell membrane permeable NTA-BODIPY conjugates to a cell membrane permeable derivatives.

Keywords: acetoxymethyl group, BODIPY, cell membrane permeability, NTA

^{*1} 日本大学生物資源科学部生命化学科

^{*2} 東京薬科大学生命科学部分子生命化学科

^{*3} 国際医療福祉大学薬学部

Takabatake R^{*1}, Kagiya Y^{*2}, Minegishi Y^{*3}, Futo S^{*2}, Soga K, Nakamura K, Kondo K, Mano J^{*1}, Kitta K^{*1}: Rapid Screening Detection of Genetically Modified Crops by Loop-Mediated Isothermal Amplification with a Lateral Flow Dipstick.

J Agric Food Chem. 2018; 66: 7839-7845.

We developed a novel loop-mediated isothermal amplification (LAMP)-based detection method using lateral flow dipstick chromatography for genetically modified (GM) soybean and maize events. The single-stranded tag hybridization (STH) for the chromatography printed-array strip (C-PAS) system was used for detections targeting the cauliflower mosaic virus 35S promoter, mannose-6-phosphate isomerase gene, *Pisum sativum* ribulose 1, 5-bisphosphate carboxylase terminator, a common sequence between the Cry1Ab and Cry1Ac genes, and a GA21-specific sequence. The STH C-PAS system was applicable for multiplex analyses to perform simultaneous detections. The limit of detection was 0.5% or less for each target. By using the developed method, the LAMP amplification was visually detected. Moreover, the detection could be carried out without any expensive instruments, even for the DNA amplification steps, by virtue of the isothermal reaction. We demonstrated that the rapid and useful method developed here would be applicable for screening GM crops.

Keywords: dipstick DNA chromatography, genetically modified, LAMP

^{*1} Food Research Institute, NARO

^{*2} FASMAC Co., Ltd

^{*3} Nippon Gene Co., Ltd

Nakanishi K^{*1}, Fujii U^{*2}, Nakamura K, Ohtsuki T^{*3}, Kimata S, Soga K, Kishine M^{*4}, Mano J^{*4}, Takabatake R^{*4}, Kitta K^{*4}, Ohmori K^{*5}, Kawakami H^{*2}, Akiyama H, Ikeda M^{*1}, Kondo K: Effect of sodium carboxymethyl cellulose in processed rice foods on detection of genetically modified rice-derived DNA.

Jpn J Food Chem. 2018; 25: 77-85.

The effect of sodium carboxymethyl cellulose (CMC), a food additive used as a thickener and emulsion stabilizer, on detection of genetically modified

(GM) foods was evaluated. The addition of CMC to processed rice foods at 2% (w/w) concentration inhibited the yield of DNA in the DNA purification step by up to 40% and 70% using ion-exchange resin-type DNA purification kit and silica membrane-type DNA purification kit, respectively. The DNA yield from the rice vermicelli commodities containing CMC was significantly lower than that from the CMC-free rice vermicelli commodities. When 2% (w/w) CMC was contained in the rice flour with < 5,000 copies of transgenic genes for GM rice, the false negative rate in the real-time polymerase chain reaction detection targeting the genes was more than 10%. The CMC attenuates the DNA purification efficiency from the rice food samples, and may interfere with the GM rice testing using DNA samples prepared from processed rice foods containing CMC.

Keywords: genetically modified rice, sodium carboxymethylcellulose, real-time PCR

^{*1} Chiba Prefectural Institute of Public Health

^{*2} Kyoritsu Women's University

^{*3} Nihon University

^{*4} Food Research Institute, NARO

^{*5} Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

Nakamura K, Ishigaki T, Kobayashi T, Kimata S, Soga K, Fujii U^{*1}, Kishine M^{*2}, Takabatake R^{*2}, Mano J^{*2}, Kitta K^{*2}, Kawakami H^{*1}, Nishimaki-Mogami T, Kondo K : Identification of chickpea (*Cicer arietinum*) in foods using a novel real-time polymerase chain reaction detection method.

J Food Compos Anal. 2018; 71: 8-16.

A novel real-time polymerase chain reaction (PCR) method for detecting chickpea was developed. From homologous sequences of 9-cis-epoxycarotenoid dioxygenase gene (NCED) among leguminous species, chickpea's NCED was cloned, and the Southern-blot analysis showed that NCED is a single copy gene in a haploid genome. Its coding sequences at the 5' terminus were found unique to chickpea and conserved among various chickpea varieties. Developed real-time PCR method targeting the unique sequences was specific to chickpea and had detection limit of approximately 30 copies per a reaction, and applicable for qualitative detection of chickpea in various forms of food products including dried, powdered, retort-packed,

canned, fermented and pasted. Our results showed that the developed method enables identification of chickpea in foods.

Keywords: food analysis, *Cicer arietinum*, real-time PCR

^{*1} Kyoritsu Women's University

^{*2} Food Research Institute, NARO

Kishine M^{*}, Noguchi A, Mano J^{*}, Takabatake R^{*}, Nakamura K, Kondo K, Kitta K^{*}: Detection of DNA in highly processed foods.

Food Hyg Safety Sci. 2018; 59: 151-156. (邦文)

Highly processed foods, including soy sauce, cornflakes, starch sugar, beet sugar and vegetable oil, are not currently subject to genetically modified (GM) food labeling, because DNA could not be detected in these food products. Here we re-examined the method of DNA extraction from starch syrup, beet sugar and vegetable oil using commercially available DNA extraction kits. We found that DNA was not stably detected by PCR targeting a species-specific endogenous plant gene. The reason for this may have been that the DNA yield was below the detection limit, because PCR inhibition was not observed.

Keywords: DNA extraction, genetically modified food, real-time PCR

^{*} Food Research Institute, NARO

Kawaguchi N^{*}, Tomita C^{*}, Naradate R^{*}, Higami T^{*}, Nakamura K, Date K^{*}, Aikawa K^{*}, Ogawa H : A novel protocol for the preparation of active recombinant human pancreatic lipase from *Escherichia coli*.

J Biochem. 2018; 164: 407-414.

An active recombinant human pancreatic lipase (recHPL) was successfully prepared for the first time from the *Escherichia coli* expression system using short Strep-tag II (ST II). The recHPL-ST II was solubilized using 8 M urea from *E. coli* lysate and purified on a Strep-Tactin-Sepharose column. After refolding by stepwise dialyses in the presence of glycerol and Ca²⁺ for 2 days followed by gel filtration, 1.8–6 mg of active recHPL-ST II was obtained from 1 L of culture. The recHPL was non-glycosylated, but showed almost equal specific activity, pH-

dependency and time-dependent stability compared to those of native porcine pancreatic lipase (PPL) at 37°C. However, the recHPL lost its lipolytic activity above 50°C, showing a lower heat-stability than that of native PPL, which retained half its activity at this temperature.

Keywords: *Escherichia coli*, human pancreatic lipase, lipolytic activity

* Ochanomizu University

Koizumi D*, Shiota K*, Oda H*, Adachi R, Sakai S, Akiyama H, Nishimaki-Mogami T, Teshima R: Development and Evaluation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using a Nonpoisonous Extraction System for the Determination of Crustacean Protein in Processed Foods.

JAOAC Int. 2018; 101(3): 798-804.

Crustacean proteins are food allergens that cause severe allergic reactions in patients with food allergies; therefore, the identification of crustaceans such as shrimp, crab, and lobster as ingredients in processed food products is mandatory in Japan. We previously developed and validated an ELISA method coupled with an extraction process using the surfactant sodium dodecyl sulfate and the reductant 2-mercaptoethanol (2-ME) to quantify crustacean protein. However, 2-ME was designated as poisonous in Japan in 2008. Therefore, in this study, we developed and evaluated an ELISA method for detecting and quantifying crustacean protein that uses sodium sulfite (Na₂SO₃) in place of 2-ME for extraction. The proposed ELISA method showed high sensitivity, with an LOQ of 0.66 µg protein/g food sample. Furthermore, the proposed method showed high specificity for the Decapoda order within the subphylum Crustacea, with recoveries ranging from 83.8 to 100.8% for model processed foods, as well as high reproducibility (intra- and interassay CVs of ≤8.2%) and high correlation with our previously validated ELISA method for processed foods (correlation coefficient of 0.996). The proposed ELISA method does not require the use of poisonous reagents, provides acceptable accuracy, and is useful for the routine monitoring of food products.

Keywords: crustacean protein, ELISA, processed food

* マルハニチロ (株)

Kamemura N^{*1}, Sugimoto M^{*2}, Tamehiro N, Adachi R, Tomonari S^{*2}, Watanabe T^{*2}, Mito T^{*2}: Cross-allergenicity of crustacean and the edible insect *Gryllus bimaculatus* in patients with shrimp allergy. *Mol Immunol.* 2019; 106: 127-134.

Food scarcity is a serious problem for many developing as well as developed countries. Edible insects have attracted attention recently as a novel food source. Crickets are especially high in nutritional value and easy to breed and harvest. In this study, we evaluated the risk of allergic reactions associated with cricket consumption in individuals with crustacean allergy. We evaluated food allergy risk in the consumption of *Gryllus bimaculatus* (cricket) in patients with shrimp allergy, using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and IgE crosslinking-induced luciferase expression assay (EXiLE). Sera from individuals with shrimp allergy (positive for shrimp-specific IgE by ImmunoCAP (>0.35 UA/mL; n=9) or without shrimp allergy (negative for shrimp-specific IgE; n=6) were obtained. There was a strong correlation between shrimp- and *Gryllus*-specific IgE levels obtained by ELISA ($r_s=0.99$; $P<0.001$). The binding of shrimp-specific IgE on shrimp allergen was dose-dependently inhibited by *Gryllus* allergen (0-1.0 mg/mL). There was a strong correlation between shrimp- and *Gryllus*-specific IgE responses, as assessed by EXiLE assays ($r_s=0.89$; $P<0.001$). We determined that a protein of approximately 40kDa reacted with the positive, but not negative, sera for shrimp-specific IgE by ImmunoCAP. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) analysis identified the major allergen in shrimp and *Gryllus* to be tropomyosin. Our data suggest that the cricket allergen has the potential to induce an allergic reaction in individuals with crustacean allergy. Therefore, allergy risk and shrimp-specific IgE levels should be considered before consumption of cricket meal.

Keywords: allergy, cricket meal, edible insect

*¹ 徳島文理大学

*² 徳島大学

Tamehiro N, Adachi R, Kimura Y, Sakai S, Teshima R, Kondo K: Determining Food Allergens by Skin Sensitization in Mice.

Curr Protoc Toxicol. 2018; 76: e48.

A food allergy is a chronic inflammatory disease against dietary antigens with high prevalence in industrialized countries. Because there is currently no cure for food allergies, avoiding the allergen is crucial for the prevention of an allergic reaction. Therefore, a further understanding of the pathogenesis and risk factors that augment the sensitization to food allergens is required. We have previously developed a food allergy mouse model using transdermal sensitization, which influences the susceptibility to food allergies. In this model, mice sensitized with partially hydrolyzed wheat protein (HWP) successfully resembled the major features of HWP-sensitized and wheat allergy-induced patients. In this article, we describe transdermal sensitization of food allergens and induction of immediate-type food allergies in mice. The methodology detailed here was mainly adapted from an original work by Adachi and colleagues with some modifications to the dressing methods to reduce stress. Keywords: allergen, animal model, food allergy

牟田朱美*, 宮崎悦子*, 中牟田啓子*, 渡邊敬浩 : Carrez抽出を用いた加工食品中の保存料・甘味料一斉分析に伴う不確かさの推定

日本食品化学学会誌 2018;25:167-173

多様な食品を対象に実施される検査への信頼をより確かなものとするために, Carrez抽出法を用いた保存料(ソルビン酸 [SOA], 安息香酸 [BA], デヒドロ酢酸 [DHA])及び甘味料(アセスルファムカリウム [Aces-K], サッカリンナトリウム [Sac-Na])一斉分析の不確かさをトップダウンアプローチにより推定した。保存料0.15 g/kg, 甘味料0.10 g/kgを23種類の食品に対し添加し分析した結果, 82~98%の回収率が得られた。併行精度は0.9~3.1%, 室内精度は4.2~6.8%であり, 拡張不確かさを考慮した分析値の範囲は, Aces-K: 0.090~0.11 g/kg, Sac-Na: 0.082~0.11 g/kg, SOA: 0.12~0.16 g/kg, BA: 0.13~0.16 g/kg, DHA: 0.11~0.14 g/kgであった。

Keywords: 食品添加物, 加工食品, 不確かさ

* 福岡市保健環境研究所

Okiyama Y, Nakano T, Watanabe C^{*1}, Fukuzawa K^{*2}, Mochizuki Y^{*3}, Tanaka S^{*4}: Fragment molecular orbital calculations with implicit solvent based on the Poisson-Boltzmann equation: Implementation and DNA study.

J. Phys. Chem. B 2018;122:4457-4471.

A fragment molecular orbital methodology coupled with the Poisson-Boltzmann implicit solvent model was developed to analyze the electronic properties of large biomolecules in solution. We applied this methodology to a deoxyribonucleic acid duplex: the energy levels of frontier molecular orbitals on each fragment are successfully shifted down to those guaranteeing stable electronic states, and the solvation free energy also shows good agreement with that in the explicit solvent study.

Keywords: fragment molecular orbital (FMO) method, Poisson-Boltzmann implicit solvent model, deoxyribonucleic acid (DNA)

^{*1} RIKEN

^{*2} Hoshi University

^{*3} Rikkyo University

^{*4} Kobe University

Sun Y, Woess K^{*1}, Kienzl M^{*1}, Leb-Reichl VM^{*1}, Feinle A^{*3}, Wimmer M^{*1}, Zauner R^{*1}, Wally V^{*1}, Luetz-Meindl U^{*3}, Mellerio JE^{*4}, Fuentes I^{*5}, South AP^{*6}, Bauer JW^{*1}, Reichelt J^{*1}, Furihata T^{*2}, Guttman-Gruber C^{*1}, Piñón Hofbauer J^{*1}: Extracellular Vesicles as Biomarkers for the Detection of a Tumor Marker Gene in Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma.

J Invest Dermatol. 2018;138:1197-1200.

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) patients develop highly aggressive squamous cell carcinoma (SCC) because of repeated cycles of wounding, infection, and chronic inflammation. Arising tumors resemble non-healing wounds or exuberant granulation tissue, requiring invasive biopsies and histological analyses to confirm diagnosis. Therefore, we investigated the feasibility of utilizing tumor-derived EVs as liquid biopsies for the detection of a recently described tumor marker gene Ct-SLCO1B3 (also known as Ct-OATP1B3 mRNA). We have evaluated Ct-SLCO1B3 RNA products for their potential to discriminate between malignant and non-malignant tissue and cells. It was found that Ct-SLCO1B3 mRNA was specifically detected in EB-SCC cells and tumor tissue but not in non-malignant EB and wild type keratinocytes and tissue. Moreover, we could further detect Ct-SLCO1B3 mRNA in extracellular

vehicles (EVs) harvested from conditioned medium of EB-SCC cells cultured in vitro, as well as from the serum of EB-SCC-bearing xenograft mice. In contrast, Ct-SLCO1B3 mRNA was distinctly absent in EVs derived from all control samples tested. Our data show that tumor-specific Ct-SLCO1B3 transcripts exist in RDEB-SCC derived EVs, highlighting the feasibility of this minimally invasive method in the detection of RDEB-SCC particularly once it has metastasized beyond the skin.

Keywords: extracellular vesicles, Ct-SLCO 1 B3, cancer biomarker

*¹ University Hospital of the Paracelsus Medical University Salzburg

*² Chiba University

*³ Paris Lodron University

*⁴ Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust

*⁵ Fundación DEBRA Chile, Santiago

*⁶ Thomas Jefferson University

Goda K*, Saito K, Muta K*, Kobayashi A*, Saito Y, Sugai S*: Ether-phosphatidylcholine characterized by consolidated plasma and liver lipidomics is a predictive biomarker for valproic acid-induced hepatic steatosis.

J Toxicol Sci. 2018 43:395-405.

Valproic acid (VPA) is known to induce hepatic steatosis due to mitochondrial toxicity in rodents and humans. In the present study, we administered VPA to SD rats for 3 or 14 days at 250 and 500 mg/kg and then performed lipidomics analysis to reveal VPA-induced alteration of the hepatic lipid profile and its association with the plasma lipid profile. VPA induced hepatic steatosis at the high dose level without any degenerative changes in the liver on day 4 (after 3 days dosing) and at the low dose level on day 15 (after 14 days dosing). We compared the plasma and hepatic lipid profiles obtained on day 4 between the VPA-treated and control rats using a multivariate analysis to determine differences between the two groups. In total, 36 species of plasma lipids and 24 species of hepatic lipids were identified as altered in the VPA-treated group. Of these lipid species, ether-phosphatidylcholines (ePCs), including PC(16:0e/22:4) and PC(16:0e/22:6), were decreased in both the plasma and liver from the low dose level on day 4,

however, neither an increase in hepatic TG level nor histopathological hepatic steatosis was observed at either dose level on day 4. Hepatic mRNA levels of glycerone-phosphate O-acyltransferase (Gnpat), which is a key enzyme for biosynthesis of ePC, was also decreased by treatment with VPA along with the decrease in ePCs. In conclusion, the changes in ePCs, (PC[16:0e/22:4] and PC[16:0e/22:6]), have potential utility as predictive biomarkers for VPA-induced hepatic steatosis.

Keywords: biomarker, DILI, hepatic steatosis

* JAPAN TOBACCO Inc.

Mushiroda T^{*1}, Takahashi Y^{*2}, Onuma T^{*3}, Yamamoto Y^{*2}, Kamei T^{*4}, Hoshida T^{*5}, Takeuchi K^{*6,7}, Otsuka K^{*6}, Okazaki M^{*8}, Watanabe M^{*8}, Kanemoto K^{*9}, Ohshima T^{*9}, Watanabe A^{*10}, Minami S^{*10}, Saito K^{*11}, Tanii H^{*12}, Shimo Y^{*13}, Hara M^{*14}, Saitoh S^{*15}, Kinoshita T^{*16}, Kato M^{*16}, Yamada N^{*17}, Akamatsu N^{*18}, Fukuchi T^{*19}, Ishida S^{*20}, Yasumoto S^{*20}, Takahashi A^{*1}, Ozeki T^{*1}, Furuta T^{*21}, Saito Y, Izumida N^{*22}, Kano Y^{*23}, Shiohara T^{*23}, Kubo M^{*1}, for the GENCAT Study Group: Association of HLA-A*31:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population.

JAMA Neurol. 2018;75:842-849.

Carbamazepine, a commonly used antiepileptic drug, is one of the most common causes of cutaneous adverse drug reactions (cADRs) worldwide. The allele HLA-A*31:01 is reportedly associated with carbamazepine-induced cADRs in Japanese and European populations; however, the clinical utility of HLA-A*31:01 has not been evaluated. To assess the use of HLA-A*31:01 genetic screening to identify Japanese individuals at risk of carbamazepine-induced cADRs. This cohort study was conducted across 36 hospitals in Japan from January 2012 to November 2014 among 1202 patients who had been deemed suitable to start treatment with carbamazepine. Preemptive HLA-A*31:01 genetic screening was performed for 1187 participants. Patients who did not start treatment with carbamazepine or alternative drugs were excluded. Participants were interviewed once weekly for 8 weeks to monitor the development of cADRs. Data analysis was performed from June 8, 2015, to December 27, 2016. Neuropsychiatrists were

asked to prescribe carbamazepine for patients who tested negative for HLA-A*31:01 and alternative drugs for those who tested positive for HLA-A*31:01. Of the 1130 included patients who were prescribed carbamazepine or alternative drugs, the mean (range) age was 37.4 (0-95) years, 614 (54.3%) were men, and 198 (17.5%) were positive for HLA-A*31:01. Expert dermatologists identified 23 patients (2.0%) who had carbamazepine-induced cADRs, of which 4 patients required hospitalization. Drug-induced hypersensitivity syndrome was observed for 3 patients, maculopapular eruption for 9 patients, erythema multiforme for 5 patients, and an undetermined type of cADR for 6 patients. No patient developed Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. Compared with historical controls, the incidence of carbamazepine-induced cADRs was significantly decreased (for BioBank Japan data: incidence, 3.4%; odds ratio, 0.60; 95% CI, 0.36-1.00; $P = .048$; for the Japan Medical Data Centre claims database: incidence, 5.1%; odds ratio, 0.39; 95% CI, 0.26-0.59; $P < .001$). Preemptive HLA-A*31:01 genetic screening significantly decreased the incidence of carbamazepine-induced cADRs among Japanese patients, which suggests that it may be warranted in routine clinical practice.

Keywords: pharmacogenomics, carbamazepine, pre-screening test

*1 RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

*2 National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

*3 Musashino-Kokubunji Clinic

*4 Tokushukai Hospital

*5 National Hospital Organization Nara Medical Center

*6 Iwate Medical University

*7 Kitariasu Hospital

*8 National Center of Neurology and Psychiatry

*9 Aichi Medical University

*10 Nippon Medical School

*11 Tokyo Women's Medical University

*12 Mie University Graduate School of Medicine

*13 Juntendo University School of Medicine

*14 Hara Clinic

*15 Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

*16 Kansai Medical University

*17 Shiga University of Medical Science

*18 University of Occupational and Environmental Health

*19 Suzukake Clinic

*20 Kurume University School of Medicine

*21 Hamamatsu University School of Medicine

*22 National Institute of Population and Social Security Research

*23 Kyorin University School of Medicine

Imatoh T, Nishi T^{*1}, Yasui M^{*2}, Maeda T^{*3}, Sai K, Saito Y, Une H^{*4}, Babazono A^{*2}: Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and urinary tract infection in elderly patients: A retrospective cohort study.

Pharmacoevidiol Drug Saf. 2018;27:931-939.

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are a new class of antidiabetic drugs. Although they have been reported to increase the risk of infection, the findings are controversial. Given that urinary tract infections (UTIs) are common in the elderly, we conducted a retrospective cohort study by using health care insurance claims data, to elucidate the association between the DPP-4 inhibitors and the incidence of UTI in latter-stage elderly patients. We analyzed 25,111 Japanese patients aged 75 years and older between the fiscal years 2011 and 2016. Patients using DPP-4 inhibitors and sulfonylureas (SUs) were matched at a 1:1 ratio using propensity scoring. The Incidence rate ratio (IRR) of UTI was compared between users of SUs and users of DPP-4 inhibitors by Poisson regression. Moreover, subgroup analyses stratified by sex were conducted to evaluate whether the combination of prostatic hyperplasia and DPP-4 inhibitors is associated with the incidence of UTI in male patients. The use of DPP-4 inhibitors was associated with an increased risk of UTI (adjusted IRR 1.23, 95% CI [1.04-1.45]). After propensity score matching, the association remained significant (adjusted IRR 1.28, 95% CI [1.05-1.56]). Moreover, elderly male patients with prostatic hyperplasia who received DPP-4 inhibitors had a higher risk of UTI than SU users without prostatic hyperplasia (Matched: crude IRR 2.90, 95% CI [1.78-4.71]; adjusted IRR 2.32, 95% CI [1.40-3.84]). The long-term use of DPP-4 inhibitors by elderly patients, particularly male patients with prostatic hyperplasia, may increase the risk of UTI.

Keywords: dipeptidyl peptidase-4, urinary tract infections, pharmacoepidemiological study

^{*1} Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

^{*2} Kyushu University

^{*3} Fukuoka University

^{*4} Tenjin Clinic

Kitamura K*, Ito R*, Umehara K*, Morio H*, Saito K, Suzuki S*, Hashimoto M*, Saito Y, Anzai N*, Akita H*, Chiba K*, Furihata T*: Differentiated HASTR/ci35 cells: A promising in vitro human astrocyte model for facilitating CNS drug development studies. *J Pharmacol Sci.* 2018 137:350-358.

Astrocytes have shown longstanding promise as therapeutic targets for various central nervous system diseases. To facilitate drug development targeting astrocytes, we have recently developed a new conditionally immortalized human astrocyte cell line, termed HASTR/ci35 cells. In this study, in order to further increase their chances to contribute to various astrocyte studies, we report on the development of a culture method that improves HASTR/ci35 cell differentiation status and provide several proofs related to their astrocyte characteristics. The culture method is based on the simultaneous elimination of serum effects and immortalization signals. The results of qPCR showed that the culture method significantly enhanced several astrocyte marker gene expression levels. Using the differentiated HASTR/ci35, we examined their response profiles to nucleotide treatment and inflammatory stimuli, along with their membrane fatty acid composition. Consequently, we found that they responded to ADP or UTP treatment with a transient increase of intracellular Ca²⁺ concentration, and that they could show reactive response to interleukin-1 β treatments. Furthermore, the membrane phospholipids of the cells were enriched with polyunsaturated fatty acids. To summarize, as a unique human astrocyte model carrying the capability of a differentiation induction properties, HASTR/ci35 cells are expected to contribute substantially to astrocyte-oriented drug development studies.

Keywords: astrocyte, central nervous system, drug development

* Chiba University

Saito K, Ikeda M^{*1}, Kojima Y^{*2}, Hosoi H^{*1}, Saito Y, Kondo S^{*1}: Lipid profiling of pre-treatment plasma reveals biomarker candidates associated with response rates and hand-foot skin reactions in sorafenib-treated patients.

Cancer Chemother Pharmacol. 2018;82:677-684.

Sorafenib is a multi-kinase inhibitor for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Beyond its clinical benefit against advanced HCC, the efficacy and safety of sorafenib chemotherapy are critical concerns. In this study, we addressed the lipid profiles associated with the efficacy and safety of sorafenib chemotherapy. Plasma samples from HCC patients before sorafenib chemotherapy (N=44) were collected and subjected to lipidomic analysis. We measured the levels of 176 lipids belonging to 8 classes of phosphoglycerolipids, 2 classes of sphingolipids, 3 classes of neutral lipids, and 4 other classes of lipids. To characterize lipids associated with efficacy, we compared the responder group (N=21; partial response and stable disease) with non-responder group (N=22; progressive disease). To characterize lipids associated with hand-foot skin reaction (HFSR), we compared the susceptible group (N=12; grade 2 and 3) with non-susceptible group (N=32; grade 0 and 1). The levels of 8 lipids, including phosphatidylcholine (PC)[34:2], PC[34:3]a, PC[35:2], PC[36:4]a, PC[34:3e], acylcarnitine (Car)[18:0], cholesterol ester[20:2], and diacylglycerol (DG)[34:2], were significantly lower in the responder group, and 6 out of 8 these lipids contained FA(18:2). In addition, the levels of 7 lipids (Car[12:0], Car[18:0], Car[18:1], Car[20:1] and fatty acid amides (FAA[16:0], FAA[18:0], and FAA[18:1]b)) were significantly lower in the group susceptible to HFSR. Our comprehensive lipidomics study using samples from sorafenib-treated patients with HCC revealed that significant differences in the lipid profiles of pre-treatment plasma were associated with sorafenib efficacy and sorafenib-induced HFSR. Validation using another set of patient plasma samples and elucidating the molecular basis of these changes will lead to better treatment with sorafenib chemotherapy.

Keywords: efficacy, hand-foot skin reaction, hepatocellular carcinoma

*¹ National Cancer Center Hospital East

*² National Center for Global Health and Medicine

Yokoyama U^{*1}, Arakawa N, Ishiwata R^{*1}, Yasuda S^{*1}, Minami T^{*2}, Goda M^{*1}, Uchida K^{*2}, Suzuki S^{*1}, Matsumoto M^{*3}, Koizumi N^{*1}, Taguri M^{*1}, Hirano H^{*1}, Yoshimura K^{*4,5}, Ogino H^{*1}, Masuda M^{*1,3}, Ishikawa Y^{*1}: Proteomic analysis of aortic smooth muscle cell secretions reveals an association of myosin heavy chain 11 with abdominal aortic aneurysm.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018;315:H1012-H1018.

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a life-threatening disease, and no disease-specific circulating biomarkers for AAA screening are currently available. We have identified a smooth muscle cell (SMC)-specific biomarker for AAA. We cultured aneurysmal tunica media that were collected from eight patients undergoing elective open-repair surgeries. Secreted proteins in culture medium were subjected to liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Myosin heavy chain 11 (myosin-11) was identified as a SMC-specific protein in the tunica media-derived secretions of all patients. We then examined myosin-11 protein concentrations by ELISA in plasma samples from patients with AAA (n=35) and age-matched healthy control subjects (n=34). Circulating myosin-11 levels were significantly higher in patients with AAA than control subjects. The area under the receiver-operating characteristic curve (AUC) of myosin-11 was 0.77, with a specificity of 65% at a sensitivity of 91%. Multivariate logistic regression analysis showed a significant association between the myosin-11 level and presence of AAA. When the myosin-11 level was combined with hypertension, it improved the prediction of AAA (AUC 0.88) more than hypertension per se. We then investigated the correlation between aortic diameter and circulating myosin-11 levels using AAA serum samples from patients undergoing endovascular aneurysm repair (n=20). Circulating myosin-11 levels were significantly correlated with maximum aortic diameter. Furthermore, changes in myosin-11 concentrations from the baseline 12 mo after endovascular aneurysm repair were associated with those in aortic diameter. These data suggest that circulating levels of myosin-11, which is a SMC-specific myosin isoform, may be useful as a biomarker

for AAA. NEW & NOTEWORTHY Extensive studies have revealed that inflammation- or proteolysis-related proteins are proposed as biomarkers for abdominal aortic aneurysm (AAA). Changes in these protein concentrations are not specific for smooth muscle, which is a major part of AAA pathologies. Hence, no disease-specific circulating markers for AAA are currently available. We found, using secretome-based proteomic analysis on human AAA tunica media, that myosin heavy chain 11 was associated with AAA. Circulating myosin heavy chain 11 may be a new tissue-specific AAA marker.

Keywords: abdominal aortic aneurysm, biomarkers, myosin heavy chain

*¹ Yokohama City University

*² Yokohama City University Medical Center

*³ Tokyo Medical University

*⁴ Yamaguchi University Graduate School of Medicine

*⁵ Yamaguchi Prefectural University

Sun Y, Piñón Hofbauer J^{*1}, Harada M^{*2}, Wöss K^{*1}, Koller U^{*1}, Morio H^{*2}, Stierschneider A^{*1}, Kitamura K^{*2}, Hashimoto M^{*2}, Chiba K^{*2}, Akita H^{*2}, Anzai N^{*2}, Reichelt J^{*1}, Bauer JW^{*1}, Guttman-Gruber C^{*1}, Furihata T^{*2}: Cancer-type organic anion transporting polypeptide 1B3 is a target for cancer suicide gene therapy using RNA *trans*-splicing technology.

Cancer Lett. 2018;433:107-116.

Cancer-type organic anion transporting polypeptide 1B3 (Ct-OATP1B3) has been identified as a cancer-specific transcript in various solid cancers, including colorectal cancer. Given its excellent cancer-specific expression profile, we hypothesized that Ct-OATP1B3 could represent a promising target for cancer-specific expression of the suicide gene, herpes simplex virus 1 thymidine kinase (HSV-tk), via a spliceosome-mediated RNA *trans*-splicing (SMaRT) approach. SMaRT technology is used to recombine two RNA molecules to generate a chimeric transcript. In this study, we engineered an RNA *trans*-splicing molecule carrying a translation-defective HSV-tk sequence (RTM44), which was capable of inducing its own *trans*-splicing to the desired Ct-OATP1B3 pre-mRNA target. RTM44 expression in LS180 cells resulted in generation of Ct-OATP1B3/HSV-tk fusion mRNA. A functional translation start site contributed by the target pre-

mRNA restored HSV-tk protein expression, rendering LS180 cells sensitive to ganciclovir treatment in vitro and in xenografted mice. The observed effects are ascribed to accurate and efficient trans-splicing, as they were absent in cells carrying a splicing-deficient mutant of RTM44. Collectively, our data highlights Ct-OATP1B3 as an ideal target for the HSV-tk SMaRT suicide system, which opens up new translational avenues for Ct-OATP1B3-targeted cancer therapy.

Keywords: Ct-SLCO1B3, suicide gene therapy, spliceosome-mediated RNA *trans*-splicing

^{*1} University Hospital of the Paracelsus Medical University Salzburg

^{*2} Chiba University

Aoki H^{*1,2}, Ito N^{*2,3}, Kaniwa N, Saito Y, Wada Y^{*2}, Nakajima K^{*2}, Sago H^{*2}, Murashima A^{*2}, Okamoto A^{*1}, Ito S^{*4}: Low levels of amlodipine in breast milk and plasma.

Breastfeed Med. 2018;13:622-626.

Few clinical reports have addressed the use of the antihypertensive drug amlodipine during breastfeeding. The objective of this study is to characterize concentration-time profiles of amlodipine in maternal and infant plasma, and milk. Plasma and breast milk samples were obtained from eight nursing mothers and their nine newborn nursing infants (median postnatal age: 6.5 days, range 5-7 days). Participants were recruited from February 2009 to June 2009. Multiple blood and milk samples were obtained from the mothers over a 24 hours dosing interval. The blood of infants was also obtained at before and 8 hours after nursing. Amlodipine concentrations were determined by high-performance liquid chromatography. Relative infant dose (RID) was calculated by dividing the infant's dose via milk in mg/kg/day by the maternal dose in mg/kg/day, assuming that a daily intake of milk is 150mL/kg/day in the infants. Maximal amlodipine concentrations in mothers ranged from 4.4 to 14.7ng/mL in plasma, and 6.5 to 19.7ng/mL in milk (Average milk/plasma ratio: 1.4). RID was 3.4% of the maternal weight-adjusted dose. All plasma concentrations in infants were under the quantitation limit (0.4ng/mL). Infant exposure to amlodipine in breast milk appears very small, suggesting that amlodipine can be used with little influence on infants during breastfeeding.

Keywords: amlodipine, breast milk, pharmacokinetics

^{*1} The Jikei University School of Medicine

^{*2} National Center for Child Health and Development

^{*3} Teikyo University

^{*4} Hospital for Sick Children, Canada

Wang YH^{*1}, Chen CB^{*1,2}, Tassaneeyakul W^{*3}, Saito Y, Aihara M^{*4}, Choon SE^{*5}, Lee HY^{*6,7}, Chang MM^{*8}, Roa FD^{*9}, Wu CW^{*1}, Zhang J^{*10}, Nakkam N^{*3}, Konyoung P^{*11}, Okamoto-Uchida Y, Cheung CM^{*8}, Huang JW^{*10}, Ji C^{*10}, Cheng B^{*10}, Hui RC^{*1,2}, Chu CY^{*12}, Chen YJ^{*13}, Wu CY^{*14}, Hsu CK^{*15}, Chiu TM^{*16}, Huang YH^{*1,2}, Lu CW^{*1,2}, Yang CY^{*1,2}, Lin YT^{*1,2}, Chi MH^{*1,2}, Ho HC^{*1,2}, Lin JY^{*1,2}, Yang CH^{*1,2}, Chang YC^{*1,2}, Su SC^{*1}, Wang CW^{*1}, Fan WL, Hung SI^{*13}, Chung WH^{*1,2}; Asian Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium: The Medication Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Asians: The Major Drug Causality and Comparison With the US FDA Label.

Clin Pharmacol Ther. 2019;105:112-120.

Specific ethnic genetic backgrounds are associated with the risk of Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) especially in Asians. However, there have been no large cohort, multiple-country epidemiological studies of medication risk related to SJS/TEN in Asian populations. Thus, we analyzed the registration databases from multiple Asian countries who were treated during 1998-2017. A total 1,028 SJS/TEN cases were identified with the algorithm of drug causality for epidermal necrolysis. Furthermore, those medications labeled by the US Food and Drug Administration (FDA) as carrying a risk of SJS/TEN were also compared with the common causes of SJS/TEN in Asian countries. Oxcarbazepine, sulfasalazine, COX-II inhibitors, and strontium ranelate were identified as new potential causes. In addition to sulfa drugs and beta-lactam antibiotics, quinolones were also a common cause. Only one acetaminophen-induced SJS was identified, while several medications (e.g., oseltamivir, terbinafine, isotretinoin, and sorafenib) labeled as carrying a risk of SJS/TEN by the FDA were not found to have caused any of the cases in the Asian countries investigated in this study. Keywords: severe cutaneous adverse reactions, drug label, US FDA

-
- *¹ Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan
 *² Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan
 *³ Khon Kaen University, Thailand
 *⁴ Yokohama City University Graduate School of Medicine
 *⁵ Monash University Malaysia
 *⁶ Singapore General Hospital
 *⁷ Duke-NUS medical school, Singapore
 *⁸ The Chinese University of Hong Kong
 *⁹ University of the Philippines-Philippine, Philippines
 *¹⁰ The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, China
 *¹¹ Udon Thani Hospital, Thailand
 *¹² National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taiwan
 *¹³ National Yang Ming University, Taiwan
 *¹⁴ Kaohsiung medical university, Taiwan
 *¹⁵ National Cheng Kung University, Taiwan
 *¹⁶ Changhua Christian Hospital, Taiwan

Imatoh T, Sai K, Takeyama M^{*1}, Hori K^{*2}, Karayama M^{*2}, Furuhashi K^{*2}, Segawa K, Kimura M^{*2}, Kawakami J^{*2}, Saito Y: Identification of risk factors and development of detection algorithm for denosumab-induced hypocalcaemia.

J Clin Pharm Ther. 2019;44:62-68.

This study used electronic medical records to identify risk factors and establish a detection algorithm for denosumab-induced hypocalcaemia. We identified 201 patients with cancer who were initially prescribed denosumab. Hypocalcaemia was defined as an adjusted serum calcium level of ≤ 2.13 mmol/L. A diagnosis of denosumab-induced hypocalcaemia was confirmed by two physicians after reviewing patient medical records. We evaluated patient characteristics as potential screening factors. Moreover, a retrospective cohort study was conducted to identify risk factors for denosumab-induced hypocalcaemia. Odds ratios (ORs) were estimated using logistic regression analysis. We analysed 164 patients with a low risk of hypocalcaemia. Among these, 29 (17.7%) patients were suspected to have denosumab-induced hypocalcaemia. The times to onset of definitive hypocalcaemia were shorter among these patients than among patients with non-denosumab-induced hypocalcaemia. Based on receiver operating characteristic curve analysis, we

used time to onset of hypocalcaemia of ≤ 90 days as a second screening factor. The positive predictive value of this factor was 87.5%. In the retrospective cohort study, a significant difference was observed among patients with serum alkaline phosphatase (ALP) levels of >5.95 $\mu\text{kat/L}$ before initial prescription ($P < 0.01$). Patients with higher serum ALP levels had a 6.63 times higher risk of developing hypocalcaemia than those without increased serum ALP levels (OR: 6.63, 95% confidence interval [CI]: 1.79-29.31). The same results were observed in a sensitivity analysis using another database. We developed a detection algorithm for denosumab-induced hypocalcaemia based on calcium levels and time to onset of hypocalcaemia. We also identified elevated ALP levels as a risk factor for hypocalcaemia. Clinicians should carefully monitor initial serum calcium levels and screen for signs of hypocalcaemia in patients receiving denosumab who demonstrate elevated serum ALP levels.

Keywords: denosumab, denosumab-induced hypocalcaemia, risk factor

*¹ Tohoku University

*² Hamamatsu University School of Medicine

Su SC^{*1}, Chen CB^{*1,2}, Chang WC^{*1}, Wang CW^{*1,2}, Fan WL^{*1}, Lu LY^{*1,2}, Nakamura R, Saito Y, Ueta M^{*3}, Kinoshita S^{*3}, Sukasem C^{*4,5}, Yampayon K^{*4,6}, Kijsanayotin P^{*6}, Nakkam N^{*7}, Saksit N^{*7,8}, Tassaneeyakul W^{*7}, Aihara M^{*9}, Lin YJ^{*2}, Chang CJ^{*2}, Wu T^{*1}, Hung SI^{*10}, Chung WH^{*1,2}: HLA Alleles and CYP2C9^{*3} as Predictors of Phenytoin Hypersensitivity in East Asians.

Clin Pharmacol Ther. 2019;105:476-485.

To develop a pre-emptive genetic test that comprises multiple predisposing alleles for the prevention of phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions (SCARs), three sets of patients with phenytoin-SCAR and drug-tolerant controls from Taiwan, Thailand, and Japan, were enrolled for this study. In addition to cytochrome P450 (CYP)2C9^{*3}, we found that HLA-B*13:01, HLA-B*15:02, and HLA-B*51:01 were significantly associated with phenytoin hypersensitivity with distinct phenotypic specificities. Strikingly, we showed an increase in predictive sensitivity of concurrently testing CYP2C9^{*3}/HLA-B*13:01/HLA-B*15:02/HLA-B*51:01 from 30.5-71.9% for

selecting the individuals with the risk of developing phenytoin-SCAR in Taiwanese cohorts, accompanied by a specificity of 77.7% (combined sensitivity, 64.7%; specificity, 71.9% for three Asian populations). Meta-analysis of the four combined risk alleles showed significant associations with phenytoin-SCAR in three Asian populations. In conclusion, combining the assessment of risk alleles of HLA and CYP2C9 potentiated the usefulness of predictive genetic tests to prevent phenytoin hypersensitivity in Asians.

Keywords: severe cutaneous adverse reactions, phenytoin, HLA

*¹ Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan

*² Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan

*³ Kyoto Prefectural University of Medicine

*⁴ Mahidol University, Thailand

*⁵ Ramathibodi Hospital, Thailand

*⁶ Chulalongkorn University, Thailand

*⁷ Khon Kaen University, Thailand

*⁸ University of Phayao, Thailand

*⁹ Yokohama City University Graduate School of Medicine

*¹⁰ National Yang Ming University, Taiwan

Okiyama Y, Watanabe C^{*1}, Fukuzawa K^{*2}, Mochizuki Y^{*3}, Nakano T, Tanaka S^{*4}: Fragment molecular orbital calculations with implicit solvent based on the Poisson-Boltzmann equation: II. Protein and its ligand-binding system studies.

J. Phys. Chem. B 2019;123:957-73.

The electronic properties of bioactive proteins were analyzed in solution using a fragment molecular orbital methodology coupled with an implicit solvent model based on the Poisson-Boltzmann surface area. We investigated the solvent effects on practical and heterogeneous target like ubiquitin protein. For ligand-binding complexes of estrogen receptor alpha, we also found the binding free energies evaluated by this methodology correlate well with the experimental binding affinities of bioactive compounds, even though they have different charges.

Keywords: fragment molecular orbital (FMO) method, Poisson-Boltzmann implicit solvent model, estrogen receptor alpha

*¹ RIKEN

*² Hoshi University

*³ Rikkyo University

*⁴ Kobe University

Yokota S, Oshio S^{*}: A simple and robust quantitative analysis of retinol and retinyl palmitate using a liquid chromatographic isocratic method.

J Food Drug Anal. 2018;26(2):504-11.

Vitamin A is a vital nutritional substances that regulates biological activities including development, but is also associated with disease onset. The extent of vitamin A intake influences the retinoid content in the liver, the most important organ for the storage of vitamin A. Measurement of endogenous retinoid in biological samples is important to understand retinoid homeostasis. Here we present a reliable, highly sensitive, and robust method for the quantification of retinol and retinyl palmitate using a reverse-phase HPLC/UV isocratic method. We determined the impact of chronic dietary vitamin A on retinoid levels in livers of mice fed an AIN-93G semi-purified diet (4 IU/g) compared with an excess vitamin A diet (1000 IU/g) over a period from birth to 10 weeks of age. Coefficients of variation for intra-assays for both retinoids were less than 5%, suggesting a higher reproducibility than any other HPLC/UV gradient method. Limits of detection and quantification for retinol were 0.08 pmol, and 0.27 pmol, respectively, which are remarkably higher than previous results. Supplementation with higher doses of vitamin A over the study period significantly increased liver retinol and retinyl palmitate concentrations in adult mice. The assays described here provide a sensitive and rigorous quantification of endogenous retinol and retinyl palmitate, which can be used to help determine retinoid homeostasis in disease states, such as toxic hepatitis and liver cancer.

Keywords: vitamin A excess, retinol, retinyl palmitate, liver

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

Nomura Y^{*}, Ikuta S^{*}, Yokota S, Mita J^{*}, Oikawa M^{*}, Matsushima H^{*}, Amano A^{*}, Shimonomura K^{*}, Seya Y^{*}, Koike C^{*}: Evaluation of critical flicker-fusion frequency measurement methods using a

touchscreen-based visual temporal discrimination task in the behaving mouse.

Neurosci Res. 2018 Dec 5; pii: S0168-0102(18)30388-2.

The critical flicker-fusion frequency (CFF), defined as the frequency at which a flickering light is indistinguishable from a continuous light, is a useful measure of visual temporal resolution. The mouse CFF has been studied by electrophysiological approaches such as recordings of the electroretinogram (ERG) and the visually evoked potential (VEP), but it has not been measured behaviorally. Here we estimated the mouse CFF by using a touchscreen based operant system. The test with ascending series of frequencies and that with randomized frequencies resulted in about 17 and 14Hz, respectively, as the frequency which could not be distinguished from steady lights. Since the ascending method of limits tend to overestimate the threshold than the descending method, we estimated the mouse CFF to be about 14Hz. Our results highlight usefulness of the operant conditioning method in measurement of the mouse visual temporal resolution.

Keywords: touchscreen, operant behavior, critical flicker-fusion frequency

* College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

Yokota S, Shirahata T^{*1}, Yusa J^{*2}, Sakurai Y^{*2}, Ito H^{*2}, Oshio S^{*1}: Long-term dietary intake of excessive vitamin A impairs spermatogenesis in mice.

J Toxicol Sci. 2019;44(4):257-71.

Vitamin A and its derivatives contribute to many physiological processes, including vision, neural differentiation, and reproduction. Vitamin A deficiency causes early cessation of spermatogenesis, characterized by a marked depletion of germ cells. However, there has been no clear understanding about the role of chronic intake of vitamin A excess (VAE) in spermatogenesis. The objective of this study was to investigate whether chronic intake of VAE diet causes arrest of spermatogenesis. To examine the effects of VAE on spermatogenesis, we used ICR male mice fed with control (AIN-93G purified diet: 4 IU/g) diet or VAE (modified AIN-93G diet with VAE: 1,000 IU/g) diet for 7 weeks (from 3 to 10 weeks of age). At 10 weeks of age, the retinol concentration in the

testes of VAE mice was significantly higher than that of control mice. Testicular cross sections from control mice contained a normal array of germ cells, while the seminiferous tubules from VAE mice exhibited varying degrees of testicular degeneration. Daily sperm production in VAE testes was dramatically decreased compared to that in control testes. Sperm viability, motility, and morphology were also impaired in VAE mice. Furthermore, we examined the effects of VAE on the expression of genes involved in retinoid signaling and spermatogenesis to determine the underlying molecular mechanisms. Therefore, we are the first to present results describing the long-term dietary intake of VAE impairs spermatogenesis using a mouse model.

Keywords: spermatogenesis, spermatogonial stem cells, retinoid, mice

^{*1} Department of Hygiene Chemistry, Ohu University School of Pharmaceutical Sciences.

^{*2} Department of Oral Medical Sciences, Ohu University School of Dentistry.

Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J*, Hirabayashi Y: Exosome-mediated horizontal gene transfer occurs in double-strand break repair during genome editing.

Communications Biology. 2019 Feb 8;2:57.

The CRISPR-Cas9 system has been successfully applied in many organisms as a powerful genome-editing tool. Undoubtedly, it will soon be applied to human genome editing, including gene therapy. We have previously reported that unintentional DNA sequences derived from retrotransposons, genomic DNA, mRNA and vectors are captured at double-strand breaks (DSBs) sites when DSBs are introduced by the CRISPR-Cas9 system. Therefore, it is possible that unintentional insertions associated with DSB repair represent a potential risk for human genome editing gene therapies. To address this possibility, comprehensive sequencing of DSB sites was performed. Here, we report that exosome-mediated horizontal gene transfer occurs in DSB repair during genome editing. Exosomes are present in all fluids from living animals, including seawater and breathing mammals, suggesting that exosome-mediated horizontal gene transfer is the driving force behind

mammalian genome evolution. The findings of this study highlight an emerging new risk for this leading-edge technology.

Keyword: exosome

* Japan Bioassay Research Center

Tanabe S, Ono R. The gene and microRNA networks of stem cells and reprogramming, *AIMS Cell and Tissue Engineering*. 2018;2(4): 238-245

The molecular interactions and regulations are dynamically changed in stem cells and reprogramming. This review article mainly focuses on the networks of molecules and epigenetic regulations including microRNA. The stem cells have molecular networks related to the stemness and the reprogramming of differentiated cells include the signaling networks consist of the transcriptional and post-transcriptional regulation of the genes and the protein modification. The gene expression is regulated by the binding of microRNAs towards the regulating regions of the coding genes. The molecular network pathways in stem cells include Wnt/ β -catenin signaling and MAPK signaling, Shh signaling and Hippo signaling pathway. The epigenetic regulation of the genes included in the signaling pathways related to stem cells is mediated by the transcription factors and microRNAs consist of 18–25 nucleotides. Molecular interactions of the signaling proteins in stem cells is at least three factors including the quantity of the molecules partly regulated by the gene transcription and protein synthesis, the modification of the proteins such as phosphorylation, and localization of the molecules. In the epigenetic regulation level, the methylation and acetylation of genomes are critical for the regulation of the transcription. The binding sites and the combination of microRNAs, and regulated genes related to the stem cells and reprogramming are discussed in this review.

Mishima M^{*1}, Hoffmann D^{*2}, Ichihara G^{*3}, Kitajima S, Shibutani M^{*4}, Furukawa S^{*5}, Hirose A: Derivation of acceptable daily exposure value for alanine, N,N-bis (carboxymethyl)-, trisodium salt. *Fund Toxicol Sci*. 2018;5:167-170.

Use of a non-phosphate detergent builder, alanine, N,N-bis(carboxymethyl)-trisodium salt (ABCT), has been expanded to wide range of washing and cleaning

products for consumer uses and industrial applications including cleaning agents in food or pharmaceutical factories. Therefore, determination of acceptable daily exposure (ADE) of ABCT by oral, parenteral or inhalation route based on updated toxicity database could provide valuable information on the risk management for protection of consumers, patients and workers. Here, we proposed the ADEs based on the toxicological information of various *in vivo* and *in vitro* non-human studies. Because the full report of each toxicity study was not disclosed, derivation of the ADE was done based on available information mainly from ECHA database. ABCT exhibited renal toxicity as a main effect; however, ABCT did not exhibit carcinogenicity, genotoxicity, reproductive toxicity, irritation, and sensitization. Applying modification factors to the NOAEL of the animal study of longest treatment period, oral ADE was determined as 260 mg/person/day. Taking the oral bioavailability into the consideration of conversion to other routes, parenteral and inhalation ADEs were determined as 50 mg/person/day.

Keywords: alanine, N,N-bis (carboxymethyl), detergent builder, chelate, cleaning agent, aDE

^{*1} Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*2} Group Safety, Security, Health and Environmental Protection, F. Hoffmann - La Roche Ltd.

^{*3} Department of Occupational and Environmental Health, Tokyo University of Science.

^{*4} Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology.

^{*5} Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation.

Tsuboi I*, Harada T*, Hirabayashi Y and Aizawa S*: Senescence-accelerated mice (SAMP1/TA-1) treated repeatedly with lipopolysaccharide develop a condition that resembles hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2019 doi: 10.3324/haematol.2018.209551. [Epub ahead of print]

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a life-threatening systemic hyperinflammatory disorder with primary and secondary forms. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with inherited defects in various genes that affect the immunological cytolytic

pathway. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis is not inherited, but complicates various medical conditions including infection, autoinflammatory/autoimmune disease, and malignant disease. When senescence-accelerated mice (SAMP1/TA-1) with latent deterioration of immunological function and senescence-resistant control mice (SAMR1) were treated repeatedly with lipopolysaccharide, SAMP1/TA-1 mice displayed the clinicopathological features of hemophagocytic lymphohistiocytosis such as hepatosplenomegaly, pancytopenia, hypofibrinogenemia, hyperferritinemia, and hemophagocytosis. SAMR1 mice showed no features of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Lipopolysaccharide induced up-regulation of proinflammatory cytokines such as interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and interferon- γ , and interferon- γ -inducible chemokines such as c-x-c motif chemokine ligand 9 and 10 in the liver and spleen in both SAMP1/TA-1 and SAMR1 mice. However, up-regulation of proinflammatory cytokines and interferon- γ -inducible chemokines in the liver of SAMP1/TA-1 mice was prolonged compared with that in SAMR1 mice. In addition, the magnitude of up-regulation of interferon- γ in the liver and spleen after lipopolysaccharide treatment was greater in SAMP1/TA-1 mice than in SAMR1 mice. Furthermore, lipopolysaccharide treatment led to a prolonged increase in the proportion of peritoneal M1 macrophages and simultaneously to a decrease in the proportion of M2 macrophages in SAMP1/TA-1 mice compared with SAMR1 mice. Lipopolysaccharide appeared to induce a hyperinflammatory reaction and prolonged inflammation in SAMP1/TA-1 mice, resulting in the features of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Thus, SAMP1/TA-1 mice represent a useful mouse model to investigate the pathogenesis of bacterial infection-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Keywords: disseminated intravascular coagulation (DIC), hematopoiesis, infectious disorders

S^{*1}: Pulmonary and pleural toxicity of potassium octatitanate fibers, rutile titanium dioxide nanoparticles, and MWCNT-7 in male Fischer 344 rats.

Arch Toxicol. 2019 Feb 13;909-920.

Potassium octatitanate (K₂O · 8TiO₂, POT) fibers are used as an alternative to asbestos. Their shape and biopersistence suggest that they are possibly carcinogenic. However, inhalation studies have shown that respired POT fibers have little carcinogenic potential. We conducted a short-term study in which we administered POT fibers, and anatase and rutile titanium dioxide nanoparticles (a-nTiO₂, r-nTiO₂) to rats using intra-tracheal intra-pulmonary spraying (TIPS). We found that similarly to other materials, POT fibers were more toxic than non-fibrous nanoparticles of the same chemical composition, indicating that the titanium dioxide composition of POT fibers does not appear to account for their lack of carcinogenicity. The present report describes the results of the 3-week and 52-week interim killing of our current 2-year study of POT fibers, with MWCNT-7 as a positive control and r-nTiO₂ as a non-fibrous titanium dioxide control. Male F344 rats were administered 0.5 ml vehicle, 62.5 μ g/ml and 125 μ g/ml r-nTiO₂ and POT fibers, and 125 μ g/ml MWCNT-7 by TIPS every other day for 2 weeks (eight doses: total doses of 0.25 and 0.50 mg/rat). At 1 year, POT and MWCNT-7 fibers induced significant increases in alveolar macrophage number, granulation tissue in the lung, bronchiolo-alveolar cell hyperplasia and thickening of the alveolar wall, and pulmonary 8-OHdG levels. The 0.5 mg POT- and the MWCNT-7-treated groups also had increased visceral and parietal pleura thickness, increased mesothelial cell PCNA labeling indices, and a few areas of visceral mesothelial cell hyperplasia. In contrast, in the r-nTiO₂-treated groups, none of the measured parameters were different from the controls.

Keywords: intra-tracheal intra-pulmonary spraying, potassium octatitanate fibers, titanium dioxide nanoparticles

* Nihon University School of Medicine

Abdelgied M^{*1}, El-Gazzar AM^{*1}, Alexander DB^{*1}, Alexander WT^{*1}, Numano T^{*1}, Iigou M^{*1}, Naiki-Ito A^{*1}, Takase H^{*1}, Abdou KA^{*1}, Hirose A, Taquahashi Y, Kanno J^{*2}, Abdelhamid M^{*1}, Tsuda H^{*1}, Takahashi

^{*1} Nagoya City University

^{*2} Japan Bioassay Research Center

Otsuka K^{*1}, Yamada K^{*1}, Taquahashi Y, Arakaki R^{*1}, Ushio A^{*1}, Saito M^{*1}, Yamada A^{*1}, Tsunematsu T^{*1}, Kudo Y^{*1}, Kanno J^{*2}, Ishimaru N: Long-term

polarization of alveolar macrophages to a profibrotic phenotype after inhalation exposure to multi-wall carbon nanotubes.

PLoS One. 2018 Oct 29;13(10):e0205702.

Nanomaterials are widely used in various fields. Although the toxicity of carbon nanotubes (CNTs) in pulmonary tissues has been demonstrated, the toxicological effect of CNTs on the immune system in the lung remains unclear. In this study, exposure to Taquann-treated multi-walled CNTs (T-CNTs) was performed using aerosols generated in an inhalation chamber. At 12 months after T-CNT exposure, alveolar inflammation with macrophage accumulation and hypertrophy of the alveolar walls were observed. In addition, fibrotic lesions were enhanced by T-CNT exposure. The macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid of T-CNT-exposed mice were not largely shifted to any particular population, and were a mixed phenotype with M1 and M2 polarization. Moreover, the alveolar macrophages of T-CNT-exposed mice produced matrix metalloproteinase-12. These results suggest that T-CNT exposure promoted chronic inflammation and fibrotic lesion formation in profibrotic macrophages for prolonged periods.

Keywords: CNT, inhalation toxicity, macrophage

*¹ Tokushima University

*² Japan Bioassay Research Center

Abdelgied M^{*1}, El-Gazzar AM^{*1}, Alexander DB^{*1}, Alexander WT^{*1}, Numano T^{*1}, Iigou M^{*1}, Naiki-Ito A^{*1}, Takase H^{*1}, Abdou KA^{*1}, Hirose A, Taquahashi Y, Kanno J^{*2}, Tsuda H^{*1}, Takahashi S^{*1}: Potassium octatitanate fibers induce persistent lung and pleural injury and are possibly carcinogenic in male Fischer 344 rats.

Cancer Sci. 2018 Jul;109(7):2164-2177.

Potassium octatitanate fibers (K₂O · 8TiO₂, POT fibers) are widely used as an alternative to asbestos. We investigated the pulmonary and pleural toxicity of POT fibers with reference to 2 non-fibrous titanium dioxide nanoparticles (nTiO₂), photoreactive anatase (a-nTiO₂) and inert rutile (r-nTiO₂). Ten-week-old male F344 rats were given 0.5 mL of 250 µg/mL suspensions of POT fibers, a-nTiO₂, or r-nTiO₂, 8 times (1 mg/rat) over a 15-day period by trans-tracheal intrapulmonary spraying (TIPS). Rats were killed

at 6 hours and at 4 weeks after the last TIPS dose. Alveolar macrophages were significantly increased in all treatment groups at 6 hours and at 4 weeks. At week 4, a-nTiO₂ and r-nTiO₂ were largely cleared from the lung whereas a major fraction of POT fibers were not cleared. In the bronchoalveolar lavage, alkaline phosphatase activity was elevated in all treatment groups, and lactate dehydrogenase (LDH) activity was elevated in the a-nTiO₂ and POT groups. In lung tissue, oxidative stress index and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) index were elevated in the a-nTiO₂ and POT groups, and there was a significant elevation in C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2) mRNA and protein in the POT group. In pleural cavity lavage, total protein was elevated in all 3 treatment groups, and LDH activity was elevated in the a-nTiO₂ and POT groups. Importantly, the PCNA index of the visceral mesothelium was increased in the POT group. Overall, POT fibers had greater biopersistence, induced higher expression of CCL2, and provoked a stronger tissue response than a-nTiO₂ or r-nTiO₂.

Keywords: inhalation toxicity, intra-tracheal intrapulmonary spraying, potassium octatitanate fibers

*¹ Nagoya City University

*² Japan Bioassay Research Center

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Sato K: Activated Microglia Disrupt the Blood-Brain Barrier and Induce Chemokines and Cytokines in a Rat in vitro Model.

Front Cell Neurosci 2018;12:494

Severe neuroinflammation is associated with blood brain barrier (BBB) disruption in CNS diseases. Although microglial activation and the subsequent changes in cytokine/chemokine (C/C) concentrations are thought to be key steps in the development of neuroinflammation, little data are available concerning the interaction of microglia with BBB cells. In this study, we investigated this interaction by adding LPS-activated microglia (LPS-MG) to the abluminal side of a BBB model composed of endothelial cells (EC), pericytes (Peri) and astrocytes (Ast). We then examined the abluminal concentrations of 27 C/Cs and the interactions between the LPS-MG and BBB cells. LPS-MG caused collapse of the BBB, revealed by decreases in the trans-endothelial electrical resistance (TEER) and by changes in the expression levels of

tight junction (TJ) proteins. Under these conditions, 19 C/Cs were markedly increased on the abluminal side. Unexpectedly, although LPS-MG alone released 10 of the 19 C/Cs, their concentrations were much lower than those detected on the abluminal side of the BBB model supplemented with LPS-MG. Co-culture of LPS-MG with Ast caused marked increases in 12 of the 19 C/Cs, while co-culture of LPS-MG with EC and Peri resulted in a significant increase in only 1 of the 19 C/Cs (fractalkine). These results suggest that C/C dynamics in this system are not only caused by activated microglia but also are due to the interaction between activated microglia and astrocytes.

Keywords: BBB disruption, inflammation, microglia

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^{*2}, Maeda S^{*3}, Miyamoto K^{*6}, Morimura K^{*6}, Ohnaka H^{*5}, Tashibu H^{*7}, Sekino Y^{*8}, Miyamoto N^{*3}, Kanda Y: Proarrhythmia risk prediction using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.

J Pharmacol Sci. 2018;136:249-256.

Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) are expected to become a useful tool for proarrhythmia risk prediction in the non-clinical drug development phase. Several features including electrophysiological properties, ion channel expression profile and drug responses were investigated using commercially available hiPSC-CMs, such as iCell-CMs and Cor.4U-CMs. Although drug-induced arrhythmia has been extensively examined by microelectrode array (MEA) assays in iCell-CMs, it has not been fully understood an availability of Cor.4U-CMs for proarrhythmia risk. Here, we evaluated the predictivity of proarrhythmia risk using Cor.4U-CMs. MEA assay revealed linear regression between inter-spike interval and field potential duration (FPD). The hERG inhibitor E-4031 induced reverse-use dependent FPD prolongation. We next evaluated the proarrhythmia risk prediction by a two-dimensional map, which we have previously proposed. We determined the relative torsade de pointes risk score, based on the extent of FPD with Fridericia's correction (FPDcF) change and early afterdepolarization occurrence, and calculated the margins normalized to free effective therapeutic

plasma concentrations. The drugs were classified into three risk groups using the two-dimensional map. This risk-categorization system showed high concordance with the torsadogenic information obtained by a public database CredibleMeds. Taken together, these results indicate that Cor.4U-CMs can be used for drug-induced proarrhythmia risk prediction.

Keywords: microelectrode array, proarrhythmia, hiPSC-CMs

^{*1} Mochida Pharmaceutical Co. Ltd.

^{*2} Japan; 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

Kobayashi H^{*1}, Misawa T, Oba M^{*2}, Hirata N, Kanda Y, Tanaka M^{*2}, Matsuno K^{*1}, Demizu Y: Structural Development of Cell-Penetrating Peptides Containing Cationic Proline Derivatives.

Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2018; 66: 575-580.

We designed and synthesized a series of cell-penetrating peptides containing cationic proline derivatives (Pro^{Gu}) that exhibited responsive changes in their secondary structures to the cellular environment. Effects of the peptide length and steric arrangement of the side chain in cationic proline derivatives [Pro^{4SGu} and Pro^{4RGu}] on their secondary structures and cell membrane permeability were investigated. Moreover, peptides 3 and 8 exhibited efficient intracellular delivery of plasmid DNA.

Keywords: cationic proline derivative, cell-penetrating peptide, drug delivery system (DDS) carrier

^{*1} Department of Chemistry and Life Science, Kogakuin University

^{*2} Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Yamada S^{*}, Yamazaki D, Kanda Y: 5-Fluorouracil inhibits neural differentiation via Mfn1/2 reduction in human induced pluripotent stem cells.

The Journal of Toxicological Sciences. 2018;43:727-734.

5-fluorouracil (5-FU) has been widely used for the treatment of tumors. Regardless of its widespread use as an anti-cancer drug, 5-FU therapy can cause several side effects, including developmental toxicity and neurotoxicity. However, the potential action of 5-FU at the early fetal stage has not yet been completely elucidated. In the present study, we investigated the effect of 5-FU exposure on neural induction, using human induced pluripotent stem cells (iPSCs) as a model of human fetal stage. 5-FU exposure reduced the expression of several neural differentiation marker genes, such as OTX2, in iPSCs. Since the neural differentiation process requires ATP as a source of energy, we next examined intracellular ATP content using iPSCs. We found that 5-FU decreased intracellular ATP levels in iPSCs. We further focused on the effects of 5-FU on mitochondrial dynamics, which plays a role of ATP production. We found that 5-FU induced mitochondrial fragmentation and reduced the level of mitochondrial fusion proteins, mitofusin 1 and 2 (Mfn1/2). Double knockdown of Mfn1/2 genes in iPSCs downregulated the gene expression of OTX2, suggesting that Mfn mediates neural differentiation in iPSCs. Taken together, these results indicate that 5-FU has a neurotoxicity via Mfn-mediated mitochondria dynamics in iPSCs. Thus, mitochondrial dysfunction in iPSCs could be used as a possible marker for cytotoxic effects of drugs.

Keywords: 5-FU, induced pluripotent stem cells neural induction

* Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

Yamada S^{*1}, Kubo Y, Yamazaki D, Sekino Y^{*2}, Nomura Y^{*3}, Yoshida S^{*4}, Kanda Y: Tributyltin Inhibits Neural Induction of Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Sci Rep*. 2018;8:12155.

Tributyltin (TBT), one of the organotin compounds, is a well-known environmental pollutant. In our recent study, we reported that TBT induces mitochondrial dysfunction, in human-induced pluripotent stem cells (iPSCs) through the degradation of mitofusin1 (Mfn1), which is a mitochondrial fusion factor. However, the effect of TBT toxicity on the developmental process of iPSCs was not clear. The present study examined the

effect of TBT on the differentiation of iPSCs into the ectodermal, mesodermal, and endodermal germ layers. We found that exposure to nanomolar concentration of TBT (50nM) selectively inhibited the induction of iPSCs into the ectoderm, which is the first step in neurogenesis. We further assessed the effect of TBT on neural differentiation and found that it reduced the expression of several neural differentiation marker genes, which were also downregulated by Mfn1 knockdown in iPSCs. Taken together, these results indicate that TBT induces developmental neurotoxicity via Mfn1-mediated mitochondrial dysfunction in iPSCs. Keywords: TBT, induced pluripotent stem cell, neural induction

^{*1} Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University

^{*3} Department of Psychology, Queens College and The Graduate Center

^{*4} Department of Environmental and Life Sciences, Toyohashi University of Technology

Yamada S^{*}, Yamazaki D, Kanda Y: Silver nanoparticles inhibit neural induction in human induced pluripotent stem cells.

Nanotoxicology. 2018;12:836-846.

Silver nanoparticles (AgNPs) have been widely used as consumer products due to their antibacterial activities. Despite their extensive use, AgNPs have been reported to cause various types of cytotoxicity, including neurotoxicity. However, the potential action of AgNPs on early fetal development has not been elucidated. This study determined the effects of AgNPs on neural induction in human induced pluripotent stem cells (iPSCs), used as a model for human fetal stage development. It was observed that exposure to AgNPs reduced the expression of several neural differentiation marker genes, including OTX2, an early biomarker for neurogenesis in iPSCs. Since neural differentiation requires ATP as a source of energy, the intracellular ATP content was also measured. It was observed that AgNPs decreased intracellular ATP levels in iPSCs. Since AgNPs suppressed energy production, a critical mitochondrial function, the effects of AgNPs on mitochondrial dynamics were

further studied. The results revealed that AgNPs induced mitochondrial fragmentation and reduced the level of mitochondrial fusion protein mitofusin 1 (Mfn1). Previously, we reported that knockdown of Mfn1 in iPSCs inhibited neural induction via OTX2 downregulation. This suggested that AgNPs could induce cytotoxicity, including neurodevelopmental toxicity, via Mfn1-mediated mitochondrial dysfunction in iPSCs. Thus, mitochondrial function in iPSCs can be used for assessing the cytotoxic effects associated with nanomaterials, including AgNPs.

Keywords: AgNP, induced pluripotent stem cells, neural induction

* Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

Watari R^{*1}, Kakiki M^{*1}, Oshikata A^{*2}, Takezawa T^{*2}, Yamasaki C^{*3}, Ishida Y^{*3}, Tateno C^{*3}, Kuroda Y, Ishida S, Kusano K^{*1}: A long-term culture system based on a collagen vitrigel membrane chamber that supports liver-specific functions of hepatocytes isolated from mice with humanized livers.

J Toxicol Sci. 2018;43:521-529.

During drug discovery, in vitro models are used to predict the in vivo pharmacokinetic and toxicological properties of drug candidates in humans. However, the conventional method of culturing human hepatocytes as monolayers does not necessarily replicate biologic reactions and does not support liver-specific functions, such as cytochrome P450 (CYP) activities, for prolonged periods. To remedy these problems and thus increase and prolong hepatic functions, we developed a culture system comprising a collagen vitrigel membrane (CVM) chamber and PXB-cells[®], fresh hepatocytes isolated from liver-humanized chimeric mice (PXB-mice[®]). The results indicate that our vitrigel culture method is superior to the conventional monolayer method in terms of diverse liver-specific functions, including CYP activity. Our findings suggest that the vitrigel culture method could be a powerful in vitro tool for predicting the pharmacokinetic and toxicological properties of drug candidates in humans.

Keywords: collagen vitrigel membrane (CVM), cytochrome P450 (CYP), PXB-cells

^{*1} Eisai Co., Ltd.

^{*2} National Agriculture and Food Research Organization.

^{*3} PhoenixBio Co., Ltd.

Horiuchi S, Kuroda Y, Fujii R, Kim SR, Ishida S: Deactivation of Hepatic Stellate Cells by Culturing on VECCELL Inserts.

AATEX. 2018;23:53-62.

Hepatic stellate cells play a cardinal role in the development of liver fibrosis. Quiescent hepatic stellate cells isolated from normal liver are activated by plating on a plastic culture dish. Therefore, a culture method that maintains hepatic stellate cells in a quiescent state is required for studies of fibrosis. We attempted to deactivate human hepatic stellate cells by culturing on VECCELL[®] culture inserts (Preset VECCELL). Cryopreserved human hepatic stellate cells and LI90 cells, which is a cell line established from an outgrowth of a human hepatic mesenchymal tumor, were cultured on Preset VECCELL. The results suggest that human hepatic stellate cells were deactivated by VECCELL cultivation, which could provide a model system for the analysis of deactivated human hepatic stellate cells. Thus, Preset VECCELL will be a useful in vitro tool for the clarification of underlying mechanisms and the development of drugs to treat liver fibrosis. This study will contribute to provide alternative methods to animal tests that have been mainly carried out in studies of hepatic stellate cell, liver fibrosis, and liver cirrhosis.

Keywords: preset VECCELL[®], hepatic stellate cells, liver fibrosis.

Inamura K^{*}, Komizu Y^{*}, Yamakuchi M^{*}, Ishida S, Matsumoto Y^{*}, Matsushita T^{*}: Inhibitory effect of hybrid liposomes on the growth of liver cancer stem cells.

Biochem Biophys Res Commun. 2019;509:268-274.

Cancer stem cells (CSCs) are involved in tumor progression, metastasis, and drug resistance. Hybrid liposomes (HLs) are nano-sized liposomal particles that can be easily prepared by ultrasonication of vesicular and micellar molecules in buffer solutions. In this study, we investigated the inhibitory effects of HL on the growth of CSC subpopulations in liver cancer cells (HepG2) in vitro. HLs selectively inhibited liver cancer cell growth without affecting normal hepatocytes. Additionally, HLs induced apoptosis of HepG2 cells by activating caspase-3. Notably,

the CD133(+)/EpCAM(+) CSC sub-population of liver cancer cells treated with HLs was reduced. Furthermore, HLs markedly decreased the number of colony-forming cells. These results suggest that HLs are a novel nanomedical therapeutic agent for targeting CSCs in liver cancer therapy.

Keywords: cancer stem cell, doxorubicin, hybrid liposomes

* Sojo University

Watari R^{*1}, Kakiki M^{*1}, Yamasaki C^{*2}, Ishida Y^{*2}, Tateno C^{*2}, Kuroda Y, Ishida S, Kusano K^{*1}: Prediction of human hepatic clearance for cytochrome P450 substrates via a new culture method using the collagen vitrigel membrane chamber and fresh hepatocytes isolated from liver humanized mice.

Biol. Pharm. Bull. 2019;42:348-53

In drug discovery, hepatocytes have been widely utilized as in vitro tools for predicting the in vivo hepatic clearance (CL) of drug candidates. However, conventional hepatocyte models do not always reproduce in vivo physiological function, and CYP activities in particular decrease quite rapidly during culture. In order to accurately predict hepatic CL of candidate drugs, a new method of culturing hepatocytes that activates their functional properties, including CYP activities, is in high demand. In this study, the vitrigel culture method was applied to predictions of hepatic CL for 22 CYP typical substrates with low to middle CL, and the prediction accuracy by this method was assessed by comparing CL data between predicted and observed values. The results suggest that the new culture method using the CVM chamber and PXB-cells is a promising in vitro system for predicting human hepatic CL with high accuracy for CYP substrates, including metabolically stable drug candidates.

Keywords: CYP, PXB-cell, in vitro in vivo correlation (IVIVC)

^{*1} Eisai Co., Ltd.

^{*2} PhoenixBio Co., Ltd.

Blinova K^{*1}, Dang Q^{*1}, Millard D^{*2}, Smith G^{*3}, Pierson J^{*4}, Guo L^{*5}, Brock M^{*6}, Lu HR^{*7}, Kraushaar U^{*8}, Zeng H^{*9}, Shi H^{*10}, Zhang X^{*11}, Sawada K^{*12}, Osada T^{*13}, Kanda Y, Sekino Y^{*14}, Pang L^{*1}, Feaster TK^{*15}, Kettenhofen R^{*16}, Stockbridge N^{*1}, Strauss DG^{*1},

Gintant G^{*17}: International Multisite Study of Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes for Drug Proarrhythmic Potential Assessment.

Cell Rep. 2018;24:3582-3592.

To assess the utility of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) as an in vitro proarrhythmia model, we evaluated the concentration dependence and sources of variability of electrophysiologic responses to 28 drugs linked to low, intermediate, and high torsades de pointes (TdP) risk categories using two commercial cell lines and standardized protocols in a blinded multisite study using multielectrode array or voltage-sensing optical approaches. Logistical and ordinal linear regression models were constructed using drug responses as predictors and TdP risk categories as outcomes. Three of seven predictors (drug-induced arrhythmia-like events and prolongation of repolarization at either maximum tested or maximal clinical exposures) categorized drugs with reasonable accuracy (area under the curve values of receiver operator curves ~ 0.8). hiPSC-CM line, test site, and platform had minimal influence on drug categorization. These results demonstrate the utility of hiPSC-CMs to detect drug-induced proarrhythmic effects as part of the evolving Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay paradigm.

Keywords: human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, multi-electrode array, proarrhythmia

^{*1} US Food and Drug Administration.

^{*2} Axion BioSystems

^{*3} University of Glasgow

^{*4} Health and Environmental Sciences Institute

^{*5} Leidos Biomedical Research

^{*6} Genentech

^{*7} Janssen Pharmaceutical (JNJ)

^{*8} University of Tübingen, Reutlingen, Germany.

^{*9} Merck

^{*10} Bristol-Myers Squibb

^{*11} ACEA Biosciences

^{*12} Eisai Co. Ltd.

^{*13} LSI Medience

^{*14} The University of Tokyo

^{*15} Cellular Dynamics International-A FUJIFILM Company

^{*16} Ncardia, Cologne 50829, Germany.

^{*17} AbbVie

Izumi-Nakaseko H^{*1}, Hagiwara-Nagasawa M^{*1}, Naito AT^{*1}, Goto A^{*1}, Chiba K^{*1}, Sekino Y^{*2}, Kanda Y, Sugiyama A^{*1}: Application of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes sheets with microelectrode array system to estimate antiarrhythmic properties of multi-ion channel blockers. *J Pharmacol Sci.* 2018;137:372-380.

We examined electrophysiological indices of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) sheets in order to quantitatively estimate Na⁺, K⁺ and Ca²⁺ channel blocking actions of bepridil and amiodarone using microelectrode array system in comparison with that of E-4031. We analyzed the field potential duration, effective refractory period, current threshold and conduction property using a programmed electrical stimulation protocol to obtain the post repolarization refractoriness and coefficient a of the relationship between the pacing cycle length and field potential duration. Electropharmacological profile of each drug was successfully characterized; namely, 1) the changes in the current threshold and conduction property provided basic information of Na⁺ channel blocking kinetics, 2) the relationship between pacing cycle length and field potential duration reflected drug-induced inhibition of human ether-à-go-go-related gene (hERG) K⁺ channel, 3) the post repolarization refractoriness indicated the relative contribution of these drugs to Na⁺ and K⁺ channel blockade, and 4) L-type Ca²⁺ channel blocking action was more obvious in the field potential waveform of the hiPSC-CMs sheets than that expected in the electrocardiogram in humans. Thus, this information may help to better utilize the hiPSC-CMs sheets for grasping the properties and net effects of drug-induced Na⁺, Ca²⁺ and K⁺ channel blockade.

Keywords: antiarrhythmic property, human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, multichannel blocker

^{*1} Toho University

^{*2} The University of Tokyo

Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Yamada T, Miyoshi N^{*}, Ogawa K: Distinct differences in the mechanisms of mucosal damage and γ -H2AX formation in the rat urinary bladder treated with *o*-toluidine and *o*-anisidine.

Arch Toxicol. 2019;93:753-62.

Although aromatic amines are widely used as raw materials for dyes, some of them have been concerned about carcinogenicity in the urinary bladder. We examined early changes in histopathology and the formation of γ -H2AX, a biomarker of DNA damage, in the urinary bladder of rats to investigate the mechanisms of mucosal damage induced by monocyclic aromatic amines. Six-week-old male F344 rats were administered 0.4% or 0.8% *o*-toluidine, 0.3% or 1.0% *o*-anisidine, 0.4% 2,4-xylydine, 0.2% *p*-toluidine, or 0.6% aniline in the diet for 4 weeks. Animals were sequentially sacrificed from day 2 to after 2 weeks of recovery, and histopathological and immunohistochemical analyses were performed. In the 0.8% *o*-toluidine group, there was sequential progression of bladder lesions, characterized by edematous changes and intramucosal hemorrhage at day 2 and formation of granulation tissue with mononuclear cell infiltration at week 1, followed by diffuse hyperplasia at weeks 2 and 4. In the 1.0% *o*-anisidine group, simple hyperplasia only with slight inflammation was detected from week 1. Whereas γ -H2AX-positive bladder epithelial cells in the 1.0% *o*-anisidine group were significantly increased in a time-dependent manner, transient increases in γ -H2AX-positive cells were detected at day 2 and week 1 in the 0.8% *o*-toluidine group. No apparent bladder lesions or increases in γ -H2AX formation were observed in any other groups. These results revealed different mechanisms of bladder mucosal damage associated with *o*-toluidine and *o*-anisidine. Moreover, immunohistochemical analysis for γ -H2AX suggested that both compounds may induce DNA damage in epithelial cells, mainly basal cells, of the bladder mucosa.

Keywords: urinary bladder, γ -H2AX, aromatic amine

* University of Shizuoka

Akagi J, Cho YM, Mizuta Y, Toyoda T, Ogawa K: Subchronic toxicity evaluation of 5-hexenyl isothiocyanate, a nature identical flavoring substance from *Wasabia japonica*, in F344/DuCrj rats. *Food Chem Toxicol.* 2018;122:80-6.

5-Hexenyl isothiocyanate (5-HeITC) is a naturally derived flavoring substance from *Wasabia japonica*. To clarify the toxicological profile of 5-HeITC, we

performed a subchronic toxicity study of 5-HeITC with intragastric administration at daily doses of 0, 3, 12, or 48 mg/kg body weight (BW) to 6-week-old male and female F344/DuCrj rats for 13 weeks. Body weight gain was decreased in the male 48 mg/kg BW group. Decreased triglycerides were observed in the male over 12 mg/kg BW and female 48 mg/kg BW groups. Decreased total cholesterol was observed in the male 48 mg/kg BW group. Increases in relative liver weights were observed in the male 48 mg/kg BW and female over 12 mg/kg BW groups. Increases in absolute and relative heart weights were observed in the female over 12 mg/kg BW groups. Simple hyperplasia in the urinary bladder was found in the male and female 12 mg/kg BW groups, and nodular hyperplasia was found in the female 48 mg/kg BW group. Based on these findings, the target organs of 5-HeITC were determined to be the urinary bladder, heart, and liver. The no-observed-adverse-effect level of 5-HeITC for both sexes was estimated to be 3 mg/kg BW.

Keywords: 5-hexenyl isothiocyanate, food additive, urinary bladder

Yang Q^{*1}, Yasuda T^{*2}, Choi E^{*1}, Toyoda T, Roland JT^{*1}, Uchida E^{*3}, Yoshida H^{*3}, Seto Y^{*2}, Goldenring JR^{*1}, Nomura S^{*2}: MEK inhibitor reverses metaplasia and allows re-emergence of normal lineages in *Helicobacter pylori*-infected gerbils.

Gastroenterology. 2019;156:577-81.

Recent studies in mice suggest that activation of Ras drives the development and progression of metaplasia in the stomach. MEK inhibitor treatment may inhibit this process and allow re-establishment of normal lineages in the stomach. Mongolian gerbils with one year of *H. pylori* infection treated with Selumetinib, a MEK inhibitor, for 4 weeks showed regression of metaplasia and recrudescence of normal gastric lineages in the stomach. The studies were performed in gerbils with continuing *H. pylori* infection. Selumetinib treatment could ameliorate metaplasia even with continued *H. pylori* infection. Selumetinib treatment might reduce gastric cancer risk in patients such as those who receive endoscopic resection of a Stage I cancer.

Keywords: MEK inhibitor, *Helicobacter pylori*, stomach

^{*1} Vanderbilt University School of Medicine

^{*2} The University of Tokyo

^{*3} Nippon Medical School

Toyoda T, Totsuka Y^{*1}, Matsushita K, Morikawa T, Miyoshi N^{*2}, Wakabayashi K^{*2}, Ogawa K: γ -H2AX formation in the urinary bladder of rats treated with two norharman derivatives obtained from *o*-toluidine and aniline.

J Appl Toxicol. 2018;38:537-43.

Aminomethylphenylnorharman (AMPNH) and aminophenylnorharman (APNH) are mutagenic norharman derivatives obtained from *o*-toluidine and aniline, respectively. APNH is carcinogenic to the urinary bladder of rats and present in urine samples of healthy volunteers, indicating that norharman derivatives may be associated with cancer development in the urinary bladder of humans. To evaluate the possible role of AMPNH and APNH in bladder carcinogenesis, we examined the formation of γ -H2AX, a DNA damage response marker, in the urinary bladder of rats. Seven-week-old male F344 rats were treated with 400 ppm AMPNH or 40 ppm APNH in the diet for 4 weeks. Animals were sacrificed at the end of administration or after 2 weeks of recovery, and immunohistochemistry for γ -H2AX and Ki67, a cell proliferation marker, was performed. At week 4, γ -H2AX formation in bladder epithelial cells was significantly increased by APNH treatment as compared with that in controls. AMPNH also induced upregulation of γ -H2AX formation, although there was no statistical significance. After the recovery period, γ -H2AX-positive cells were reduced but remained significantly higher in AMPNH and APNH groups than in the control group. Ki67-positive cells were significantly increased by AMPNH and APNH at week 4 and reduced to the same level as the control after 2 weeks of recovery. Expression of KRT14, a bladder stem cell marker, was also increased in the basal layer by the two norharman derivatives. Thus, AMPNH and APNH showed *in vivo* genotoxicity in the bladder epithelium of rats, and APNH may be a potent causative agent of bladder carcinogenesis.

Keywords: urinary bladder, γ -H2AX, norharman

^{*1} National Cancer Center Research Institute

^{*2} University of Shizuoka

Tanoue Y^{*1}, Toyoda T, Sun J^{*1}, Mustofa MK^{*1}, Tateishi C^{*1}, Endo S^{*1}, Motoyama N^{*2}, Araki K^{*1}, Wu D^{*3}, Okuno Y^{*1}, Tsukamoto T^{*4}, Takeya M^{*1}, Ihn H^{*1}, Vaziri C^{*3}, Tateishi S^{*1}: Differential roles of Rad18 and Chk2 in genome maintenance and skin carcinogenesis following UV exposure.

J Invest Dermatol. 2018;138:2550-7.

Defects in DNA polymerase Eta (Polη) cause the sunlight-sensitivity and skin cancer-propensity disorder xeroderma pigmentosum variant (XP-V). The extent to which Polη function depends on the upstream E3 ubiquitin ligase Rad18 is controversial and has not been investigated using mouse models. Therefore, we tested the role of Rad18 in UV-inducible skin tumorigenesis. Because Rad18-deficiency leads to compensatory DNA damage signaling by Chk2, we also investigated genetic interactions between Rad18 and Chk2 *in vivo*. *Chk2^{-/-}Rad18^{-/-}* mice were prone to spontaneous lymphomagenesis. *Chk2^{-/-}* and *Chk2^{-/-}Rad18^{-/-}* mice were both prone to UV-B irradiation-induced skin tumorigenesis when compared to wild-type (WT) animals but unexpectedly *Rad18^{-/-}* mice did not recapitulate the skin tumor-propensity of Polη mutants. UV-irradiated *Rad18^{-/-}* cells were more susceptible to G1/S arrest and apoptosis than WT cultures. Chk2-deficiency alleviated both UV-induced G1/S-phase arrest and apoptosis of WT and *Rad18^{-/-}* cells, but led to increased genomic instability. Taken together, our results demonstrate that the tumor-suppressive role of Polη in UV-treated skin is Rad18-independent. We also define a role for Chk2 in suppressing UV-induced skin carcinogenesis *in vivo*. This study identifies Chk2 dysfunction as a new potential risk factor for sunlight-induced skin tumorigenesis in humans.

Keywords: carcinogenesis, UV radiation, DNA repair

^{*1} Kumamoto University

^{*2} Sugiyama Jogakuen University

^{*3} University of North Caroline

^{*4} Fujita Health University

Funahashi S*, Okazaki Y*, Nagai H*, Chew SH*, Ogawa K, Toyoda T, Cho YM, Toyokuni S*: Twist1 was detected in mesenchymal cells of mammary fibroadenoma and invasive components of breast carcinoma in rats.

J Toxicol Pathol. 2019;32:19-26.

Fibroadenoma (FA) is a common mammary fibroepithelial tumor. Tumor size is increased by estrogen, progesterone, prolactin and pregnancy, whereas it decreases after menopause. These observations in humans indicate that FA is hormone-dependent. In rats, the most common mammary neoplasm is also FA. Expression levels of Twist1, a transcriptional regulator of epithelial-mesenchymal transition, were examined in paraffin-embedded tissue sections of an experimental rat breast model to find physiological alternations coincident with reproductive hormonal changes. Twenty-three Fischer 344/Brown Norway F1 hybrid rats were used as 14- to 16-week-old adolescent rats (n=3), pregnant rats (n=4), and lactating rats (n=6) in addition to rats over 100-weeks-old that exhibited aging (n=3) and FA (n=7). Seventy-six cases of chemically induced breast carcinoma and two cases of FA in Sprague-Dawley rats were also examined. Using tissue sections, we observed that Twist1-positive mesenchymal cells were predominantly located in the periductal region in adolescent and pregnant rats and in the terminal duct lobular unit in pregnant and elderly rats. Twist1 was also expressed diffusely in the mesenchymal cells of FA rats. Twist1-positive cancer-associated mesenchymal cells were found more frequently in the invasive components of breast carcinomas than in intraductal components. The expressions of Twist1 in mesenchymal cells were induced by physiological and pathological stimuli, suggesting the biological role of Twist1 in tissue structure. Further study may reveal the role of Twist1 in mesenchymal cells of mammary glands in rat.

Keywords: Twist1, fibroadenoma, rat

* Nagoya University

Tsuchiya T, Kijima A, Ishii Y, Takasu S, Yokoo Y, Nishikawa A, Yanai T*, Umemura T: Mechanisms of oxidative stress-induced *in vivo* mutagenicity by potassium bromate and nitrofurantoin.

J Toxicol Pathol. 2018;31:179-88.

Oxidative stress is well known as a key factor of chemical carcinogenesis. However, the actual role of oxidative stress in carcinogenesis, such as oxidative stress-related *in vivo* mutagenicity, remains unclear. It has been reported that 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), an oxidized DNA lesion, might contribute

to chemical carcinogenesis. Potassium bromate (KBrO₃) and nitrofurantoin (NFT) are known as renal carcinogens in rats. Our previous studies showed an increase in mutant frequencies accompanied by an increased level of 8-OHdG in the kidneys of rodents following KBrO₃ or NFT exposure. Furthermore, KBrO₃ and NFT induced different types of gene mutations. Thus, in the present study, we performed reporter gene mutation assays and 8-OHdG measurements following KBrO₃ or NFT exposure using *Nrf2*-proficient and *Nrf2*-deficient mice to clarify the relationship between KBrO₃ or NFT-induced oxidative stress and subsequent genotoxicity. Administration of 1,500 ppm of KBrO₃ in drinking water resulted in an increase in deletion mutations accompanied by an increase in 8-OHdG level, and administration of 2,500 ppm of NFT in diet induced an increase in guanine base substitution mutations without elevation of the 8-OHdG level in *Nrf2*-deficient mice. These results demonstrated that the formation of 8-OHdG, which resulted from the oxidizing potential of KBrO₃, was directly involved in the increase in deletion mutations, although factors related to oxidative stress other than 8-OHdG might be crucial for NFT-induced guanine base substitution mutations. The present study provides new insight into oxidative stress-related *in vivo* mutagenicity.

Keywords: DNA damage, NRF2, nitrofurantoin

* Gifu University

Tsuchiya T, Kijima A, Ishii Y, Takasu S, Yokoo Y, Nishikawa A, Yanai T*, Umemura T: Role of oxidative stress in the chemical structure-related genotoxicity of nitrofurantoin in *Nrf2*-deficient *gpt* delta mice.

J Toxicol Pathol. 2018;31:169-78.

Despite its antimicrobial activity, nitrofurantoin (NFT) is a renal carcinogen in rats. Oxidative stress induced by reduction of the nitro group of NFT may contribute to its genotoxicity. This is supported by our recent results indicating that the structure of the nitrofuran plays a key role in NFT-induced genotoxicity, and oxidative DNA damage is involved in renal carcinogenesis. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) regulates cellular responses to oxidative stress. To clarify the role of oxidative stress in the chemical structure-related genotoxic mechanism of

NFT, we performed reporter gene mutation assays for NFT and 5-nitro-2-furaldehyde (NFA) using *Nrf2*-proficient and *Nrf2*-deficient *gpt* delta mice. NFT administration for 13 weeks resulted in a significant increase in 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG; a marker of oxidative stress) and *gpt* mutant frequency only in the kidneys of *Nrf2*^{-/-} mice. The mutation spectrum, characterized by increased substitutions at guanine bases, suggested that oxidative stress is involved in NFT-induced genotoxicity. However, NFA did not increase the mutation frequency in the kidneys, despite the increased 8-OHdG in NFA-treated *Nrf2*^{-/-} mice. Thus, it is unlikely that oxidative stress is involved in the genotoxic mechanism of NFA. These results imply that nitro reduction plays a key role in the genotoxicity of NFT, but the lack of a role of oxidative stress in the genotoxicity of NFA indicates a potential role of side chain interactions in oxidative stress caused by nitro reduction. These findings provide a basis for the development of safe nitrofurans.

Keywords: NRF2, nitrofurantoin, oxidative stress

* Gifu University

Hirata T, Cho YM, Suzuki I, Toyoda T, Akagi J, Nakamura Y*¹, Numasawa S*², Ogawa K: 4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC) induced apoptotic cell death and G2/M cell cycle arrest via ROS production in human esophageal epithelial cancer cells. *J Toxicol Sci.* 2019;44:73-81.

To investigate the chemopreventive mechanisms of 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC), we analyzed cell viability, cell cycle distribution, and expression levels for cell cycle and apoptosis-related proteins in MTBITC-treated malignant esophageal KYSE510 cells, with and without the reactive oxygen species (ROS) scavenger *N*-acetyl-L-Cysteine (NAC). MTBITC dose-dependently reduced cell viability and Bcl2 protein expression, while it induced cleavages of caspase-3, caspase-9, and PARP-1, suggesting that reduced cell viability occurred through the mitochondrial apoptotic pathway in KYSE510 cells. In cell cycle distribution analysis, MTBITC (20 - 40 μM) induced cell cycle arrest at G2/M phase. Furthermore, MTBITC induced Chk1 and Akt phosphorylations and decreased p27 protein expression. Both apoptotic and cell cycle-related changes induced by MTBITC

treatment were abolished by NAC. These results suggest that MTBITC has chemopreventive potential for esophageal carcinogenesis by elimination of cancer cells via induction of mitochondrial apoptotic cell death, G2/M cell cycle arrest, and ROS production.

Keywords: 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate, esophageal cancer, apoptosis

*¹ Kyoto Prefectural University

*² Showa University

Toyoda T, Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Matsushita K, Nishikawa A, Imaida K*, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of acetaminophen using an obese rat model.

J Toxicol Sci. 2018;43:423-33.

Although obesity is increasing worldwide, experimental studies examining the possible association between obesity and susceptibility to chemical toxicity are limited. In the present study, we performed a 13-week toxicity study for acetaminophen (APAP), a well known drug that exhibits hepatotoxicity as an adverse effect, using an obese rat model to investigate the differences in susceptibility between obese and normal individuals. Male F344 and obese Zucker (lean and fatty) rats were administered 0, 80, 253, 800, 2530, or 8000 ppm APAP in the diet for 13 weeks. No significant toxicity related to APAP treatment was observed in terms of clinical signs and hematology in all three strains. Body weight gain in F344 and lean rats was significantly decreased by 8000 ppm APAP treatment. Significant increases in serum total cholesterol level and relative liver weights were detected in F344 rats in the highest dose group. On histopathological assessment, centrilobular hepatocellular hypertrophy was observed in the 8000 ppm groups of F344 and lean rats, whereas no histopathological changes were induced by APAP in fatty rats. The no-observed-adverse-effect levels (NOAELs) of APAP were evaluated to be 2530 ppm in F344 and lean rats (142.1 and 152.8 mg/kg bw/day, respectively) and more than 8000 ppm in fatty rats (>539.9 mg/kg bw/day). These results suggested that obese Zucker rats may be less susceptible to APAP-dependent toxicity in the liver than their lean counterparts.

Keywords: subchronic toxicity, obesity, acetaminophen

* Kagawa University

Akagi J, Cho YM, Mizuta Y, Tatebe C, Sato K, Ogawa K: Subchronic toxicity evaluation of isoeugenyl methyl ether in F344/DuCrj rats by 13-week oral administration.

Regul Toxicol Pharmacol. 2019;102:34-39.

Isoeugenyl methyl ether (CAS No. 93-16-3) is a food additive used as a nature identical flavoring agent. To determine the toxicity profile and the no-observed-adverse-effect level (NOAEL), we performed a subchronic toxicity test in male and female F344/DuCrj rats by intragastric administration of isoeugenyl methyl ether at doses of 8, 40, and 200 mg/kg body weight (BW)/day for 13 weeks. In this study, BW gain in the male 200 mg/kg BW/day group was decreased from week 9. In serum biochemistry, decreased triglycerides were observed in the male 200 mg/kg BW/day group. In organ weights, increases in both absolute and relative liver weights were observed in both sexes in the 200 mg/kg BW/day group. In histopathological examination, hepatocyte hypertrophy was observed in the male 200 mg/kg BW/day group. Based on these results, we concluded that the main target organ of isoeugenyl methyl ether was the liver and that the NOAEL of isoeugenyl methyl ether for both male and female F344/DuCrj rats was estimated to be 40 mg/kg BW/day.

Keywords: food additive, isoeugenyl methyl ether, subchronic toxicity

Matsushita K, Toyoda T, Morikawa T, Takahashi M, Inoue K, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of 2-ethylbutanal in F344 rats.

Regul Toxicol Pharmacol. 2018;100:118-26.

2-Ethylbutanal (2-EB) has been used as a flavoring agent. Here, we performed a 13-week subchronic toxicity study of 2-EB in F344 rats. 2-EB was given orally by gavage, using doses of 0, 50, 200 or 800 mg/kg BW/day. Reduced body weight gain was noted in both sexes at 800 mg/kg BW. Hematologic assessment showed a decrease in platelet counts in males at 200 mg/kg BW and both sexes at 800 mg/kg BW. Serum biochemistry demonstrated increases in inorganic phosphorus in both sexes at 200 and 800 mg/kg BW, increases in glucose in females at 200 and

800 mg/kg BW and increases in urea nitrogen in both sexes at 800 mg/kg BW. Regarding organ weights, increases in absolute and relative weights of the liver and kidney with toxicological significance were detected in both sexes at 200 and 800 mg/kg BW. Hepatocellular hypertrophy with eosinophilic granular cytoplasmic changes in the liver were observed in males at 200 mg/kg BW and in both sexes at 800 mg/kg BW. Necrosis/regeneration of proximal tubules in the kidney was detected in females at 800 mg/kg BW. Based on these results, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of 2-EB was evaluated to be 50 mg/kg BW/day for both sexes.

Keywords: 2-ethylbutanal, flavoring agent, subchronic toxicity

Takasu S, Yokoo Y, Ishii Y, Kijima A, Ogawa K, Umemura T: Molecular pathological differences in global gene expression between two sustained proliferative lesions, nodular regenerative hepatocellular hyperplasia and hepatocellular adenoma, in mice.

Toxicol Pathol. 2019;47:44-52.

Long-term exposure to piperonyl butoxide (PBO) induces multiple nodular masses along with hepatocellular tumors in the liver of mice. The histopathological features of the nodules led to our diagnosis of nodular regenerative hepatocellular hyperplasia (NRH). However, because of the lack of data on the biological characteristics of NRH, whether this lesion is truly nonneoplastic remains unknown. In this study, the molecular characteristics of NRH were compared with those of hepatocellular adenoma (HCA) by global gene expression analysis. Six-week-old male ICR mice were fed a diet containing 6,000 ppm PBO for 43 weeks to induce NRH and HCA development. Complementary DNA microarray analysis was performed using messenger RNA extracted from NRH and HCA frozen sections collected by laser microdissection. Hierarchical cluster analysis showed that all NRH samples clustered together but were separate from the HCA cluster. Pathway analysis revealed activation of the cell cycle and Delta-Notch signaling in both lesions, but the latter was more upregulated in HCA. Downregulation of cytochrome p450 enzymes was observed in NRH, but not in HCA. These results imply that NRH differs from HCA in terms of not only morphological but also molecular characteristics.

Keywords: nodular regenerative hepatocellular hyperplasia, hepatocellular adenoma, piperonyl butoxide

Matsushita K, Takasu S, Kuroda K, Ishii Y, Kijima A, Ogawa K, Umemura T*: Mechanisms underlying exacerbation of osmotic nephrosis caused by pre-existing kidney injury.

Toxicol Sci. 2018;165:420-30.

Osmotic nephrosis, a disease caused by intravenous infusion of various fluids such as hypertonic sucrose and isotonic polysaccharide-based plasma volume expanders, exhibits specific histopathological features, including vacuolated and swollen proximal tubules, i.e., "clear tubules". Pre-existing kidney injury exacerbates this condition, resulting in major clinical problems. However, the underlying mechanisms are unclear. Animal models often yield results that are directly translatable to humans. Therefore, in this study, we performed detailed histopathological analyses of the formation of clear tubules in rats treated with gentamicin or ischemia/reperfusion (IR) operation followed by dextran administration. The results showed that clear tubules may originate from regenerative tubules. Additionally, we classified regenerative tubules into three categories based on their development, with a particular focus on the middle and late stages. Comprehensive microarray and real-time polymerase chain reaction analyses of mRNA extracted from regenerative tubules at each stage using laser microdissection revealed that regenerative tubules in the middle stage showed an imbalance between dextran absorption and metabolism, resulting in accumulation of dextran, particularly in the cytoplasm of the tubules. Overall, our findings demonstrated that clear tubules originated from regenerated tubules and that tubules at the middle stage became clear tubules because of an imbalance during their development. This could explain why osmotic nephrosis is exacerbated in the presence of kidney lesions.

Keywords: osmotic nephrosis, renal toxicity, rat

* Yamazaki Gakuen University

Ambe K^{*1}, Ishihara K^{*1}, Ochibe T^{*1}, Ohya K^{*1}, Tamura S^{*1}, Inoue K, Yoshida M^{*2}, Tohkin M^{*1}: *In silico* prediction of chemical-induced hepatocellular hypertrophy using molecular descriptors.

Toxicol Sci. 2018;162:667-75.

In silico prediction for toxicity of chemicals is required to reduce cost, time, and animal testing. However, predicting hepatocellular hypertrophy, which often affects the derivation of the No-Observed-Adverse-Effect Level in repeated dose toxicity studies, is difficult because pathological findings are diverse, mechanisms are largely unknown, and a wide variety of chemical structures exists. Therefore, a method for predicting the hepatocellular hypertrophy of diverse chemicals without complete understanding of their mechanisms is necessary. In this study, we developed predictive classification models of hepatocellular hypertrophy using machine learning—specifically, deep learning (DL), random forest (RF), and support vector machine (SVM). We extracted hepatocellular hypertrophy data on rats from two toxicological databases, our original database developed from risk assessment reports such as pesticides, and the Hazard Evaluation Support System Integrated Platform (HESS). Then, we constructed prediction models based on molecular descriptors and evaluated their performance using independent test chemicals datasets, which differed from the training chemicals datasets. Further, we defined the applicability domain (AD), which generally limits the application for chemicals, as structurally similar to the training chemicals dataset. The best model was found to be the SVM model using the HESS dataset, which was trained with 251 chemicals and predicted 214 test chemicals inside the AD. It afforded a prediction accuracy of 0.76, sensitivity of 0.90, and area under the curve of 0.81. These *in silico* predictive classification models could be reliable tools for hepatocellular hypertrophy assessments and can facilitate the development of *in silico* models for toxicity prediction.

Keywords: hepatocellular hypertrophy, *in silico* prediction, repeated dose toxicity

*1 Nagoya City University

*2 Food Safety Commission

Gi M^{*1}, Fujioka M^{*1}, Kakehashi A^{*1}, Okuno T^{*1}, Masumura K, Nohmi T, Matsumoto M^{*2}, Omori M^{*3}, Wanibuchi H^{*1}, Fukushima S^{*2,3}: *In vivo* positive mutagenicity of 1,4-dioxane and quantitative analysis of its mutagenicity and carcinogenicity in rats.

Arch Toxicol 2018; 92:3207-3221.

1,4-Dioxane is a widely used synthetic industrial chemical and its contamination of drinking water and food is a potential health concern. It induces liver tumors when administered in the drinking water to rats and mice. However, the mode of action (MOA) of the hepatocarcinogenicity of 1,4-dioxane remains unclear. Importantly, it is unknown if 1,4-dioxane is genotoxic, a key consideration for risk assessment. To determine the *in vivo* mutagenicity of 1,4-dioxane, *gpt* delta transgenic F344 rats were administered 1,4-dioxane at various doses in the drinking water for 16 weeks. The overall mutation frequency (MF) and A:T- to -G:C transitions and A:T- to -T:A transversions in the *gpt* transgene were significantly increased by administration of 5000 ppm 1,4-dioxane. A:T- to -T:A transversions were also significantly increased by administration of 1000 ppm 1,4-dioxane. Furthermore, the DNA repair enzyme MGMT was significantly induced at 5000 ppm 1,4-dioxane, implying that extensive genetic damage exceeded the repair capacity of the cells in the liver and consequently led to liver carcinogenesis. No evidence supporting other MOAs, including induction of oxidative stress, cytotoxicity, or nuclear receptor activation, that could contribute to the carcinogenic effects of 1,4-dioxane were found. These findings demonstrate that 1,4-dioxane is a genotoxic hepatocarcinogen and induces hepatocarcinogenesis through a mutagenic MOA in rats. Because our data indicate that 1,4-dioxane is a genotoxic carcinogen, we estimated the point of departure of the mutagenicity and carcinogenicity of 1,4-dioxane using the no-observed effect-level approach and the Benchmark dose approach to characterize its dose-response relationship at low doses.

Keywords: 1,4-dioxane, mutagenicity, *gpt* delta transgenic rat

*1 Osaka City University Graduate School of Medicine

*2 Japan Bioassay Research Center

*3 Association for Promotion of Research on Risk Assessment

Kato M^{*1}, Sugiyama K, Fukushima T^{*2}, Miura Y^{*2}, Awogi T^{*3}, Hikosaka S^{*4}, Kawakami K^{*5}, Nakajima M^{*6}, Nakamura M^{*7}, Sui H^{*5}, Watanabe K^{*8}, Hakura A^{*9}: Negative and positive control ranges in the bacterial

reverse mutation test: JEMS/BMS collaborative study. *Genes Environ.* 2018; 40:1-13.

A large-scale study was conducted by multiple laboratories affiliated with the Japanese Environmental Mutagen Society and the Bacterial Mutagenicity Study Group to investigate possible proficiency indicators for the bacterial reverse mutation test with a preincubation procedure. Approximately 30 laboratories generated negative and positive control count data and dose-response curves of the positive control articles for the bacterial reverse mutation test, with assays conducted annually from 2013 to 2016. Overall, the majority of the negative and positive control counts for *Salmonella* Typhimurium strains TA100, TA1535, TA98, and TA1537, and *Escherichia coli* strain WP2uvrA, with and without S9 mix, were within the range of the means $\pm 2 \times$ standard deviation. The negative counts were normally distributed (strains TA100, TA98, and WP2uvrA) or followed Poisson distribution (strains TA1535 and TA1537), and the positive control counts for all strains were approximately normally distributed. In addition, the distribution of the negative and positive control counts was relatively constant over the 4 years. The number of revertant colonies increased in a dose-dependent linear or exponential fashion up to the recommended doses for the respective positive control articles in Japan. These data are valuable for determining the acceptance criteria and an estimation of the laboratory proficiency for the bacterial reverse mutation test.

Keywords: bacterial reverse mutation test, negative control range, positive control range

*1 CMIC Pharma Science Co., Ltd.

*2 Japan Tobacco Inc.

*3 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

*4 CANON INC.

*5 Food and Drug Safety Center

*6 University of Shizuoka

*7 Japan Oilstuff Inspectors' Corporation

*8 Taisho Pharmaceutical co., Ltd.

*8 Eisai Co., Ltd.

You X*, Ando T, Xi J*, Cao Y*, Liu W*, Zhang X*, Honma M, Masumura K, Luan Y*: Gene mutation and micronucleus assays in *gpt* delta mice treated

with 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether.

Mutagenesis. 2018; 33:153-160.

Flame retardant polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) are a class of persistent organic pollutants (POPs). 2,2',4,4'-Tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) is a representative PBDE congener with widespread distribution and relatively high toxicity potential. Although it has been reported that BDE-47 can cause DNA damage in various *in vitro* systems, few studies have provided *in vivo* genotoxicity information. The aim of the present study was to investigate the genotoxicity of BDE-47 in mice. Male *gpt* delta mice were administered BDE-47 by gavage at 0, 0.0015, 1.5, 10 and 30 mg/kg/day, and 6 days per week for six consecutive weeks. Before the first treatment, and at 2.5 and 5 weeks after the first treatment, peripheral blood was collected from tails and the micronucleus assay and the *Pig-a* gene mutation assay were performed. After the last treatment, the mutant frequencies of the *gpt* gene in the liver and the germ cells from seminiferous tubules were determined. All these assays failed to produce positive results, suggesting that BDE-47 was neither clastogenic nor mutagenic in both target and non-target tissues in *gpt* delta mice.

Keywords: PBDEs, genotoxicity, *gpt* delta transgenic mouse

* Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Suzuki T, Matsumoto K*, Honma M, Nohmi T: Impact of DNA polymerase ζ mutations on genotoxic thresholds of oxidative mutagens.

Mutat Res. 2018; 828:10-14.

In regulatory genetic toxicology, it is an axiom that there is no threshold for genotoxicity of chemicals, such that genotoxic chemicals may impose carcinogenic risk on humans even at very low doses. This paradigm is counterintuitive, however, because humans possess a number of self-defense mechanisms that may suppress the genotoxicity at these low doses and therefore manifest a practical threshold. DNA polymerase zeta (Pol ζ) is a specialized Pol that plays an important role in DNA synthesis across DNA damage, thereby modulating cell survival and genotoxicity. In this study, we compared the sensitivity of three types of human cells: D2781N, L2618M, and their wild-type

(WT) cells, to the low dose effects of genotoxicity of the oxidizing agents, potassium bromate (KBrO₃) and sodium dichromate (Na₂Cr₂O₇). D2781N cells express a variant form of Pol ζ, whose activity is weaker than that of the WT enzyme. L2618M cells express another variant form of Pol ζ, whose fidelity of DNA replication is lower than that of the WT enzyme. D2781N exhibited the highest sensitivity for TK gene mutation and micronucleus (MN) formation and displayed the lowest practical threshold for MN induction by KBrO₃. In contrast, L2618M exhibited the lowest practical threshold for sister-chromatid exchange (SCE) induction by both chemicals. These results suggest that Pol ζ mutations have significant impacts on practical thresholds of genotoxicity; the factors affecting the practical threshold can differ depending on the endpoint of genotoxicity. Roles of the variant forms of Pol ζ in genotoxicity by the oxidizing agents are discussed.

Keywords: DNA polymerase zeta, translesion DNA synthesis, practical threshold

* The Institute of Environmental Toxicology

Grúz P, Shimizu M^{*1}, Yamada M^{*2}, Sugiyama K, Honma M: Opposing roles of Y-family DNA polymerases in lipid peroxide mutagenesis at the hisG46 target in the Ames test.

Mutat Res. 2018; 829-830:43-49

DNA polymerases play a key role in mutagenesis by performing translesion DNA synthesis (TLS). The Y-family of DNA polymerases comprises several evolutionarily conserved families, specializing in TLS of different DNA adducts. Exocyclic etheno and propano DNA adducts are among the most common endogenous DNA lesions induced by lipid peroxidation reactions triggered by oxidative stress. We have investigated the participation of two enterobacterial representatives of the PolIV and PolV branches of Y-family DNA polymerases in mutagenesis by two model lipid peroxidation derived genotoxins, glyoxal and crotonaldehyde. Mutagenesis by the ethano adduct (glyoxal-derived) and the propano adduct (crotonaldehyde-derived) at the GC target in the Ames test depended exclusively on PolV type DNA polymerases such as PolRI. In contrast, PolIV suppressed glyoxal and, even more, crotonaldehyde

mutagenesis, as detected by enzyme overexpression and gene knockout approaches. We propose that DNA polymerase IV, which is the mammalian DNA polymerase κ ortholog, acts as a housekeeper protecting the genome from lipoxidative stress.

Keywords: Y-family DNA polymerase, lipid peroxide, Ames test

^{*1} Faculty of Healthcare, Tokyo Healthcare University

^{*2} Department of Applied Chemistry, National Defense Academy

Myatt GJ^{*1}, Ahlberg E^{*2}, Akahori Y^{*3}, Allen D^{*4}, Amberg A^{*5}, Anger LT^{*5}, Aptula A^{*6}, Auerbach S^{*7}, Beilke L^{*8}, Bellion P^{*9}, Benigni R^{*10}, Bercu J^{*11}, Booth ED^{*12}, Bower D^{*13}, Brigo A^{*14}, Burden N^{*15}, Cammerer Z^{*16}, Cronin MTD^{*17}, Cross KP^{*13}, Custer L^{*18}, Dettwiler M^{*19}, Dobo K^{*20}, Ford KA^{*21}, Fortin MC^{*22}, Gad-McDonald SE^{*23}, Gellatly N^{*15}, Gervais V^{*24}, Glover KP^{*25}, Glowienke S^{*26}, Van Gompel J^{*27}, Gutsell S^{*6}, Hardy B^{*28}, Harvey JS^{*29}, Hillegass J^{*18}, Honma M, Hsieh JH^{*30}, Hsu CW^{*31}, Hughes K^{*32}, Johnson C^{*13}, Jolly R^{*33}, Jones D^{*34}, Kemper R^{*35}, Kenyon MO^{*20}, Kim MT^{*31}, Kruhlak NL^{*31}, Kulkarni SA^{*32}, Kümmerer K^{*36}, Leavitt P^{*18}, Majer B^{*37}, Masten S^{*7}, Miller S^{*13}, Moser J^{*38}, Mumtaz M^{*39}, Muster W^{*14}, Neilson L^{*40}, Oprea TI^{*41}, Patlewicz G^{*42}, Paulino A^{*43}, Lo Piparo E^{*44}, Powley M^{*31}, Quigley DP^{*12}, Reddy MV^{*45}, Richarz AN^{*46}, Ruiz P^{*39}, Schilter B^{*44}, Serafimova R^{*47}, Simpson W^{*6}, Stavitskaya L^{*31}, Stidl R^{*37}, Suarez-Rodriguez D^{*6}, Szabo DT^{*48}, Teasdale A^{*49}, Trejo-Martin A^{*11}, Valentin JP^{*50}, Vuorinen A^{*9}, Wall BA^{*51}, Watts P^{*52}, White AT^{*29}, Wichard J^{*53}, Witt KL^{*7}, Woolley A^{*54}, Woolley D^{*54}, Zwickl C^{*55}, Hasselgren C^{*13}: *In silico* toxicology protocols.

Regul Toxicol Pharmacol. 2018; 96:1-17.

The present publication surveys several applications of *in silico* (i.e., computational) toxicology approaches across different industries and institutions. It highlights the need to develop standardized protocols when conducting toxicity-related predictions. This contribution articulates the information needed for protocols to support *in silico* predictions for major toxicological endpoints of concern (e.g., genetic toxicity, carcinogenicity, acute toxicity, reproductive toxicity, developmental toxicity) across several industries and

regulatory bodies. Such novel *in silico* toxicology (IST) protocols, when fully developed and implemented, will ensure *in silico* toxicological assessments are performed and evaluated in a consistent, reproducible, and well-documented manner across industries and regulatory bodies to support wider uptake and acceptance of the approaches. The development of IST protocols is an initiative developed through a collaboration among an international consortium to reflect the state-of-the-art in *in silico* toxicology for hazard identification and characterization. A general outline for describing the development of such protocols is included and it is based on *in silico* predictions and/or available experimental data for a defined series of relevant toxicological effects or mechanisms. The publication presents a novel approach for determining the reliability of *in silico* predictions alongside experimental data. In addition, we discuss how to determine the level of confidence in the assessment based on the relevance and reliability of the information.

Keywords: *in silico* toxicology, computational toxicology, QSAR

-
- *¹ Leadscope, Inc.
 - *² AstraZeneca IMED Biotech Unit
 - *³ Chemicals Evaluation and Research Institute
 - *⁴ Integrated Laboratory Systems, Inc.
 - *⁵ Sanofi, R&D Preclinical Safety Frankfurt
 - *⁶ Unilever
 - *⁷ The National Institute of Environmental Health Sciences
 - *⁸ Toxicology Solutions Inc.
 - *⁹ DSM Nutritional Products
 - *¹⁰ Alpha-PreTox
 - *¹¹ Gilead Sciences
 - *¹² Syngenta, Product Safety Department
 - *¹³ Leadscope, Inc.
 - *¹⁴ Roche Innovation Center Basel
 - *¹⁵ National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs)
 - *¹⁶ Janssen Research & Development
 - *¹⁷ Liverpool John Moores University
 - *¹⁸ Bristol-Myers Squibb, Drug Safety Evaluation
 - *¹⁹ Elanco Animal Health
 - *²⁰ Pfizer Global Research & Development
 - *²¹ Global Blood Therapeutics

- *²² The State University of New Jersey
- *²³ Gad Consulting Services
- *²⁴ Biologie Servier
- *²⁵ Defense Threat Reduction Agency, Edgewood Chemical Biological Center
- *²⁶ Novartis Pharma AG
- *²⁷ Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson
- *²⁸ Douglas Connect GmbH
- *²⁹ GlaxoSmithKline Pre-Clinical Development
- *³⁰ Kelly Government Solutions
- *³¹ FDA Center for Drug Evaluation and Research
- *³² Existing Substances Risk Assessment Bureau, Health Canada
- *³³ Toxicology Division, Eli Lilly and Company
- *³⁴ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
- *³⁵ Vertex Pharmaceuticals Inc.
- *³⁶ Leuphana University Lüneburg
- *³⁷ Shire
- *³⁸ Chemical Security Analysis Center, Department of Homeland Security
- *³⁹ Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services
- *⁴⁰ British American Tobacco, Research and Development
- *⁴¹ The University of New Mexico
- *⁴² U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Computational Toxicology
- *⁴³ SAPEC Agro, S.A., Avenida do Rio Tejo
- *⁴⁴ Chemical Food Safety Group, Nestlé Research Center
- *⁴⁵ Merck Research Laboratories
- *⁴⁶ European Commission, Joint Research Centre, Directorate for Health, Consumers and Reference Materials, Chemical Safety and Alternative Methods Unit
- *⁴⁷ European Food Safety Authority
- *⁴⁸ RAI Services Company
- *⁴⁹ AstraZeneca
- *⁵⁰ UCB Biopharma SPRL
- *⁵¹ Colgate-Palmolive Company
- *⁵² Bibra, Cantium House
- *⁵³ Bayer Pharma AG, Investigational Toxicology
- *⁵⁴ ForthTox Limited
- *⁵⁵ Transendix LLC

Saha LK^{*1}, Kim S^{*2}, Kang H^{*2}, Akter S^{*1}, Choi K^{*2}, Sakuma T^{*3}, Yamamoto T^{*3}, Sasanuma H^{*1}, Hirota K^{*4}, Nakamura J^{*5}, Honma M, Takeda S^{*1}: Differential micronucleus frequency in isogenic human cells deficient in DNA repair pathways is a valuable indicator for evaluating genotoxic agents and their genotoxic mechanisms.

Environ Mol Mutagen. 2018; 59:529-538.

The micronucleus (MN) test has become an attractive tool both for evaluating the genotoxicity of test chemicals because of its ability to detect clastogenic and aneugenic events and for its convenience. As the MN assay has been mostly performed using only DNA repair-proficient mammalian cells, we believed that the comparison of the MN frequency between DNA repair-proficient and -deficient human cells may be an excellent indicator for detecting the genotoxic potential of test chemicals and for understanding their mode of action. To address this issue, the following five genes encoding DNA-damage-response (DDR) factors were disrupted in the TK6 B cell line, a human cell line widely used for the MN test: *FANCD2*, DNA polymerase ζ (*REV3*), *XRCC1*, *RAD54*, and/or *LIG4*. Using these isogenic TK6 cell lines, the MN test was conducted for four widely-used DNA-damaging agents: methyl methanesulfonate (MMS), hydrogen peroxide (H₂O₂), γ -rays, and mitomycin C (MMC). The frequency of micronuclei in the double strand break repair-deficient *RAD54*^{-/-}/*LIG4*^{-/-} cells after exposure to γ -rays, H₂O₂, MMS and MMC was 6.2-7.5 times higher than that of parental wild-type TK6 cells. The percentages of cells exhibiting micronuclei in the base excision repair- and single strand break repair-deficient *XRCC1*^{-/-} cells after exposure to H₂O₂, MMC and MMS were all ~5 times higher than those of wild-type cells. In summary, a supplementary MN assay using the combination of *RAD54*^{-/-}/*LIG4*^{-/-}, *XRCC1*^{-/-} and wild-type TK6 cells is a promising method for detecting the genotoxic potential of test chemicals and their mode of action.

Keywords: *in vitro* micronucleus assay, DNA-repair-deficient TK6 cell, DNA-damaging agent

^{*1} Kyoto University, Graduate School of Medicine

^{*2} School of Public Health, Seoul National University

^{*3} Graduate School of Science, Hiroshima University

^{*4} Tokyo Metropolitan University

^{*5} School of Veterinary Science, Osaka Prefecture University

Benfenati E^{*1}, Golbamaki A^{*1}, Raitano G^{*1}, Roncaglioni A^{*1}, Manganelli S^{*1,2}, Lemke F^{*3}, Norinder U^{*4,5}, Lo Piparo E^{*4,5}, Honma M, Manganaro A^{*6}, Gini G^{*7}: A large comparison of integrated SAR/QSAR models of the Ames test for mutagenicity.

SAR QSAR Environ Res. 2018; 29:591-611.

Results from the Ames test are the first outcome considered to assess the possible mutagenicity of substances. Many QSAR models and structural alerts are available to predict this endpoint. From a regulatory point of view, the recommendation from international authorities is to consider the predictions of more than one model and to combine results in order to develop conclusions about the mutagenicity risk posed by chemicals. However, the results of those models are often conflicting, and the existing inconsistency in the predictions requires intelligent strategies to integrate them. In our study, we evaluated different strategies for combining results of models for Ames mutagenicity, starting from a set of 10 diverse individual models, each built on a dataset of around 6000 compounds. The novelty of our study is that we collected a much larger set of about 18,000 compounds and used the new data to build a family of integrated models. These integrations used probabilistic approaches, decision theory, machine learning, and voting strategies in the integration scheme. Results are discussed considering balanced or conservative perspectives, regarding the possible uses for different purposes, including screening of large collection of substances for prioritization.

Keywords: Ames test, integrating SAR and QSAR, prediction of mutagenicity

^{*1} IRCCS -Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

^{*2} Chemical Food Safety Group, Nestlé Research Center

^{*3} KnowledgeMiner

^{*4} Swetox, Södertälje

^{*5} Stockholm University

^{*6} KODE

^{*7} Politecnico di Milano

Kohara A^{*}, Matsumoto M, Hirose A, Hayashi M, Honma M, Suzuki T: Mutagenic properties of dimethylaniline

isomers in mice as evaluated by comet, micronucleus and transgenic mutation assays.

Genes Environ. 2018; 40:18.

The carcinogenic potential of dimethylaniline (DMA) isomers in rodents and humans has been previously reported, and there is sufficient evidence for the carcinogenicity of 2,6-DMA in experimental animals. The target organ of carcinogenesis of 2,6-DMA is the nasal cavity. In the current study, six DMA isomers, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- and 3,5-DMA, were evaluated for mutagenic properties. Male ddY mice (3/group) were treated intragastrically (i.g.) with 200 mg/kg of one of the six DMAs, and a comet assay was performed on samples of bone marrow, kidney, liver and lung at 3 and 24 h after the treatment. Positive responses were observed in the kidney, liver and lungs of mice from all of the DMA treatment groups after 3 h and in the bone marrow of mice treated with either 3,4- or 3,5-DMA after 3 h; however, these effects were diminished at the 24 h time point. The micronucleus induction in the bone marrow was analysed in the same mouse at 24 h after the treatment. No induction of micronucleated polychromatic erythrocytes was observed after treatment with any of the DMAs. Male transgenic Muta™ mice (five/group) were treated i.g. with 2,5-, 2,6- or 3,5-DMA at 100 mg/kg bw weekly for 4 weeks, and the lacZ and the cII mutation frequencies were examined in the nasal cavity, liver and bone marrow at 7 days after the last treatment. Statistically significant increases in the mutation frequencies of the lacZ and/or cII genes were observed in the nasal cavity of 2,5-DMA or 2,6-DMA treated mice. Sequence analysis showed increased incidences of AT to GC and GC to TA mutations in the nasal tissues. These findings suggest that the carcinogenic activities of DMAs are associated with mutagenic events.

Keywords: comet assay, micronucleus assay, transgenic mutation assay

in Japan in cooperation with the Japan Food Additives Association since 1979. Hayashi et al. summarized these data and published a list of 337 designated additives (Shitei-tenkabutsu in Japanese) with 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, based on the Hayashi report, covers the addition of newly derived genotoxicity test data. Routinely, the bacterial reverse mutation test (Ames test), mammalian cell chromosomal aberration test, and in vivo rodent bone marrow micronucleus test have been used for the evaluation of genotoxicity of food additives. In addition to the data from these tests being updated in this report, it newly includes results of transgenic rodent somatic and germ cell gene mutation assays (TGR assays), incorporated in the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) test guidelines after 2000. We re-evaluated the genotoxicity of 13 designated food additives considering their TGR data.

Keywords: designated additives, food additives, genotoxicity test

Yatagai F^{*1}, Honma M, Dohmae N^{*2}, Ishioka N^{*1}:
Biological effects of space environmental factors: A possible interaction between space radiation and microgravity.

Life Sci Space Res. 2019; 20:113-123.

In the mid-1980s, space experiments began to examine if microgravity could alter the biological effects of space radiation. In the late 1990s, repair of DNA strand breaks was reported to not be influenced by microgravity using the pre-irradiated cells, because the exposure doses of space radiation were few due to the short spaceflight. There were, however, conflicting reports depending on the biological endpoints used in various systems. While almost no attempts were made to assess the possibility that the microgravity effects could be altered by space radiation. This was probably due to the general understanding that microgravity plays a major role in space and works independently from space radiation. Recent ground-based simulation studies focusing on DNA oxidative damage and signal transduction suggested that combined effects of microgravity and space radiation might exist. These studies also implicated the importance of research

* JCRB Cell Bank, National Institutes of Biomedical Innovation

Yamada M, Honma M: Summarized data of genotoxicity tests for designated food additives in Japan.

Genes Environ. 2018; 40:27.

The Ministry of Health, Labour and Welfare has carried out genotoxicity tests for food additives used

focusing not only on chromosomal DNA but also on cytoplasm, especially mitochondria. Therefore, we propose a new model which accounts for the combined-effects through the window of cellular responses. In this model, the interactions between microgravity and space radiation might occur during the following cellular-responses; (A) damaging and signaling by ROS, (B) damage responses on DNA (repair, replication, transcription, etc.), and (C) expression of gene and protein (regulation by chromatin, epigenetic control, etc.).

Keywords: space radiation, combined effects, DNA oxidative damage

*¹ Institute of Astronautical Research, Japan Aerospace Exploration Agency

*² Center for Sustainable Resource Science, The Institute of Physical and Chemical Research

Honma M, Kitazawa A, Cayley A^{*1}, Williams RV^{*1}, Barber C^{*1}, Hanser T^{*1}, Saiakhov R^{*2}, Chakravarti S^{*2}, Myatt GJ^{*3}, Cross KP^{*3}, Benfenati E^{*4}, Raitano G^{*4}, Mekenyan O^{*5}, Petkov P^{*5}, Bossa C^{*6}, Benigni R^{*6,7}, Battistelli CL^{*6}, Giuliani A^{*6}, Tcheremenskaia O^{*6}, DeMeo C^{*8}, Norinder U^{*9,10}, Koga H^{*11}, Jose C^{*11}, Jeliaskova N^{*12}, Kochev N^{*12,13}, Paskaleva V^{*13}, Yang C^{*14}, Daga PR^{*15}, Clark RD^{*15}, Rathman J^{*14,16}: Improvement of quantitative structure-activity relationship (QSAR) tools for predicting Ames mutagenicity: outcomes of the Ames/QSAR International Challenge Project.

Mutagenesis. 2019; 34:3-16.

The International Conference on Harmonization (ICH) M7 guideline allows the use of in silico approaches for predicting Ames mutagenicity for the initial assessment of impurities in pharmaceuticals. This is the first international guideline that addresses the use of quantitative structure-activity relationship (QSAR) models in lieu of actual toxicological studies for human health assessment. Therefore, QSAR models for Ames mutagenicity now require higher predictive power for identifying mutagenic chemicals. To increase the predictive power of QSAR models, larger experimental datasets from reliable sources are required. The Division of Genetics and Mutagenesis, National Institute of Health Sciences (DGM/NIHS) of Japan recently established a unique proprietary

Ames mutagenicity database containing 12140 new chemicals that have not been previously used for developing QSAR models. The DGM/NIHS provided this Ames database to QSAR vendors to validate and improve their QSAR tools. The Ames/QSAR International Challenge Project was initiated in 2014 with 12 QSAR vendors testing 17 QSAR tools against these compounds in three phases. We now present the final results. All tools were considerably improved by participation in this project. Most tools achieved >50% sensitivity (positive prediction among all Ames positives) and predictive power (accuracy) was as high as 80%, almost equivalent to the inter-laboratory reproducibility of Ames tests. To further increase the predictive power of QSAR tools, accumulation of additional Ames test data is required as well as re-evaluation of some previous Ames test results. Indeed, some Ames-positive or Ames-negative chemicals may have previously been incorrectly classified because of methodological weakness, resulting in false-positive or false-negative predictions by QSAR tools. These incorrect data hamper prediction and are a source of noise in the development of QSAR models. It is thus essential to establish a large benchmark database consisting only of well-validated Ames test results to build more accurate QSAR models.

Keywords: quantitative structure-activity relationship, mutagenic effect, datasets

*¹ Lhasa Limited

*² MultiCASE Inc.

*³ Leadscope, Inc.

*⁴ Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

*⁵ Laboratory of Mathematical Chemistry, As. Zlatarov University

*⁶ Istituto Superiore di Sanita', Viale Regina Elena

*⁷ Alpha-Pretox, Via G. Pascoli

*⁸ Prous Institute, Rambla de Catalunya

*⁹ Swetox, Karolinska Institutet, Unit of Toxicology Sciences

*¹⁰ Department of Computer and Systems Sciences, Stockholm University

*¹¹ Fujitsu Kyushu Systems Limited

*¹² IdeaConsult Ltd.

*¹³ Department of Analytical Chemistry and Computer Chemistry, University of Plovdiv

*¹⁴ Molecular Networks GmbH and Altamira LLC, Neumeyerstrasse Nürnberg.

*¹⁵ Simulations Plus, Inc.

*¹⁶ Chemical and Biomolecular Engineering, The Ohio State University

Fukuchi J^{*1}, Kitazawa A, Hirabayashi K^{*2}, Honma M: A practice of expert review by read-across using QSAR Toolbox.

Mutagenesis. 2019; 34:49-54.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirement for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) M7 guideline on 'Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk' provides the application of two types of quantitative structure-activity relationship (QSAR) systems (rule- and statistics-based) as an alternative to the Ames test for evaluating the mutagenicity of impurities in pharmaceuticals. M7 guideline also states that the expert reviews can be applied when the outcomes of the two QSAR analyses show any conflicting or inconclusive prediction. However, the guideline does not provide any information of how to conduct expert reviews. Therefore, a conservative approach was chosen in this study, which is based on the intention to capture any mutagenic chemical substances. The 36 chemical substances, which are the model chemical substances in which positive mutagenicity was not observed according to the two types of QSAR analyses (i.e. the results are either conflicting or both negative), were selected from the list of chemical substances with strong mutagenicity known as the reported chemicals under the Industrial Safety and Health Act in Japan. The QSAR Toolbox was used in this study to rationally determine the positive mutagenicity of the 36 model chemical substances by applying a read-across method, a technique to evaluate the endpoint of the model chemical substances using the endpoint information of chemicals that are structurally similar to the model chemical substances. Resulting from the expert review by the read-across method, the 23 model chemical substances (63.8%) were rationally concluded as positive. In addition, 9 out of 11 model chemical substances that were assessed as negative for mutagenicity by both of the QSAR systems had positive analogues, supporting their mutagenicity. These results

suggested that the read-across is a useful method, when conducting a conservative approach intended to capture any mutagenic chemical substances.

Keywords: quantitative structure-activity relationship, safety, mutagenic effect

*¹ Division of Pharmacopoeia and Standards for Drugs, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

*² Office of New Drug I, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Amberg A^{*1}, Anger LT^{*1}, Bercu J^{*2}, Bower D^{*3}, Cross KP^{*3}, Custer L^{*4}, Harvey JS^{*5}, Hasselgren C^{*6}, Honma M, Johnson C^{*3}, Jolly R^{*7}, Kenyon MO^{*8}, Kruhlak NL^{*9}, Leavitt P^{*4}, Quigley DP^{*3}, Miller S^{*3}, Snodin D^{*10}, Stavitskaya L^{*9}, Teasdale A^{*11}, Trejo-Martin A^{*11}, White AT^{*5}, Wichard J^{*12}, Myatt GJ^{*3}: Extending (Q)SARs to incorporate proprietary knowledge for regulatory purposes: is aromatic N-oxide a structural alert for predicting DNA-reactive mutagenicity?

Mutagenesis. 2019; 34:67-82.

(Quantitative) structure-activity relationship or (Q) SAR predictions of DNA-reactive mutagenicity are important to support both the design of new chemicals and the assessment of impurities, degradants, metabolites, extractables and leachables, as well as existing chemicals. Aromatic N-oxides represent a class of compounds that are often considered alerting for mutagenicity yet the scientific rationale of this structural alert is not clear and has been questioned. Because aromatic N-oxide-containing compounds may be encountered as impurities, degradants and metabolites, it is important to accurately predict mutagenicity of this chemical class. This article analysed a series of publicly available aromatic N-oxide data in search of supporting information. The article also used a previously developed structure-activity relationship (SAR) fingerprint methodology where a series of aromatic N-oxide substructures was generated and matched against public and proprietary databases, including pharmaceutical data. An assessment of the number of mutagenic and non-mutagenic compounds matching each substructure across all sources was used to understand whether the general class or any specific subclasses appear to lead to mutagenicity. This analysis resulted in a downgrade of the general

aromatic N-oxide alert. However, it was determined there were enough public and proprietary data to assign the quindioxin and related chemicals as well as benzo [c][1,2,5]oxadiazole 1-oxide subclasses as alerts. The overall results of this analysis were incorporated into Leadscope's expert-rule-based model to enhance its predictive accuracy.

Keywords: oxides, fingerprints, mutagenic effect

-
- *¹ Sanofi, R&D Preclinical Safety Frankfurt
*² Gilead Sciences, Nonclinical Safety and Pathobiology
*³ Leadscope, Inc.
*⁴ Bristol-Myers Squibb, Drug Safety Evaluation
*⁵ GlaxoSmithKline Pre-Clinical Development
*⁶ Genentech, Inc.
*⁷ Toxicology Division, Eli Lilly and Company
*⁸ Pfizer Worldwide Research and Development, Drug Safety, Genetic Toxicology
*⁹ U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research
*¹⁰ Xiphora Biopharma Consulting
*¹¹ AstraZeneca, Pharmaceutical Technology and Development
*¹² Bayer AG, Pharmaceuticals Division, Investigational Toxicology

Petkov PI^{*1}, Schultz TW^{*1,2}, Honma M, Yamada T, Kaloyanova E^{*1}, Mekenyan OG^{*1}: Validation of the performance of TIMES genotoxicity models with EFSA pesticide data.

Mutagenesis. 2019; 34:83-90.

This study validates the performance of the TIssue MEtabolism Simulator (TIMES) genotoxicity models with data on pesticide chemicals included in a recently released European Food Safety Authority (EFSA) genotoxicity database. The EFSA database is biased towards negative chemicals. A comparison of substances included in the EFSA database and TIMES genotoxicity databases showed that the majority of the EFSA pesticides is not included in the TIMES genotoxicity databases and, thus, out of the applicability domains of the current TIMES models. However, the EFSA genotoxicity database provides an opportunity to expand the TIMES models. Where there is overlap of substances, consistency between EFSA and TIMES databases for the chemicals with documented data is found to be high (>80%) with respect to

the Ames data and lower than the Ames data with respect to chromosomal aberration (CA) and mouse lymphoma assay (MLA) data. No conclusion for consistency with respect to micronucleus test and comet genotoxicity data can be provided due to the limited number of overlapping substances. Specificity of the models is important, given the prevalence of negative genotoxicity data in the EFSA database. High specificity (>80%) is obtained for prediction of the EFSA pesticides with Ames data. Moreover, this high specificity of the TIMES Ames models is not dependant on pesticides being within the domains. Specificity of the TIMES CA and MLA models is lower (>40%) to pesticides for out of domain. Sensitivity of TIMES in vitro and in vivo models cannot be properly estimated due to the small number of positive chemicals in the EFSA database.

Keywords: genotoxicity, pesticides, simulators

-
- *¹ Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), University "Prof. D-R Assen Zlatarov"-Burgas
*² College of Veterinary Medicine, The University of Tennessee

Morita T, Shigeta Y, Kawamura T, Fujita Y*, Honda H*, Honma M: *In silico* prediction of chromosome damage: comparison of three (Q)SAR models.

Mutagenesis. 2019; 34:91-100.

Two major endpoints for genotoxicity tests are gene mutation and chromosome damage (CD), which includes clastogenicity and aneugenicity detected by chromosomal aberration (CA) test or micronucleus (MN) test. Many in silico prediction systems for bacterial mutagenicity (i.e. Ames test results) have been developed and marketed. They show good performance for prediction of Ames mutagenicity. On the other hand, it seems that in silico prediction of CD does not progress as much as Ames prediction. Reasons for this include different mechanisms and detection methods, many false positives and conflicting test results. However, some (quantitative) structure-activity relationship ((Q)SAR) models (e.g. Derek Nexus [Derek], ADMEWorks [AWorks] and CASE Ultra [MCase]) can predict CA test results. Therefore, performances of the three (Q)SAR models were compared using the expanded Carcinogenicity Genotoxicity eXperience (CGX) dataset for understanding current situations and future

development. The constructed dataset contained 440 chemicals (325 carcinogens and 115 non-carcinogens). Sensitivity, specificity, accuracy or applicability of each model were 56.0, 86.9, 68.6 or 89.1% in Derek, 67.7, 61.5, 65.2 or 99.3% in AWorks, and 91.0, 64.9, 80.5 or 97.7% in MCase, respectively. The performances (sensitivity and accuracy) of MCase were higher than those of Derek or AWorks. Analysis of predictivity of (Q)SAR models of certain chemical classes revealed no remarkable differences among the models. The tendency of positive prediction by (Q)SAR models was observed in alkylating agents, aromatic amines or amides, aromatic nitro compounds, epoxides, halides and N-nitro or N-nitroso compounds. In an additional investigation, high sensitivity but low specificity was noted in *in vivo* MN prediction by MCase. Refinement of test data to be used for *in silico* system (e.g. consideration of cytotoxicity or re-evaluation of conflicting test results) will be needed to improve performance of CD prediction.

Keywords: structure-activity relationship, chromosome abnormality, mutation

* R&D Safety Science Research, Kao Corporation

Tennant RE*, Guesné SJ*, Canipa S*, Cayley A*, Drewe WC*, Honma M, Masumura K, Morita T, Stalford SA*, Williams RV*: Extrapolation of *in vitro* structural alerts for mutagenicity to the *in vivo* endpoint.

Mutagenesis. 2019; 34:111-121.

As part of the hazard and risk assessment of chemicals in man, it is important to assess the ability of a chemical to induce mutations *in vivo*. Because of the commonalities in the molecular initiating event, mutagenicity *in vitro* can correlate well to the *in vivo* endpoint for certain compound classes; however, the difficulty lies in identifying when this correlation holds true. *In silico* alerts for *in vitro* mutagenicity may therefore be used as the basis for alerts for mutagenicity *in vivo* where an expert assessment is carried out to establish the relevance of the correlation. Taking this into account, a data set of publicly available transgenic rodent gene mutation assay data, provided by the National Institute of Health Sciences of Japan, was processed in the expert system Derek Nexus against the *in vitro* mutagenicity endpoint. The resulting predictivity

was expertly reviewed to assess the validity of the observed correlations in activity and mechanism of action between the two endpoints to identify suitable *in vitro* alerts for extension to the *in vivo* endpoint. In total, 20 alerts were extended to predict *in vivo* mutagenicity, which has significantly improved the coverage of this endpoint in Derek Nexus against the data set provided. Updating the Derek Nexus knowledge base in this way led to an increase in sensitivity for this data set against this endpoint from 9% to 66% while maintaining a good specificity of 89%.

Keywords: pharmacokinetics, nexus rules, surrogate endpoints

* Lhasa Limited

Aoki Y^{*1}, Nakajima D^{*1}, Matsumoto M^{*1}, Yagishita M^{*1}, Matsumoto M^{*1}, Yanagisawa R^{*1}, Goto S^{*2}, Masumura K, Nohmi T: Change over time of the mutagenicity in the lungs of *gpt* delta transgenic mice by extract of airborne particles collected from ambient air in the Tokyo metropolitan area. *Genes Environ.* 2018; 40:25.

Background: Previously we found that DNA adducts were accumulated in the lungs of the rats exposed to ambient air in the Tokyo metropolitan area. To examine chronological change in *in vivo* mutagenicity of airborne particles, extracts produced from samples of total suspended particulates (TSP) collected from urban air in 1980, 1990, and 2010 in the Tokyo metropolitan area were intratracheally administered into the lungs of *gpt* delta mice, and differences in mutation and mutant frequency were determined by using the *gpt* assay. *In vivo* mutations induced by the extracts were characterized and mutation hotspots were identified by DNA sequencing of the mutated *gpt* gene.

Results: Administration of the 1990 extract at a dose of 0.3 mg/animal significantly elevated total mutant frequency to 3.3-times that in vehicle control, and the *in vivo* mutagenicity of the extract (induced mutation frequency per milligram extract) was estimated to be 2.0- and 2.4-times higher than that of the 2010 and 1980 extract, respectively. G-to-A transition was the most common base substitution in the vehicle control mice. However, administration of the 1990 extract increased the frequency of G-to-T transversion,

which is a landmark base substitution induced by oxidative stress; furthermore, when the extract was administered at a dose of 0.15 mg, the mutant and mutation frequencies of G-to-T transversion were significantly increased to frequencies comparable with those of G-to-A transition. Similar increases in the mutant and mutation frequencies of G-to-T transversion were observed after administration of the 2010 extract. Hotspots (mutation foci identified in three or more mice) of G-to-A transition mutations at nucleotides 64 and 110 were induced by the 1980, 1990, and 2010 extracts; a hotspot of G-to-T transversions at nucleotide 406 was also induced by the 2010 extract. Previously, we showed that diesel exhaust particles or their extract, as well as 1,6-dinitropyrene, administered to mice induced these hotspots of G-to-A transitions.

Conclusions: The results of the present study suggested that mutagenesis induced by extracts produced from TSP collected in the Tokyo metropolitan area induced *in vivo* mutagenicity via the same mechanism underlying the induction of *in vivo* mutagenicity by components of diesel exhaust.

Keywords: airborne particles, mutagenicity, *gpt* delta transgenic mouse

*¹ 国立環境研究所

*² 麻布大

Hori H*, Shimoyoshi S*, Tanaka Y*, Momonami A*, Masumura K, Yamada M, Fujii W*, Kitagawa Y*: Integration of micronucleus tests with a gene mutation assay in F344 *gpt* delta transgenic rats using benzo[*a*]pyrene.

Mutat Res. 2019; 837:1-7.

Reduction of the number of animals used in *in vivo* genotoxicity tests is encouraged. For this purpose, we conducted integrated toxicity tests combining gene mutation assays with multiple-organ micronucleus (MN) tests (peripheral blood, bone marrow, liver, and colon) in F344 *gpt* delta transgenic (Tg) rats. Seven-week-old male F344 *gpt* delta rats were orally administered 62.5 or 125 mg/kg/day benzo[*a*]pyrene (B[*a*]P) for 28 days. One day after the final day of treatment (day 29) and three days after the final treatment (day 31), bone marrow, liver, and colon samples were collected, and mutation assays and MN tests were performed. The *gpt* mutant frequency (MF)

significantly increased in bone marrow, liver and colon but MN induction was only significant in bone marrow but not in liver and colon. Similarly MN induction was only observed in bone marrow in non-Tg F344 rats. In peripheral blood obtained on day 4, 15, 29, 31, a time-dependent increase was observed in reticulocyte MN frequency during the treatment. Thus, our integrated method successfully detected both gene mutations and MN induction caused by B[*a*]P. In addition, no significant differences were observed between sampling times (day 29 versus 31), suggesting that sampling on day 29 is also valid to evaluate gene mutations. On the other hand, MN results in bone marrow and peripheral blood were different depending on the sampling day. An appropriate sampling day should be designated according to which assays are integrated. We confirmed that integration of the MN test with a gene mutation assay using F344 *gpt* delta Tg rats is useful to evaluate different endpoints related to genotoxicity using the same animals and to reduce animal use.

Keywords: mutagenicity, micronucleus test, *gpt* delta transgenic rat

* サントリー-MONOZUKURIエキスパート株式会社

Aoki Y*, Matsumoto M*, Matsumoto M*, Masumura K, Nohmi T: Mutant frequency is not increased in mice orally exposed to sodium dichromate.

Food Safety. 2019; 7:2-10.

The *in vivo* mutagenicity of hexavalent chromium in the small intestine, the target organ of tumorigenicity, was examined by means of a transgenic mouse gene mutation assay. Sodium dichromate dihydrate was administered orally in drinking water to male *gpt* delta mice at a dose of 85.7 or 257.4 mg/L for 28 days or at a dose of 8.6, 28.6 or 85.7 mg/L for 90 days. No significant increase in *gpt* mutant frequency relative to that in control mice was observed in the small intestine in either the 28- or 90-day study, whereas 28-day oral administration of potassium bromate, a positive control substance, increased mutant frequency.

Keywords: hexavalent chromium, mutagenicity, *gpt* delta transgenic mouse

* 国立環境研究所

Amberg A*¹, Andaya RV*², Anger LT*¹, Barber C*³,

Beilke L^{*4}, Bercu J^{*5}, Bower D^{*6}, Brigo A^{*7}, Cammerer Z^{*8}, Cross KP^{*6}, Custer L^{*9}, Dobo K^{*10}, Gerets H^{*11}, Gervais V^{*12}, Glowienke S^{*13}, Gomez S^{*14}, Van Gompel J^{*15}, Harvey J^{*16}, Hasselgren C^{*2}, Honma M, Johnson C^{*6}, Jolly R^{*17}, Kemper R^{*18}, Kenyon M^{*10}, Kruhlak N^{*19}, Leavitt P^{*9}, Miller S^{*6}, Muster W^{*7}, Naven R^{*20}, Nicolette J^{*21}, Parenty A^{*13}, Powley M^{*22}, Quigley DP^{*6}, Reddy MV^{*22}, Sasaki JC^{*2}, Stavitskaya L^{*19}, Teasdale A^{*23}, Trejo-Martin A^{*5}, Weiner S^{*8}, Welch DS^{*21}, White A^{*16}, Wichard J^{*24}, Woolley D^{*25}, Myatt GJ^{*26}. Principles and procedures for handling out-of-domain and indeterminate results as part of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses.

Regul Toxicol Pharmacol. 2019; 102:53-64.

The International Council for Harmonization (ICH) M7 guideline describes a hazard assessment process for impurities that have the potential to be present in a drug substance or drug product. In the absence of adequate experimental bacterial mutagenicity data, (Q)SAR analysis may be used as a test to predict impurities' DNA reactive (mutagenic) potential. However, in certain situations, (Q)SAR software is unable to generate a positive or negative prediction either because of conflicting information or because the impurity is outside the applicability domain of the model. Such results present challenges in generating an overall mutagenicity prediction and highlight the importance of performing a thorough expert review. The following paper reviews pharmaceutical and regulatory experiences handling such situations. The paper also presents an analysis of proprietary data to help understand the likelihood of misclassifying a mutagenic impurity as non-mutagenic based on different combinations of (Q)SAR results. This information may be taken into consideration when supporting the (Q)SAR results with an expert review, especially when out-of-domain results are generated during a (Q)SAR evaluation.

Keywords: (Q) SAR, impurities, mutagenicity prediction

^{*1} Sanofi, R&D Preclinical Safety Frankfurt

^{*2} Genentech, Inc.

^{*3} Lhasa Limited

^{*4} Toxicology Solutions Inc.

^{*5} Gilead Sciences

^{*6} Leadscope, Inc.

^{*7} Roche Pharmaceutical Research & Early Development

^{*8} Janssen Research & Development

^{*9} Bristol-Myers Squibb

^{*10} Pfizer Global Research & Development

^{*11} UCB Biopharma SPRL

^{*12} Servier Group

^{*13} Novartis Pharma AG

^{*14} Consultant to Theravance Biopharma US, Inc.

^{*15} Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson

^{*16} GlaxoSmithKline

^{*17} Toxicology Division, Eli Lilly and Company

^{*18} Vertex Pharmaceuticals Inc.

^{*19} FDA Center for Drug Evaluation and Research

^{*20} Takeda

^{*21} AbbVie Inc.

^{*22} Merck Research Laboratories

^{*23} AstraZeneca

^{*24} Bayer Pharma AG

^{*25} ForthTox Limited

^{*26} Leadscope, Inc.

Tanabe S, Aoyagi K^{*1}, Yokozaki H^{*2}, Sasaki H^{*1}: PTCH1 pathway network model in diffuse-type gastric cancer and epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Stem Cell Research and Medicine.* 2018;3:1-15

Patched 1 (*PTCH1*) gene plays an important role in the Hedgehog signalling in cancer. To reveal the role of PTCH1 and the network in epithelial-mesenchymal transition (EMT), gene expression and molecular network of the PTCH1 was investigated in mesenchymal stem cells (MSCs) and diffuse-type gastric cancer (GC). The *PTCH1* gene expression was up-regulated in diffuse-type GC compared to MSCs. PTCH1 network model was generated with the gene expression profiling of the molecules related to PTCH1 and EMT. The signalling and molecular network of PTCH1 was analyzed using several databases, including cBioPortal for Cancer Genomics, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), BioGRID, VaProS and Ingenuity Pathways Analysis (IPA) databases. The PTCH1 model network contains cancer-related genes such as cadherin 1 (CDH1), catenin beta 1 (CTNBN1) and transforming growth factor beta receptor 3 (TGFB3). The results revealed a PTCH1 pathway network model in cancer and stem cells.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition, PTCH1,

stem cell

*¹ National Cancer Center Research Institute

*² Kobe University of Graduate School of Medicine

Tanabe S, Aoyagi K^{*1}, Yokozaki H^{*2}, Sasaki H^{*1}: Molecular network pathway of ERBB in diffuse-type gastric cancer, mesenchymal stem cells and epithelial-mesenchymal transition.

Journal of Clinical Epigenetics. 2018;4:2:13

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is related to malignancy and metastasis in cancer. The molecular networks including tyrosine kinases are altered in gastric cancer (GC). This study aims to reveal the role of erb-b2 receptor tyrosine kinases (ERBBs) in EMT, and generate the molecular network pathway of ERBBs in diffuse-type GC and mesenchymal stem cells (MSCs). The expression of ERBB genes was analyzed in MSCs and diffuse-type GC which has mesenchymal characteristics compared to intestinal-type GC. The signaling and molecular network of ERBB was analyzed using several databases, including cBioPortal for Cancer Genomics, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), BioGRID and VaProS. ERBB2 and ERBB3 gene expression were up-regulated in diffuse-type GC compared to MSCs. The ERBB3 molecular network includes epidermal growth factor receptor (EGFR), cadherin 1 (CDH1), catenin beta 1 (CTNFB1) and EPH receptor A5 (EPHA5). These results demonstrate the importance of the ERBB network in cancer signaling, and revealed a ERBB3 network pathway model in diffuse-type GC and MSCs, and EMT.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition, ERBB, gastric cancer

*¹ National Cancer Center Research Institute

*² Kobe University of Graduate School of Medicine

Tanabe S, Aoyagi K^{*1}, Yokozaki H^{*2}, Sasaki H^{*1}: Molecular pathway network of EFNA1 in cancer and mesenchymal stem cells.

AIMS Cell and Tissue Engineering. 2018;2:58-77

Abundant molecules are dynamically activated in cancer and stem cells. To investigate the role of ephrin A1 (EFNA1) in cancer and stem cell signaling pathways, we analyzed the gene expression and molecular network

of EFNA1 in mesenchymal stem cells (MSCs) and diffuse-type gastric cancer (GC). Diffuse-type GC has more mesenchymal-like feature and malignant characteristics compared to intestinal-type GC. The signaling and molecular network of EFNA1 in cancer and stem cells were analyzed using several databases, including cBioPortal for Cancer Genomics, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). The gene expression of EFNA1 was up-regulated in diffuse-type GC compared to MSCs. The molecular pathway network of EFNA1 includes cadherin 1 (CDH1), catenin beta 1 (CTNFB1), ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (rho family, small GTP binding protein Rac1) (RAC1), EPH receptor A5 (EPHA5), and the KRAS proto-oncogene, GTPase (KRAS). We summarized molecular pathway network of EFNA1 in cancer and stem cells. The results revealed a network model for EFNA1 in cancer and stem cells.

Keywords: EFNA1, epithelial-mesenchymal transition, gene expression

*¹ National Cancer Center Research Institute

*² Kobe University of Graduate School of Medicine

Igarashi T, Serizawa H^{*1}, Kobayashi K, Suzuki H, Matsumoto M, Iso T, Kawamura T, Inoue K, Ono A^{*2}, Yamada T, Hirose A: Initial hazard assessment of 4-benzylphenol, a structural analog of bisphenol F: Genotoxicity tests *in vitro* and a 28-day repeated-dose toxicity study in rats.

Regul Toxicol Pharmacol. 2018;96:64-75

4-Benzylphenol (CAS No. 101-53-1), a structural analog of bisphenol F, has estrogenic activity *in vitro* and *in vivo*, as is the case with bisphenol F. 4-Benzylphenol is used in plastics and during organic synthesis. Since its safety is largely unknown, we conducted toxicity tests as part of screening risk assessment in an existing chemical safety survey program. Based on results of the Ames test and the chromosomal aberration test using Chinese hamster lung cells (OECD TG 471 and 473), 4-benzylphenol was determined to be non-genotoxic *in vitro*. In a 28-day repeated-dose toxicity study, Crl:CD (SD) rats were administrated 4-benzylphenol by gavage at 0, 30, 150, or 750 mg/kg/day (OECD TG 407). Consequently, body weight was lower in males at 750 mg/kg/day. In the liver, relative organ weights were increased in both sexes

at 750 mg/kg/day, and centrilobular hepatocellular hypertrophy was observed in males at 150 and 750 mg/kg/day. In the forestomach, hyperkeratosis and hyperplasia of squamous cells were observed in males at 150 and 750 mg/kg/day, and in females at 750 mg/kg/day. Based on these results, we identified the NOAEL for 4-benzylphenol as 30 mg/kg/day, with a hazard assessment value (D-value) of 0.05 mg/kg/day corresponding to hazard class 3.

Keywords: 4-benzylphenol, hazard class, repeated-dose toxicity

^{*1} BoZo Research Center Inc

^{*2} Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Igarashi T, Takashima H^{*1}, Takabe M^{*1}, Suzuki H, Ushida K, Kawamura T, Matsumoto M, Iso T, Tanabe S, Inoue K, Ono A^{*2}, Yamada T, Hirose A: Initial hazard assessment of benzyl salicylate: *In vitro* genotoxicity test and combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening test in rats.

Regul. Toxicol. Pharmacol. 2018;100:105-117

Benzyl salicylate is used as a fragrance ingredient and an ultraviolet light absorber, but its toxicity is unknown. Therefore, toxicity tests and hazard classification were conducted for screening assessment under the Japanese Chemical Substances Control Law. Benzyl salicylate was found to be non-genotoxic *in vitro* based on the chromosomal aberration test using Chinese hamster lung cells. However, the combined repeated-dose and reproductive/developmental screening toxicity test, in which male and female rats were administered benzyl salicylate by gavage at 0, 30, 100, or 300 mg/kg/day for 42 and 41–46 days, respectively, from 14 days before mating until postnatal Day 4, showed that repeated doses had major effects on the thymus, liver, epididymis, and femur at 100 and/or 300 mg/kg/day. Furthermore, although benzyl salicylate had no effect on the estrus cycle, fertility, corpus lutea, or implantation rate, embryonic resorption, offspring mortality, and neural tube defects were observed at 300 mg/kg/day, and the offspring had lower body weights at 30 and 100 mg/kg/day, suggesting teratogenicity similar to other salicylates. Based on the developmental toxicity, this chemical was

classified as hazard class 2, with a lowest observed adverse effect level (LOAEL) of 30 mg/kg/day and a D-value of 0.003 mg/kg/day.

Keywords: embryonic resorption, low body weight, neural tube defect

^{*1} BoZo Research Center Inc.

^{*2} Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Imai K^{*1,2}, Nakanishi I^{*2}, Ohkubo K^{*2,3,4}, Ohno A, Mizuno M^{*1}, Fukuzumi S^{*4,5}, Matsumoto K^{*2}, Fukuhara K^{*1}: Synthesis and Radical-Scavenging Activity of C-Methylated Fisetin Analogues.

Bioorg. Med. Chem. 2019;27(8):1720–1727

The radical-scavenging reaction of fisetin, a natural antioxidant found in strawberries, is known to proceed via hydrogen transfer to produce a fisetin radical intermediate. Thus, introduction of an electron-donating group into the fisetin molecule is expected to stabilize the radical, leading to enhanced radical-scavenging activity. In this study, fisetin derivatives in which methyl substituents were introduced at the ortho positions relative to the catechol hydroxyl groups were synthesized and their radical scavenging activities were evaluated and compared with that of the parent fisetin molecule. Among the methyl derivatives, 5'-methyl fisetin, in which the inherent planar structure of fisetin was retained, exhibited the strongest radical scavenging activity. Introduction of methyl substituents may be effective for the enhancement of various biological activities of antioxidants, particularly radical-scavenging activity.

Keywords: antioxidant, fisetin, radical-scavenging activity

^{*1} School of Pharmacy, Showa University

^{*2} Quantitative RedOx Sensing Team (QRST), Department of Basic Medical Sciences for Radiation Damages, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST)

^{*3} Institute for Advanced Co-Creation Studies and Institute for Academic Initiatives, Osaka University

^{*4} Department of Chemistry and Nano Science, Ewha Womans University

^{*5} Faculty of Science and Technology, Meijo University, SENTAN, Japan Science and Technology Agency

(JST)

Fujita M^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Watanabe S^{*2}, Sugawara T^{*2}, Wakabayashi K^{*3}, Tahara Y^{*3}, Horie N^{*4}, Fujimoto K^{*4}, Kusakari K^{*5}, Kurokawa Y^{*5}, Kawakami T^{*6}, Kojima K^{*7}, Kojima H, Ono A^{*8}, Katsuoka Y^{*1}, Tanabe H^{*9}, Yokoyama H^{*9}, Kasahara T^{*1}: Cause of and countermeasures for oxidation of the cysteine-derived reagent used in the amino acid derivative reactivity assay.

J. Appl. Toxicol. 2019 Feb;39(2):191-208

The amino acid derivative reactivity assay (ADRA) is an *in chemico* alternative to animal testing for skin sensitization that solves certain problems found in the use of the direct peptide reactivity assay (DPRA). During a recent validation study conducted at multiple laboratories as part of the process to include ADRA in an existing OECD test guideline, one of the nucleophilic reagents used in ADRA-N-(2-(1-naphthyl)acetyl)-l-cysteine (NAC)-was found to be susceptible to oxidation in much the same manner that the cysteine peptide used in DPRA was. Owing to this, we undertook a study to clarify the cause of the promotion of NAC oxidation. In general, cysteine and other chemicals that have thiol groups are known to oxidize in the presence of even minute quantities of metal ions. When metal ions were added to the ADRA reaction solution, Cu²⁺ promoted NAC oxidation significantly. When 0.25 μm of EDTA was added in the presence of Cu²⁺, NAC oxidation was suppressed. Based on this, we predicted that the addition of EDTA to the NAC stock solution would suppress NAC oxidation. Next, we tested 82 chemicals used in developing ADRA to determine whether EDTA affects ADRA's ability to predict sensitization. The results showed that the addition of EDTA has virtually no effect on the reactivity of NAC with a test chemical, yielding an accuracy of 87% for predictions of skin sensitization, which was roughly the same as ADRA.

Keywords: alternative to animal testing, OECD test guideline, skin sensitization

^{*1} Fujifilm Corporation, Safety Evaluation Centre

^{*2} Lion Corporation, Human & Environmental Safety Evaluation Center

^{*3} Mitsui Chemicals, Inc., Chemical Safety Department

^{*4} Sumitomo Chemical Co., Ltd.

^{*5} Nissan Chemical Corporation, Biological Research Laboratories

^{*6} National Institute of Health Sciences, Division of Environmental Chemistry

^{*7} Food and Drug Safety Center

^{*8} Okayama University, Graduate School of Medicine

^{*9} Fujifilm Corporation, Research & Development Management Headquarters

Kimura Y^{*1}, Watanabe M^{*2}, Suzuki N^{*3}, Iwaki T^{*4}, Yamakage K^{*2}, Saito K^{*3}, Nakajima Y^{*4}, Fujimura C^{*1}, Ohmiya Y^{*5}, Omori T^{*6}, Kojima H, Aiba S^{*1}: The performance of an *in vitro* skin sensitisation test, IL-8 Luc assay (OECD442E), and the integrated approach with direct peptide reactive assay (DPRA). *J. Toxicol. Sci.* 2018;43(12):741-749

In all current *in vitro* skin sensitisation assays, DMSO is used to dissolve water-insoluble chemicals. However, our previous study suggested the superiority of the modified IL-8 Luc assay (mIL-8 Luc), in which X-VIVOTM 15 is used to dissolve chemicals, over the original assay using DMSO (oIL-8 Luc). In this study, to confirm the superiority of the mIL-8 Luc, we first increased the number of chemicals examined and demonstrated the superiority of the mIL-8 Luc, in which the mIL-8 Luc provided 87.6% of sensitivity, 74.2% of specificity, and 84.6% of accuracy. Next, to clarify the cause of false negative judgment by the mIL-8 Luc, we examined the effects of physical properties of chemicals on judgment. The results demonstrated that high molecular weight, high LogKo/w, or poor water solubility, did not cause false negative judgment. When it was accepted as an OECD test guideline, the criteria of the mIL-8 Luc to determine sensitizers were modified to further decrease false negative judgment by poor solubility. By applying the new criteria, the test guideline IL-8 Luc assay (tgIL-8 Luc) improved sensitivity but decreased specificity and increased the number of chemicals that cannot be judged. To overcome this problem, we examined a simple combination of the tgIL-8 Luc with direct peptide reactive assay (DPRA), which could improve specificity and decrease the number of the chemicals that cannot be judged. These data suggest that the tgIL-8 Luc is a promising *in vitro* skin sensitisation assay in combination with other *in vitro* or *in chemico* methods.

Keywords: alternative method, contact dermatitis, skin sensitisation

*¹ Department of Dermatology, Tohoku University Graduate School of Medicine

*² Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

*³ Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.

*⁴ Health Research Institute, Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

*⁵ Biomedical Research Institute, Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

*⁶ Division of Biostatistics, Department of Social/Community Medicine and Health Science, Kobe University School of Medicine

Koyama S^{*1}, Arakawa H^{*2}, Itoh M^{*3}, Masuda N^{*3}, Yano K^{*1}, Kojima H, Ogihara T^{*1,4}. Evaluation of the metabolic capability of primary human hepatocytes in three-dimensional cultures on microstructural plates.

Biopharm Drug Dispos. 2018; Apr;39(4):187-195

The NanoCulture Plate (NCP) is a novel microstructural plate designed as a base for the three-dimensional culture of cells/tissues. This study examined whether or not the metabolic capability of human primary hepatocytes is well maintained during culture on NCPs. The hepatocytes formed aggregates after seeding and their ATP content was well maintained during culture for 21 days. Expression of CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 mRNAs was detected throughout the 21-day culture period. Addition of CYP substrate drugs (midazolam, diclofenac, lamotrigine and acetaminophen) resulted in the formation of multiple metabolites with a corresponding decrease in the amounts of the unchanged compounds. The inducers omeprazole, phenobarbital and rifampicin increased the levels of CYP1A2, 2B6 and 3A4 mRNAs by 110-fold, 12.5-fold and 5.4-fold, respectively, at day 2, compared with control human hepatocytes. CYP activities were also increased at 2 days after inducer treatment (CYP1A2, 2.2-fold; CYP2B6, 20.6-fold; CYP3A4, 3.3-fold). The results indicate that the hepatocyte spheroids on NCP have detectable and inducible metabolic abilities during the 7-day culture period.

Keywords: 3D culture, drug metabolism, hepatocyte

*¹ Laboratory of Biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Taksaki University of Health and Welfare

*² Faculty of Pharmacy, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

*³ JSR Life Sciences

*⁴ Laboratory of Clinical Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Takasaki University of Health and Welfare

Daniel AB^{*1}, Strickland J^{*1}, Allen D^{*1}, Casati S^{*2}, Zuang V^{*2}, Barroso J^{*2}, Whelan M^{*3}, 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: alternative approaches, non-animal methods, skin sensitization testing

*¹ ILS

*² European Commission, Joint Research Centre (JRC),

*³ Environmental Health Science and Research Bureau,

Healthy Environments and Consumer Safety Branch, 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

Narita K^{*1,2}, Ishii Y^{*1}, Vo PTH^{*1}, Nakagawa F^{*1}, Ogata S^{*3}, Yamashita K^{*4}, 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 (LogKow) 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 LogKow > 2.0), and an

accuracy of 88% (overall chemicals) or 81% (chemicals with LogKow > 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.

Keywords: allergic contact dermatitis, h-CLAT, skin sensitization test

*¹ Department of Chemical and Energy Engineering, Yokohama National University

*² Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences

*³ Department of Environment and Information Sciences, Yokohama National University

*⁴ Corporate Research Center, Daicel Corporation

Mitachi T^{*1,2}, Kouzui M^{*1}, Maruyama R^{*1}, Yamashita K^{*2}, Ogata S^{*3}, Kojima H, Itagaki H^{*1}: Some non-sensitizers upregulate CD54 expression by activation of the NLRP3 inflammasome in THP-1 cells.

J. Toxicol. Sci. 2019;44(3):213-224

The human cell line activation test (h-CLAT) is a skin sensitization test that measures the expression of cell surface proteins CD86 and CD54 to evaluate the skin sensitization potential of test chemicals. However, some skin irritants have been reported to induce dramatically high CD54 expression leading to false-positive h-CLAT results. Furthermore, CD54 expression is strongly induced by cytokines, such as interleukin (IL)-1 β and tumor necrosis factor (TNF)- α , or danger signals that activate its signaling pathways. In this study, we focused on the relationship between CD54 expression and the Nucleotide binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome, a protein complex that plays a pivotal role in intra-cellular inflammation. We observed the activation of caspase-1 and production of IL-1 β after exposure of THP-1 cells to 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB, sensitizer), octanoic acid (OA, non-sensitizer), and salicylic acid (SA, non-sensitizer), implying NLRP3 activation. These observations confirmed the activation of the inflammasome by CD54-only positive chemicals. CD54 expression, induced by OA and SA, was suppressed by potassium chloride, a typical inhibitor of NLRP3

inflammasome activation. These results suggested that the NLRP3 inflammasome may be activated in THP-1 cells resulting in the expression of CD54, and subsequently leading to false-positive results.

Keywords: h-CLAT, inflammasome, skin sensitization

*¹ Department of Chemical and Energy Engineering, Yokohama National University

*² Corporate Research Center, Daicel Corporation

*³ Department of Environment and Information Science, Yokohama National University

Hoffmann S^{*1}, Kleinstreuer N^{*2}, Alépée N^{*3}, Allen D^{*4}, Api AM^{*5}, Ashikaga T, Clouet E^{*6}, Cluzel M^{*7}, Desprez B^{*8}, Gellatly N^{*9}, Goebel C^{*10}, Kern PS^{*11}, Klaric M^{*8}, Kühnl J^{*12}, Lalko JF^{*5}, Martinozzi-Teissier S^{*3}, Mewes K^{*13}, Miyazawa M^{*14}, Parakhia R^{*5}, van Vliet E^{*15}, Zang Q^{*4}, Petersohn D^{*13}: Non-animal methods to predict skin sensitization (I): the Cosmetics Europe database.

Crit. Rev. Toxicol. 2018 May;48(5):344-358

Cosmetics Europe, the European Trade Association for the cosmetics and personal care industry, is conducting a multi-phase program to develop regulatory accepted, animal-free testing strategies enabling the cosmetics industry to conduct safety assessments. Based on a systematic evaluation of test methods for skin sensitization, five non-animal test methods (DPRA (Direct Peptide Reactivity Assay), KeratinoSensTM, h-CLAT (human cell line activation test), U-SENSTM, SENS-IS) were selected for inclusion in a comprehensive database of 128 substances. Existing data were compiled and completed with newly generated data, the latter amounting to one-third of all data. The database was complemented with human and local lymph node assay (LLNA) reference data, physicochemical properties and use categories, and thoroughly curated. Focused on the availability of human data, the substance selection resulted nevertheless resulted in a high diversity of chemistries in terms of physico-chemical property ranges and use categories. Predictivities of skin sensitization potential and potency, where applicable, were calculated for the LLNA as compared to human data and for the individual test methods compared to both human and LLNA reference data. In addition, various aspects of applicability of the test methods were analyzed. Due

to its high level of curation, comprehensiveness, and completeness, we propose our database as a point of reference for the evaluation and development of testing strategies, as done for example in the associated work of Kleinstreuer et al. We encourage the community to use it to meet the challenge of conducting skin sensitization safety assessment without generating new animal data.

Keywords: *in chemico*, *in vitro*, skin sensitization

*¹ a seh consulting+services

*² NIH/NIEHS/DNTP/NICEATM

*³ L'Oréal Research and Innovation

*⁴ ILS

*⁵ The Research Institute for Fragrance Materials (RIFM)

*⁶ Pierre Fabre

*⁷ LVMH

*⁸ Cosmetics Europe

*⁹ Unilever

*¹⁰ Coty

*¹¹ Procter and Gamble Services Company NV

*¹² Beiersdorf AG

*¹³ Henkel AG and Co. KG

*¹⁴ Kao Corporation

*¹⁵ Services and Consultations on Alternative Methods (SeCAM)

Kleinstreuer NC^{*1}, Hoffmann S^{*2}, Alépée N^{*3}, Allen D^{*4}, Ashikaga T, Casey W^{*1}, Clouet E^{*6}, Cluzel M^{*7}, Desprez B^{*7}, Gellatly N^{*8}, Göbel C^{*9}, Kern PS^{*10}, Klaric M^{*7}, Kühnl J^{*11}, Martinozzi-Teissier S^{*3}, Mewes K^{*12}, Miyazawa M^{*13}, Strickland J^{*4}, van Vliet E^{*14}, Zang Q^{*4}, Petersohn D^{*13}: Non-animal methods to predict skin sensitization (II): an assessment of defined approaches.

Crit. Rev. Toxicol. 2018 May;48(5):359-374

Skin sensitization is a toxicity endpoint of widespread concern, for which the mechanistic understanding and concurrent necessity for non-animal testing approaches have evolved to a critical juncture, with many available options for predicting sensitization without using animals. Cosmetics Europe and the National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods collaborated to analyze the performance of multiple non-animal data integration approaches for the skin sensitization safety

assessment of cosmetics ingredients. The Cosmetics Europe Skin Tolerance Task Force (STTF) collected and generated data on 128 substances in multiple *in vitro* and *in chemico* skin sensitization assays selected based on a systematic assessment by the STTF. These assays, together with certain *in silico* predictions, are key components of various non-animal testing strategies that have been submitted to the Organization for Economic Cooperation and Development as case studies for skin sensitization. Curated murine local lymph node assay (LLNA) and human skin sensitization data were used to evaluate the performance of six defined approaches, comprising eight non-animal testing strategies, for both hazard and potency characterization. Defined approaches examined included consensus methods, artificial neural networks, support vector machine models, Bayesian networks, and decision trees, most of which were reproduced using open source software tools. Multiple non-animal testing strategies incorporating *in vitro*, *in chemico*, and *in silico* inputs demonstrated equivalent or superior performance to the LLNA when compared to both animal and human data for skin sensitization. Keywords: adverse outcome pathway, integrated testing strategy, skin sensitization

*¹ NIH/NIEHS/DNTP/NICEATM

*² SEH Consulting+ Services

*³ L'Oréal Research & Innovation

*⁴ ILS

*⁵ Pierre Fabre

*⁶ LVMH

*⁷ Cosmetics Europe

*⁸ Unilever

*⁹ Coty

*¹⁰ Procter & Gamble Services Company NV

*¹¹ Beiersdorf AG

*¹² Henkel AG & Co. KGaA

*¹³ Kao Corporation

*¹⁴ Services & Consultations on Alternative Methods (SeCAM)

Morita T, Shigeta Y, Kawamura T, Fujita Y*, Honda H*, Honma M: *In silico* prediction of chromosome damage: Comparison of three (Q)SAR models. *Mutagenesis*. 2019;34:91-100

The human cell line activation test (h-CLAT) is a

skin two major endpoints for genotoxicity tests are gene mutation and chromosome damage (CD), which includes clastogenicity and aneugenicity detected by chromosomal aberration (CA) test or micronucleus (MN) test. Many *in silico* prediction systems for bacterial mutagenicity (i.e. Ames test results) have been developed and marketed. They show good performance for prediction of Ames mutagenicity. On the other hand, it seems that *in silico* prediction of CD does not progress as much as Ames prediction. Reasons for this include different mechanisms and detection methods, many false positives and conflicting test results. However, some (quantitative) structure-activity relationship ((Q)SAR) models (e.g. Derek Nexus [Derek], ADMEWorks [AWorks] and CASE Ultra [MCase]) can predict CA test results. Therefore, performances of the three (Q) SAR models were compared using the expanded Carcinogenicity Genotoxicity eXperience (CGX) dataset for understanding current situations and future development. The constructed dataset contained 440 chemicals (325 carcinogens and 115 non-carcinogens). Sensitivity, specificity, accuracy or applicability of each model were 56.0, 86.9, 68.6 or 89.1% in Derek, 67.7, 61.5, 65.2 or 99.3% in AWorks, and 91.0, 64.9, 80.5 or 97.7% in MCase, respectively. The performances (sensitivity and accuracy) of MCase were higher than those of Derek or AWorks. Analysis of predictivity of (Q)SAR models of certain chemical classes revealed no remarkable differences among the models. The tendency of positive prediction by (Q)SAR models was observed in alkylating agents, aromatic amines or amides, aromatic nitro compounds, epoxides, halides and N-nitro or N-nitroso compounds. In an additional investigation, high sensitivity but low specificity was noted in *in vivo* MN prediction by MCase. Refinement of test data to be used for *in silico* system (e.g. consideration of cytotoxicity or re-evaluation of conflicting test results) will be needed to improve performance of CD prediction. Keywords: chromosomes, mutagenicity tests, structure-activity relationship

* R&D Safety Science Research, Kao Corporation

Yamada T, Tanaka Y*, Hasegawa R*, Igarashi T, Hirose A: Male-specific prolongation of prothombin time by industrial chemicals.

Fundam. Toxicol. Sci. 2018;5:75-82

Prolongation of prothrombin time (PT) induced by industrial chemicals was characterized using a database of repeated dose toxicity studies, HESS DB. Of the 685 chemicals in the DB, 20 chemicals markedly prolonged the PT by more than 150% of that of vehicle control. Prolonged PTs were detected in males for 20 chemicals but no significant prolongation of PT was observed in females for 19/20 chemicals, indicating that males are apparently more susceptible to PT prolongation than females. The effective dose of the chemicals for males were relatively high, in the range of 100 to 1,000 mg · kg⁻¹ · day⁻¹, compared to the dose range of 60 to 100 µg · kg⁻¹ · day⁻¹, for warfarin, a typical anticoagulant. Since not all chemicals had severe hepatotoxic effects at these doses, the low protein synthesis capacity of the liver may not contribute to prolonged PT. The mechanism of PT prolongation by the chemicals was considered different from that of warfarin, which is a specific inhibitor of vitamin K epoxide reductase, because of large differences in their effective dose and lack of structural similarity between them. Herein, the possible mechanisms of PT prolongation by industrial chemicals in males are explored, with a focus on the action of estradiol and vitamin K.

Keywords: industrial chemicals, prothrombin time, toxicity database

* Chemical Management Center, National Institute of Technology and Evaluation

Petkov PI^{*1}, Schultz TW^{*1,2}, Honma M, Yamada T, Kaloyanova E^{*1}, Mekenyan OG^{*1}: Validation of the performance of TIMES genotoxicity models with EFSA pesticide data.

Mutagenesis. 2019;34:83-90

This study validates the performance of the TIssue MEtabolism Simulator (TIMES) genotoxicity models with data on pesticide chemicals included in a recently released European Food Safety Authority (EFSA) genotoxicity database. The EFSA database is biased towards negative chemicals. A comparison of substances included in the EFSA database and TIMES genotoxicity databases showed that the majority of the EFSA pesticides is not included in the TIMES genotoxicity databases and, thus, out of the applicability domains of the current TIMES models. However, the EFSA genotoxicity database provides an opportunity to expand the TIMES models. Where there is overlap of substances, consistency between EFSA and TIMES databases for the chemicals with documented data is found to be high (>80%) with respect to the Ames data and lower than the Ames data with respect to chromosomal aberration (CA) and mouse lymphoma assay (MLA) data. No conclusion for consistency with respect to micronucleus test and comet genotoxicity data can be provided due to the limited number of overlapping substances. Specificity of the models is important, given the prevalence of negative genotoxicity data in the EFSA database. High specificity (>80%) is obtained for prediction of the EFSA pesticides with Ames data. Moreover, this high specificity of the TIMES Ames models is not dependant on pesticides being within the domains. Specificity of the TIMES CA and MLA models is lower (>40%) to pesticides for out of domain. Sensitivity of TIMES *in vitro* and *in vivo* models cannot be properly estimated due to the small number of positive chemicals in the EFSA database.

Keywords: genotoxicity, pesticide, (Q) SAR

^{*1} University "Prof. D-R Assen Zlatarov"–Burgas

^{*2} The University of Tennessee

奥田晴宏：第十七改正日本薬局方。第一追補・第二追補 解説 (第8回) (最終回) 今後の課題と動向～国際調和に焦点を当てて～。

PHARM TECH JAPAN 2019;35-1:63-66

局方に記載された事項は、それぞれの国あるいは地域で使用される医薬品 (原薬および製剤) や医薬品添加物の最も重要な品質要求事項である。WHOの報告によると、世界各国には65の局方委員会 (事務局) が存在し、51の局方が知られている。円滑な医薬品流通や原材料のサプライチェーンの維持のために各国の局方の調和が強く期待されており、現在では主にPharmacopoeial Discussion Group (PDG, 日米欧三局方検討会議) と International Meeting of World Pharmacopoeias (世界薬局方会議) で取り組まれている。本総説ではこの2つ局方調和活動を紹介します。課題を議論する。

Keywords：薬局方, 国際調和

奥田晴宏：ICH Q11ガイドライン「原薬の開発と製造 (化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)」に関する質疑応答集(Q&A)に関する解説。

PHARM TECH JAPAN 2019;35-4:19-28

ICHQ11「原薬の開発と製造 (化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) ガイドライン」は、原薬の製造工程を開発し、理解するための方法論について解説するとともに、コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) のモジュール3の章3.2.S.2.2～3.2.S.2.6 (ICH M4Q) に提供すべき記載内容に関する指針を示したガイドラインである。質疑応答集 (Q&A) は、CTDに製造方法を記載する起点となる原薬出発物質の選択の妥当性に関する説明をより明確にするために作成された。本総説ではその作成の背景を含めて解説を行った。

Keywords：ICH, 原薬出発物質

合田幸広：医薬品を対象とした定量NMRとマスバランス法の比較。

製剤機械技術学会誌 2018;27:415-9.

定量NMR (qNMR) は有機化合物の新しい絶対定量法として注目されている。本稿では、医薬品分野におけるqNMRの利用の現状と課題について紹介する。さらに、これまでこの分野で利用されてきたマスバランス法とqNMRを用い、局方収載医薬品について、実際に各種試験を実施した結果、絶対定量法である点、経済性、分析時間において、qNMRがより優位であったことを紹介する。このようにqNMRは医薬品分析において様々な利

点があることから、今後、承認審査の現場においても積極的に受け入れるべき手法であり、少なくとも、日本薬局方標準品の定量には、低コストでハイスループットな定量法として積極的に利用していくべきものと考えている。

Keywords：定量NMR, マスバランス法, 日本薬局方標準品

合田幸広：川崎移転後の国立医薬品食品衛生研究所—King SkyFrontでの研究連携—。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2019;9:43-7.

In 2017, National Institute of Health Sciences (NIHS) moved to King SkyFront from Yoga in Tokyo. King SkyFront is located in Tonomachi in Kawasaki and faces Haneda airport across the Tama river. It was launched in 2013 as a base for scholars, industrialists and government administrators to work together to devise real life solutions to global issues in the life sciences and environment. The NIHS has engaged in regulatory science (RS) and the four priority areas in research and study are as follows: (1) RS research supporting R&D of cutting-edge medical products, (2) RS research for foods and environmental chemical safety, (3) national test and examination, and RS for health crisis management and (4) establishment of big database of various chemicals for risk assessment and management and development of basic technology of human health risk assessment by using AI. In this report, I introduce research and study missions of NIHS, and then joint research projects of NIHS with King SkyFront members.

Keywords：国立衛研, レギュラトリーサイエンス, King SkyFront

伊豆津健一, 吉田寛幸, 阿部康弘：後発医薬品の品質情報—ジェネリック医薬品品質情報検討会でのこれまでの検討結果—。

Progress in Medicine 2018;3:237-42.

後発医薬品の品質に関する検討と情報提供を目的に設置されたジェネリック医薬品品質情報検討会の活動を中心に、公的試験機関の取り組みを概説した。

Keywords：後発医薬品, ジェネリック医薬品品質情報検討会, 品質情報

吉田寛幸, 竹内洋文*：吸入剤関連試験法について。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス

2018;49:234-45.

第十七改正日本薬局方第一追補に新規収載された、「吸入剤関連試験法」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, 空気力学的粒子径, 送達量均一性

* 岐阜薬科大学

吉田寛幸: 次世代型および従来型の空気力学的粒度分布測定装置の評価に関する研究.

製剤機械技術学会誌 2018;27:285-90.

第十七改正日本薬局方第一追補に収載された吸入剤関連試験法で用いられる2つの装置を、実データを示しながら比較し、互換性について検討した。

Keywords: 吸入剤, 空気力学的粒度分布, インパクター

吉田寛幸, 阿部康弘, 伊豆津健一: ジェネリック外用剤の品質に関する文献を吟味するポイントは?.

薬局 2018;69:3471-5.

外用剤のジェネリック医薬品に関する品質や有効性・安全性を議論した論文や学会報告のこの10年の傾向についてまとめるとともに、文献情報を活用するための方法の1例を示した。

Keywords: 外用剤, ジェネリック医薬品, 文献

吉田寛幸: 第十七改正日本薬局方第一追補収載 経肺吸収剤の*in vitro*評価法.

PHARM TECH JAPAN 2019;35:687-91.

第十七改正日本薬局方第一追補に収載された吸入剤関連試験法の概要と、*in vivo*予測に向けた課題について概説した。

Keywords: 吸入剤, 日本薬局方, *in vitro*評価法

宮崎玉樹, 阿曾幸男: 40°C/75%RH加速試験が持つ意味とは何か.

PHARM TECH JAPAN 2018;34(8): 1583-8.

医薬品については、一定の品質レベルを保つと考えられる期間が有効期間であり、有効期間を設定するために安定性試験が行われる。ICH Q1A (R2) 安定性試験ガイドラインでは、保存温度を表記しない一般的な製剤の安定性試験の試験条件として、長期保存試験は25°C/60%RH、加速試験は40°C/75%RHの条件が推奨されている。本稿においては、40°C/75%RHで6カ月間の加速試験を行い安定であれば、室温3年間の安定性が推定される場合とはどのような場合なのかという質問への答えを念頭に置き、長期保存試験ならびに加速試験の試験条件設定値の意味について考察した。

Keywords: stability test, GMP, temperature and humidity conditions

阿曾幸男: 第十七改正日本薬局方 第一追補・第二追補 解説 (第7回) 第一追補 参考情報の改正のポイント (その2) 医薬品の安定性試験の実施方法について.

PHARM TECH JAPAN 2018;34(15):3151-3.

第十七改正日本薬局方第一追補に新規採用された参考情報「医薬品の安定性試験の実施方法」は、日本、欧州、米国の3極において国際調和されたICH Q1A2およびQ1B, Q1Dガイドラインに基づいて医薬品の安定性試験の実施方法に関する記述を抽出し、まとめたものである。本稿においては、苛酷試験、長期保存試験、加速試験等の目的と実施条件、光安定性試験、減数試験の適用を実施するうえでの留意点等について解説した。

Keywords: stability test, pharmaceuticals, general information

山本栄一: リポソーム製剤の研究開発における薬物放出評価法.

薬学雑誌 2018; 139(2): 249-54.

Over the past few decades, liposome drug delivery systems (liposome DDS) have attracted much attention as the most advanced DDS. Efficacy and toxicity profiles of liposomes are based on their characteristic pharmacokinetics, drug release, and disposition after administration. Many attempts have been made to develop these systems especially as liposomal anti-cancer drugs. In the development of liposome DDS, identification of critical quality attributes and establishment of a control strategy to ensure consistent drug product quality are crucial. Among the quality attributes, particle size, drug encapsulation, and drug release from liposomes would affect their *in vivo* pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Thus, these features need to be evaluated with appropriate analytical methods to confirm the quality and performance of the drug products. This article focuses on drug release from liposomes and reviews the effects of physicochemical properties of loaded drugs on release, simulation of drug release from liposomes, and design of a simulated body fluid for drug release assay of drug products.

Keywords: drug release, liposome, quality control

樋口祐士^{*1}, 坂本知昭, 赤尾賢一^{*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19回, 多変量解析法 その1.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 867-70.

紫外可視分光法・ラマン分光法・赤外分光といった各種分光法でも広く用いられている多変量解析法について, NIR分光法を例として, スペクトルデータに多変量解析法を適用する方法, ならびに分光法の解析で用いられる主な各種多変量解析法の概要を解説した.

Keywords: multivariate analysis, spectroscopy, quality test

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

坂本知昭: 不純物の基準値0.1%と構造解析の持つ意味とは何か.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 949-53.

医薬品の安全性の確保上, 極めて重要な情報として管理の対象となっている不純物について, 日米欧三極で合意された構造決定の閾値である0.1%の概念のきっかけとなったトリプトファン事件に関する概要及び規格値の設定に至る経緯について解説した.

Keywords: impurity, standard value, structural analysis

坂本知昭, 閑林直人^{*1}, 福田晋一郎^{*1}, 赤尾賢一^{*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20回, 顕微近赤外分光法及び近赤外分光イメージング その2.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 1335-41.

赤外分光法と同様に分子振動スペクトルから主に物質の定性(又は同定)を行うために利用されるラマン分光法を用いた定量的分析に関する注意点について, 単回帰分析及び多変量解析を利用した分析例を用いて解説した.

Keywords: microscopic NIR spectroscopy, NIR imaging, quality control

^{*1} JASCO Engineering

^{*2} JASCO

樋口祐士^{*1}, 坂本知昭, 赤尾賢一^{*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21回, 多変量解析法 その2.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 1523-7.

赤外(IR)分光法とNIR分光法を用いて医薬品・食品を測定した結果に対して, 多変量解析法を実施した解析

例を紹介した. PCAの解析例では, NIR分光法を用いた不正薬物の識別について各種不正薬物のNIRスペクトルを測定してPCAを用いることで各々の薬物のグループ分けを行った分析例を示した. PCRの解析例では, IR分光法を用いた酒類のアルコール度数定量結果について, 0%から100%に濃度を段階的に調整したエタノール水溶液を用いてPCR検量モデルを作成した分析を示した. また, PLSの解析例では, NIR分光法を用いた食品中のタンパク質濃度定量分析について, スペクトル全領域を用いるよりも特定の領域を用いる方がより良い決定係数(相関係数Rの2乗値)を得られることが多くすることが知られており, これらの手法についても実施例も併せて紹介した.

Keywords: multivariate analysis, spectroscopy, quality test

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

坂本知昭, 樋口祐士^{*1}, 福田晋一郎^{*2}, 赤尾賢一^{*1}, 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22回, 赤外吸収スペクトル測定法を用いた品質試験の信頼性保証.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 1841-7.

確認試験を中心に, 品質試験として多用される一般試験法のひとつである赤外吸収スペクトル測定法について, 日々の品質管理業務において品質試験を実施する際に試験の質の一貫性を確保するための技術要件について解説した.

Keywords: infrared absorption spectrometry, quality test, technical requirement

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

坂本知昭, 樋口祐士^{*1}, 福田晋一郎^{*2}, 赤尾賢一^{*1}, 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23回, 分散型ラマンスペクトル測定法を用いた品質試験のための技術要件.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 2133-8.

散乱スペクトルを測定するラマン分光法は, 赤外分光法や近赤外分光法などの吸収スペクトル測定法と異なる分光学的な相違点があり, 適用する装置の種類や測定モードによって, 規格試験方法として考慮すべき技術要件に違いが生じる可能性がある. そこで汎用される分散タイプのラマン分光器を用いた散乱スペクトル測定における要因分析を行い, 目的とする測定を行う際のスペ

クトルの質に与える影響因子を抽出することで、適切な試験条件の設定を行うためのアプローチについて解説した。

Keywords: dispersive-type Raman spectroscopy, quality test, technical requirement

*¹ JASCO

*² JASCO Engineering

樋口祐士*¹, 坂本知昭, 福田晋一郎*², 赤尾賢一*¹, 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24回フーリエ変換ラマン分光測定法を用いた品質試験のための技術要件.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 2391-6.

ラマン分光器は、回折格子を用いて分光されたラマン散乱光をスペクトルとして検出する方式を分散型ラマンと干渉計を用いて得られたインターフェログラム(干渉波)を検出してフーリエ変換することでスペクトルを取得する方式のFTラマンと分光方式によって大別される。FTラマン計測において適切な試験条件の設定を行うためのアプローチとして、フーリエ変換散乱スペクトル測定における要因分析によってスペクトルの質に与える影響因子を抽出する手法について解説した。

Keywords: Fourier-transform Raman spectroscopy, quality test, technical requirement

*¹ JASCO

*² JASCO Engineering

坂本知昭, 樋口祐士*¹, 福田晋一郎*², 赤尾賢一*¹, 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25回, 低波数ラマン分光法.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 2735-40.

ラマン分光法は、現在、最も製薬分野において注目されている分析法のひとつであり、原料等の受入試験(確認試験)、PATツールへの応用など、多くの導入可能性が示唆されており、また、励起波長に近い波長の微弱なラマン散乱光を妨害するレイリー散乱光を効率的に除去するフィルターの利用により、低波数(低振動数, 低周波)のラマンシフトを観察することができる装置も市販されている。低波数ラマン散乱スペクトル測定では、概ね200 cm⁻¹以下の低波数に相当するラマンシフトを得ることが多いが、この領域は、分子の骨格振動、結晶格子振動などに相当するエネルギーが得られるため、遠赤外/テラヘルツ吸収スペクトルと同様に分析種の結晶性を強く反映するスペクトルを得ることができる。低波数ラマン分光器を用いた散乱スペクトル測定を適切に行うた

めに、スペクトルの質に与える影響因子に関する要因分析を行い、適切な試験条件の設定を行うためのアプローチについて一例を紹介した。

Keywords: low-frequency Raman spectroscopy, quality test, standardization

*¹ JASCO

*² JASCO Engineering

坂本知昭, 樋口祐士*¹, 福田晋一郎*², 赤尾賢一*¹, 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26回, 低波数ラマン分光法と分子振動. *PHARM TECH JAPAN* 2018; 34: 2952-6.

低波数ラマン分光法では、概ね200 cm⁻¹より低波数側のラマンシフトを扱うことが多いが、ラマン散乱スペクトルで得られるシフト量 (cm⁻¹) は電磁波の吸収スペクトルとエネルギー的に同等であるため、テラヘルツ/遠赤外領域及び赤外領域で観察される吸収スペクトルと同様に結晶性フォノン振動、分子間(内)相互作用などの振動解析を行うことができる。低波数ラマン分光法を用いて得ることができる分子振動とその活用に関する展望について述べた。

Keywords: low-frequency Raman spectroscopy, molecular vibration, Lattice vibration

*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27回, テラヘルツ/遠赤外分光法 その1.

PHARM TECH JAPAN 2018; 34: 3179-83.

テラヘルツ分光法は、ICH Q8で提唱されたプロセス解析工学(Process Analytical Technology: PAT)の概念の導入に伴い、近赤外(NIR)分光法やラマン分光法とともに非破壊・非接触計測が可能な分析法のひとつとして製薬分野に紹介された。また、テラヘルツ分光法とほぼ重複する電磁波領域を用いた分光法として遠赤外分光法がある。遠赤外分光法は、古くから製薬分野においてその名前が知られていたものの、赤外(中赤外)分光法と比較してあまり活用されてこなかった。しかしながら、テラヘルツ分光法の製薬分野における適用性研究の進展に伴い、遠赤外分光法の活用に関しても見直され始めている。テラヘルツ/遠赤外分光法により得られる分光情報とその活用に関する概要について解説した。

Keywords: terahertz spectroscopy, far-infrared spectroscopy, quality control

坂本知昭, 佐々木哲朗*, 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28回, テラヘルツ/遠赤外分光法 その2.

PHARM TECH JAPAN 2019; 35: 111-6.

テラヘルツ分光法では, 概ね0.1 THz~10 THz (波長: 約30 μm ~3 mm, 波数: 約3.3 cm^{-1} ~333.3 cm^{-1}) の電磁波領域に観察される赤外活性の吸収スペクトルを扱う. この電磁波領域の吸収スペクトルは, 主に分子の骨格振動, 分子内相互作用, 分子間相互作用, 結晶格子 (結晶性フォノン) 振動, ファンデルワールス結合などの静電的相互作用を検出するとされている. 市販されているテラヘルツ分光器で感度よく検出される範囲においては, 一般的に, 分子間 (内) 相互作用や結晶性フォノン振動が観察されることが多, テラヘルツ分光法は結晶多形の識別や共結晶化合物の確認など, 主として結晶性フォノン振動の検出ならびに指紋的スペクトルの取得を目的として利用されることが多い. 一方で, 非晶質では特徴的な吸収は観察されないため, 例えば, 非晶質化した医薬品が結晶へ転移していないことを確認するために用いられることもある. このようなテラヘルツスペクトルの特性を活用して, 混合物中で特定の分析種のテラヘルツスペクトルの変化を追跡して結晶形転移などを経時的に観察することも可能である. 擬似結晶形転移に与える添加剤の影響を調べる研究の一環として, 湿式造粒工程で用いられることが多い結合剤がテオフィリンの擬似結晶多形転移に及ぼす影響をテラヘルツ分光法により調べた例を紹介した.

Keywords: terahertz spectroscopy, far-infrared spectroscopy, quality control

* 静岡大学

佐々木哲朗*, 坂本知昭: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第29回, 連続波テラヘルツレーザー分光測定による医薬品検査.

PHARM TECH JAPAN 2019; 35: 357-62.

医薬品やアミノ酸・糖などの有機分子は骨格振動や分子間振動がTHz周波数帯域に存在しており, この帯域の分光スペクトルにはそれぞれの分子や結晶構造に固有な吸収が観測できる. このことからTHz分光スペクトルは指紋スペクトルと呼ばれ, 物質の識別・定量に用いることができる. 赤外周波数帯域で観測されるIRスペクトルは比較的軽い官能基に由来する振動に対応しているので, 必ずしもその分子に固有とはならず1本の吸収線では分子を特定できないが, THzスペクトルは分子全体あるいは分子間振動に対応しているので1本の吸収線からでもその分子を特定できる. 特にTHz帯域のスペ

クトルは分子構造に敏感なために結晶多形や疑似結晶多形, 非晶質多形の識別にも有効である. 単色連続波を特徴とするTHz波を用いる分光イメージングと, 特にその高い周波数精度を利用するTHzレーザー分光測定について, 医薬品品質検査・管理への適用例を紹介した.

Keywords: terahertz spectroscopy, polymorphs analysis, impurity analysis

* 静岡大学

加藤くみ子, 小出達夫: 2.26 ラマンスペクトル測定法について.

日本薬局方フォーラム 2019;28(1):5-9.

第十七改正日本薬局方第二追補に新規収載予定である, 「2.26 ラマンスペクトル測定法」について, 試験の目的と収載に至る経緯, 試料調整および測定上の注意点, 測定装置について概説した.

Keywords: ラマン分光法, 日本薬局方, 規格

加藤くみ子: ナノDDS製剤の分析評価技術—総括—. *薬学雑誌* 2019;139:255-60.

Nanotechnology-based formulations have attracted much attention as delivery tools for a variety of payloads. These payloads include oligonucleotides, peptides, and low-molecular weight chemical entities. Guidelines and reflection papers for nanotechnology-based drug products have been published by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. These documents include the concept of quality by design (QbD) approach, as described in the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines. The quality attributes that affect efficacy and safety of nanotechnology-based drug products should be identified to establish the entire picture of the drug products. Hence it is essential to develop analytical methods for characterizing these attributes. Furthermore, to evaluate the comparability of nano-drug delivery system (DDS) formulations before and after changes to their manufacturing process, it is desirable to characterize the key attributes using more than one analytical method for each. Standardization of these analytical methods is underway. This paper provides an overview of the concept and significance of the QbD approach for nano-DDS formulations, guidelines for the development of nano-DDS formulations, and standardization of analytical methods for nano-

DDS formulations.

Keywords: nano-drug delivery system formulation, quality by design, analytical technique

石原比呂之, 加藤くみ子: ナノDDS製剤の特性解析とその分析評価技術.

薬学雑誌 2019;139:235-6.

極めて精巧に設計されたナノDDS製剤を開発し, 製品化して医療の場へ供給するためには, その製剤の品質や機能を保証する上で十分に妥当な分析技術や試験方法の開発が必要不可欠である. ここでは, ナノDDS製剤の処方設計と品質管理に特徴的な分析法とその開発について議論した内容を報告した.

Keywords: ドラッグデリバリーシステム, ナノDDS製剤の分析方法, 品質管理

* エーザイ (株)

加藤くみ子, 小出達夫, 米持悦生^{*1}, 赤尾賢一^{*2}, 小野誠^{*3}, 小島隆史^{*4}, 中康行^{*5}, 西川法明^{*6}: 医薬品開発及び品質管理におけるラマンスペクトル測定法の利用.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2018;49:741-6.

本稿では, ラマン分光法の基礎及び医薬品開発や品質管理へ応用する際の留意点について記載し, 第十七改正日本薬局方第二追補に収載予定の試験法の内容を補足した.

Keywords: ラマンスペクトル測定法, 品質管理, 日本薬局方

*1 星薬科大学

*2 日本分光 (株)

*3 第一三共 (株)

*4 武田薬品工業 (株)

*5 (株) 堀場製作所

*6 サーモフィッシャーサイエンティフィック (株)

加藤くみ子: 第十七改正日本薬局方. 第一追補・第二追補 解説 理化学試験法 改正のポイント.

PHARM TECH JAPAN 2018;34:2681-5.

本稿では, 第一追補で改正となった理化学試験法について紹介する. さらに, 第二追補収載を目指し意見公募が行われた試験法案についてその背景等を解説する.

Keywords: 第十七改正日本薬局方, 理化学試験法, 元素不純物試験法

Friedel HD^{*1}, Brown CK^{*2}, Barker AR^{*2}, Buhse LF^{*3}, Keitel S^{*4}, Kraemer J^{*5}, Morris JM^{*6}, Reppas C^{*7}, Sperry DC^{*2}, Sakai-Kato K, Stickelmeyer MP^{*8}, Shah VP^{*8}: FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products.

J. Pharm. Scis. 2018;107:2995-3002.

Dissolution testing is an important physicochemical test for the development of solid oral dosage forms, tablets, and capsules. As a quality control test, the dissolution test is used for assessment of drug product quality and is specified for batch release and regulatory stability studies. *In vitro* dissolution test results can often be correlated with the biopharmaceutical behavior of a product. This article provides a summary of views from major global agencies (Europe, Japan, United States), pharmacopoeias, academia, and industry. Based on available guidance and literature, this article summarizes highlights for development and validation of a suitable dissolution method, setting appropriate specifications, *in vitro-in vivo* comparison, and how to obtain a biowaiver.

Keywords: dissolution testing, bioavailability, biopharmaceutics classification system

*1 Bayer Aktiengesellschaft

*2 Eli Lilly and Company

*3 U.S. Food and Drug Administration

*4 European Directorate for the Quality of Medicines

*5 PHAST

*6 Former Irish Medicines Board

*7 National and Kapodistrian University of Athens

*8 Pharmaceutical Consultant

Takechi-Haraya Y, Saito H^{*}: Current understanding of physicochemical mechanisms for cell membrane penetration of arginine-rich cell penetrating peptides: role of glycosaminoglycan interactions.

Curr. Protein. Pept. Sci. 2018;19:623-30.

Arginine-rich cell penetrating peptides (CPPs) are very promising drug carriers to deliver membrane-impermeable pharmaceuticals, such as siRNA, bioactive peptides and proteins. CPPs directly penetrate into cells across cell membranes via a spontaneous energy-independent process, in which CPPs appear to interact with acidic lipids in the outer leaflet of the cell membrane. However, acidic lipids represent only 10 to 20% of the total membrane lipid content and in

mammalian cell membranes they are predominantly located in the inner leaflet. Alternatively, CPPs favorably bind in a charge density- dependent manner to negatively charged, sulfated glycosaminoglycans (GAGs) , such as heparan sulfate and chondroitin sulfate, which are abundant on the cell surface and are involved in many biological functions. We have recently demonstrated that the interaction of CPPs with sulfated GAGs plays a critical role in their direct cell membrane penetration: the favorable enthalpy contribution drives the high-affinity binding of arginine-rich CPPs to sulfated GAGs, initiating an efficient cell membrane penetration. The favorable enthalpy gain is presumably mainly derived from a unique property of the guanidino group of arginine residues forming multidentate hydrogen bonding with sulfate and carboxylate groups in GAGs. Such interactions can be accompanied with charge neutralization of arginine-rich CPPs, promoting their partition into cell membranes. This review summarizes the current understanding of the physicochemical mechanism for lipid membrane penetration of CPPs, and discusses the role of the GAG interactions on the cell membrane penetration of CPPs.

Keywords: cell penetrating peptide, arginine, glycosaminoglycan

* Kyoto Pharmaceutical University

鈴木琢雄, 多田稔, 青山道彦, 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11回) タンパク質の活性.

PHARM TECH JAPAN 2018;34(8):113-119.

バイオ医薬品は複雑な構造を持つ高分子であるため, 品質・有効性・安全性の確保のためには構造及び物理的・化学的性質を明らかにすることに加え, 生物活性の解析により意図する機能を持つことを確認することが重要である. 生物活性試験による生体分子との反応性の解析は, 高次構造の完全性の推定にもつながる. 各種バイオ医薬品の生物活性評価の現状および汎用される解析法を中心に解説した.

Keywords: バイオ医薬品, 生物活性

柴田寛子, 木吉真人: バイオシミラーの現状, 課題, 今後の展望.

ファルマシア 2018;54(4):301-305.

バイオシミラーの品質・有効性・安全性の確保がどの

ように行われているのかを概説するとともに, 国際的な開発状況を含むバイオシミラーの現状と, 今後の使用促進に向けた課題について考察した.

Keywords: バイオシミラー, バイオ医薬品, 同等性/同質性

原園景, 小笠原勝^{*1}, 川崎ナナ^{*2}, 太田悠葵^{*2}, 鈴木茂生^{*3}, 石井明子: 平成28年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告 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.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018; 49:642-52.

液体クロマトグラフィーは, カラムの固相に対する保持力の差を利用して試料に含まれる成分を分離し検出する方法であり, 医薬品の品質試験として, 有効成分の確認, 純度の試験, 定量及び不均一性の試験などに用いられている. 一般試験法であるクロマトグラフィーの国際調和は, 2009年より日米欧三薬局方検討会議 (PDG: Pharmacopoeial Discussion Group) において行われており, 「クロマトグラフィー条件の調整」の調和, 及び日局への取り込みが課題となっている. クロマトグラフィー条件の調整においては, カラムの粒子径及びサイズの変更とそれに伴う流量及びグラジエント条件の変更方法, 並びに追加で変更できる分析条件の範囲が記載されており, その範囲内であればシステム適合性を満たすことを条件に分析条件を変更することが認められている. しかしながら, 主に化学薬品の純度試験及び定量法を対象として議論されており, 生物薬品への適用については十分には検討されていない. そこで, 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検討したところ, 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が確認された.

Keywords: 液体クロマトグラフィー, 分析条件変更管理, G20 クロマトグラフィー

^{*1} 富山県薬事総合研究開発センター

^{*2} 横浜市立大学

^{*3} 近畿大学

柴田寛子, 日向昌司, 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13回/最終回) 抗体医薬品の事例で実際に分析法・品質評価を考える.

PHARM TECH JAPAN 2018;34(10):157-166.

バイオ医薬品の品質管理戦略構築の流れを概説し、各段階で活用される分析法について整理した。また、仮定の抗体医薬品を例に、分析法・品質評価について考察する。さらに、各種の分析法を品質管理に用いる際に不可欠な分析法バリデーション、及び、分析法の開発やライフサイクルマネジメントに活用できるAnalytical QbDについても述べた。

Keywords: バイオ医薬品, 品質管理戦略, 分析法

西村和子, 柴田寛子, 秦信子^{*1}, 若林弘樹^{*2}, 橋本勉^{*2}, 森民樹^{*2}, 中村隆広^{*3}, 野村達希^{*3}, 齊藤哲^{*4}, 箕浦恭子^{*4}, 青山宗夫^{*5}, 細木淳^{*6}, 相馬雅子^{*7}, 角辻賢太^{*8}, 西宮一尋^{*9}, 香取典子, 坂本典久^{*10}, 齋藤嘉朗, 石井明子: バイオ医薬品の免疫原性評価に用いられる抗薬物抗体分析に関する技術的要件。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49(7):437-448

抗薬物抗体分析に関する現状と課題を整理して、抗薬物抗体分析法の信頼性確保のための要件を明確化し、代表的な分析法、抗薬物抗体分析の特徴と戦略(多段階アプローチ)、分析法バリデーション及び実試料分析における一般的な手法を示すと共に、留意事項を記載した。

Keywords: 免疫原性, 抗薬物抗体, バリデーション

^{*1} (株) Ig-M

^{*2} (株) LSIメディエンス

^{*3} (株) 新日本科学

^{*4} アステラス製薬 (株)

^{*5} エーザイ (株)

^{*6} 協和発酵キリン (株)

^{*7} 第一三共 (株)

^{*8} 大日本住友製薬 (株)

^{*9} 中外製薬 (株)

^{*10} 立川中央病院

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 2018;49(7):476-480

2017年秋にジュネーブで開催されたICH専門家作業部会の対面会議での議論の内容を報告した。

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

石井明子, 内山進^{*}: バイオ医薬品の開発を支える分析技術の最新動向。

Yakugaku Zasshi. 2018;138(12):1473-1474.

日本薬学会第137年会シンポジウム「バイオ医薬品の開発を支える分析技術の最新動向」における講演及び議論の概要をまとめた。

Keywords: バイオ医薬品, 開発, 分析技術

^{*} Graduate School of Engineering, Osaka University

橋井則貴, 石井明子: 質量分析によるFc融合タンパク質医薬品のO-結合型糖鎖部位特異的解析

Yakugaku Zasshi. 2018;138(12):1483-1494.

Therapeutic Fc-fusion proteins that are created by linking bioactive peptides or receptor proteins to the Fc moiety of IgG are currently being developed. In this development process, a Gly-Gly-Gly-Ser linker (G4S linker) is often used to link the peptide/protein and the Fc portions. O-xylose-type core glycans of glycosaminoglycan are known to attach to the Ser residue on the GSG motif in the G4S linker peptide repeats of Fc fusion protein produced by using the CHO cell expression system. In addition, a recent report demonstrated that unexpected mucin-type O-glycosylations occurred on a peptide in a bioactive peptide-Fc fusion protein; this glycosylation affected the peptide bioactivity. Therapeutic proteins with non-natural structures such as Fc-fusion proteins undergo unintended O-glycosylations; therefore, it is increasingly important to conduct detailed O-glycosylation analysis during the developmental stages. In this paper, we have summarized the recent reports on unexpected O-glycosylation in fusion proteins, general O-glycosylation types and sequence motifs, as well as in O-glycosylation analytical techniques involving O-linked oligosaccharide analysis and site-specific O-glycosylation analysis by using liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS). In addition, we have introduced site-specific O-glycosylation analysis of Fc-fusion proteins with GS linker peptide by LC/MS using higher-energy collisional dissociation-tandem mass spectrometry (HCD-MS/MS) and electron-transfer dissociation (ETD)-MS/MS to obtain preferential dissociation of the peptide moiety in the glycopeptide.

Keywords: Fc-fusion protein, O-glycosylation, site-specific O-glycosylation analysis

Welink J^{*1}, Xu Y^{*2}, Yang E^{*3}, Wilson A^{*4}, Henderson N^{*5}, Luo L^{*6}, Fraser S^{*6}, Kavita U^{*7}, Musuku A^{*8},

James C^{*9}, Fraier D^{*10}, Zhang Y^{*7}, Goykhman D^{*11}, Summerfield S^{*12}, Woolf E^{*11}, Verhaeghe T^{*13}, Hughes N^{*4}, Behling A^{*15}, Brown K^{*2}, Bulychev A^{*16}, Buonarati M^{*17}, Cherry E^{*18}, Cho SJ^{*19}, Cludts I^{*20}, Dillen L^{*13}, Dodge R^{*21}, Edmison A^{*18}, Garofolo F^{*22}, Green R^{*23}, Haidar S^{*19}, Hottenstein C^{*3}, Ishii-Watabe A, Jang HG^{*24}, Ji A^{*25}, Jones B^{*26}, Kassim S^{*19}, Ma M^{*27}, Lima Santos GM^{*28}, Norris DA^{*29}, Owen T^{*30}, Piccoli S^{*31}, Ramanathan R^{*6}, Röhl I^{*32}, Rosenbaum AI^{*33}, Saito Y, Sangster T^{*34}, Savoie N^{*35}, Stebbins C^{*36}, Sydor J^{*37}, de Merbel NV^{*38}, Verthelyi D^{*19}, Vinter S^{*39}, Whale E^{*39}: 2018 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: 'A global bioanalytical community perspective on last decade of incurred samples reanalysis (ISR)' (Part 1 - small molecule regulated bioanalysis, small molecule biomarkers, peptides & oligonucleotide bioanalysis). *Bioanalysis*. 2018 Nov 1;10(22):1781-1801

The 2018 12th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (12th WRIB) took place in Philadelphia, PA, USA on April 9-13, 2018 with an attendance of over 900 representatives from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day full immersion in 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 bioanalysis involving LC-MS, hybrid ligand binding assay (LBA)/LC-MS and LBA/cell-based assays approaches. This 2018 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 2018 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 1) covers the recommendations for LC-MS for small molecules, peptides, oligonucleotides and small molecule biomarkers. Part 2 (hybrid LBA/LC-MS for biotherapeutics and regulatory agencies' inputs) and Part 3 (large molecule bioanalysis, biomarkers and

immunogenicity using LBA and cell-based assays) are published in volume 10 of *Bioanalysis*, issues 23 and 24 (2018), respectively.

Keywords: bioanalysis, LC/MS, biomarker

-
- *1 EU EMA
 - *2 Alnylam Pharmaceuticals
 - *3 GlaxoSmithKline
 - *4 AstraZeneca, Cambridge
 - *5 AstraZeneca, Gothenburg
 - *6 Pfizer, Groton
 - *7 Bristol-Myers Squibb
 - *8 Pharmascience
 - *9 Amgen Research
 - *10 F Hoffmann-La Roche Ltd.
 - *11 Merck Research Labs
 - *12 GlaxoSmithKline
 - *13 Janssen Research & Development
 - *14 Biopharma Services
 - *15 PPD
 - *16 Moderna Therapeutics
 - *17 Intertek
 - *18 Health Canada
 - *19 US FDA
 - *20 UK MHRA-NIBSC
 - *21 Princeton
 - *22 Angelini Pharma
 - *23 LGC
 - *24 Wave Life Sciences
 - *25 Sanofi
 - *26 Q2 Solutions
 - *27 Alexion Pharmaceuticals
 - *28 Brazil Anvisa
 - *29 Ionis Pharmaceuticals
 - *30 Regulus
 - *31 Neoteric
 - *32 LGC Axolabs GmbH
 - *33 MedImmune LLC
 - *34 Charles River Labs
 - *35 CFABS
 - *36 Biogen
 - *37 AbbVie Inc.
 - *38 PRA Health Sciences
 - *39 UK MHRA

Neubert H^{*1}, Olah T^{*2}, Lee A^{*3}, Fraser S^{*4}, Dodge R^{*5}, Laterza O^{*3}, Szapacs M^{*6}, Alley SC^{*7}, Saad

OM^{*8}, Amur S^{*9}, Chen L^{*10}, Cherry E^{*11}, Cho SJ^{*9}, Cludts I^{*12}, Donato LD^{*13}, Edmison A^{*11}, Ferrari L^{*14}, Garofolo F^{*15}, Haidar S^{*9}, Hopper S^{*16}, Hottenstein S^{*6}, Ishii-Watabe A, Kassim S^{*9}, Kurki P^{*17}, Lima Santos GM^{*18}, Miscoria G^{*19}, Palandra J^{*1}, Pedras-Vasconcelos J^{*9}, Piccoli S^{*20}, Rogstad S^{*9}, Saito Y, Savoie N^{*21}, Sikorski T^{*6}, Spitz S^{*22}, Staelens L^{*23}, Verthelyi D^{*9}, Vinter S^{*16}, Wadhwa M^{*12}, Wang YM^{*9}, Welink J^{*24}, Weng N^{*25}, Whale E^{*16}, Woolf E^{*26}, Wu J^{*27}, Yan H^{*9}, Yu H^{*27}, Zhou S^{*14}: 2018 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: focus on immunogenicity assays by hybrid LBA/LCMS and regulatory feedback (Part 2 - PK, PD & ADA assays by hybrid LBA/LCMS & regulatory agencies' inputs on bioanalysis, biomarkers and immunogenicity).

Bioanalysis. 2018 Nov 29. doi: 10.4155/bio-2018-0285.

The 2018 12th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis took place in Philadelphia, PA, USA on April 9-13, 2018 with an attendance of over 900 representatives from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day, week-long event - a full immersion week of bioanalysis, biomarkers 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 bioanalysis involving LCMS, hybrid LBA/LCMS and LBA/cell-based assays approaches. This 2018 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 2018 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 2) covers the recommendations for PK, PD and ADA assays by hybrid LBA/LCMS and regulatory agencies' input. Part 1 (LCMS for small molecules, peptides, oligonucleotides and small molecule biomarkers) and Part 3 (LBA/cell-based assays: immunogenicity, biomarkers and PK assays) are published in volume 10 of *Bioanalysis*, issues 22 and 24 (2018), respectively.

Keywords: bioanalysis, immunogenicity, hybrid assay

*1 Pfizer, Andover

*2 Bristol-Myers Squibb

*3 Merck, Kenilworth

*4 Pfizer, Groton

*5 Princeton

*6 GlaxoSmithKline

*7 Seattle Genetics

*8 Genentech

*9 US FDA

*10 Boehringer-Ingelheim

*11 Health Canada

*12 UK MHRA-NIBSC

*13 Caprion BioSciences

*14 F Hoffmann-La Roche

*15 Angelini Pharma

*16 UK MHRA

*17 Finland Fimea

*18 Brazil Anvisa

*19 Sanofi

*20 Neoteric

*21 CFABS

*22 Incyte

*23 UCB Pharma

*24 EMA

*25 Janssen

*26 Merck, West Point

*27 Shire

Stevenson L^{*1}, Richards S^{*2}, Pillutla R^{*3}, Torri A^{*4}, Kamerud J^{*5}, Mehta D^{*1}, Keller S^{*6}, Purushothama S^{*1}, Gorovits B^{*5}, Litwin V^{*7}, Stebbins C^{*1}, Marini J^{*8}, Beaver C^{*9}, Sperinde G^{*10}, Siguenza P^{*10}, Staack RF^{*11}, Qiu Y^{*12}, Amaravadi L^{*13}, Amur S^{*14}, Fleener CA^{*15}, Baltrukonis D^{*16}, Catlett I^{*3}, Cherry E^{*17}, Chung S^{*10}, Cludts I^{*18}, Donato LD^{*7}, Fischer S^{*10}, Fraser S^{*16}, Garofolo F^{*19}, Green C^{*10}, Gunn G^{*20}, Haidar S^{*14}, Haulenbeek J^{*13}, Henderson N^{*21}, Hopper S^{*22}, Ishii-Watabe A, Islam R^{*23}, Janelins B^{*14}, Jawa V^{*24}, Kakkanaiah V^{*25}, Kamondi S^{*26}, Kolaitis G^{*3}, Kubiak RJ^{*27}, Kumar S^{*28}, Kurki P^{*29}, Liang M^{*30}, Liu P^{*31}, Maxfield K^{*14}, Myler H^{*25}, Palackal N^{*4}, Palmer R^{*2}, Pedras-Vasconcelos J^{*14}, Piccoli S^{*32}, Rhyne P^{*33}, Saito Y, Savoie N^{*34}, Schick E^{*26}, Schweighardt B^{*35}, Shih J^{*36}, Song A^{*10}, Sriraman P^{*37}, Staelens L^{*38}, Sumner G^{*4}, Sun Y^{*3},

Ullmann M^{*39}, Verthelyi D^{*14}, Wadhwa M^{*18}, Wang YM^{*14}, Xu Y^{*40}, Yan H^{*14}, Yang TY^{*8}, Zeng R^{*41}: 2018 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: focus on flow cytometry, gene therapy, cut points and key clarifications on BAV (Part 3 - LBA/cell-based assays: immunogenicity, biomarkers and PK assays).

Bioanalysis. 2018 Nov 29. doi: 10.4155/bio-2018-0287.

The 2018 12th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis took place in Philadelphia, PA, USA on April 9-13, 2018 with an attendance of over 900 representatives from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day full immersion in 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 bioanalysis involving LCMS, hybrid LBA/LCMS and LBA/cell-based assays approaches. This 2018 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 2018 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 and cell-based assays. Part 1 (LCMS for small molecules, peptides, oligonucleotides and small molecule biomarkers) and Part 2 (hybrid LBA/LCMS for biotherapeutics and regulatory agencies' inputs) are published in volume 10 of *Bioanalysis*, issues 22 and 23 (2018), respectively.

Keywords: LBA/cell-based assays, immunogenicity, PK assays

*1 Biogen

*2 Sanofi

*3 Bristol-Myers Squibb

*4 Regeneron Pharmaceuticals

*5 Pfizer, Andover

*6 AbbVie

*7 Caprion Biosciences

*8 anssen R&D

*9 Syneos Health

*10 Genentech

*11 Roche Innovation Center

*12 Tesaro

*13 Shire

*14 US FDA

*15 Pfizer, San Diego

*16 Pfizer, Groton

*17 Health Canada

*18 UK MHRA-NIBSC

*19 Angelini Pharma

*20 GlaxoSmithKline

*21 AstraZeneca

*22 UK MHRA

*23 Celerion

*24 Merck & Co., Inc.

*25 PPD

*26 Roche Innovation Center Basel

*27 MedImmune

*28 EMD Serono/Merck KGaA

*29 Finland Fimea

*30 MedImmune

*31 Teva Pharmaceuticals

*32 Neoteric, Princeton

*33 BDS Immunoassay Services

*34 CFABS

*35 BioMarin

*36 Amgen

*37 Celgene

*38 UCB Biopharma

*39 Fresenius-Kabi

*40 Alnylam Pharmaceuticals

*41 Amador Bioscience

石井明子：第十七改正日本薬局方 第一追補・第二追補 解説 生物薬品関連の改正のポイント。

PHARM TECH JAPAN 2018;34(11):91-96

生物薬品各条及び生物薬品に関連する一般試験法と参考情報に関し、第十七改正日局第一追補 (JP17-1) に記載された内容、及び第十七改正日局第二追補 (JP17-2) の意見募集案について概説した。

Keywords：日本薬局方，生物薬品，改正

木吉真人，柴田寛子，石井明子：バイオシミラーの同

等性/同質性評価.

リウマチ科 2019;61(1):19-27.

エタネルセプトバイオシミラー, 及びインフリキシマブバイオシミラーに焦点を当て, 先行品との同等性/同質性について, 品質特性解析, 非臨床試験, 臨床試験の順に概説した.

Keywords: リウマチ, バイオシミラー, 比較試験

柴田寛子, 木吉真人, 原園景, 石井明子: バイオ医薬品における凝集体及び不溶性微粒子評価法について.

医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49(11):747-753.

バイオ医薬品における凝集体及び不溶性微粒子評価法に関する現状と課題を概説した. さらに, 課題を解決すべく実施している官民共同研究の研究内容と成果についても紹介した.

Keywords: 凝集体, 不溶性微粒子, フローイメージング法

石井明子: バイオシミラーの規制と品質評価に関する国際動向.

医薬ジャーナル, 55(3), 65-70 (2019)

バイオシミラーの品質評価・管理の考え方と日米欧の規制文書について概説し, 最近のトピックとして, 品質特性の比較に用いる統計手法に関する欧米の動向を紹介した.

Keywords: バイオシミラー, 品質評価, 国際動向

Aoyama M, Tada M, Ishii-Watabe A: A Cell-Based Reporter Assay Measuring the Activation of Fc Gamma Receptors Induced by Therapeutic Monoclonal Antibodies.

Methods Mol Biol. 2019;1904:423-429.

Fc gamma receptors (FcγRs) are expressed on the surface of various immune cells, and the interactions between FcγRs and the Fc region of immunoglobulin G are involved in the activation of immune cells by antigen-bound antibodies. Fc-mediated immune-cell activations are related to both the efficacy and the safety of therapeutic monoclonal antibodies. It is indispensable to elucidate the Fc-mediated functions in the development of therapeutic monoclonal antibodies. Here, we describe a cell-based assay using FcγR-expressing reporter cell lines that can be used to evaluate the human FcγR-activation properties of therapeutic monoclonal antibodies by a rapid and simple procedure.

Keywords: cell-based reporter assay, effector function, Fc gamma receptor

Ishii-Watabe A, Kuwabara T*: Biosimilarity assessment of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies.

Drug Metab Pharmacokinet. 2019;34(1):64-70

The concept of biosimilar was established in the early 2000s in EU. Currently, the regulatory framework for biosimilar has also been established in the US, Japan, and other countries. As of 2018, biosimilars for infliximab, adalimumab, rituximab, trastuzumab, and bevacizumab have been approved. During the development of a biosimilar, product quality should be evaluated and compared with those of the reference product extensively. Among the quality attributes of therapeutic antibodies, FcRn binding and related structures are well known to affect the pharmacokinetic profile of the product. Other quality attributes such as antigen binding, glycan structure, and isoelectric point are considered to have a potential impact on the pharmacokinetic profile of the product. Based on the high similarity of the quality attributes of the biosimilar to those of its reference product, comparative non-clinical and clinical studies are conducted. Comparable pharmacokinetic profile of the biosimilar and the reference product is important for biosimilar evaluation. In this review, the basic concept of biosimilar development as well as pharmacokinetic data obtained via non-clinical and clinical studies of biosimilar therapeutic antibody is introduced, and future perspective is discussed.

Keywords: biosimilar, monoclonal antibody, comparability

* Yokohama University of Pharmacy

Abbate V*¹, Schwenk M*², Presley BC*³, Uchiyama N: The ongoing challenge of novel psychoactive drugs of abuse. Part 1. Synthetic cannabinoids.

Pure Appl. Chem. 2018;90:1255-82

In the past decade, the world has experienced a large increase in the number of novel compounds appearing on the illicit drug market for recreational purposes. Such substances are designed to circumvent governmental regulations; the illegal drug manufacturers take a known psychoactive compound reported in the scientific literature and slightly modify its chemical

structure in order to produce analogues that will mimic the pharmacological activity of the original substance. Many of these novel substances are sold via the Internet. Among the various chemical classes, synthetic cannabinoid receptor modulators, commonly referred to as “synthetic cannabinoids” have been at the forefront, as demonstrated by the frequency of drug seizures, numerous severe toxic effects, and fatalities associated with some of these substances. This review presents the chemical structures of relevant synthetic cannabinoids and describes their mechanism of action, pharmacological features, metabolic pathways, and structure-activity relationships. It illustrates the approaches used in forensic testing, both for bulk analysis (drug seizures) and for analytical toxicology (biological matrices) and discusses aspects of regulation surrounding this drug class. This report is intended to provide pertinent information for the purposes of informing scientific, medical, social, and governmental bodies about this ever-evolving recreational drug class and the challenges it poses worldwide.

Keywords: drug analysis, novel psychoactive substances, synthetic cannabinoids

*¹ Drug Control Centre, King’s Forensics, King’s College London

*² Medical School Hannover

*³ NMS Labs and Temple University

花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグによる健康被害を防ぐ分析化学.

ぶんせき 2018;10:445-9

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

Keywords: new psychoactive substance, designated

substance, law enforcement

Okada K^{*1}, Sato Y, Sugiyama D^{*2}, Sawa Y^{*3}: Establishment of the National Consortium for Regenerative Medicine and National Regenerative Medicine Database in Japan.

Clin Ther. 2018 40(7):1076-83.

With its aim to regain the function of organs that are damaged by illness or injury, regenerative medicine has become the global focus of research. To accelerate the development and establishment of sufficient safety measures in regenerative medicine in Japan, the Pharmaceuticals and Medical Devices Act and the Act on Safety of Regenerative Medicine were enacted in 2014. Advancements in regenerative medicine are anticipated to draw attention toward the development of a system that consolidates and uses valuable data from studies performed from premarketing to postmarketing stages. Data gathered from premarketing to postmarketing stages of clinical research would promote new development avenues that would lead to the establishment of appropriate evaluation methods for new regenerative medical products by data validation. Against this background, the Japanese Society for Regenerative Medicine has been working to establish a national consortium for promoting regenerative medicine and constructing a large-scale clinical data registry, called the National Regenerative Medicine Database. This article aims to introduce the current framework of regenerative medicine in Japan, with a particular focus on the activity for establishment of a national consortium for regenerative medicine and the National Regenerative Medicine Database.

Keywords: regenerative medicine, data validation, clinical data registry

*¹ Department of Orthopaedics, Osaka University Graduate School of Medicine

*² Department of Research and Development of Next Generation Medicine, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University

*³ Department of Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

佐藤陽治: OPINION 再生医療等臨床データシステム NRMD.

再生医療 2018; 17(4), 377.

我が国における薬機法下で承認された再生医療等製品が投与された患者情報のデータベース (NRMD/PMS) と再生医療等安全性確保法下の臨床研究で再生医療が行われた患者情報のデータベース (NRMD/CR) について紹介した。

Keywords: 再生医療等製品, 再生医療等, 患者登録システム

澤田留美, 佐藤陽治: 再生医療等製品に関する品質・安全性評価の規制動向。

PHARM STAGE 2018; 18: 26-31.

我が国における再生医療の実用化を促進する新しい制度的枠組みと米国における再生医療や細胞治療に用いられる細胞加工製品に関する新しい制度, さらに再生医療等製品 (細胞加工製品) の品質・非臨床安全性の評価に関する最新の情報や日本再生医療学会の取り組みについて紹介した。

Keywords: 再生医療等製品, 薬機法 (改正薬事法), RMA指定制度

嶽北和宏*, 安田智: 学会印象記「第3回DIA再生医療製品・遺伝子治療用製品シンポジウム」

再生医療 2019;18:56-57.

第3回DIA再生医療製品・遺伝子治療用製品シンポジウムでの再生医療等製品の開発や規制に関する最近のトピックスの概説を行った。

Keywords: 再生医療等製品, 規制, 開発

* 大阪大学大学院医学系研究科

Yamaguchi T^{*1,2}, Uchida E: Oncolytic virus: Regulatory aspects from quality control to clinical studies.

Current Cancer Drug Targets 2018;18: 202-8.

Oncolytic viruses, 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 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, cancer

therapy

*1 日本薬科大学

*2 金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所

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3回: 既存情報の有効活用。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;4:207-214.

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「既存情報の有効活用」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

*1 日本製薬工業協会

*2 MSD株式会社

*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 田辺三菱株式会社

*6 株式会社ジーンデザイン

*7 アンジェス株式会社

*8 第一三共株式会社

*9 中外製薬株式会社

*10 大阪大学大学院薬学研究科

内田恵理子: 遺伝子治療関連規制の動向。

医学のあゆみ 2018;265:471-7.

遺伝子治療はこの数年, 欧米で認可が相次いでおり, ゲノム編集技術を用いた次世代遺伝子治療の臨床開発も海外では急速に進みつつある。日本にはまだ承認された遺伝子治療用製品はなく, ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療もまだ基礎研究段階である。しかし, 日本でも遺伝子治療の実用化を目指した臨床開発は増加しつつあり, 我が国でも遺伝子治療を推進する機運が高まっている。このような状況のもと, 安全性を確保しながら日本での遺伝子治療の臨床開発を促進し, 早期実用化を図る

ための規制基盤整備の一環として、遺伝子治療関連指針の改正が進んでいる。本稿では遺伝子治療に関連する規制の現状と動向について概説した。

Keywords : gene therapy, genome editing, guideline

内田恵理子：ミーティング速報 バイオロジクスフォーラム第15回学術集会。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2018;8:137-8.

「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」をテーマに、2018年1月10日に開催されたバイオロジクスフォーラム第15回学術集会の報告として、午前はバイオ医薬品分科会による「バイオシミラーとバイオベター」、午後は再生遺伝子治療分科会による「遺伝子改変T細胞療法：CAR-T療法とTCR-T療法」に関する議論の概要を報告した。

Keywords : biosimilar, CAR-T, gene therapy

吉田徳幸, 井上貴雄：核酸医薬品の規制整備の現状。最新医学 2018;73:823-830.

近年、核酸医薬品の開発が進展しており、今後も実用化がさらに進むと考えられる。一方で、開発の指針となるガイドラインは国内外で存在しておらず、規制当局が個別に対応しているのが現状である。この背景から、品質・安全性評価法の確立、規制要件の明確化など、開発環境を整備するレギュラトリーサイエンス研究の重要性が指摘されている。以上を踏まえ、本稿では核酸医薬品の規制整備に関連する国内外の動向を整理した。

Keywords : 核酸医薬品, 規制, レギュラトリーサイエンス

大岡伸通, 内藤幹彦：蛋白質分解医薬品の開発動向。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018;49:513-524.

標的タンパク質の分解を特異的に誘導する低分子医薬品を創製する基盤技術が近年開発され注目を集めている。蛋白質分解医薬品は、従来の低分子医薬品や抗体医薬品では標的にすることが困難であった蛋白質をターゲットにできることから新たな創薬モダリティとして製薬業界から大いに期待されている。本稿ではこれら蛋白質分解医薬品の開発動向について概説した。

Keywords : ユビキチン, プロテアソーム, PROTAC

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 川崎ナナ^{*3}, 内田恵理子：薬の名前 続 ステムを知られば薬がわかる 第4回。Pharm Tech Japan 2018;34:205-11.

セリン/トレオニンキナーゼを阻害する医薬品を定義するステム「-sertib」, 「-rafenib」, 「-ciclib」, 「-sudil」,

「-mapimod」及び関連するステムとしてセリン/トレオニンキナーゼであるmTORを阻害する「-rolimus」, PI3キナーゼ阻害薬を定義する「-lisib」とこれらステムを用いた医薬品の国際一般名 (INN) を紹介した。

Keywords : INN, stem, kinase inhibitor

^{*1} 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 川崎ナナ^{*3}, 内田恵理子：薬の名前 続：ステムを知られば薬がわかる 第5回。Pharm Tech Japan 2018;34:183-8.

分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬を定義するステムとして、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬を定義する「-inostat」, スムーズド受容体拮抗薬を定義する「-degib」, ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害薬を定義する「-parib」, プロテアソーム阻害薬を定義する「-zomib」, 天然物エクティナジジンの誘導体を定義する「-ectedin」, がんのホルモン療法薬として使われる抗アンドロゲン薬を定義する「-terone」や非ステロイド系抗アンドロゲン薬を定義する「-lutamide」と、これらステムを用いた医薬品のINNなどを紹介した。

Keywords : INN, stem, 抗悪性腫瘍薬

^{*1} 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

大岡伸通：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。

薬学雑誌 2018;138:1135-1143.

プロテインノックダウン法は、生体内に備わっているユビキチン-プロテアソーム系を利用して標的タンパク質を特異的に分解する低分子化合物を開発する創薬技術であり、*in vivo*でも治療効果を示す化合物を開発できることから近年大きな注目を集めている。また、これまでに標的にできなかったタンパク質に対しても分解誘導剤を開発できることから、新たな創薬モダリティとして期待されている。本稿では、筆者らが開発したSNIPERを中心に、プロテインノックダウン法について概説した。

Keywords : ユビキチン, プロテアソーム, SNIPER

川崎ナナ^{*1}, 内田恵理子, 田辺光男^{*2}, 宮田直樹^{*3}：薬の名前 続：ステムを知られば薬がわかる 第6回。Pharm Tech Japan 2018;34, 2797-2804.

多機能性融合タンパク質を定義する新しいステム「-

fusp], 受容体を定義するステムで収載品目の多くが融合タンパク質である「-cept」, 及び補足として, 融合タンパク質に用いられる接頭辞「ef-」および「alb-」と, これらのステムを用いた医薬品のINNを紹介した.

Keywords: INN, stem, 融合タンパク質

*¹ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*² 北里大学薬学部

*³ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

井上貴雄: 核酸医薬品の開発動向.

ファルマシア 2018;54:943-947.

アンチセンス, siRNAに代表される核酸医薬品は, これまで治療が難しかった難治性疾患/遺伝性疾患に対する新しいモダリティとして注目を集めている. 現在, 製薬業界では創薬ターゲットの枯渇が大きな問題となっているが, 核酸医薬品は従来の低分子医薬品や抗体医薬品では標的にできなかつた「RNA」をターゲットにできる点が大きな特色である. 本稿では, 脚光を浴びる核酸医薬品の基本的性質, 作用機序, 開発動向を概説すると共に, 品質・安全性評価の観点から核酸医薬品に特有の考慮事項を紹介した.

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス, レギュラトリーサイエンス

石原比呂之, 井上貴雄: 核酸医薬の実用化を加速するデリバリー戦略とレギュラトリーサイエンスについて考える.

薬剤学 2018;78:289-290.

日本薬剤学会第33 年会ラウンドテーブルセッション「核酸医薬の実用化を加速するデリバリー戦略とレギュラトリーサイエンスについて考える」において議論された概要を報告した.

Keywords: 核酸医薬品, DDS, レギュラトリーサイエンス

* エーザイ株式会社

田辺光男^{*1}, 川崎ナナ^{*2}, 内田恵理子, 宮田直樹^{*3}: 薬の名前 続: ステムを知れば薬がわかる 第7回.

Pharm Tech Japan 2018;34:153-62.

2013年に上梓した「医薬品の名前 ステムを知ればスリがわかる」以降に日本で承認された医薬品のうち, 中枢神経系作用薬, 循環器官用薬などについて, ステムとその定義および医薬品のINNを紹介した.

Keywords: INN, stem, 中枢神経系作用薬

*¹ 北里大学薬学部

*² 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*³ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

井上貴雄: RNAを標的とする核酸医薬品の開発動向. 医学のあゆみ, 2018;267:591-597.

アンチセンス, siRNAに代表される核酸医薬品は, これまで治療が難しかった難治性疾患/遺伝性疾患に対する新しいモダリティ (治療手段) として注目を集めている. 現在, 製薬業界では創薬ターゲットの枯渇が大きな問題となっているが, 核酸医薬品はタンパク質を標的とする従来の低分子医薬品や抗体医薬品とは異なり, 「RNA」をターゲットにできる点が大きな特色である. 2018年8月までに上市された「RNAを標的とする核酸医薬品」はアンチセンス5品目 (Vitravene[®], Kynamro[®], Exondys51[®], Spinraza[®], Inotersen[®]), siRNA1品目 (Onpattro[®]) の6品目であり, 臨床試験後期の段階にある候補品も数多く存在する. 先行して開発が進む核酸医薬品の標的はpre-mRNAあるいはmRNAであるが, miRNAやlncRNA等の非コードRNA (ncRNA) も核酸医薬品の対象であり, 今後のncRNA研究の進展と共に創薬標的が大きく拡大していくと期待される. 本稿では, 今まさに花開こうとしている核酸医薬品について, 基本的性質, 作用機序, 開発動向を紹介した.

Keywords: 核酸医薬品, RNA, アンチセンス

大岡伸通, 内藤幹彦: 標的タンパク質を分解する新たな低分子薬の開発技術.

実験医学, 2018;36:3125-3132.

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

Keywords: ユビキチン, プロテアソーム, SNIPER

川崎ナナ^{*1}, 内田恵理子, 田辺光男^{*2}, 宮田直樹^{*3}: 薬の名前 続: ステムを知れば薬がわかる 第8回.

Pharm Tech Japan 2018;34:109-17.

ペプチド及び糖ペプチドを定義するステム「-tide」及びこれから派生した「-glutide」, 「-lintide」, 「-motide」, 「-ritide」, 「-fibatide」, 「-melanotide」, 「-gaptide」, 「-virtide」, 「-reotide」, 「-pultide」と, これらステムを

用いた医薬品のINNを紹介した。

Keywords : INN, stem, ペプチド医薬品

*¹ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*² 北里大学薬学部

*³ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

柴田識人, 内藤幹彦: 標的蛋白質分解を誘導するハイブリッド化合物SNIPERsとPROTACs.

医学のあゆみ 2018;267:1069-1075.

標的蛋白質の分解を誘導するケミカルプロテインノックダウン技術が、有望な創薬様式として最近注目を集めている。この技術は化合物によって標的蛋白質とE3ユビキチンリガーゼを近接させ、ユビキチン-プロテアソーム系を利用して標的蛋白質を分解させるものである。この技術を基にして開発されたSNIPERsやPROTACsと命名された化合物は、標的蛋白質とE3ユビキチンリガーゼのリガンドをハイブリッドさせた構造を持っており、原理的には全ての細胞内蛋白質を標的として分解を誘導できる汎用性を有している。ここ数年、強力な分解誘導活性を持つ薬剤の開発やマウス個体レベルでの効果の実証、さらには従来の阻害剤とは異なるSNIPERsやPROTACsの特徴などが次々と報告され、ケミカルプロテインノックダウン技術の基礎研究が大きく進展した。またこの技術を基にして臨床開発を目指した研究が国内外で急速に進んでいる。そこでSNIPERsやPROTACsについて、その作用機序、特徴、将来の展望について概説した。

Keywords : ケミカルプロテインノックダウン技術, SNIPERs, PROTACs

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}: 薬の名前 続: ステムを知られば薬がわかる 第9回.

Pharm Tech Japan 2019;35:151-9.

血液関連疾患治療薬（血液がん治療薬を除く）について、最近定義されたステム「-xaban」, 「-nepag」, 「-trombopag」, 「-ixafor」および最近承認された医薬品名とそのステムを紹介した。

Keywords : INN, stem, 血液関連疾患治療薬

*¹ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

*² 北里大学薬学部

*³ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

井上貴雄: 核酸医薬—オリゴ核酸による多彩な生体制御— (なぜ、いま核酸医薬なのか—一次なる創薬モダリティの本命—企画: 井上貴雄)

実験医学 2019;150:2-7.

低分子医薬や抗体医薬による創薬シーズの枯渇が危惧されるなか、オリゴ核酸を基本骨格とする「核酸医薬」が新しいモダリティとして注目を集めている。本特集では、概論において核酸医薬の全体像を概説したのち、代表的な核酸医薬であるアンチセンス、siRNA、アプタマー、CpGオリゴの開発状況を紹介する。さらに、核酸医薬開発と密接に関連する基盤技術として、DDS（体内動態）、RNAデータベース、RNA検索技術を取り上げる。本企画により核酸医薬の包括的な理解が進み、関連する研究領域との有機的な相互作用が生まれることを期待したい。

Keywords : 核酸医薬, アンチセンス, siRNA

井上貴雄: アンチセンス医薬開発の潮流 (連載企画 アンチセンス医薬開発の最前線, 企画: 井上貴雄)

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50:12-22.

アンチセンス医薬開発の進展を踏まえ、「医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス」誌では、2019年の幕開けを飾る新連載として、「シリーズ: アンチセンス医薬開発の最前線」が企画された。第1弾となる本稿では、アンチセンス医薬品の作用機序と世界的な開発動向を概説すると共に、アンチセンス医薬品の今後の課題ならび展望について、アンチセンスと競合/共存しうる他のモダリティにも触れながら考察した。

Keywords : 核酸医薬品, アンチセンス, RNA

築茂由則, 鈴木孝昌, 内藤幹彦: 体内診断薬の現状と開発動向

レギュラトリーサイエンス学会誌 2019;9:5-15.

体内診断薬は、疾病の診断または診断補助の目的で血管や消化管、気管、皮下など人体に直接投与する医薬品である。体内診断薬の範疇は胃部エックス線検査などで使用する造影剤やPET検査で使用する放射性医薬品、さらには蛍光特性を利用し腫瘍を可視化する術中迅速診断薬のような最先端のものまで多岐にわたる。本稿では、体内診断薬について概説し、最近の開発動向や課題についても取り上げた。

Keywords : *in vivo* diagnostics, radiopharmaceutical, contrast media

内田恵理子, 川崎ナナ^{*1}, 田辺光男^{*2}, 宮田直樹^{*3}: 薬の名前 続: ステムを知られば薬がわかる 第10回.

Pharm Tech Japan 2019;35:153-160.

核酸医薬品のステムとして、アンチセンスオリゴ核酸を定義するステム「-rsen」、siRNAを定義するステム

「-siran」, アプタマーを定義するステム「-apt-」, および CpGオリゴ核酸に用いられているステム「-tolimod」と、これらステムを用いた医薬品のINNを紹介した。

Keywords : INN, stem, 核酸医薬品

*¹ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*² 北里大学薬学部

*³ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

吉田徳幸, 井上貴雄: 核酸医薬の規制整備の現状と品質・安全性評価の考え方.

医学ジャーナル 2019;55:119-124.

近年、難治性疾患や遺伝性疾患に対する新しいモダリティ (治療手段) として核酸医薬が注目を集めている。核酸医薬の臨床開発はアンチセンスやsiRNAを中心に大きく進展しているが、一方で、核酸医薬の品質・安全性評価については、規制当局が開発品目に応じて個別に対応しているのが現状であり、核酸医薬に特化した国際的なガイドラインは存在しない。この背景から、核酸医薬の規制整備に向けた議論が活発化しており、核酸医薬の特徴を踏まえた考慮事項が整理されつつある。本稿では、規制の観点から重要と考えられる核酸医薬に特有の性質を概説した上で、規制整備の現状ならびに品質・安全性評価の考え方を紹介した。

Keywords : 核酸医薬品, ガイドライン, 規制整備

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}: 薬の名前 続: ステムを知れば薬がわかる 第11回. *Pharm Tech Japan* 2019;35:193-8.

抗結核薬を含む抗菌薬について、最近INNで定義されたステム「-zolid」, 「-vancin」, および最近承認されたfidaxomicinとそのステム「-micin」, さらに米国の United States Adopted Names (USAN) 評議会が定義したステム「-manid」および「-quiline」とこれらステムを用いた医薬品を紹介した。

Keywords : INN, stem, 抗菌薬

*¹ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

*² 北里大学薬学部

*³ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

井上貴雄, 佐々木澄美, 吉田徳幸: 核酸医薬開発の現状と今後の展望.

Drug Delivery System, 2019;34:10-22.

アンチセンスやsiRNAに代表される核酸医薬品は、これまで治療が難しかった遺伝性疾患や難治性疾患に対する新しいモダリティ (治療手段) として注目を集めてい

る。従来の核酸医薬開発では生体内における安定性や有効性に課題があったが、修飾核酸技術やDDS技術が進展したことで状況は一変しており、局所投与のみならず、全身投与でも高い効果を発揮する候補品が次々と開発されている。本稿では、核酸医薬品の分類、性質、構造、作用機序等の基礎知識を解説し、既承認核酸医薬品を例に挙げながら、その開発状況や優位性について議論した。

Keywords : 核酸医薬品, アンチセンス, siRNA

Shibata N, Ohoka N, Hattori H, Naito M: Development of a potent protein degrader against oncogenic BCR-ABL protein.

Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2019;67:165-172.

Chromosomal translocation occurs in some cancer cells, resulting 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 expression of the BCR-ABL protein. Recently, we have devised a protein knockdown system by hybrid molecules named Specific and Nongenetic inhibitor of apoptosis protein [IAP]-dependent Protein Erasers (SNIPER). This system is designed to induce IAP-mediated ubiquitylation and proteasomal degradation of target proteins. In this review, we describe the development of SNIPER against BCR-ABL, and discuss the features and prospect for treatment of CML.

Keywords : BCR-ABL, CML, SNIPERs

Naito M, Ohoka N, Shibata N. SNIPERs—Hijacking IAP activity to induce protein degradation. *Drug Discovery*

Today: Technology 2019 印刷中

The induction of protein degradation by chimeric small molecules represented by proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) is an emerging approach for novel drug development. We have developed a series of chimeric molecules termed specific and non-genetic inhibitor of apoptosis protein (IAP)-dependent protein erasers (SNIPERs) that recruit IAP ubiquitin ligases to effect targeted degradation. Unlike the chimeric

molecules that recruit von Hippel-Lindau and cereblon ubiquitin ligases, SNIPERs induce simultaneous degradation of IAPs such as cIAP1 and XIAP along with the target proteins. Because cancer cells often overexpress IAPs—a mechanism involved in the resistance to cancer therapy—SNIPERs could be used to kill cancer cells efficiently.

Keywords : protein degradation, SNIPER, PROTAC

植松美幸, 中岡竜介, 加藤玲子, 野村祐介, 戸井田瞳, 福井千恵, 齋島由二: カラーコンタクトレンズの規格適合性試験.

日本コンタクトレンズ学会誌, 60:17-24, 2018年3月.

近年, カラーコンタクトレンズ(カラーCL)による深刻な有害事象の発生原因を調査する研究の一環として, 国内に流通する18種類のカラーCLを対象とした規格適合性試験を行った. 企業が定めた標準作業手順書に準拠した試験(企業SOP法)では, 対象の全製品が規格に適合した. 一方, 企業SOP法と同一の条件下に別途実施した試験では, 2製品が直径または中心厚に異常値を呈した. 両製品を対象とした追加試験を行った結果, 中心厚に逸脱が認められた製品はロット回収に至った. 企業SOP法と比較して, 膨潤条件や測定装置が異なる試験においては, 規格値を逸脱するケースが散見された. 第三者が行う試験では, 企業から標準作業手順書を入手することが困難であり, 企業SOP法を再現できない場合が多い. これらの観点から, 第三者が実施する規格適合性試験の結果については, 試験機関間の差を十分に考慮した上で, 慎重に取り扱う必要がある.

Keywords : カラーコンタクトレンズ, 承認基準, 品質評価, 規格適合性試験

小林憲弘: LC/MS/MSを用いた水道水中農薬の一斉分析法の開発

和光純薬時報, 2018;86:5-9.

水道水中農薬のLC/MS/MS一斉分析法について解説した. また, その分析精度について評価し, 水質検査に十分な精度が得られる方法であるかどうかを検討した.

Keywords : 農薬, 水道水, LC/MS/MS

Sugaya N*, Takahashi M*, Sakurai K*, Tanaka N*, Okubo I*, Kawakami T: Mass spectrometric analysis of synthetic organic pigments

J AOAC Int, 2018;101:1328-40.

Though synthetic organic colorants are used in various applications nowadays, there is the concern that impurities by-produced during the manufacturing

and degradation products in some of these colorants are persistent organic pollutants and carcinogens. Thus, it is important to identify the synthetic organic colorants in various products, such as commercial paints, ink, cosmetics, food, textile, and plastics. Dyes, which are soluble in water and other solvents, could be analyzed by chromatographic methods. In contrast, it is difficult to analyze synthetic organic pigments by these methods because of their insolubility. This review is an overview of mass spectrometric analysis of synthetic organic pigments by various ionization methods. We highlight a recent study of textile samples by atmospheric pressure solid analysis probe MS. Furthermore, the mass spectral features of synthetic organic pigments and their separation from other components such as paint media and plasticizers are discussed.

Keywords: mass spectrometry, organic pigment, textile

* Yokohama City Institute of Public Health

河上強志: ポリ塩化ビニル (PVC) 製手袋による接触皮膚炎の原因物質

Monthly Book Derma, 2018;277:20-5.

PVC製手袋によるアレルギー性接触皮膚炎の原因物質についてのべ, そのうちの亜リン酸エステル類について毒性試験や実態調査等について概説した.

Keywords : ポリ塩化ビニル (PVC) 手袋, 接触皮膚炎, 亜リン酸エステル類

穂山浩, 佐藤恭子: 第9版食品添加物公定書の改正点の概要.

FFIジャーナル 2018;223:133-139

食品添加物公定書(公定書)は, 食品衛生法第21条の規定に基づき, 厚生労働大臣及び内閣総理大臣により作成され, 食品添加物の規格や基準が収載されている. 昭和35年に第1版が作成されて以来, 4~8年を目途に新規の規格, 基準を追加し, 科学技術の進歩にあわせて改正されている. 第9版改正については平成22年7月に第1回公定書作成検討会の開催後, 12回の検討会, 16回の作業部会, 21回の個別課題の打ち合わせにより検討し, 平成26年1月10日に最終的な審議を終え, 検討会で作成した第9版食品添加物公定書(第9版公定書)改正案を平成26年3月26日の厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会(添加物部会)で報告した. さらに, 平成27年12月25日の添加物部会において, 厚生労働省において修正が加えられた最終案が再度報告され

た。その後、食品安全委員会による食品健康影響評価等(平成28年6月14日付け府食第385号及び第386号)を受け、平成28年8月30日の添加物部会で審議、了承され、同年12月1日から30日までの期間で意見募集(パブリックコメント募集)が行われた。それらの意見募集による改正案の修正を平成29年4月27日の添加物部会で審議され、平成29年6月26日の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会で決議され、平成29年11月30日に食品、添加物等の規格基準が改正され、平成30年2月1日にWEB上で第9版公定書が公開された。

Keywords: 食品添加物, 食品添加物公定書, 規格基準

穂山浩: 国立医薬品食品衛生研究所 ~新川崎庁舎の紹介も含む~。

食品衛生学雑誌 2018;59:J155-J157

国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)の移転計画は、昭和63(1988)年の多極分散型国土形成促進法に基づく国の行政機関等の移転に関わる閣議決定により、前身の国立衛生試験所が移転対象機関になり始まった。この閣議決定を受け、平成元(1989)年に研究所は府中市に移転することになった。その後、府中移転は計画の続行が困難になり、川崎市より川崎市殿町地区(キングスカイフロント)へ誘致された。殿町地区は京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区の中心拠点であり、ライフサイエンス分野の研究開発拠点として発展を図っている地域であることから、国立衛研の試験研究の展開には最適であると判断され、平成24(2012)年に移転地を殿町地区に変更された。平成29(2017)年10月1日(完全移転は平成30(2018)年1月31日)で、川崎市殿町キングスカイフロント新庁舎へ移転した。

Keywords: 国立医薬品食品衛生研究所, 新川崎庁舎, 移転

阿部裕: 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。

日本食品衛生学雑誌 2018;59:J-121-J-123.

乳幼児は無意識のうちに指や玩具などを口に入れ、舐めたり、噛んだりすることがある。そのため、唾液を介して玩具に含まれる化学物質を摂取する可能性がある。また、食品用器具・容器包装では、製品に使用された化学物質が調理や保存の際に食品へ移行し、それを食することで様々な化学物質を摂取する可能性がある。したがって、乳幼児用玩具および食品用器具・容器包装の安全性を確保するためには、製品に含まれる化学物質の残存量や食品等に移行する量の実態を把握することが重要である。そこで、これまで我々が行った実態調査研究のうち、「ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤」、「ポリウレ

タン、ポリアミドおよび布製玩具中の芳香族第一級アミン類」、「スチレン系樹脂製品中のスチレン、アクリロニトリルなど」及び「PA製器具中の環状オリゴマー類」に関する論文をまとめ、国内に流通する市販製品に含まれるこれらの化学物質の残存量や溶出量の実態について解説した。

Keywords: 乳幼児用玩具, 食品用器具・容器包装, 実態調査

朝倉宏, 佐々木貴正, 渡辺麻衣子, 中川博之^{*1}, 上垣隆一^{*1}, 鈴木敏之^{*1}, 道野英司^{*2}, 岡崎隆之^{*2}, 五十嵐明夏^{*2}: UJNR有毒微生物専門部会第52回日米合同部会。

食品衛生研究 2018;68:7-29.

平成30年4月22日から同月27日までの間、日本側を開催国として、UJNR(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52回日米合同部会定例会、科学者会議、並びにスタディツアーを開催した内容について解説した。

Keywords: 有毒微生物, 日米会議, 食中毒

^{*1} 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構

^{*2} 厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課

朝倉宏: 細菌性食中毒。

健康教室 2018;69:25-28.

夏季を迎えるにあたり、健康被害を未然に防ぐための知見を広める目的で、主な細菌性食中毒の特徴や予防対策について概説した。

Keywords: 食中毒, カンピロバクター, 腸管出血性大腸菌

大城直雅, 登田美桜, 石川輝^{*1}, 鈴木穂高, 豊福肇^{*2}: 熱帯性魚類食中毒シガテラのリスク評価のための研究。

食品衛生研究 2018;68:15-37.

内閣府食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究として実施した研究成果の概要について紹介した。

Keywords: シガトキシン, LOAEL

^{*1} 三重大学大学院生物資源学研究所

^{*2} 山口大学共同獣医学部

工藤由起子: 日本での腸炎ビブリオ食中毒の減少とその要因について。

医学と薬学 2018;75:775-781

腸炎ビブリオ(*Vibrio parahaemolyticus*)は、海水環

境に生息し、本菌に汚染された水産食品やそれらから二次汚染された食品を人が喫食することによって食中毒が発生する。1950年に大阪府でシラス干しを原因食品とした死者20名を伴った大規模食中毒が発生し、その原因究明の中で腸炎ビブリオが発見された¹⁾。その後、腸炎ビブリオ食中毒は次第に増え、1960年代には、日本での主要な食中毒の一つに位置付けられるようになった。このような背景から、日本では腸炎ビブリオの細菌学的性質、病原性、環境中での生態、食中毒防止対策など、幅広い研究が活発に行われている。1996年には、世界的な流行株の出現によって、アジアを中心に腸炎ビブリオの食中毒が増加し^{2~5)}、日本でも腸炎ビブリオ食中毒が増加した。しかし、1998年をピークとして腸炎ビブリオ食中毒が日本では激減している。長年にわたり継続的に発生していた細菌性食中毒が激減する事象は世界的にも報告がなく、その要因については食中毒防止対策が大きく関与していると考えられている。本稿では、日本での腸炎ビブリオ食中毒発生の変遷および食中毒防止対策の科学的検証を中心に概説する。

Keywords: 腸炎ビブリオ, 減少, 食中毒対策

渡辺麻衣子: マイコトキシン産生菌の分布と生態。

アグリバイオ 2018;28:13-17

本稿では、食品におけるカビの生育条件として重要な水分活性および温度について説明し、食品にカビが生育した場合のマイコトキシン汚染に関する考え方、およびマイコトキシン汚染を受けやすい条件について解説した。また、国内に分布する主なマイコトキシン産生菌として、*Aspergillus flavus*, *Aspergillus ochraceus*類および*Fusarium graminearum*種複合体を例にとり、国内で流通する食品で発育しやすいマイコトキシン産生菌の形態的特徴や分布について解説した。

Keywords: アフラトキシン, オクラトキシンA, デオキシニバレノール

大西貴弘: 魚介類と関連した寄生虫性食中毒についての最近の話題。

公衆衛生研究 2019;21:6-10

魚介類と関連した寄生虫性食中毒について最近の事例を紹介した

Keywords: *Kudoa*, 粘液胞子虫, 食中毒

矢野恒夫^{*1}, 長谷川功紀^{*2}, 蜂須賀暁子, 深瀬浩一^{*1}, 平林容子: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その1)。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2018; 49 (10): 676-684.

アルファ線核医学治療 (内用療法) のための薬剤開発が注目を集めているが新領域のため開発手法が確立していない。そこで、2017年7月にEMAが発出した放射性医薬品の非臨床評価ガイダンスの開発に関するコンセプトペーパーを紹介し、アルファ線核医学治療に用いる薬剤の安全性評価に関して考察した。

Keywords: 核医学, 放射性医薬品, 安全性評価

^{*1} 大阪大学

^{*2} 京都薬科大学

矢野恒夫^{*1}, 長谷川功紀^{*2}, 佐藤達彦^{*1}, 蜂須賀暁子, 深瀬浩一^{*1}, 平林容子: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その2)。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019; 50 (3): 122-134.

核医学治療 (内用療法) において線量評価は、有効性においても安全性においても重要課題である。しかしながら、飛程が短く線エネルギー付与の大きいアルファ線内用療法核種の線量評価においては、既存の診断用ガンマ線の線量評価に用いられる手法の適応は困難と考えられることから、小スケールのマイクロドジメトリーの考え方を示し、考察した。

Keywords: 法医学, 放射性医薬品, 線量評価

^{*1} 大阪大学

^{*2} 京都薬科大学

畝山智香子: リスクアナリシスによる食品の安全確保。食品機械装置 2018; 55: 50-57

食品安全リスクアナリシスの概要について説明し、食品衛生法改正との関連で食品事業者新たに求められていることについて解説した。

Keywords: 食品安全, リスクアナリシス

畝山智香子: 食品安全のために全ての関係者に必要な情報を。

畜産コンサルタント 2018; 54: 34-37

食品の安全確保のためのリスクアナリシスにおいて重要な役割を果たすリスクコミュニケーションについて解説した。

Keywords: 食品安全, 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ーリスクのものさしで考える。

即席食品 2019; 355: 2-11

食品の安全確保のためのリスクアナリシスについて解説した。リスクの大きさを客観的に評価する方法を知ってリスク管理の優先順位付けをすることが重要である。

Keywords: 食品安全, リスクアナリシス, リスクランキング

渡邊敬浩: 総論-サンプリングとは何か-

ぶんせき 2019; 529: 19-20

サンプリングがどのような行為であるかについて、統計学的な側面と現実的な側面との両面から、Codex委員会が発行するガイドライン等を引用して食品検査での実例を交えて解説した。

Keywords: サンプリング, Codex委員会, 食品検査

渡邊敬浩: 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の紹介。

食品衛生研究 2019; 69: 9-15

農薬は、現在の食糧確保に欠くことのできない資材であり、病害虫並びに雑草の防除を目的として、主に作物を栽培する際に意図して使用される。その意図した使用の結果として残留する農薬管理の方法論の国際整合を進めるための研究について解説した。

Keywords: 残留農薬, リスク管理, 最大残留基準値

渡邊敬浩: 心配の優先度を考える。

国産食肉の安全・安心2018 2018; 6-16

リン酸の摂取による健康危害への懸念がある。しかし実際には、平均的な日本人が日常的な食事を通じて、健康危害につながるような量のリン酸を高頻度に摂取することは考えにくい。そのことについて、正しい情報を選択して考えることの重要性と併せ、実際に踏まえたデータの解析結果や有害元素摂取量と比較しながら解説した。

Keywords: リン酸, 摂取量推定, 有害元素

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏: 海外で野菜の喫食に関連して最近発生した食中毒アウトブレイク事例。

食品衛生研究 2018; 68: 21-32

米国, カナダ及び欧州で野菜の喫食に関連して最近発生した食中毒アウトブレイク7事例を紹介し、各事例の食中毒調査内容等について解説した。

Keywords: 野菜, 大腸菌, リステリア

畝山智香子: いわゆる「健康食品」について薬剤師が知っておくべきこと。

薬学雑誌 2018;138:1509-10

消費者の健康への関心が高まるにつれ、いわゆる「健康食品」の種類、販売量は増加している。また国の政策

として健康寿命を延ばすためのセルフケア・セルフメディケーションが謳われ、健康の維持・増進に関する相談、助言を行う機能を持った健康サポート薬局の取組が勧められている。このような背景のなかで薬剤師は消費者に助言を求められる立場にある。しかし薬剤師教育の中で食品を取り扱うことはあまりない。制度の新設や改訂が行われていることもあり、最新状況の把握は容易ではない。そこで薬剤師の日々の業務に役立つことを目的としてシンポジウムを企画した。

Keywords: 健康食品, 薬剤師

登田美桜, 畝山智香子: 海外のいわゆる「健康食品」に関する状況について。

薬学雑誌 2018;138:1531-36

健康の維持・増進を期待して摂取される様々な製品が「健康食品」と呼ばれて流通している。その市場規模が拡大している一方で、製品の摂取による健康被害が報告され、公衆衛生上の重大な問題となっている。本稿では、健康食品に関してより進んだ制度をもつEUと米国の法的枠組みや定義について概説するとともに、健康食品に関連して報告された違反や健康被害の事例について概説した。

Keywords: 健康食品, 規制制度, 健康被害

Saito Y, Katori N, Ohtsu Y*: Current situation on biomarker validation in Japan.

Bioanalysis 2018;10:901-903.

Biomarkers are expected to be used as surrogate endpoints of drug efficacy and safety, and thus to accelerate drug development and promote proper use of drugs in medical practice. In order to understand the current status of biomarker assay validation in the industry, the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) research group started a questionnaire survey through the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association in 2017. The questionnaire targeted biomarkers assessed in clinical trials from Jan. 2012 to Jul. 2017 and included the methods employed, their validation items, reference standards used, and establishment of standard operating procedures. To establish a draft guidance of biomarker assay validation in Japan, in addition to the above mentioned activities, another AMED research group was established in 2017. The targets of this experimental research group are small endogenous metabolites, peptides, and proteins, and the group is

investigating several important aspects of biomarker assay validation such as usage of surrogate matrices, relationship between accuracy/precision variation and changes in biomarker levels, and differences in blood collection sites. The application of microsampling to non-clinical animal studies is also included in the scope of this project.

Analytical validation is one of the two constitutes for biomarker qualification in the regulatory agency. In addition, multi-regional clinical trials have been common in the current drug development strategy. Therefore, early establishment of harmonized guidance on biomarker assay validation is expected to accelerate its usage as a drug development tool. Through our activities and international discussions, we will contribute to harmonization on recommendation of biomarker assay validation and study sample analysis.

Keywords: biomarker, bioanalysis, perspectives

* Astellas Pharma Inc.

Hiratsuka M^{*1}, Hirasawa N^{*1}, Oshima Y^{*1}, Kodama S^{*1}, Miyata T^{*1}, Dan T^{*1}, Takatoku H^{*2}, Kuribayashi H^{*2}, Nakamura R, Saito Y: Points-to-consider documents: Scientific information on the evaluation of genetic polymorphisms during non-clinical studies and phase I clinical trials in the Japanese population. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2018;33:141-149.

Pharmacotherapy shows striking individual differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics, involving drug efficacy and adverse reactions. Recent genetic research has revealed that genetic polymorphisms are important intrinsic factors for these inter-individual differences. This pharmacogenomic information could help develop safer and more effective precision pharmacotherapies and thus, regulatory guidance/guidelines were developed in this area, especially in the EU and US. The Project for the Promotion of Progressive Medicine, Medical Devices, and Regenerative Medicine by the Ministry of Health, Labour and Welfare, performed by Tohoku University, reported scientific information on the evaluation of genetic polymorphisms, mainly on drug metabolizing enzymes and transporters, during non-clinical studies and phase I clinical trials in Japanese subjects/patients. We anticipate that this paper will be helpful in drug development for the regulatory

usage of pharmacogenomic information, most notably pharmacokinetics.

Keywords: pharmacogenomics, drug metabolism and disposition, points to consider

^{*1} Tohoku University

^{*2} Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Imatoh T, Sai K, Saito Y: Pharmacogenomic information in the Warning section of drug labels: A comparison between labels in the United States and those in five other countries/regions.

J Clin. Pharm. Ther. 2018;43:493-499.

Clinically validated pharmacogenomic information useful for patient selection and/or dose adjustment is included in drug labels. However, the label information may differ among countries. This commentary summarizes the pharmacogenomic information on drug labels in different countries. We selected six drugs, namely, clopidogrel, atomoxetine, irinotecan, mercaptopurine, abacavir and carbamazepine and compared the pharmacogenomic information in the "Warning" section of these drug labels in the United States and 5 other countries/regions. The pharmacogenomic information in drug labels is not well harmonized across countries/regions, possibly due to differences in population characteristics such as relevant allele frequencies, variable genetic test availability and differences in insurance coverage. Further and periodical investigations of this issue would be useful.

Keywords: pharmacogenomics, drug label, countries/region

熊谷雄治^{*1}, 麻生雅子^{*1}, 小田切圭一^{*2}, 齋藤嘉朗, 富安里江^{*3}, 蓮沼智子^{*1}, 廣瀬誠^{*3}: ヒト初回投与試験 (FIH試験) を含む早期臨床試験のチェックリスト. *臨床薬理* 2018;49:183-194.

我が国においても臨床研究法が制定され、臨床研究の手法が明確化されたこと、臨床研究中核病院を主体としたトランスレーショナル・リサーチの機運の高まりから、アカデミアを主体とした新しい治療法の開発が今後増加するものと考えられる。しかし、これまでヒトへ初めて投与を行う試験 (FIH 試験) のほとんどは企業主体の新薬治験として行われており、FIH 試験の企画・実行を行った経験のあるアカデミアは数少ないのが現状である。これまで、我が国ではFIH 試験は安全に施行

されてきたが、一方で英国におけるTGN1412事件、フランスで生じたレンヌ事件はFIH 試験が内在する危険性を知らしめるものであった。FIH 試験の立案・実施にあたっては非臨床試験データの解釈、ヒトにおける安全性の確保、科学的な試験計画作成能力が求められ、この専門家として臨床薬理学者の参加は必須のものである。また、試験計画を審査する委員会においても必要な情報を適切に解釈したうえで審査する専門家の参加が望まれるが、その人材は充足しているとは言いがたい現状にある。これらの状況を鑑み、日本臨床薬理学会ではFIH 試験に関するチェックリストを作成し、関係への便に供することとした。

本チェックリストは内外のガイダンス等をもとに、主にFIH 試験の審査時に留意すべき項目をまとめ、それぞれに解説を加えたものである。FIH 試験のみでなく、ヒトから得られた情報が少ない早期の臨床試験においても使用が可能であるし、審査時に限らず、計画立案の際のチェックリストとしても使用可能である。なお、詳細については、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス（薬食審査発0402第1号、平成24年4月2日）及びそのQ&A（事務連絡、平成24年4月2日）や米国・欧州の最新ガイドラインを参照されたい。

Keywords: first in human study, check-list, early clinical trial

*1 Kitasato University

*2 Hamamatsu Medical University

*3 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Sharma A^{*1}, Saito Y, Hung SI^{*2}, Naisbitt D^{*3}, Uetrecht J^{*4}, Bussiere J^{*1}: The skin as a metabolic and immune-competent organ: implications for drug-induced skin rash.

J Immunotoxicol, 2018;10.1080/1547691X.

Current advances in the study of cutaneous adverse drug reactions can be attributed to the recent understanding that the skin is both a metabolically and immunologically competent organ. The ability of the skin to serve as a protective barrier with limited drug biotransformation ability, yet highly active immune function, has provided insights into its biological capability. While the immune response of the skin to drugs is vastly different from that of the liver due to evolutionary conditioning, it frequently occurs in response to various drug classes and manifests as a spectrum of hypersensitivity reactions. The skin

is a common site of adverse and idiosyncratic drug reactions; drug-specific T-cells, as well as involvement of an innate immune response, appear to be key mechanistic drivers in such scenarios. Association of other factors such as human leukocyte antigen (HLA) polymorphisms may play a significant role for particular drugs. This review aims to integrate emerging findings into proposed mechanisms of drug metabolism and immunity in the skin that are likely responsible for rashes and other local allergic responses. These unique biological aspects of the skin, and their translation into implications for drug development and the use of animal models, will be discussed.

Keywords: drug-induced skin rash, immune system, metabolism

*1 Amgen Research, USA

*2 National Yang-Ming University, Taiwan

*3 University of Liverpool, UK

*4 University of Toronto, Canada

齋藤嘉朗：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。

薬学雑誌 2018;138:1511-1516.

Although many people (and patients) in Japan currently consume health foods such as supplements, few have proper knowledge of their usefulness and safety. In December 2015, the Food Safety Commission of Japan issued a report and 19 messages mainly on the safety of health foods to disseminate appropriate knowledge to consumers. The report divided health food risks into three categories: 1) risks as food (e.g., increased lung cancer risk in smokers consuming excess β -carotenoid); 2) risks as health foods (e.g., short consumption history, drug contamination, poor quality of active ingredients, and interactions with drugs); and 3) risks due to a lack of adequate scientific information on health foods. The risk of insulin autoimmune syndrome caused by α -lipoic acid is relatively high among Japanese individuals because its onset is associated with HLA-DRB1*04:06, an HLA allele occurring frequently in East Asian populations. As for health food-drug interactions, an important pharmacokinetic interaction between drugs and St. John's Wort was described from several viewpoints: different effects on drugs within the

same class (depending on the metabolic pathway); interindividual differences in its effects; importance of considering active metabolite involvement; and time course of interaction. An example of an interaction affecting drug efficacy was also introduced. Because the Japanese government now promotes a health-supportive pharmacy program in which pharmacies have a role in supporting the health of local patients/consumers, pharmacists are expected to acquire more scientific information on health foods, evaluate their evidence levels, and provide that information in plain language to patients/consumers.

Keywords: health foods, drug interaction, adverse reactions

Ohtsu Y^{*1}, Matsumaru T^{*2}, Katashima M^{*1}, Kakehi M^{*3}, Kakuo H^{*4}, Suzuki T, Mabuchi M^{*5}, Nakamura R, Nakamura T^{*6}, Katori N, Tanaka S^{*7}, Saito Y: Biomarker assay validation for clinical trials: a questionnaire survey to pharmaceutical companies in Japan.

Bioanalysis 2019;11:55-60.

To investigate the current situation in the pharmaceutical companies, the biomarker working group (WG) in the bioanalytical assay validation study group, which was subsidized by the Japan Agency for Medical Research and Development, decided to conduct a questionnaire survey in Japan. The present survey revealed that biomarker assays during clinical trials have become common in drug development and approximately 30% of the assays are for regulatory decision-making. The majority of biomarker assays consist of three types as follows:

- Chromatographic assays to be developed de novo;
- Ligand-binding assays to be developed de novo;
- Ligand-binding assays using commercial kits.

In the future, it will be necessary to discuss other methodologies and newly developed technologies. When the respondents designate acceptance criteria, they consult PK assay guidelines and not biomarker assay white papers. The US FDA guidance 2018, issued after the present survey, provided only limited recommendations on biomarker assays. It is important to have points to consider or regulatory documents, which the Japanese bioanalysis community can embrace. While we found that parallelism was not tested very often in Japan, parallelism was conducted

in most (60–67%) of the ligand-binding assays in North American and European CROs. We should discuss the necessity of parallelism in future. We hope that this survey will facilitate discussion on biomarker assay validation, and therefore promote the usage of biomarkers in drug development.

Keywords: biomarker, questionnaire survey, assay validation

^{*1} Astellas Pharma Inc.

^{*2} Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd

^{*3} Takeda Pharmaceutical Company Ltd

^{*4} Taiho Pharmaceutical Co., Ltd

^{*5} Mitsubishi Tanabe Pharma Co.

^{*6} Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd

^{*7} Aska Pharmaceutical Co., Ltd

Suarez-Kurtz G^{*1}, Aklillu E^{*2}, Saito Y, Somogyi AA^{*3}: Conference report: pharmacogenomics in special populations at WCP2018.

Br J Clin Pharmacol 2019;85:467-475.

The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), coordinated by IUPHAR and hosted by the Japanese Pharmacological Society and the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, was held in July 2018 at the Kyoto International Conference Center, in Kyoto, Japan. Having as its main theme 'Pharmacology for the Future: Science, Drug Development and Therapeutics', WCP2018 was attended by over 4500 delegates, representing 78 countries. The present report is an overview of a symposium at WCP2018, entitled Pharmacogenomics in Special Populations, organized by IUPHAR's Pharmacogenetics/Genomics (PGx) section. The PGx section congregates distinguished scientists from different continents, covering expertise from basic research, to clinical implementation and ethical aspects of PGx, and one of its major activities is the coordination of symposia and workshops to foster exchange of PGx knowledge (<https://iuphar.org/sections-subcoms/pharmacogenetics-genomics/>). The symposium attracted a large audience to listen to presentations covering various areas of research and clinical adoption of PGx in Oceania, Africa, Latin America and Asia.

Keywords: pharmacogenomics, special population, ethnic difference

*1 Instituto Nacional de Câncer, Brazil.

*2 Karolinska Institutet, Sweden

*3 University of Adelaide, Australia

矢野恒夫^{*1}, 長谷川功紀^{*2}, 蜂須賀暁子, 深瀬浩一^{*1}, 平林容子: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察(その1)安全性評価法について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2018, 49 (10), 676-684

国立研究開発法人科学技術推進機構(JST)の産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)に採択された, 大阪大学が中心となって進めているアルファ線核医学治療(内容療法, TAT)のための薬剤開発に係る研究の一環として, 放射性薬剤の取扱い安全基準の構築を企図した課題が進行している. ここでは, 当該研究に資する放射性医薬品の非臨床評価ガイダンスに関する欧州医薬品庁から発出されたコンセプトペーパーを解説し, アルファ線核医学治療に用いる薬剤の安全性評価に関する考察をした.

Keywords: アルファ線核医学治療(TAT), 非臨床安全性評価, QiSS

*1 大阪大学

*2 京都大学

矢野恒夫^{*1}, 長谷川功紀^{*2}, 佐藤達彦^{*3}, 蜂須賀暁子, 深瀬浩一^{*1}, 平林容子: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察(その2)マイクロドジメトリーについて.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2019, 50 (3), 118-130

国立研究開発法人科学技術推進機構(JST)の産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)に採択された, 大阪大学が中心となって進めているアルファ線核医学治療(内容療法, TAT)のための薬剤開発に係る研究の一環として, 放射性薬剤の取扱い安全基準の構築を企図した課題が進行している. ここでは, TAT薬剤のヒト試験における有効性と安全性を推測する上で必須の生物学的効果比を決定するために必須のドジメトリーの実施にあたり, マイクロドジメトリーの活用について解説した.

Keywords: アルファ線核医学治療(TAT), ドジメトリー, QiSS

*1 大阪大学

*2 京都大学

*3 日本原子力研究開発機構

横田理: 妊娠期の免疫活性化により生じる神経発達障害のメカニズムに迫る

ファルマシア, 2018; 54(9): 903

母児感染など妊娠期間中に生じる母体免疫活性化(MIA)は, 産まれてくる子どもの精神神経疾患発症のトリガーとなる. MIAの検証には, 免疫原として, インターフェロン誘導薬であるポリイノシン・ポリシチジン酸(PolyI:C)が使用されている. 疫学や前臨床試験データによると, MIAにより, 不安様行動の惹起, 認知機能の低下などが引き起こされることが報告されている. しかし, MIAにより生じる脳神経疾患発症に起因する分子機構についてはよく分かっていない. 最近では, MIAにより生じる分子機構の解明を目的としたトランスクリプトームやプロテオミクスを用いた仔の脳の網羅的発現解析が行われている. しかし, これらの分子変化から起こりえる機能的な影響を捉えるまでには至っていない. 本稿では, MIAが仔のシナプス形成・機能にどのような影響を及ぼすのか, また, 神経発達障害に共通して認められるGABA神経系の興奮性/抑制性スイッチについて概説を行った.

Keywords: 母体免疫活性化, てんかん発作, GABA, 興奮性・抑制性スイッチ

大久保佑亮: タンパク質のクラスター化によるシグナル増強!

生物工学会誌 第97巻・第2号90 (2019)

多細胞生物では, 細胞間でやり取りされるシグナル伝達因子を受容体が受け取り応答することで, 細胞の増殖や分化等が制御され, 生命が形作られている. このことはシグナル伝達を人為的に制御することで, 培養細胞や生体細胞の分化やその他機能を制御可能であることを示唆している. 実際, iPSC細胞やES細胞などの多能性幹細胞を用いた再生医療では, 培地中にシグナルタンパク質を添加することにより目的の細胞に分化させる試みが長年続けられており, 非常に多くの成果が得られている. しかしながら, シグナルタンパク質の中には単に培地に添加しただけでは十分にシグナルを活性化できないものがあり, その真価を十分に発揮しているとは言い難い現状がある. 生物工学会誌において, その課題を克服できる可能性のある技術として, シグナルタンパク質をクラスター化することでシグナル伝達を強化する技術を紹介した.

Keywords: リガンド・受容体のクラスター化

笛木修^{*1}, 松本峰男^{*1}, 角田聡^{*1}, 星野裕紀子^{*1}, 大

滝清^{*2}, 鈴木睦^{*2}, 佐藤玄^{*2}, 木ノ本寿子^{*2}, 中村和市^{*3}, 中江大^{*4}, 高橋祐次, 平林容子, 西川秋佳: 医薬品の安全性評価の効率化に向けたStandards for Exchange of Nonclinical Data (SEND)に基づく非臨床電子データの活用に関する基本的検討.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019, 50 (1),48-54.

医薬品の製造販売承認申請時に提出する治験成績に関しては, 本邦においても米国食品医薬品局 (FDA) に続き, Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) のデータ標準に基づく電子データの提出が求められることになった. 非臨床試験成績に関して, 本邦においては電子データの提出を求めているが, 米国では世界に先駆けて新薬承認申請 (NDA) や治験計画届出 (IND) 等に際し, Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) に基づく電子データの提出が義務化された. このような状況の下, 本研究は, SENDに基づく非臨床電子データの本邦における医薬品承認審査過程への導入や, 医薬品の安全性評価全般における活用の可能性等を検討すべく, 本邦と米国の医薬品承認審査過程の相違等を踏まえて, 多面的な調査研究を行った.

Keywords: SEND, CDISC, Nonclinical data

^{*1} 医薬品医療機器総合機構

^{*2} 日本製薬工業協会

^{*3} 北里大学

^{*4} 東京農業大学

高橋祐次, 中村りこ^{*1}, 須方督夫^{*2}, 小島肇夫, ヒト表皮モデルを用いた皮膚腐食性試験代替法の評価報告書.

AATEX-JaCVAM 2018; 7(1):1-20

ウサギを用いる皮膚腐食性試験の動物実験代替法として経済協力開発機構にて試験ガイドラインTG431として承認されたヒト表皮モデルを用いる試験法の有用性を評価した. 信頼性と妥当性という視点において, ヒト表皮モデルを用いた試験を評価した結果, TG431に掲載されているすべてのモデルEpiSkinTM, EpiDermTM, SkinEthicsTM, epiCS[®]が腐食性の有無を評価できるモデルとして推奨できると考えられた. ただし, 国連化学品の分類および表示に関する世界調和システム (UN GHS) 分類の細区分を考慮する場合はEpiSkinTMが皮膚腐食性試験の代替法としてもっとも有用であると結論した.

^{*1} 製品評価技術基盤機構

^{*2} 住友化学株式会社

高橋祐次, 中村りこ^{*1}, 須方督夫^{*2}, 小島肇夫: 経皮電気抵抗試験を用いた皮膚腐食性試験代替法の評価報告書.

AATEX-JaCVAM 2018; 7(1) :21-30

ウサギを用いる皮膚腐食性試験の動物実験代替法として, 経済協力開発機構にて試験ガイドラインTG430として承認されたラット摘出皮膚を用いる経皮電気抵抗試験 (TER: Transcutaneous Electrical Resistance) の有用性を評価した. 信頼性と妥当性という視点において, TERを評価した結果, 適用範囲に限界はあるものの, 本試験法により腐食性の有無を評価できると考えられた. しかし, 生きているラットから採取した皮膚を用いることから化粧品等の評価への応用には問題がある.

^{*1} 製品評価技術基盤機構

^{*2} 住友化学株式会社

高橋祐次, 中村りこ^{*1}, 須方督夫^{*2}, 小島肇夫: *In vitro*膜バリア試験を用いた皮膚腐食性試験代替法の評価報告書.

AATEX-JaCVAM 2018; 7(1):31-38

ウサギを用いる皮膚腐食性試験の動物実験代替法として経済協力開発機構にて試験ガイドラインTG435として承認されたた*in vitro*膜バリア試験の有用性を評価した. 信頼性と妥当性という視点において, *in vitro*膜バリア試験としてCorrositexを評価した結果, 本試験法は一部の物質において腐食性の有無を評価できると考えられたが, その適用範囲は狭く, また, 適用可能物質の分類が不明確であるため, 腐食性の評価に用いることは困難であると判断した.

^{*1} 製品評価技術基盤機構

^{*2} 住友化学株式会社

Kanda Y, Yamazaki D, Osada T^{*1}, Yoshinaga T^{*2}, Sawada K^{*3}: Development of torsadogenic risk assessment using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) update. *J Pharmacol Sci.* 2018;138:233-239.

Cardiac safety assessment is challenging because a better understanding of torsadogenic mechanisms beyond hERG blockade and QT interval prolongation is necessary for patient safety. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-

CMs) provide a new human cell-based platform to assess cardiac safety in non-clinical testing during drug development. The multi-electrode array (MEA) platform is a promising electrophysiological technology to assess QT interval prolongation and proarrhythmic potential of drug candidates using hiPSC-CMs. The Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) has established an MEA protocol to evaluate the applicability of hiPSC-CMs for assessing the torsadogenic potential of compounds and completed a large-scale validation study using 60 compounds. During our study, an international multi-site study of hiPSC-CMs was performed by the Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative using 28 compounds. We have comparatively analyzed our JiCSA datasets with those of CiPA using the CiPA logistical and ordinal linear regression model. Regardless of the protocol differences, the evaluation results of the 28 compounds were very similar and highly predictable for torsadogenic risks. Thus, an MEA-based approach using hiPSC-CMs would be a standard testing method to evaluate proarrhythmic potentials. This review paper would provide new insights into the hiPSC-CMs/MEA method required for its regulatory use.

Keywords: cardiac safety, CiPA, JiCSA

*¹ LSI Medience Corporation.

*² Eisai Co., Ltd.

*³ The University of Tokyo.

Wallis R^{*1}, Benson C^{*2}, Darpo B^{*3}, Gintant G^{*4}, Kanda Y, Prasad K^{*5}, Strauss DG^{*6}, Valentin JP^{*7}: CiPA challenges and opportunities from a non-clinical, clinical and regulatory perspectives. An overview of the safety pharmacology scientific discussion.

J Pharmacol Toxicol Methods. 2018;93:15-25.

The Safety Pharmacology Society organized a scientific session at its annual conference in 2017 to discuss the challenges and opportunities of the Comprehensive In-Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) paradigm. Our intention was to raise awareness of this initiative with its members and also to gauge the extent to which safety pharmacologists have incorporated the CiPA testing strategy within the pharmaceutical industry. CiPA offers many potential

opportunities including 1) a focus on proarrhythmic risk (as opposed to QTc prolongation), 2) providing scientific rationale to support the continued development of compounds that may have a poor selectivity over hERG whilst also blocking other inward currents and 3) reducing the extent of ECG monitoring in clinical trials with a greater influence of the non-clinical studies. Such opportunities may speed drug development and reduce costs. However, there are also challenges for CiPA implementation. For example, the mixed ion channel paradigm does not easily lend itself to a prospective drug discovery strategy although testing for such effects can be achieved with assays with good throughput. However, it should also be recognized that compounds with a mixed ion channel profile might also have properties that are undesirable to treat non-life threatening indications. All components of CiPA (nonclinical and clinical) require validation, particularly as a composite package to impact drug development and evaluation. One of the significant discussion points was that the existing regulatory guidance supports the use of components of CiPA through follow-up studies. A survey of the conference audience showed that the level of awareness of CiPA is quite high and that companies are already conducting some testing against a wider panel of cardiac ion channels beyond hERG. However, the adoption of other technologies (stem cell derived cardiac myocytes and in silico modeling) is less well developed. Taken together, the session demonstrated the potential advantages of CiPA, but also some significant challenges.

Keywords: human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, multi-electrode array, proarrhythmia

*¹ Royal Tunbridge Wells

*² Eli Lilly and Company

*³ iCardiac Technologies,

*⁴ Abbvie

*⁵ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

*⁶ U.S. Food and Drug Administration

*⁷ UCB-Biopharma

佐塚文乃, 山田茂*, 山崎大樹, 諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いた医薬品の副作用予測法の開発と国際標準

化。

再生医療の開発戦略と最新研究事例集 (第5章第3節)。2019年2月28日, p273-282

ヒト人工多能性幹細胞 (inducible pluripotent stem cells; iPSCs) 技術が開発されてから、10年以上が経過し、本技術は、再生医療の実現のみならず医薬品の開発ストラテジーにも大きな改革をもたらすと考えられ、国内外で精力的に取り組みがなされている。再生医療と医薬品開発では、求められるiPS細胞由来分化細胞の品質などは大きく異なることから、それぞれ戦略的なアプローチが必要不可欠である。現在、医薬品に関しては、2000年に合意された安全性評価試験がS7Aガイドラインによって医薬品の製造販売の承認申請に必要な試験項目として位置づけられており、加えて2005年からは医薬品候補化合物が心室筋の再分極を遅延する可能性を非臨床試験と臨床試験 (S7BおよびE14ガイドライン) にて検証することも定められている。さらに、iPS細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法によりS7Bガイドラインの改訂が期待されたことから、内閣府「健康・医療戦略」に盛り込まれて国策として取り組むべき課題の一つとなっている。本稿では、非臨床安全性評価の現行ガイドラインの問題点をもとに、ヒトiPS細胞由来分化細胞を利用する新しい安全性評価法の現状と国際動向、およびヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた瘻瘻誘発リスクの予測の現状を紹介し、加えて発達神経毒性に対するiPS細胞技術の応用について紹介した。

Keywords: ヒトiPS細胞, 副作用予測, 標準化

* 日本薬理評価機構

中村和昭^{*1}, 諫田泰成, 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, 伊藤弓弦^{*8}, 関野祐子^{*9}, 古江-楠田美保^{*10}:「培養細胞の観察の基本原則」の提案。

組織培養研究, 2018;37:123-131.

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。培養細胞を利用する上において重要な点の一つとして、適切な状態の細胞を用いることが挙げられる。そのためには、使用する細胞の状態を把握することが重要である。その手段として、生きている細胞を非侵襲的に観察できる倒立位相差顕微鏡が汎用されている。倒立位相差顕微鏡による観察から得られるのは形態情報や細胞密度のみではあるものの、その観察は培養細胞を用いた実験の信頼性と再現性を担保するために有用な手段である。生きている細胞の観察の手法には

様々な留意点がある。そこで、細胞培養の観察における基本概念を共有すべきと考え、「細胞培養の観察の基本原則」案を作成した。本基本原則案は、顕微鏡観察に先立つ細胞の目視、低倍率・高倍率での倒立位相差顕微鏡観察、観察のタイミング、適切な記録と保存などに関して7条項から構成されている。この基本原則の概念が共有され、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, 顕微鏡観察, 倒立位相差顕微鏡

*1 国立成育医療研究センター研究所

*2 岡山理科大学

*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所

*6 京都大学ウイルス・再生医科学研究所

*7 理化学研究所バイオリソース研究センター

*8 産業技術総合研究所

*9 東京大学大学院薬学系研究科

*10 医薬基盤・健康・栄養研究所

佐藤薫, 松崎典弥*:「創薬のための in vitro 血液脳関門モデルの開発—現状と展望」

臓器チップの技術と開発動向 2018;17:1-16

脳 = 中枢神経系 (central nervous system: CNS) の血管は血液と脳脊髄液間の物質交換を制限し、神経細胞を末梢由来有害物質から守っている。これを血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) と呼ぶ。基本的に500 Da以上の分子はほぼ100%、低分子の98%を透過させないとされる。中枢神経薬開発において、開発スタートから上市に至る化合物はわずか7%と成功確率は他の疾患領域と比較して極端に低いが、BBBはその大きな要因となっている。毒性評価、安全性評価という観点からもこの点は問題であり、不幸な事故に関連する例もある (Report by the Temporary Specialist Scientific Committee (TSSC), “FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase)”, on the causes of the accident during a Phase 1 clinical trial in Rennes in January 2016.). 従って、新薬開発の探索、毒性評価、安全性評価といった開発段階の随所で予測性の高いin vitro BBBモデルの登場が期待されている。

Keywords: in vitro 血液脳関門モデル, 新薬開発, BBB on a chip

* 大阪大学

佐藤薫: これからのin vitro血液脳関門モデルを考え

—新薬開発で脳内移行性を考慮するための技術展開
日薬理誌 2018;152:289-294

中枢神経系 (central nervous system: CNS) の血管は血液と脳実質間の物質交換を血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) により制限している。現状、新薬候補化合物の脳内移行性を検討するための信頼性の高い *in vitro* BBBモデルは存在せず、中枢神経医薬品上市の低確率、中枢性副作用予測の困難さの一要因となっている。本レビューでは、まず BBB の構造と機能、汎用される BBB機能定量パラメーターについて概説する。そして、新薬開発過程でこれまで使われてきた *in vitro* BBBモデルの歴史を紐解き、非細胞系モデルPAMPAから初代培養齧歯類細胞、畜産動物細胞、株化細胞、等の細胞系モデルへの推移を紹介する。また、ヒト予測性を向上させるためのヒト細胞適用の試みや、マイクロ流体モデルに代表される工学的アプローチなど、*in vitro* BBBモデルの最新開発動向についても紹介する。脳の恒常性維持に欠かせない強固なBBBを *in vitro* で再現することは、BBB形成メカニズムを解明することでもある。これらの新知見、それに基づいて開発される新しい *in vitro* BBBモデルは、中枢神経系の薬物動態予測、ドラッグデザイン、さらには、毒性・安全性評価を大きく進展させ、新薬成功確立の向上に貢献することが期待される。

Keywords: *in vitro* 血液脳関門モデル, 新薬開発, 薬物動態

佐藤薫, 池谷裕二: 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 2018;138:1

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業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: AI, hiPSC, safety pharmacology

石田誠一, 伊藤弓弦*: Microphysiological Systems 用細胞とその標準化.

『臓器チップの技術と開発動向』(酒井康行, 金森敏幸 監修) シーエムシー・リサーチ, 2018.

創業の過程で、1次スクリーニングを行う際のみならず、ある程度絞り込まれた候補化合物に対して安全性評価や動態評価を行う際にヒト臓器細胞/組織を用いた検証系への期待は高い。特に近年、臨床試験がPhase II, IIIで中止する例による高コスト化、全世界的にトレンドとなっている動物実験から代替法への切り替えが医薬品開発の過程で大きな問題となっている。製薬・化粧品・化成品等製造現場に対して、ヒトへの外挿性が高く、再現性も高いMicrophysiological Systems (MPS) を供給することは喫緊の課題であるが、MPSを開発する過程で考慮すべきポイントとして、「MPSに搭載する細胞の性能基準の考え方」「MPSに搭載する細胞の規格化」「その細胞の性能を測定する際の方法の規格化」の重要性に関して述べた。

Keywords: microphysiological Systems (MPS), 性能基準, 規格化

* 産総研

石田誠一: ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた薬剤毒性評価技術の構築.

「創薬のための細胞利用技術の最新動向と市場」(古江(楠田)美保, 関野祐子編) シーエムシー・リサーチ, 2018.

ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた薬剤毒性評価に求められる要素技術を単回投与毒性試験と反復投与毒性試験の観点から考察した。いずれの試験を代替するにせよ、利用しようとするヒトiPS細胞由来肝細胞がそれぞれの毒性試験に求められる細胞性能についてどれだけ満たしているかの見極めが肝要である。一方で、ヒトiPS細胞由来肝細胞では薬物代謝を担う第I相酵素の発現がまだまだ不十分であるため、薬物動態を含む試験系への応用で決して評価を得られていない。しかし、用途を明確にしていくことで、既存のヒトiPS細胞由来肝細胞でも十分利用できる可能性はあるレベルになってきている。

遺伝子背景を同じにする細胞を用意できることや、様々な分化誘導させることで臓器由来細胞に近い細胞を供給可能なこと、さらに日本人由来の細胞が用意できることなど、ヒトiPS細胞だから可能なことも多岐にわたるため、適切な活用方法を見出すことで共培養やMPSなど新しい技術を用いた薬剤毒性評価を含め用途が広がることが予想される。

Keywords: ヒトiPS細胞由来肝細胞, 薬剤毒性評価

Van den Berg M*, Cattley R*, Cherrie JW*, Dorman DC*, Dunnick JK*, Gohlke JM*, Jinot J*, Käfferlein HU*, Kopylev L*, Matsumoto M*, Nomiya T*, Ogawa K, Perbellini L*, Sone H*, Grosse Y*, Guyton KZ*, Schubauer-Berigan MK*, El Ghissassi F*, Bouvard V*, Benbrahim-Tallaa L*, Hall A*, Paul A*, Mattock H*, Straif K*: Carcinogenicity of some nitrobenzenes and other industrial chemicals.

Lancet Oncol. 2018;19:e681-2.

In October, 2018, 14 experts from six countries met at the International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, France, to finalize their evaluation of the carcinogenicity of *ortho*-phenylenediamine and its dihydrochloride salt, 2-chloronitrobenzene, 4-chloronitrobenzene, 1,4-dichloro-2-nitrobenzene, 2,4-dichloro-1-nitrobenzene, 2-amino-4-chlorophenol, *para*-nitroanisole, and *N,N*-dimethylacetamide. Few quantitative data were available to characterize exposure in the workplace or general population, but occupational exposure is expected during production and use of these compounds via inhalation, skin contact (the primary exposure route for *N,N*-dimethylacetamide), or inadvertent ingestion. Drinking water and some consumer products might contain

residues of some of these agents. All of the agents were classified as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B), on the basis of “sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals” and no data or “inadequate evidence” in humans. For most agents, mechanistic data were sparse.

Keywords: carcinogenicity, nitrobenzene, IARC

* IARC Monographs Vol 123 Group

高須伸二, 梅村隆志: 栄養成分関連添加物の食品健康影響評価.

日本栄養・食糧学会誌 2018;71:117-20.

食品の栄養強化目的で使用される添加物、いわゆる栄養成分関連添加物のリスク評価の特記すべき課題点とその評価法に焦点を当て、栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価を概説した。

Keywords: 栄養成分関連添加物, 食品健康影響評価, 追加上限量

Mishima M^{*1}, Hashizume T^{*2}, Haranosono Y^{*3}, Nagato Y^{*4}, Takeshita K^{*5}, Fukuchi J^{*6}, Homma M: Meeting report, ICH M7 relevant workshop: use of (Q)SAR systems and expert judgment.

Genes Environ. 2018; 40:19

Use of Quantitative Structure-Activity Relationships ((Q)SAR) prediction tools has been increasing since the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) M7 guideline was issued in June 2014. The Japanese Environmental Mutagen Society and the Bacterial Mutagenicity Study Group took the initiative of the workshop on (Q)SAR in 2016 to discuss using (Q)SAR to predict mutagenicity. The aim of the workshop was to form a common understanding on the current use of (Q)SAR tools in industry and for regulatory purposes and on the process of expert judgment. This report summarizes the general session that reviewed the use of (Q)SAR tools and the case study session that discussed expert judgment.

Keywords: QSAR, *in silico*, ICH M 7

*¹ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

*² Japan Tobacco Inc.

*³ Senju Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁴ FUJIFILM Corporation

*⁵ Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

*6 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Yasui M, Muto S^{*1}, Sassa A^{*2}: Challenges of young scientists at the cutting-edge of genotoxicity research: the open symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS), 2018.

Genes Environ. 2018; 40:22

The Open Symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) entitled “Challenges of Young Scientists at the Cutting-edge of Genotoxicity Research” was held in the Main Conference Room of the Foundation for Promotion of Cancer Research, Tokyo, on June 9th, 2018. This year, the symposium aimed to provide an opportunity to highlight the cutting-edge research activities of young scientists who are continuing to expand frontiers of the fields of environmental mutagenesis and genetic toxicology; it also aimed to inform JEMS activities to the participants. Through this report, the organizers present a summary of the symposium.

Keywords: young scientists, DNA damage, mutagenesis

*1 Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

*2 Graduate School of Science, Chiba University

Sassa A^{*1}, Yasui M, Honma M: Current perspectives on mechanisms of ribonucleotide incorporation and processing in mammalian DNA.

Genes Environ. 2019; 41:3

Ribonucleotides, which are RNA precursors, are often incorporated into DNA during replication. Although embedded ribonucleotides in the genome are efficiently removed by canonical ribonucleotide excision repair (RER), inactivation of RER causes genomic ribonucleotide accumulation, leading to various abnormalities in cells. Mutation of genes encoding factors involved in RER is associated with the neuroinflammatory autoimmune disorder Aicardi-Goutières syndrome. Over the last decade, the biological impact of ribonucleotides in the genome has attracted much attention. In the present review, we particularly focus on recent studies that have elucidated possible mechanisms of ribonucleotide incorporation and repair and their significance in mammals.

Keywords: DNA polymerase, DNA repair, genome instability, ribonucleotide

*1 Graduate School of Science, Chiba University

Chikura S^{*1}, Kimoto T^{*1}, Itoh S^{*2}, Sanada H^{*3}, Muto S^{*4}, Horibata K: Standard protocol for the total red blood cell *Pig-a* assay used in the interlaboratory trial organized by the Mammalian Mutagenicity Study Group of the Japanese Environmental Mutagen Society.

Genes Environ. 2019; 41:5

The *Pig-a* assay, a promising tool for evaluating *in vivo* genotoxicity, is based on flow cytometric enumeration of red blood cells (RBCs) that are deficient in glycosylphosphatidylinositol anchor protein. Various approaches for measuring *Pig-a* mutant cells have been developed, particularly focusing on measuring mutants in peripheral RBCs and reticulocytes (RETs). The *Pig-a* assay on concentrated RETs-the PIGRET assay-has the potential to detect genotoxicity in the early stages of a study. To verify the potential and usefulness of the PIGRET assay for short-term testing, we conducted an interlaboratory trial involving 16 laboratories organized by the Mammalian Mutagenicity Study Group of the Japanese Environmental Mutagen Society (MMS/JEMS). The collaborating laboratories assessed the mutagenicity of a total of 24 chemicals in rats using a single-treatment design and standard protocols for conducting the *Pig-a* assay on total RBCs (the RBC *Pig-a* assay) and the PIGRET assay. Here, we describe the standard protocol for the RBC *Pig-a* assay in detail.

Keywords: *in vivo* gene mutation, *Pig-a* assay, red blood cells

*1 Teijin Pharma Limited

*2 Daiichi Sankyo Co., Ltd

*3 Kaken Pharmaceutical Co., LTD

*4 Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Honma M: Science for Genome Safety
Science Impact. 2019; 3:59-61

Many chemical substances exist in our living environment, and the number is increasing every year. Some classes of chemical substances affect a gene causing cancers and hereditary diseases which are so-called “Genotoxic Chemicals”. The mission of Honma’s lab is to identify genotoxic chemicals, evaluate the risk to humans, and remove or reduce them from our

environment through administrative regulations, if necessary, thereby assuring the integrity of the human genome. To accomplish the mission, they are engaged in the development of various genotoxicity assays, as well as research on mechanisms of mutagenesis and DNA repair and application of this knowledge to the risk assessment of chemicals. Honma is also working on the regulation of chemicals through participation in administrative committees in regulatory agencies. As to specific research projects, Honma's lab is developing a gene mutation assay system using bacteria, yeast, mammalian cells and animals, and studying about the mechanism of DNA repair and chemical mutagenesis using these assay systems. Considering the rapid increase in the number of chemical substances, however, conducting toxicological tests for all chemical substances is not feasible. Honma also develops computational models to predict the mutagenicity and carcinogenicity of chemical substances using Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) and Artificial Intelligence (AI) technology. These new technologies can contribute to animal welfare. To abolish toxicological tests using animals is important for the formation of a wholesome society.

Keywords: DNA repair pathways, quantitative structure activity relationship, TSCE / TSCER system

Tanabe S, Ono R: The gene and microRNA networks of stem cells and reprogramming.

AIMS Cell and Tissue Engineering. 2018;2:238-245

The molecular interactions and regulations are dynamically changed in stem cells and reprogramming. This review article mainly focuses on the networks of molecules and epigenetic regulations including microRNA. The stem cells have molecular networks related to the stemness and the reprogramming of differentiated cells include the signaling networks consist of the transcriptional and post-transcriptional regulation of the genes and the protein modification. The gene expression is regulated by the binding of microRNAs towards the regulating regions of the coding genes. The molecular network pathways in stem cells include Wnt/ β -catenin signaling and MAPK signaling, Shh signaling and Hippo signaling pathway. The epigenetic regulation of the genes included in the signaling pathways related to stem cells is mediated by the transcription factors and microRNAs consist of 18-

25 nucleotides. Molecular interactions of the signaling proteins in stem cells is at least three factors including the quantity of the molecules partly regulated by the gene transcription and protein synthesis, the modification of the proteins such as phosphorylation, and localization of the molecules. In the epigenetic regulation level, the methylation and acetylation of genomes are critical for the regulation of the transcription. The binding sites and the combination of microRNAs, and regulated genes related to the stem cells and reprogramming are discussed in this review.

Keywords: epigenetic regulation, microRNA, reprogramming

Tanabe S: Wnt signaling and epithelial-mesenchymal transition network in cancer.

Research Journal of Oncology. 2018;2:2:3

Wnt signaling is involved in the development of cancer malignancy. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a phenomenon in which the epithelial-like cellular phenotype changes into the mesenchymal-like cellular phenotype. The recent advances in the research have revealed that some population of cancer stem cells (CSCs) exhibit the EMT-like feature, however, the whole picture of the molecular signature of CSCs and EMT are not fully revealed. In this Editorial, the present insights in the relationship between Wnt signaling and EMT in cancer have been summarized. It is important to reveal the molecular signatures and networks of EMT and CSCs with regard to Wnt signaling pathway.

Keywords: cancer network, epithelial-mesenchymal transition, Wnt signaling

Tanabe S: Molecular Network and Cancer.

Research Journal of Oncology. 2018;2:1:3

Molecular networks dynamically alter in cancer development. Upon epigenetic regulation such as methylation and acetylation, the gene expression changes to activate molecular pathways in and between cells. These regulations trigger the cancer progression and cancer immunity *vice versa*. In balance between cancer progression and suppression, the molecular pathway networks are modulated. The molecular interactions in a signaling pathway and cross-talks among pathways to generate networks are important issues for the understanding of the

cancer mechanisms. The regulation of gene expression by microRNAs makes variations for the network constructions. For cancer treatment, the components in activated molecular pathways can be targets of the therapeutics. The cancer stem cells which exhibit the resistance towards anti-cancer therapeutic, and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in the cells are also important issues to reveal the cancer mechanism. In cancer stem cells, stem cell molecular networks to self-renew are activated, and transporters for anti-cancer drugs are activated. Cancer cells exhibiting EMT often demonstrate migration and metastasis. The transcription activity and cell adhesion networks may be changed in cancer malignancy. It is essential to investigate the regulation of molecular networks for revealing the cellular alteration and communication in cancer.

Keywords: cancer molecular network, cancer stem cell, epithelial-mesenchymal transition

小島肇：化学物質や医薬品などの安全性評価に用いる動物実験代替法の技術開発の現状と展望。

イルシーJapan, 2018;136, 23-31.

化学物質や医薬品などの安全性評価に用いる哺乳動物を用いない試験法 (*in vitro*または*in chemico*試験法)として、従来から多くの局所毒性 (皮膚刺激性, 眼刺激性, 皮膚感作性等), 遺伝毒性, 内分泌かく乱スクリーニング試験法が開発されてきた。これらの中から、昨今、経済協力開発機構 (OECD) においては、20以上の動物を用いない試験法の試験法ガイドラインが公定化されている。ただし、公定化された試験法は上記分野に限られ、反復投与毒性, 生殖毒性, 発がん性, 薬物動態などの全身毒性を代替できる試験法は公定化されていない。一方、*in silico*として、OECD 定量的構造活性相関 (QSAR) ツールボックスや市販ソフトも汎用されているが、もっとも有望な手法はリードアクロス (構造的に類似する物質の有害性データを活用する手法) とされている。

このような状況下、我が国においても、ここ数年の間で創薬スクリーニングや安全性薬理の一環で、心毒性, 神経毒性, 肝毒性, 腎毒性等を予測する*in vitro*試験法を開発するために、新たなプロジェクトや組織の活動が進行している。例えば、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) を中心に、“ヒトiPS細胞を用いた新規*in vitro*安全性薬理試験法の構築”, “再生医療技術に応用した創薬支援基盤技術の開発 (AMED MPSプロジェクト)”, 経済産業省の*in silico*プロジェクトとして、

“毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発 (AI-SHIPS)”などである。これらの大型プロジェクト等における技術革新により、新規の*in vitro*試験法や*in silico*が開発されることにより、新たな毒性評価法時代の到来を期待している。

Keywords: 化粧品, 安全性評価, 動物実験代替法

小島肇：幹細胞を用いた化粧品安全性評価への応用。

Cosmetic Stage, 2019;13(3)26-30.

iPS細胞・幹細胞を用いた化粧品および医薬部外品の安全性評価研究に使われている研究の中から、公的な予算が取れているプロジェクトにより、共同研究やバリデーションまで進んでいる研究について言及した。

例えば、マウスES細胞を用いる研究, ヒトiPS細胞を用いる薬理試験, 疾患ヒトiPS細胞を用いた研究, 生体模倣システム (Microphysiological Systems: MPS), 幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム, GIVIMP (Good In Vitro Method Practice) などの現状について説明した。これらの試験法で公定化されたものはまだない。あくまでも、創薬スクリーニングとしてのレベルに留まっている。

Keywords: 化粧品, 安全性評価, 幹細胞

小島肇：化学物質の毒性評価方法の現状と今後, 化学物質と環境。

エコケミストリー研究会, 2019;154, 1-3.

化学物質の毒性評価試験法の現状として、新たな*in chemico*または*in vitro*試験法または哺乳類動物を用いない試験法 (以下、非動物実験と記す) の研究・開発が欧米を中心に進んでおり、経済協力開発機構 (OECD) 等での公定化もなされている。これら試験法の中から、各国で行政的な受け入れがなされている非動物実験を紹介した。また、非動物実験の国際的な開発動向および行政的な受け入れについて言及するとともに、これら試験法を利用するにあたっての課題についてまとめた。

Keywords: 化学物質, 安全性評価, 非動物実験

小島肇, 西川秋佳: 日本動物実験代替法評価センター平成29年度報告。

AATEX-JaCVAM, 2018; 7 (1):65-70.

2017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5つの試験法を行政機関に提案した。

- 1) 経皮電気抵抗試験を用いた皮膚腐食性試験
- 2) ヒト表皮モデルを用いた皮膚腐食性試験
- 3) *In vitro*膜バリア試験を用いた皮膚腐食性試験
- 4) 眼刺激性試験 再構築ヒト角膜様上皮モデル法

(RhCE法) SkinEthic™ HCE EIT

5) SHE細胞形質転換試験 (SHE CTA)

一方, JaCVAMは経済協力開発機構 (OECD) の試験法ガイドライン (TG) として, 日本で開発された皮膚感作性試験代替法IL-8 Luc アッセイをTG442Eの中に収載させることに寄与した。

さらに, JaCVAMでは国際協調を通して, 複数の試験法のバリデーションや第三者評価を進めている。それらには, 免疫毒性スクリーニングMulti-ImmunoTox assay (MITA), 皮膚感作性試験Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA), 発生毒性スクリーニングHand1-Luc EST (Embryonic Stem Cell Test), 眼刺激性試験SIRC-CVS (Crystal Violet Staining) およびVitrigel-EIT (Eye Irritation Testing), 皮膚刺激性試験LbLモデルが該当する。

Keywords: JaCVAM, OECD, 動物実験代替法

Dent M^{*1}, Amaral RT^{*2}, Da Silva PA^{*2}, Ansell J^{*3}, Boisleve F^{*4}, Hatao M^{*5}, Hirose A, Kasai Y^{*6}, Kern P^{*7}, Kreiling R^{*8}, Milstein S^{*9}, Montemayor B^{*10}, Oliveira J^{*11}, Richarz A^{*12}, Taalman R^{*13}, Vaillancourt E^{*14}, Verma R^{*9}, O'Reilly Cabral Posada NV^{*11}, Weiss C^{*15}, Kojima H: Principles underpinning the use of new methodologies in the risk assessment of cosmetic ingredients.

Computational Toxicology. 2018;7:20-26

Consumer safety is a prerequisite for any cosmetic product. Worldwide, there is an ever-increasing desire to bring safe products to market without animal testing, which requires a new approach to consumer safety. 'Next Generation Risk Assessment' (NGRA), defined as an exposure-led, hypothesis driven risk assessment approach that integrates *in silico*, *in chemico* and *in vitro* approaches, provides such an opportunity. The customized nature of each NGRA means that the development of a prescriptive list of tests to assure safety is not possible, or appropriate. The International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR) therefore tasked a group of scientists from regulatory authorities and the Cosmetic Industry to agree on and outline the principles for incorporating these new approaches into risk assessments for cosmetic ingredients. This ICCR group determined the overall goals of NGRA (to be human-relevant, exposure-led, hypothesis-driven and designed to prevent harm); how an NGRA should be conducted (using a tiered and iterative approach, following an

appropriate literature search and evaluation of the available data, and using robust and relevant methods and strategies); and how the assessment should be documented (transparent and explicit about the logic of the approach and sources of uncertainty). Those working on the risk assessment of cosmetics have a unique opportunity to lead progress in the application of novel approaches, and cosmetic risk assessors are encouraged to consider these key principles when conducting or evaluating such assessments.

Keywords: cosmetics risk assessment, new approach methodologies, Next Generation Risk Assessment

^{*1} Unilever Safety and Environmental Assurance Centre

^{*2} ABIHPEC – Association of the Cosmetic, Toiletry and Fragrance Industry (ABIPHEC)

^{*3} US Personal Care Products Council (PCPC)

^{*4} Johnson & Johnson Santé Beauté France

^{*5} Japan Cosmetic Industry Association (JCIA)

^{*6} Kao Corporation

^{*7} Procter and Gamble Services Company NV

^{*8} Clariant Produkte (DE) GmbH

^{*9} US Food and Drug Administration (US FDA), Office of Cosmetics and Colors (OCAC), Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN)

^{*10} Cosmetics Alliance Canada

^{*11} Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Gerência de Produtos de Higiene, Perfumes, Cosméticos e Saneantes

^{*12} European Commission, Joint Research Centre (JRC), Directorate for Health, Consumers and Reference Materials, Chemical Safety and Alternative Methods Unit

^{*13} Cosmetics Europe

^{*14} Health Canada (HC), Consumer Product Safety Directorate, Healthy Environments and Consumer Safety Branch

^{*15} Independent Cosmetic Manufacturing and Distributors (ICMAD)

Chesnut M^{*1}, Yamada T, Adams T^{*2}, Knight D^{*3}, Kleinstreuer N^{*4}, Kass G^{*5}, Luechtefeld T^{*1}, Hartung T^{*1,6}: Regulatory acceptance of read-across. *ALTEX*. 2018; 35:413-419

A satellite meeting on "Regulatory Acceptance of Read-Across" was hosted by the Johns Hopkins Center

for Alternatives to Animal Testing (CAAT) at the 56th Annual Meeting of the Society of Toxicology in Baltimore, MD, USA in March 2017. This report summarizes the presentations and discussions at this meeting, by speakers from both academia and regulatory agencies, in which the current state of regulatory acceptance of read-across in the EU, US, and Japan was addressed, and the challenges and opportunities for read-across in regulatory toxicology were described. Read-across allows for the screening, classification, prioritization, and hazard assessment of chemicals based on the toxicological data of similar chemicals and is the most common alternative to animal testing. As both available datasets and improved read-across techniques allow greater confidence in this testing method, it is becoming increasingly important to ensure its straightforward regulatory acceptance.

The satellite meeting featured invited speakers from multiple agencies offering their practical perspectives on the applications of read-across methods in regulatory toxicology decision-making. Based on the meeting presentations and discussions, the current state of read-across acceptance in regulatory toxicology is addressed in this report, along with the challenges and opportunities for read-across use in the decision-making process.

Keywords: read-across, regulatory acceptance

*¹ Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health

*² US Food and Drug Administration

*³ European Chemicals Agency

*⁴ National Institute of Environmental Health Sciences

*⁵ European Food Safety Authority

*⁶ University of Konstanz

単行本

Title of Scientific Books

- 伊豆津健一：“固体医薬品の物性評価 第2版”，共結晶医薬品のレギュレーション，日本薬剤学会 物性FG監修，米持悦生編集，(株)じほう，東京，pp.287-292 (2018)
- Ken-ichi Izutsu: “Survival Strategies in Extreme Cold and Desiccation”，Advances in Experimental Medicine and Biology, Applications of Freezing and Freeze-Drying in Pharmaceutical Formulations, eds.: Mari Iwaya-Inoue, Minoru Sakurai, Matuo Uemura, Springer, Singapore, pp.371-383 (2018)
- 吉田寛幸：“次世代吸入製剤とデバイスの開発”，第1章 経肺投与製剤の*in vitro*評価法，岡本浩一監修，(株)シーエムシー出版，東京，pp.31-41 (2018)
- 小出達夫：“固体医薬品の物性評価 第2版”，第2章 固体医薬品の物性測定法の理論と実際，3. 振動スペクトル分析1，日本薬剤学会 物性FG監修，米持悦生編集，(株)じほう，東京，pp.69-82 (2018)
- 小出達夫：“固体医薬品の物性評価 第2版”，第2章 固体医薬品の物性測定法の理論と実際，9. イメージング解析1 分光 MASS，日本薬剤学会 物性FG監修，(株)じほう，東京，pp.176-187 (2018)
- 加藤くみ子：“ドラッグキャリア設計入門—DDSからナノマシンまで—”，第7章 キャリアを利用したDDS製剤のレギュラトリーサイエンス，片岡一則編集，原島秀吉編集，(株)丸善出版出版，東京，pp.203-217 (2019)
- 加藤くみ子：“ドラッグデリバリーシステム—バイオ医薬品創成に向けた組織，細胞内，核内送達技術の開発—”，第6編DDSの特性・機能の評価 第30章 細胞内送達を指向したナノDDS医薬品及びペプチド利用医薬品の品質特性解析，杉林堅次監修，(株)シーエムシー出版，東京，pp.249-250 (2018)
- 柴田寛子，原園景，石井明子：“統計学的アプローチを活用した分析法バリデーシヨンの評価及び妥当性”，バイオ医薬品の規格及び試験方法と分析法バリデーシヨン，サイエンス&テクノロジー，東京，pp.263-275 (2018)
- 多田稔，石井明子：“バイオロジクスの開発と品質・安全性確保(上)”，第1部 第1章 第1節 第5項 トランスジェニック生物由来医薬品，エル・アイ・シー，東京，pp.81-86 (2018)
- 橋井則貴，原園景：“バイオロジクスの開発と品質・安全性確保(上)”，第1部 第4章 第1節 組換えタンパク質医薬品の構造解析，エル・アイ・シー，東京，pp.265-275 (2018)
- 原園景，橋井則貴：“バイオロジクスの開発と品質・安全性確保(上)”，第1部 第4章 第2節 糖鎖構造解析，エル・アイ・シー，東京，pp.276-285 (2018)
- 木吉真人，原園景，柴田寛子 “バイオロジクスの開発と品質・安全性確保(上)”，第1部 第4章 第3節 物理的・化学的性質，エル・アイ・シー，東京，pp.289-299 (2018)
- 柴田寛子，原園景：“バイオロジクスの開発と品質・安全性確保(上)”，第1部 第4章 第4節 目的物質由来不純物とその評価方法，エル・アイ・シー，東京，pp.300-308 (2018)
- 日向昌司，多田稔：“バイオロジクスの開発と品質・安全性確保(上)”，第1部 第4章 第5節 製造工程由来不純物(HCP等)とその評価，エル・アイ・シー，東京，pp.309-313 (2018)
- 多田稔，鈴木琢雄，青山道彦：“バイオロジクスの開発と品質・安全性確保(上)”，第1部 第4章 第6節 生物活性，エル・アイ・シー，東京，pp.314-335 (2018)
- 石井明子：“バイオロジクスの開発と品質・安全性確保(上)”，第1部 第5章 第2節 第7項 バイオ医薬品の免疫原性評価，エル・アイ・シー，東京，pp.428-441 (2018)
- 小林哲：“バイオロジクスの開発と品質・安全性確保(上)”，第1部 第5章 第3節 バイオ医薬品の市販後安全性評価，エル・アイ・シー，東京，pp.442-452 (2018)
- 石井明子：“バイオロジクスの開発と品質・安全性確保(下)”，第2部 第1章 概論 抗体医薬品の現状と課題，エル・アイ・シー，東京，pp.31-42 (2018)
- 橋井則貴，多田稔：“バイオロジクスの開発と品質・安全性確保(下)”，第2部 第1章 第1節 抗体医薬

品の特性・品質などの評価, エル・アイ・シー, 東京, pp.43-55 (2018)

柴田寛子: “バイオリジクスの開発と品質・安全性確保(下)”, 第2部 第2章 修飾・改変タンパク質, エル・アイ・シー, 東京, pp.71-88 (2018)

柴田寛子, 石井明子: “タンパク質のアモルファス凝集と溶解性—基礎研究からバイオ産業・創薬研究への応用まで—”, バイオ医薬品の品質・安全性確保における凝集体の評価と管理, シーエムシー出版, 東京, pp.272-280 (2019)

政田さやか: “ファーマコビジランス—論評, そして進展”, 第14章 植物薬と伝統薬, 現在と未来, 野村香織監訳, ファーマコビジランス&リスクマネジメント研究会編集, じほう, 東京, pp.199-214 (2018)

田埜慶子, 佐藤陽治: “再生医療・細胞治療の細胞製造のための指針・ガイドラインの動向と実務解釈”, ヒト細胞加工物の品質・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 (MCP), 水谷学監修, (株)情報機構, 東京, pp.3-23 (2018)

内田恵理子: “バイオリジクスの開発と品質・安全性確保 上巻”, 第1部第2章第4節 マイコプラズマ, 早川堯夫監修, 株式会社エル・アイ・シー, pp.164-73 (2018)

井上貴雄: “核酸医薬品の開発動向, バイオ医薬品の開発と市場2019”, 開発編 第4章, シーエムシー出版 pp.33-46 (2018)

早川堯夫, 内田恵理子: “バイオリジクスの開発と品質・安全性確保 下巻”, 第4部第2章 概論 遺伝子治療用製品の品質, 安全性等の確保, 早川堯夫監修, 株式会社エル・アイ・シー, pp.357-69 (2018)

内田恵理子: “別冊・医学のあゆみ 遺伝子治療の新局面”, 22. 遺伝子治療関連規制の動向, 小野寺雅史編集, 医師薬出版株式会社, pp.148-55 (2019)

酒井信夫: “衛生試験法・注解2015 追補2019, 衛生・環境・健康の現場と試験法 室内濃度指針値の改定, (公社)日本薬学会 環境・衛生部会編集, 金原出版(株), 東京, pp.58-61 (2019)

五十嵐良明, 河上強志: “接触皮膚炎とパッチテスト”,

第7章 化学分析を要する場合とその方法 2. 化学分析を要する場合とその方法 - 医療機器, 化粧品等, 松永佳世子監修, 伊藤明子, 関東裕美, 鈴木加余子編集, 学研メディカル秀潤社, 東京, pp.208-218 (2019)

朝倉宏: “Visual栄養学テキスト食べ物と健康Ⅲ「食品衛生学～食品の安全と衛生管理」”, 衛生指標菌/カンピロバクター/ボツリヌス菌, 岸本満編, 中山書店, 東京, pp.12-15/45-47/57-58 (2018).

佐々木貴正: 動物衛生学, 第4章 (疾病制御と予防衛生), 第2項 (抗菌性物質と耐性菌の出現防止, 文永堂出版, 東京, pp.110-115 (2018)

田口真澄^{*1}, 泉谷秀昌^{*2}, 岡田由美子: “食品衛生検査指針 微生物編 改訂第2版 2018”, 第2章 細菌 - 4 サルモネラ, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.271-282. (2018)

^{*1} 大阪府公衆衛生研究所

^{*2} 国立感染症研究所

品川邦汎^{*}, 岡田由美子: “食品衛生検査指針 微生物編 改訂第2版 2018”, 第2章 細菌 - 7 カンピロバクター, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.312-323. (2018)

^{*} 岩手大学, (公社)日本食品衛生協会

岡田由美子, 仲真晶子^{*}: “食品衛生検査指針 微生物編 改訂第2版 2018”, 第2章 細菌 - 9 リステリア, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.339-362. (2018)

^{*} 東京都健康安全研究センター

荻原博和^{*}, 岡田由美子: “食品衛生検査指針 微生物編 改訂第2版 2018”, 第2章 細菌 - 17 クロノバクター属菌, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.489-502. (2018)

^{*} 日本大学

百瀬愛佳, 五十君静信: “食品衛生検査指針 微生物編 改訂第2版 2018”, 第2章 細菌 - 7 カンピロバクター, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.312-23 (2018)

斎藤博之^{*}, 野田衛: “食品・臨床材料・ふき取りの前処理法”, 食品衛生検査指針 微生物編 改訂第2版 2018: 607-618 (2018).

* 秋田県健康環境センター

大西貴弘：“衛生試験法・注解2015 追補2019”，1.2.5.1
1) クドア (改訂)，公益社団法人 日本薬学会，東京，
pp.10-11 (2019)

畝山智香子：“小児臨床栄養学 改訂第二版”，食品に含まれる有害物質と妊産婦・小児，日本小児栄養消化器肝臓学会編集，診断と治療社，東京，pp.92 (2018)

畝山智香子：“健康食品を食べたら健康になるの？”，健康食品は安全なの？，HAB研究機構編集・発行，千葉，pp.43-86 (2019)

齋藤嘉朗，前川京子，佐藤恵一朗：“トキシコロジー (第3版)”，第4章 化学物質の有害作用，安全性評価・管理，4.1 医薬品，日本毒性学会教育委員会編，朝倉書店，東京，pp.58-67 (2018)

齋藤嘉朗：“バイオロジクスの開発と品質・安全性確保”，バイオ医薬品の臨床評価概論，早川堯夫監修，技術情報センター，大阪，pp.380-384 (2018)

監修：大野泰雄^{*1}，編集：益山光一^{*2}，編集協力：栗原正明^{*3}，橘高敦史^{*4}，高橋祐次，黒木由美子^{*5}：新毒物劇物取扱の手引き，時事通信社，(2018)

^{*1} 木原記念横浜生命科学振興財団

^{*2} 東京薬科大学

^{*3} 国際医療福祉大学

^{*4} 帝京大学

^{*5} 日本中毒情報センター

本間正充：化学物質毒性ビッグデータベースとインシリコによる毒性予測，IT・ビッグデータと薬学—創薬・医薬品適正使用への提言—，学術会議叢書25，公益財団法人日本学術協力財団，東京，pp.89-99 (2019)

Tanabe S: “Peripheral Membrane Proteins”，Chapter 1:

Invitation for Peripheral Membrane Proteins. Editor: Tanabe S, ISBN: 978-1-78923-513-5, InTechOpen Ltd., United Kingdom, pp.1-4 (2018)

小島肇：“臓器チップの技術と開発動向”，動物実験代替法としての臓器チップへの期待，(株) シーエムシー出版，東京，pp.6-13 (2018)

小島肇：“肌／皮膚，毛髪と化粧品科学”，化粧品の安全性評価—動物実験代替法の利用，(株) 薬事日報社，東京，pp.263-274 (2018)

小島肇：“皮膚の安全性・有用性評価法”，第1章 3次元皮膚モデルにおける評価モデルの作製と評価，第1節 3次元皮膚モデル作製のノウハウ，(株) 技術情報協会，東京，pp.3-13 (2018)

小島肇：“創薬のための細胞利用技術の最新動向と市場”，第1章 利用できる細胞の種類，細胞ソース，第1節 in vitro実験の重要性と培養細胞の選択方法，(株) シーエムシー・リサーチ，pp.3-6 (2018)

小島肇：“創薬のための細胞利用技術の最新動向と市場”，第1章 3次元皮膚モデルにおける評価モデルの作製と評価，第1節 3次元皮膚モデル作製のノウハウ，皮膚の安全性・有用性評価法，(株) シーエムシー・リサーチ，pp.211-214 (2018)

Kojima H, Ikarashi Y, Nakada T, Yagami A, Sugibayashi K, Todo H, Hoshino Y, Iizuka N, Nakamura T, Sekizawa S, Shinoda K, Yagi M, Araki D, Sakaguchi H, Sasa H, Sugiyama M: “Alternatives to Animal Testing”，Guidance on the Use of Alternative Test Methods for the Safety Assessment of Cosmetics and Quasi-Drugs, Springer, Singapore, pp.63-68 (2019)

山田隆志：“皮膚の安全性・有用性評価法”，第4章 皮膚の安全性・毒性評価におけるインシリコの活用，第3節 OECDにおけるQSAR，AOPの開発状況，(株) 技術情報協会，東京，pp.151-157 (2018)

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，内山奈穂子，政田さやか，稲山 浩，田口貴章，佐藤恭子，杉本直樹，工藤由起子，大西貴弘

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30年4月～平成31年3月）平成31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：アカルボース錠，オランザピンOD錠，オロパタジン塩酸塩錠，クロピドグレル硫酸塩錠，ジピリダモール散剤・錠，テルミサルタンOD錠，トフィソパム錠，バルプロ酸ナトリウムシロップ，ピコスルファートナトリウム水和物内用液，ベラパミル塩酸塩錠，メトホルミン塩酸塩錠，モンテルカストナトリウム細粒・OD錠，一硝酸イソソルビド錠：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30年4月～平成31年3月），平成31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：リシノプリル水和物錠 10 mg，マニジピン塩酸塩錠 10 mg，メトプロロール酒石酸塩錠 20 mg，ベザフィブラート徐放錠 200 mgおよびジアゼパム錠 2 mgの溶出性評価：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30年4月～平成31年3月），平成31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

医薬品等一斉取締試験報告：臭化ブチルスコポラミン注射剤，ニコランジル注射剤，ニトログリセリン注射剤，ベクロニウム臭化物注射剤，カンレノ酸カリウム臭化物注射剤，リドカイン注射剤，オランザピン細粒及び錠剤，ベラパミル塩酸塩注射剤：伊豆津健一，山本栄一，宮崎玉樹，菅野仁美

後発医薬品品質確保対策事業（平成30年4月～平成31年3月），平成31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

登録試験検査機関精度管理－平成29年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，坂本知昭，伊豆津健一

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成31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。

地方衛生研究所における医薬品試験の精度管理－平成29年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，坂本知昭，伊豆津健一

医薬品審査等業務庁費（平成29年4月～平成30年3月），平成31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。

日局各条生物薬品に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及び検証に関する研究 日局合成グルカゴン各条における液体クロマトグラフィーを用いた定量法の設定に関する検討：橋井則貴，蛭田葉子，鈴木琢雄，石井明子

医薬品承認審査等推進費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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30年6月～平成31年3月），平成31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

オウレン及びオウレンを含む漢方処方製剤（黄連解毒湯）（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30年7月～平成31年3月），平成31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－瘦身用健康食品－：袴塚高志，鎌倉浩之 医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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

バルサルタンのNMDA分析報告（臨時収去）：袴塚高志，内山奈穂子，政田さやか，出水庸介，辻巖一郎 医薬品安全対策等推進費医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月）平成31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

いわゆる「健康食品」に含まれるヒドロコルチゾン（コルチゾール）の含有の有無の分析について：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，最所和宏

医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費等，平成30年8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30年4月～平成31年3月）平成31年1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30年4月～平成31年3月）平成31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30年4月～平成31年3月）平成31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，田中理恵

医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月）平成31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，田中理恵

医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月）平成31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

規制又は指定薬物に該当するという疑義が払拭できない物質等の分析について：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵

医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，平成31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39製品）

医薬品迅速分析法作成のための試験について－ノルカルボデナフィル，N-デスメチルアセチルデナフィル，ジチオプロピルカルボデナ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30年4月～平成31年3月），平成31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30年4月～平成31年3月），平成31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－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30年4月～平成31年3月）平成31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

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：松山幸弘*，佐藤陽治，澤田留美，河野健

医薬品等審査業務庁費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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

* 浜松医科大学

平成30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：平塚純一*，福井千恵，野村祐介，齋島由二

厚生労働本省医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理室に報告。

* 川崎医科大学

平成30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*，加藤玲子，中岡竜介，齋島由二

厚生労働本省医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理室に報告。

* 九州大学，北九州中央病院

平成30年度在宅医療機器分野審査ワーキンググループ報告書：佐久間一郎*，迫田秀行，岡本吉弘，齋島由二

厚生労働本省医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理室に報告。

* 東京大学

平30年度 再製造SUD基準策定等事業 洗浄・滅菌ガイドライン等検討委員会報告書：大久保憲^{*}，植松美幸，宮島敦子，齧島由二

厚生労働省医薬品等審査業務庁費（平成30年4月～平成31年3月）平成31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。

^{*} 東京医療保健大学

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30年4月～平成31年3月），平成31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30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：プロスタグランジンの合成類似体ピマトプロスト他2種の分析法：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30年4月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課に報告

平成30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30年4月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課に報告

医薬品等一斉監視指導収去指定品目の試験結果報告：2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンまたはヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸及びその三水塩を含有する化粧品及び医薬部外品（つめ化粧品は除く）：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30年4月～平成31年3月），平成31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30年4月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局水道課に報告

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30年4月～平成31年3月），平

成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局水道課に報告

芳香・消臭脱剤等に含まれる抗菌防腐の健康リスクに関する研究：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6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30年4月～平成31年3月），平成31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

芳香・消臭脱剤等に含まれる抗菌防腐の健康リスクに関する研究：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30年4月～平成31年3月），平成31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30年4月～平成31年3月），平成31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 LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）の適用検討：菊地博之，大倉知子，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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，縄田裕美，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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 デキサメタゾン及びベタメタゾン試験法（畜産物）の開発：坂井隆敏，縄田裕美，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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 フィブロンニル試験法（畜産物）の開発：坂井隆敏，縄田裕美，根本了，穂山浩

食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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 エトフメセート試験法（農産物）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30年4月～平成31年3月），平成31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 ツラスロマイシン試験法（畜産物）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30年4月～平成31年3月），平成31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 イソキサフルトール試験法（畜産物）の開発：菊地博之，大倉知子，根本了，穂山浩

食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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 フラボフォスフォリポール試験法（畜産物）の基礎検討：菊地博之，大倉知子，根本了，穂山浩

食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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）：アルベンダゾール試験法（畜産物），ドキシサイクリン試験法（畜水産物），トリクラベンダゾール試験法（畜産物），ホスホマイシン試験法（畜水産物）：根本了，穂山浩

厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長依頼（平成30年4月～平成31年3月），平成30年5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）：アシベンゾラルS-メチル試験法（農産物），アミトラズ試験法（畜産物），プロ

チオコナゾール試験法（畜産物），酢酸メレンゲステロール告示試験（畜産物），LC/MSによる農薬等の一斉試験法I（農産物）の妥当性評価試験結果（平成25～26年度）：根本了，穂山浩

厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長依頼（平成30年4月～平成31年3月），平成30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 試験法の検討結果の事前確認（第3回）：クロルプロマジン告示試験法（畜水産物），スピロジクロフェン試験法（畜産物），プロポキシカルバゾン試験法（農産物），プロポキシカルバゾン試験法（畜産物），フロルフェニコール試験法（畜水産物）：根本了，穂山浩

厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長依頼（平成30年4月～平成31年3月），平成30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）：アミトロール試験法（農産物），フィブロンニル試験法（畜産物），フルフェナセット試験法（農産物），フルメトリン試験法（畜産物），ヘキシチアゾクス試験法（畜産物），GC/MS及びLC/MSによる農薬等の系統試験法（畜水産物）[改良法]：根本了，穂山浩

厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長依頼（平成30年4月～平成31年3月），平成31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30年4月～平成31年3月），平成31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

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30年4月～平成31年3月），平成31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

バルサルタンのNDMAの分析（臨時収去）について：堤智昭，穂山浩

医薬品審査等業務庁費（平成30年9月～平成31年3月），平成31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

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 残留農薬等の毒性試験の概要作成の検討：田口貴章，穂山浩
食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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 グリホサート試験法（農産物）の基礎検討及び試験法通知等の英訳（グリホサート試験法の基礎検討の部）：田口貴章，原朋子，佐藤由紀子，穂山浩
食品等試験検査費（平成30年9月～平成31年3月），平成31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30年度機能性表示食品中の機能性関与成分に関する検証事業 実験報告書：田口貴章，佐藤由紀子，穂山浩
消費者政策調査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31年3月消費者庁食品表示企画課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 海藻類及び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，鈴木美成，穂山浩
食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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 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，鈴木美成，穂山浩
食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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 ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水のヒ素・鉛濃度の実態調査：片岡洋平，鈴木美成，穂山浩
食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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 自然に食品に含まれる農薬，飼料添加物及び動物用医薬品に関する情報収集：鈴木美成，片岡洋平，穂山浩
食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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，建部千絵，高林三千代，五十嵐敦子，長尾なぎさ，古庄紀子，西崎雄三，増本直子，石附京子，杉本直樹，工藤由紀子，秋山卓美

食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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

添加物等の指定又は成分規格改正に向けた研究等：多田敦子，建部千絵，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30年4月～平成31年3月），平成31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30年4月～平成31年3月），平成31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，建部千絵，西崎雄三，増本直子，杉本直樹，寺見祥子，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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，寺見祥子，建部千絵，五十嵐敦子，長尾なぎさ，古庄紀子，多田敦子，佐藤恭子
食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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：増本直子，西崎雄三，石附京子，中島馨，杉本直樹，佐藤恭子

食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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30年4月～平成31年3月），平成31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・容器包装の規格基準改正に向けた検討：阿部裕，六鹿元雄，佐藤恭子

食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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30年4月～平成31年3月），平成31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

冷凍食品の規格基準見直しに関する調査：朝倉宏，佐々木貴正，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30年4月～平成31年3月），平成31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

衛生指標菌（大腸菌群）の見直し及び試験法の検討に関する調査：朝倉宏，岡田由美子，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30年4月～平成31年3月），平成31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

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31年1月～平成31年3月），平成31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30年度食中毒関連情報調査：上間匡，朝倉宏

食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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

冷凍食品の規格基準見直しに関する調査に関する調査
加熱後摂取冷凍食品（凍結直前未加熱）魚干物についての微生物学的調査：大屋賢司，工藤由起子

食品等安全確保対策費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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

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，林克彦，工藤由起子
医薬品承認審査等推進費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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，林克彦，工藤由起子
医薬品等規制行政に直結する政策研究費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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

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）：工藤由起子，大西貴弘，吉成知也
食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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30年度機能性表示食品中の機能性関与成分に関する検証事業 実験報告書：大西貴弘，工藤由起子
消費者政策調査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31年3月消費者庁食品表示企画課に報告

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30年4月～平成31年3月），平成31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30年4月～平成31年3月），平成31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30年4月～平成31年3月），平成31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30年4月～平成31年3月），
平成31年3月消費者庁に報告

各種食物アレルギーの解析並びにアレルギーを含む食品
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30年4月～平成31年
3月），平成31年3月消費者庁食品表示課に報告

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，畝山智香子

食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平
成31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

乳及び乳製品の試験法に関する検討：渡邊敬浩，畝山智
香子

食品等試験検査費（平成30年7月～平成31年3月），平
成31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

玄米から精米への加工（とう精）による無機ヒ素濃度の
変化の指標値（加工係数）の導出に関する検討：渡邊敬
浩，畝山智香子

食品等試験検査費（平成31年1月～平成31年3月），平
成31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，動物用医薬品及び飼料添加物の鶏
卵に係る検査結果の集計に関する検討：渡邊敬浩，林恭
子，畝山智香子

薬生食監発0111第1号による依頼（平成31年1月～平成
31年3月），平成31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

食中毒関連情報調査：窪田邦宏，田村克，畝山智香子，
上間匡，朝倉宏

食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平
成31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30年9月～平成30年11月），平
成30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

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30年7月～平成30年11月），平
成30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

「健康食品」の安全性の確保に関する国際制度調査：登
田美桜，畝山智香子

食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平
成31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30年4月～平成31年3月），平
成31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

遺伝子多型探索調査事業：荒川憲昭，中村亮介，齋藤嘉
朗

医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月），
平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局・医薬安全対
策課に報告

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，齋藤嘉朗

医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月），
平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局・医薬安全対
策課に報告

タール色素等毒性試験法に関する調査・研究「赤色221
号」（トルイジンレッド）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）：北
嶋聡，榎形麻樹子

医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月），
平成31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

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：北嶋聡，高橋祐
次，榎形麻樹子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成30年
4月～平成31年3月），平成31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：北嶋聡，高橋
祐次，榎形麻樹子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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；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：北嶋聡，高橋祐次，栗形麻樹子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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；プチル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：北嶋聡，高橋祐次，栗形麻樹子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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（主試験），4-heptyloxybenzoic acid（経口投与ハーシュバーガー試験）：北嶋聡，高橋祐次，栗形麻樹子，相田麻子

家庭用品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31年3月月厚生労働省医薬・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（主試験），4-heptyloxybenzoic acid（皮下投与ハーシュバーガー試験）：北嶋聡，高橋祐次，栗形麻樹子，相田麻子

家庭用品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31年3月月厚生労働省医薬・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（主試験），Dicyclopentenloxyethyl Methacrylate（経口投与子宮肥大試験）：北嶋聡，高橋祐次，栗形麻樹子，相田麻子

家庭用品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31年3月月厚生労働省医薬・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（主試験），Dicyclopentenloxyethyl Methacrylate（皮下投与子宮肥大試験）：北嶋聡，高橋祐次，栗形麻樹子，相田麻子

家庭用品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），

平成31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（主試験），4,4'-Dihydroxybiphenyl（経口投与子宮肥大試験）：北嶋聡，高橋祐次，栗形麻樹子，相田麻子

家庭用品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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（主試験），4,4'-Dihydroxybiphenyl（皮下投与子宮肥大試験）：北嶋聡，高橋祐次，栗形麻樹子，相田麻子

家庭用品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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；ジフェニルアミンの眼刺激性試験（BCOP法）：北嶋聡，高橋祐次，栗形麻樹子

家庭用品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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

指定添加物（香料）の安全性評価に関する調査研究：平林容子，北嶋聡，佐藤恭子，今井俊夫，戸塚ゆ加里，諫田泰成，小川久美子，本間正充，広瀬明彦

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成30年10月～平成31年3月），平成31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

既存添加物の安全性評価に関する調査研究：平林容子，北嶋聡，佐藤恭子，今井俊夫，戸塚ゆ加里，諫田泰成，小川久美子，本間正充，広瀬明彦

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成30年10月～平成31年3月），平成31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評価に関する調査研究（FDAにおいて安全性に懸念があると評価された香料）：平林容子，北嶋聡，佐藤恭子，今井俊夫，戸塚ゆ加里，諫田泰成，小川久美子，本間正充，広瀬明彦

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成30年10月～平成31年3月），平成31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（香料）の安全性に関する試験（ラットを用いた（5 or 6）-デセノイックアシドの90日間亜慢性反復投与試験）平成30年度最終報告書：石井雄二，高須伸二，木島綾希，小川久美子

食品等試験検査費（平成29年7月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

指定添加物（香料）の安全性に関する試験（ラットを用いたリナロールオキシドの90日間亜慢性反復投与試験）平成30年度最終報告書：豊田武士，松下幸平，森川朋美，小川久美子

食品等試験検査費（平成29年7月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

指定添加物（香料）の安全性に関する試験（ラットを用いた4-メチルベンズアルデヒドの90日間亜慢性反復投与試験）平成30年度最終報告書：豊田武士，松下幸平，森川朋美，小川久美子

食品等試験検査費（平成29年7月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

指定添加物（香料）の安全性に関する試験（ラットを用いた4-エチル-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30年度最終報告書：曹永晩，赤木純一，井手鉄哉，水田保子，小川久美子

食品等試験検査費（平成29年7月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

既存添加物の安全性に関する試験（ラットを用いた粉末モミガラ90日間亜慢性反復投与試験）平成30年度中間報告書：石井雄二，高須伸二，木島綾希，小川久美子
食品等試験検査費（平成30年6月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

既存添加物の安全性に関する試験（ラットを用いたヘム鉄の90日間亜慢性反復投与試験）平成30年度中間報告書：豊田武士，松下幸平，森川朋美，小川久美子

食品等試験検査費（平成30年6月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

既存添加物の安全性に関する試験（ラットを用いたモウ

ソウチク乾留物の90日間亜慢性反復投与試験）平成30年度中間報告書：曹永晩，赤木純一，井手鉄哉，水田保子，小川久美子

食品等試験検査費（平成30年6月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

指定添加物の安全性に関する試験（復帰突然変異試験10品目，染色体異常試験4品目，トランスジェニック突然変異試験2品目）平成30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30年4月～平成31年3月），平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局 基準審査課に報告

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，田邊思帆里，牛田和夫，五十嵐智女，松本真理子

家庭用品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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，田邊思帆里，五十嵐智女，牛田和夫，松本真理子
家庭用品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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，森田健，井上薫，磯貴子，鈴木洋，松本真理子，川村智子，本間正充，杉山圭一，笠松俊夫，出水庸介，三澤隆史，辻巖一郎

食品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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，栗形麻樹子，山田隆志，松本真理子

家庭用品等試験検査費（平成30年4月～平成31年3月），平成31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

POPs条約において廃絶が予定されている化学物質の毒性等調査：広瀬明彦

家庭用品等試験検査費（平成30年12月～平成31年3月）、平成31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 皮膚感作性試験：U937 Cell Line Activation Test (U-SENSTM)：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30年4月～平成31年3月）、平成30年11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 AR STTA法（AR Eco-ScreenTM細胞を用いたアンドロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験法）：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30年4月～平成31年3月）、平成31年2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 眼刺激性試験法 再構築ヒト角膜

様上皮モデル法（LabCyte CORNEA-MODEL24 Eye Irritation Test）：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30年4月～平成31年3月）、平成31年2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

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：3-アミノプロパン-1-オール（CAS No. 156-87-6）：森田健、重田善之、広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月）、平成31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：エチルシラントリイル＝トリアセタート（CAS No. 17689-77-9）：森田健、重田善之、広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月）、平成31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

合田幸広：医薬品としての生薬・漢方製剤：多成分系医薬品としての未来.

第69回東洋医学会学術総会スポンサーセミナー (2018.6.10)

合田幸広：医薬品としての生薬の品質.

第35回和漢医薬学会学術大会 (2018.9.2)

合田幸広：アントシアニンを機能性関与成分とする上で考えるべきことは.

第7回アントシアニン研究会 (2018.11.16)

清水美音^{*1}, 山路誠一^{*1}, 新井一郎^{*1}, 三宅克典^{*2}, 寺林進^{*3}, 酒井英二^{*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7報) ~コナラの種内変異(1)~.

日本生薬学会第65回年会 (2018.9.17)

^{*1} 日本薬科大学

^{*2} 東京薬科大学

^{*3} 横浜薬科大学

^{*4} 岐阜薬科大学

^{*5} 医薬基盤・健康・栄養研薬用植物資源研究センター

合田幸広：日本薬局方の役割と今後の展開.

日本薬学会第139年会シンポジウム (2019/3/21)

篠田夏海^{*1}, 清水美音^{*1}, 山路誠一^{*1}, 新井一郎^{*1}, 三宅克典^{*2}, 寺林進^{*3}, 酒井英二^{*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8報) ~コナラの種内変異(2)~.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

^{*1} 日本薬科大学

^{*2} 東京薬科大学

^{*3} 横浜薬科大学

^{*4} 岐阜薬科大学

^{*5} 医薬基盤・健康・栄養研薬用植物資源研究センター

高見麻友^{*1}, 伊豆津健一, 竹内達^{*2}, 松井一樹^{*2}, 杉原正久^{*2}, 菅野清彦^{*3}, 山下伸二^{*1}: 明酸性薬物の経口製剤のヒトBE試験における個体内変動の解析.

日本薬剤学会第33年会 (2018.5.30)

^{*1} 摂南大学

^{*2} 沢井製薬

^{*3} 立命館大学

伊豆津健一, 軽部郁雄^{*1}, 木村聖子^{*2}, 田中景子^{*3}, 豊福英次^{*4}, 西垣智裕^{*5}, 真中晃^{*1}, 余村達洋^{*6}: 製品のライフサイクルを見据えた開発段階での外部業者マネジメント.

日本PDA製薬学会第25回年会 (2018.11.27)

^{*1} 大正製薬

^{*2} 塩野義製薬

^{*3} 千寿製薬

^{*4} 東和製薬

^{*5} 田辺三菱製薬

^{*6} ツムラ

Izutsu K: Application of thermal analysis in formulation design and process optimization of freeze-dried pharmaceutical products.

PITTCON Conference & Expo (2019.3.18)

Izutsu K: Regulatory approach to maintain bioequivalence of formulations through the API lifecycle in Japan.

3rd International Symposium on BA/BE of Oral Drug Products (2018.10.12)

照屋慶太^{*}, 吉田寛幸, 福澤薫^{*}, 古石誉之^{*}, 郡司美穂子^{*}, 阿部康弘, 伊豆津健一, 合田幸広, 米持悦生^{*}: フロースルーセル溶出試験法における錠剤崩壊後の粒子浮遊が溶出性へ及ぼす影響の解明.

日本薬剤学会第33年会 (2018.5.31)

^{*} 星薬科大学

吉田寛幸, 阿部康弘, 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後発医薬品の品質確保と信頼性向上に向けた取り組み: メロキシカム錠の溶出試験結果.

医療薬学フォーラム2018 (2018.6.24)

吉田寛幸, 阿部康弘, 栗田麻里, 伊豆津健一: ジェネリック医薬品の使用増加と品質等に関する文献・学会発表情報の推移.

日本薬剤師会第51回学術大会 (2018.9.24)

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の品質に関する情報集 (ブルーブック) の公開

とその活用に向けて.

第28回日本医療薬学会 (2018.11.23)

吉田寛幸, 阿部康弘, 栗田麻里, 伊豆津健一: 後発医薬品の使用促進と大学・医療機関での品質関連研究の推移.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

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よるブルーブックの公開から1年を迎えて.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

吉田寛幸: 経肺投与製剤のin vitro評価法—肺内沈着量の予測のために—.

日本薬剤学会 経肺経鼻投与製剤フォーカスグループ研究会 (2019.1.11)

照屋慶太*, 吉田寛幸, 福澤薫*, 古石誉之*, 阿部康弘, 伊豆津健一, 米持悦生*: フロースルーセル溶出試験法におけるガラスビーズ径が製剤の溶出性へ及ぼすメカニズムの解明.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

* 星薬科大学

宮崎玉樹, 菅野仁美, 阿曾幸男, 合田幸広: コールドフローの評価による貼付剤基剤の品質変化の検出.

日本薬剤学会第33年会 (2018.5.30)

Tamaki Miyazaki: Excipient Nomenclature for JP.

USP Workshop (2018.8.7)

Miyazaki T, Kanno H, Aso Y, Izutsu K, Goda Y: Cold Flow Properties of Tulobuterol Patches.

2018 AAPS Annual Meeting (2018.11.7)

菅野仁美, 宮崎玉樹, 阿曾幸男, 伊豆津健一, 合田幸広: グラニセトロン塩酸塩注射液の定量法の比較.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

宮崎玉樹, 菅野仁美, 山本栄一, 伊豆津健一, 合田幸広: 貼付剤のタック—異なる試験法で得られた結果の比較.

日本薬学会第138年会 (2019.3.21)

Sasaki T^{*1}, Sakamoto T, Otsuka M^{*2}: Evaluation of -Cyclodextrin Hexahydrate Crystal by High Accuracy

Terahertz Spectroscopy.

The 19th International Cyclodextrin Symposium (2018.4.28)

*¹ Shizuoka University

*² Musashino University

本田洸樹^{*1}, 服部祐介^{*1}, 大塚邦子^{*2}, 坂本知昭, 大塚誠^{*1}: 近赤外分光法によるレボノルゲストレル海外輸入品の簡易同定と赤外顕微マッピング解析.

日本薬剤学会第33年会 (2018.5.30)

*¹ 武蔵野大学

*² 横浜薬科大学

長沼実季^{*1}, 本田洸樹^{*1}, 服部祐介^{*1}, 大塚邦子^{*2}, 坂本知昭, 大塚誠^{*1}: 近赤外分光法を用いた簡易偽造医薬品判別法—異なる造粒・圧縮法により調製された偽造医薬品への適用—.

日本薬剤学会第33年会 (2018.6.1)

*¹ 武蔵野大学

*² 横浜薬科大学

Sakamoto T, Sasaki T^{*1}, Fujimaki Y^{*2}, Chikuma T, Goda Y: Study on difference among the THz spectra obtained from commercial caffeine and sodium benzoate (CSB) on the market.

43rd International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (2018.9.10)

*¹ 静岡大学

*² 東京都立産業技術研究センター

Horita K*, Nakanishi A*, Fujita K*, Akiyama K*, Sakamoto T, Takahashi H*, Goda Y: Pharmaceutical analysis using broadband terahertz quantum cascade laser sources based on difference frequency generation 43rd International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (2018.9.10)

* Hamamatsu Photonics

Sasaki T^{*1}, Sakamoto T, Otsuka M^{*2}: Quantitative impurity measurement in organic crystals by precise measurement of THz absorption frequencies.

43rd International Conference on Infrared, Millimeter

and Terahertz Waves (2018.9.11)

*¹ Shizuoka University

*² Musashino University

秋山高一郎*, 堀田和希*, 里園浩*, 高橋宏典¹, 坂本知昭, 合田幸広: 懸濁液中での溶液媒介転移評価に対するTHz-ATR計測の適用可能性.

製剤と粒子設計シンポジウム (2018.10.26)

* 浜松ホトニクス

藤巻康人*¹, 坂本知昭, 小金井誠司*¹, 村山広大*², 知久馬敏幸: 高次倍音領域の近赤外スペクトルを用いた光学活性医薬品製剤の迅速定量分析.

第34回近赤外フォーラム (2018.11.21)

*¹ 東京都立産業技術研究センター

*² 横河電機

坂本知昭, 藤巻康人*¹, 小金井誠司*¹, 村山広大*², 知久馬敏幸: 市場流通医薬品の品質確認のための分光分析 第6報 光学活性化合物を含有する錠剤の非破壊迅速分析への高次倍音近赤外スペクトルの活用.

第34回近赤外フォーラム (2018.11.21)

*¹ 東京都立産業技術研究センター

*² 横河電機

Sakamoto T, Sasaki T*, Chikuma T: Vibrational spectroscopic analysis of a salt complex CNS stimulant using THz, mid- and near-IR, Raman and Low-frequency Raman spectroscopy.

The Pittsburg Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy 2019 (2019.3.19)

* Shizuoka University

Sasaki T*¹, Sakamoto T, Otsuka M*²: Quantitative Impurity Measurement in Pharmaceuticals by THz Laser Spectrometer.

The Pittsburg Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy 2019 (2019.3.19)

*¹ Shizuoka University

*² Musashino University

長沼実季*¹, 服部祐介*¹, 大塚邦子*², 坂本知昭, 大塚誠*¹: 近赤外分光法を用いた偽造医薬品判別法 日本薬学会第139年会 (2019.3.22)

*¹ 武蔵野大学

*² 横浜薬科大学

坂本知昭, 佐々木哲朗*¹, 藤巻康人*², 知久馬敏幸: 市場流通医薬品の品質確認のための分光分析 第7報 テラヘルツ分光法, 中・近赤外分光法及びラマン分光法を用いた塩複合体医薬品の振動分光分析

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

*¹ 静岡大学

*² 東京都立産業技術研究センター

知久馬敏幸, 坂本知昭: 市場流通医薬品の品質確認のための分光分析 第8報 肝蛭症治療薬Egaten錠を用いたラマンイメージング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139年会 (2019.3.23)

佐々木哲朗*¹, 坂本知昭, 大塚誠*²: 医薬品のテラヘルツ分光スペクトルデータベースの構築.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

*¹ 静岡大学

*² 武蔵野大学

藤巻康人*, 坂本知昭, 小金井誠司*: 大気中光電子収量分光法による医薬品のエネルギー準位測定.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

* 東京都立産業技術研究センター

秋山高一郎*, 堀田和希*, 坂本知昭, 里園浩*, 高橋浩典*, 合田幸広: テラヘルツ波減衰全反射分光を用いたヨーグルトの乳酸発酵プロセスのモニタリング.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

* 浜松ホトニクス

田中水慧*, 伊藤雅隆*, 坂本知昭, 鈴木浩典*, 野口修治*: テラヘルツ分光法を用いたモデル錠剤中の原薬の定量.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

* 東邦大学

藤井美佳^{*1}, 我藤勝彦^{*2}, 小澤洋介^{*3}, 久田浩史^{*1}, 小出達夫, 大西優^{*1}, 井上元基^{*1}, 深水啓朗^{*1}: 角層細胞間脂質類似混合物の調製温度による構造変化.

日本薬剤学会第33年会 (2018.5.30)

^{*1} 明治薬科大学

^{*2} アステラス製薬 (株)

^{*3} マルホ (株)

竹内勇輝^{*}, 小出達夫, 井上元基^{*}, 大西優^{*}, 深水啓朗^{*}: 透過型ラマン分光法を用いた製剤中コクリスタルの定量と分解物の検出に関する研究.

日本薬剤学会第33年会 (2018.5.31)

* 明治薬科大学

宮坂耕平^{*}, 野村和也^{*}, 大西優^{*}, 久田浩史^{*}, 井上元基^{*}, 小出達夫, 深水啓朗^{*}: 低波数ラマン分光測定を用いた製剤化工程における原薬結晶形の評価.

日本薬剤学会第33年会 (2018.5.31)

* 明治薬科大学

井上元基^{*}, 大西優^{*}, 久田浩史^{*}, 小出達夫, 深水啓朗^{*}: 透過低波数ラマン分光法による結晶多形の定量.

日本薬剤学会第33年会 (2018.5.31)

* 明治薬科大学

近藤敦斗^{*}, 齋藤歩^{*}, 竹内勇輝^{*}, 小出達夫, 井上元基^{*}, 大西優^{*}, 深水啓朗^{*}: 透過型ラマン分光法を用いた錠剤中のカルバマゼピン/コハク酸コクリスタルの定量.

第62回日本薬学会関東支部大会 (2018.9.16)

* 明治薬科大学

齋藤歩^{*}, 近藤敦斗^{*}, 竹内勇輝^{*}, 小出達夫, 久田浩史^{*}, 井上元基^{*}, 大西優^{*}, 深水啓朗^{*}: 低波数領域を利用したラマン分光法の校正基準に関する研究.

第62回日本薬学会関東支部大会 (2018.9.16)

* 明治薬科大学

榎戸光^{*}, 久田浩史^{*}, 大西優^{*}, 井上元基^{*}, 小出達夫, 深水啓朗^{*}: 医薬品添加物規格における確認試験法とし

ての携帯型ラマン分光計の実用性.

第62回日本薬学会関東支部大会 (2018.9.16)

* 明治薬科大学

長田拓美^{*}, 竹内勇輝^{*}, 井上元基^{*}, 久田浩史^{*}, 大西優^{*}, 小出達夫, 深水啓朗^{*}: 透過型低波数ラマン分光法を用いた医薬品錠剤中共結晶の定量.

第62回日本薬学会関東支部大会 (2018.9.16)

* 明治薬科大学

神原滂奈^{*1}, 星加織^{*1}, 小出達夫, 深水啓朗^{*2}, 山本佳久^{*1}: 近赤外分光法を応用した貼付剤における水分量の評価.

第62回日本薬学会関東支部大会 (2018.9.16)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 明治薬科大学

早川由香^{*1}, 小出達夫, 深水啓朗^{*2}, 山本佳久^{*1}: ベタメタゾン吉草酸エステルクリーム剤の製剤特性に関する研究.

第62回日本薬学会関東支部大会 (2018.9.16)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 明治薬科大学

柴崎智奈津^{*1}, 小出達夫, 深水啓朗^{*2}, 山本佳久^{*1}: クロベタゾールプロピオン酸エステルクリームとヘパリン類似物質含有保湿剤の混合安定性評価.

第62回日本薬学会関東支部大会 (2018.9.16)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 明治薬科大学

Koide T, Fukami T*: Quantification of Cocrystal in Solid Dosage Forms Using Transmission Raman Spectroscopy. SCIX2018 (2018.10.25)

* Meiji Pharmaceutical University

山本佳久^{*1}, 星加織^{*1}, 神原滂奈^{*1}, 山内理恵^{*2}, 大野修司^{*2}, 浅井和範^{*2}, 深水啓朗^{*3}, 小出達夫: ケトプロフェンパップ剤の放置条件による水分含量への影響.

日本医療薬学会第28年会 (2018.11.23)

*¹ 帝京平成大学

*² 星薬科大学

*³ 明治薬科大学

濱口雅史^{*1}, 藤井美佳^{*2}, 山本佳久^{*3}, 小出達夫, 深水啓朗^{*2}, 林祥弘^{*1}, 大貫義則^{*1}: タクロリムス軟膏の高温保存による粘度物性変化と製剤均一性への影響.

日本医療薬学会第28年会 (2018.11.23)

*¹ 富山大学

*² 明治薬科大学

*³ 帝京平成大学

作田未来*, 吉田直子*, 小出達夫, 木村和子*, 坪井宏仁*: カンボジアに流通するロキシシロマイシン錠の近赤外イメージングを用いた溶出性不良の原因究明.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

* 金沢大学

三輪絵未奈^{*1}, 小出達夫, 深水啓朗^{*2}, 山本佳久^{*1}: 近赤外分光法を用いたヘパリン類似物質油性クリーム製剤と軟膏製剤の混合物安定性に関する研究.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

*¹ 帝京平成大学

*² 明治薬科大学

齋藤拓人^{*1}, 小出達夫, 深水啓朗^{*2}, 山本佳久^{*1}: アセトアミノフェン坐剤における示差走査熱量計および近赤外分光法を用いた主成分均一性の評価.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

*¹ 帝京平成大学

*² 明治薬科大学

齋藤歩*, 近藤敦斗*, 竹内勇輝*, 小出達夫, 久田浩史*, 井上元基*, 深水啓朗*: ラマン分光法における低波数領域の校正用標準物質に関する研究.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

* 明治薬科大学

長田拓美*, 竹内勇輝*, 井上元基*, 久田浩史*, 小出達夫, 深水啓朗*: 透過および後方散乱低波数ラマン分光法を用いた錠剤中共結晶の定量性比較.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

* 明治薬科大学

渡邊祐太郎^{*1}, 星野拓也^{*1}, 山本佳久^{*2}, 小出達夫, 深水啓朗^{*1}: 精製白糖・ポビドンヨード軟膏剤の製剤学的特性に関する比較.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

*¹ 明治薬科大学

*² 帝京平成大学

錦織花梨*, 長谷川功紀*, 原矢佑樹, 扇田隆司*, 加藤くみ子, 赤路健一*, 斎藤博幸*: 両親媒性環状ペプチドの細胞膜透過機構解明に向けたペプチドの合成.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

* 京都薬科大学

小谷真菜^{*1}, 田村悠樹^{*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}: ApoE糖鎖結合ドメイン改変型両親媒性アルギニンペプチドの細胞膜透過機構.

日本薬学会第139年会 (2019.3.22)

*¹ 京都薬科大学

*² 和歌山県立医科大学

*³ (仏) 国立科学研究センター

加藤くみ子: 新規理化学試験法による医薬品分析.

JASIS関西2019 (2019.2.7)

加藤くみ子, 南條邦江, 伊豆津健一: 環状ペプチドのノンポーラスシリカ逆相HPLCカラムを用いた物性評価.

新アミノ酸分析研究会第8回学術講演会シンポジウム (2018.12.17)

加藤くみ子: ナノ医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究.

第5回COINSシンポジウム (2018.12.14)

加藤くみ子: 新規試験法による医薬品分析.

日本薬局方セミナー JASIS2018 (2018.9.6)

Takechi-Haraya Y, Sakai-Kato K: Regulatory science research for the evaluation of nanomedicines at NIHS. 11th European and Global Summit for Clinical Nanomedicine, Targeted Delivery and Precision Medicine (2018.9.4)

原矢佑樹, 合田幸広, 加藤くみ子: 原子間力顕微鏡法による荷電脂質含有リポソームの剛性測定.
第34回日本DDS学会学術集会 (2018.6.22)

加藤くみ子: 革新的医薬品の早期実用化に向けた取り組み.
日本薬剤学会第33年会 (2018.6.1)

加藤くみ子: 超微細加工技術の医療応用への課題.
日本薬剤学会第33年会 (2018.5.30)

扇田隆司^{*1}, 灘井亮^{*1}, 田村悠樹^{*1}, 小谷真奈^{*1}, 田中翔子^{*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}: ApoE糖鎖結合ドメイン改変型両親媒性アルギニンペプチドの細胞膜透過機構.
日本薬学会第139年会 (2018.5.9)

^{*1} 京都薬科大学

^{*2} 徳島大学大学院医歯薬学研究部

^{*3} 名古屋大学大学院医学系研究科

原矢佑樹, 合田幸広, 加藤くみ子: 原子間力顕微鏡法によるリポソームのサイズおよび形態評価.
日本膜学会第40年会 (2018.5.8)

Ishii-Watabe A: Points to Consider for Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins.
12th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2018.4.11)

柴田寛子: バイオ医薬品の分析方法に関する課題: レギュラトリーサイエンスの観点から.
第39回日本動物細胞工学会シンポジウム (2018.6.15)

柴田寛子: 複雑な医薬品の品質確保~バイオ医薬品を中心に~.
第34回日本DDS学会学術集会 (2018.6.22)

木吉真人, ホセカヴァエイロ^{*1,2}, 多田稔, 田村浩子^{*1}, 田中亨^{*3}, 寺尾陽介^{*3}, コルドモランテ^{*1}, 原園景, 橋井則貴, 柴田寛子, 黒田大祐^{*1}, 長門石暁^{*1}, 大江正剛^{*3}, 井出輝彦^{*3}, 津本浩平^{*1}, 石井明子: 熱力学的パラメーターを用いた抗体医薬品糖鎖バリエーションの物性評価.
日本蛋白質科学会年会 (2018.6.26)

^{*1} 東京大学大学院工学系研究科,

^{*2} 九州大学大学院薬学研究科

^{*3} 東ソー (株)

Shibata H, Nishimura K, Miyama C, Ishii-Watabe A, Okamoto-Uchida Y, Saito Y, Kawai S*, Yamada S*, Nanki T*: Factors influencing production of anti-drug antibodies against biopharmaceuticals in rheumatoid arthritis patients.
18th world congress of basic and clinical pharmacology (2018.7.4)

* Toho University School of Medicine

Shibata H, Kiyoshi M, Harazono A, Torisu T^{*1}, Maruno T^{*2}, Akimaru M^{*3}, Asano Y^{*4}, Hirokawa M^{*5}, Ikemoto K^{*5}, Itakura Y^{*1}, Iwura T^{*6}, Kikitsu A^{*7}, Kumagai T^{*8}, Mori N^{*5}, Murase H^{*4}, Nishimura H^{*9}, Oda A^{*10}, Ogawa T^{*11}, Ojima T^{*3}, Okabe S^{*4}, Saito S^{*3}, Saitoh S^{*12}, Suetomo H^{*6}, Takegami K^{*11}, Takeuchi M^{*7}, Yasukawa H^{*4}, Uchiyama S^{*13}, Ishii-Watabe A: Collaborative study for analysis of subvisible particles using flow imaging and light obscuration: experience in Japanese biopharmaceutical consortium.
2018 Workshop on Protein Aggregation and Immunogenicity (2018.8.1)

^{*1} Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*2} U-Medico Inc.

^{*3} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

^{*4} JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.

^{*5} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

^{*6} Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

^{*7} Nippon Kayaku Co., Ltd

^{*8} Astellas Pharma Inc.

^{*9} Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*10} Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*11} Toray Research Center, Inc.

^{*12} Chugai Pharma Manufacturing

^{*13} Graduate School of Engineering, Osaka University

石井明子: バイオシミラーの開発と規制に関する国際的動向と今後の課題 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 第12回学術集会 (2018.8.26)

橋井則貴, 原園景, 石井明子: Site-specific O-glycosylation analysis of etanercept by LC/MS.

第37回日本糖質学会年会 (2018.8.29-30)

西村和子, 柴田寛子, 若林弘樹^{*1}, 森民樹^{*1}, 中村隆広^{*2}, 野村達希^{*2}, 齋藤哲^{*3}, 箕浦恭子^{*3}, 青山宗夫^{*4}, 細木淳^{*5}, 相馬雅子^{*6}, 角辻賢太^{*7}, 西宮一尋^{*8}, 坂本典久^{*9}, 香取典子, 齋藤嘉朗, 石井明子: バイオ医薬品の免疫原性評価に関する技術的要件.

第8回レギュラトリーサイエンス学会 (2018.9.8)

^{*1} (株) LSIメディエンス

^{*2} (株) 新日本科学

^{*3} アステラス製薬 (株)

^{*4} エーザイ (株)

^{*5} 協和発酵キリン (株)

^{*6} 第一三共 (株)

^{*7} 大日本住友製薬 (株)

^{*8} 中外製薬 (株)

^{*9} 立川中央病院

青山道彦, 多田稔, 石井明子: FcγRIIa/FcγRIIIb 共発現レポーター細胞株を用いた抗体医薬品による免疫細胞活性化評価.

第4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 (2018.9.15)

石井明子, 西村和子, 柴田寛子, 若林弘樹^{*1}, 森民樹^{*1}, 中村隆広^{*2}, 野村達希^{*2}, 齋藤哲^{*3}, 箕浦恭子^{*3}, 青山宗夫^{*4}, 細木淳^{*5}, 相馬雅子^{*6}, 角辻賢太^{*7}, 西宮一尋^{*8}, 坂本典久^{*9}, 香取典子, 齋藤嘉朗: バイオ医薬品の免疫原性評価に用いられる抗薬物抗体分析法の構築と評価手法.

第25回日本免疫毒性学会 (2018.9.18)

^{*1} (株) LSIメディエンス

^{*2} (株) 新日本科学

^{*3} アステラス製薬 (株)

^{*4} エーザイ (株)

^{*5} 協和発酵キリン (株)

^{*6} 第一三共 (株)

^{*7} 大日本住友製薬 (株)

^{*8} 中外製薬 (株)

^{*9} 立川中央病院

橋井則貴, 三澤隆史, 鈴木琢雄, 出水庸介, 石井明子: 液体クロマトグラフィー/多段階質量分析を利用した特殊環状ペプチドの構造解析.

第91回日本生化学会大会 (2018.9.24)

橋井則貴, 月村亘*, 青山道彦, 大隅賢二*, 木吉真人, 多田稔, 松田昭生*, 石井明子: 抗体医薬品糖鎖の α -1,6-マンノース側鎖に結合する末端ガラクトースが糖体依存性細胞傷害活性に重要である.

第91回日本生化学会大会 (2018.9.25)

* (公財) 野口研究所

石井明子: バイオ医薬品の製造と品質管理に関する最近の話題

日本質量分析学会第149回関東談話会 バイオ医薬品製造と分析技術 ~質量分析と周辺技術 (2018.9.28)

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.

2018 International meeting on 22nd Microsomal Drug Oxidations and 33rd JSSX (2018.10.2)

^{*1} Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

^{*2} Eisai Co., Ltd.

^{*3} Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

森本和滋, 小林哲, 柴田寛子, 石井明子: 我が国発バイオ医薬品のFDAとEMAでの承認の有無について.

日本薬史学会2018年会 (2018.10.27)

小林哲, 森本和滋, 柴田寛子, 石井明子: 日本発バイオ医薬品の個別症例安全性報告の総数とその年次変化.

日本薬史学会2018年会 (2018.10.27)

Ishii-Watabe A: Regulatory Perspective on Immunogenicity Risk Management of Therapeutic Proteins in Japan.

The 31st annual and international meeting of JAACT (2018.11.5)

原園景, 小笠原勝*, 柴田寛子, 石井明子: インスリンペプチドマップ法を例に用いたバイオ医薬品の試験における分析条件変更管理に関する研究.

第29回クロマトグラフィー科学会議 (2018.11.8)

* 富山県薬事総合研究開発センター

石井明子: 抗薬物抗体の測定と臨床的意義

第28回日本医療薬学会年会 シンポジウム (2018.11.24)

Shibata H: Evaluation of Protein Aggregates/Subvisible Particles in Therapeutic Protein Injections
CMC Strategy Forum Japan 2018 (2018.12.3)

柴田寛子, 西村和子, 宮間ちづる, 石井明子, 齋藤嘉朗, 川合眞一*, 山田壯一*, 南木敏宏*: エタネルセプト投与関節リウマチ患者における抗薬物抗体の評価.
第10回JBFシンポジウム (2019.2.13)

* 東邦大学医学部

西村和子, 柴田寛子, 宮間ちづる, 石井明子, 齋藤嘉朗, 川合眞一*, 山田壯一*, 南木敏宏*: 関節リウマチの治療に用いられるバイオ医薬品に対する抗薬物抗体分析法の構築と評価
第10回JBFシンポジウム (2019.2.13)

* 東邦大学医学部

西村和子, 柴田寛子, 若林弘樹^{*1}, 森民樹^{*2}, 中村隆広^{*2}, 野村達希^{*2}, 齋藤哲^{*3}, 箕浦恭子^{*3}, 青山宗夫^{*4}, 細木淳^{*5}, 相馬雅子^{*6}, 角辻賢太^{*7}, 西宮一尋^{*8}, 坂本典久^{*9}, 香取典子, 齋藤嘉朗: バイオ医薬品の免疫原性評価に用いられる抗薬物抗体分析法の信頼性確保のための留意事項.
第10回JBFシンポジウム (2019.2.13)

*¹ (株) LSIメディエンス

*² (株) 新日本科学

*³ アステラス製薬 (株)

*⁴ エーザイ (株)

*⁵ 協和発酵キリン (株)

*⁶ 第一三共 (株)

*⁷ 大日本住友製薬 (株)

*⁸ 中外製薬 (株)

*⁹ 立川中央病院

Kiyoshi M: Assessing the Heterogeneity of the Fc-Glycan of a Therapeutic Antibody Using an engineered FcγReceptor IIIa-Immobilized Column
Antibody Engineering & Therapeutics ASIA (2019.2.27-28)

Aoyama M, Hashii N, Tsukimura W*, Osumi K*, Harazono A, Tada M, Kiyoshi M, Matsuda A*, Ishii-Watabe A.: Effects of Fc-glycan isomers with a terminal galactose on the effector functions of monoclonal antibodies.

Antibody Engineering & Therapeutics ASIA (2019.2.27-28)

* The Noguchi Institute

小村純子*, 小林哲: 乾癬治療に用いられる抗体医薬品の安全性の比較 —特に感染症について—
日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

* 摂南大学薬学部

石井明子: 日本薬局方と生物薬品
日本薬学会第139年会 シンポジウム (2019.3.21)

鈴木建^{*1}, 清水芳実^{*2}, 白砂圭崇^{*1}, 米田宏平^{*1}, 多田稔, 石井明子, 花田賢太郎^{*1}, 八木清仁^{*2}, 近藤昌夫^{*2}, 深澤征義^{*1}: C型肝炎ウイルス感染阻害活性を有するoccludin抗体のdruggability向上に向けた検討
日本薬学会第139年会 (2019.3.22)

*¹ 国立感染症研究所

*² 大阪大学

柴田寛子, 木吉真人, 原園景, 鳥巢哲生^{*1}, 丸野孝浩^{*2}, 井浦貴文^{*3}, 喜々津彩^{*4}, 熊谷崇^{*5}, 森直樹^{*6}, 西村仁孝^{*7}, 小田淳史^{*8}, 齋藤俊太郎^{*9}, 齋藤智^{*10}, 末友裕行^{*3}, 小川泰一郎^{*11}, 安川秀仁^{*12}, 内山進^{*13}, 石井明子: タンパク質医薬品注射剤の凝集体及び不溶性微粒子評価法の確立のためのフローイメージング法と光遮蔽法を使った共同測定
日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

*¹ 武田薬品工業 (株)

*² (株) ユー・メディコ

*³ 協和発酵キリン (株)

*⁴ 日本化薬 (株)

*⁵ アステラス製薬 (株)

*⁶ 田辺三菱製薬

*⁷ 持田製薬 (株)

*⁸ 小野薬品工業 (株)

*⁹ 第一三共 (株)

*¹⁰ 中外製薬工業 (株)

*¹¹ (株) 東レリサーチセンター

*¹² JCRファーマ (株)

*¹³ 大阪大学

橋井則貴, 新井浩司^{*1}, 井上則子^{*2}, 奥蘭剛^{*3}, 川端光

彦^{*4}, 合田竜弥^{*5}, 重山拓摩^{*6}, 立木秀尚^{*3}, 千原光貴^{*1}, 中井恵子^{*1}, 中井大介^{*5}, 中辻美央^{*2}, 山岡真理子^{*2}, 夏目徹^{*7,8}, 橋爪研太^{*3}, 八田知久^{*7}, 松熊研司^{*7}, 松村剛^{*4}, 家木克典^{*4}, 山口建^{*6}, 山根真一^{*3}, 齋藤嘉朗, 石井明子: PAC-LC/MSを利用したヒト血清中抗体医薬品の薬物濃度測定.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

^{*1} (株) LSIメディエンス

^{*2} 東和薬品 (株)

^{*3} 積水メディカル (株)

^{*4} (株) 新日本科学

^{*5} 第一三共 (株)

^{*6} (株) 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(株)

^{*8} (国研) 産業技術総合研究所

鈴木琢雄, 橋井則貴, 多田稔, 石井明子: FcRn 親和性改変抗体等のFc γ 受容体結合性や高次構造に関する研究.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

日向昌司, 池田陽介^{*1}, 小島昌太^{*2}, 小紫嘉一^{*3}, 佐藤優次^{*4}, 塩入優紀^{*5}, 富田正浩^{*6}, 湊雄一^{*7}, 多田稔, 石井明子: 宿主細胞由来タンパク質 (HCP) 試験法に用いる抗HCP抗体の適格性評価法と技術的留意点.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

^{*1} 中外製薬工業 (株)

^{*2} 持田製薬 (株)

^{*3} JCRファーマ (株)

^{*4} 田辺三菱製薬 (株)

^{*5} 第一三共 (株)

^{*6} (株) 免疫生物研究所

^{*7} 協和発酵キリン (株)

多田稔, 鈴木琢雄, 石井明子: リツキシマブに対するADAパネルの構築

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

青山道彦, 多田稔, 石井明子: Fc γ RIIa/Fc γ RIIIb 共発現レポーター細胞株を用いた抗体医薬品による免疫細胞活性化評価

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

小田口浩^{*1}, 関根麻理子^{*1}, 日向須美子^{*1}, 楊金緯^{*2}, 日向昌司, 小林義典^{*1}, 袴塚高志, 熊谷雄治^{*3,4}, 花輪

壽彦^{*1}: 今後臨床応用を目指すエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) の安全性を検証する臨床試験.

第69回日本東洋医学会学術総会 (2018.6.9)

^{*1} 北里大学東洋医学総合研究所

^{*2} (株) 常磐植物化学研究所

^{*3} 北里大学病院臨床試験センター

^{*4} 北里大学医学部

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による学習記憶障害機構: DNAマイクロアレイ解析.

日本法中毒学会第37年会 (2018.7.6)

^{*1} 九州大学大学院薬学研究院

^{*2} 長崎国際大薬学部

^{*3} 第一薬科大学

南方かよ子^{*}, 長谷川弘太郎^{*}, 山岸格^{*}, 野澤秀樹^{*}, 花尻 (木倉) 瑠理, 阿民勿日他^{*}, 権守邦夫^{*}, 鈴木修^{*}, 渡部加奈子^{*}: 4名の尿中5F-PB-22とその3種の代謝物 (5F-PB-22 3-carboxyindole, PB-22 N-5-hydroxypentyl, PB-22 N-pentanoic acid) のLC-MS/MSによる高感度分析.

日本法中毒学会第37年会 (2018.7.6)

^{*} 浜松医科大学

森田いずみ^{*}, 大山浩之^{*}, 田中理恵, 花尻 (木倉) 瑠理, 小林典裕^{*}: 幻覚性キノコ成分シロシンのオンサイト分析を目的とする新規モノクローナル抗体の作製.

日本法中毒学会第37年会 (2018.7.6)

^{*} 神戸薬科大学

田中理恵, 水谷佐久美, 河村麻衣子, 澁野裕之^{*}, 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 - 第2報 -.

日本法中毒学会第37年会 (2018.7.7)

^{*} (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

河村麻衣子, 合田隆大*, 増田潤一*, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: オンラインSFE-SFC-MSを用いたヒト頭髮中薬物測定.

日本法中毒学会第37年会 (2018.7.7)

* 株式会社島津製作所

最所和宏, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 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40回日本中毒学会 (2018.7.20)

Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Hakamatsuka T: Screening and quantitative analyses of new psychoactive substances in 11 emergency/fatal cases using UPLC-Q-TOFMS coupled with ion mobility separation.

2018 TIAFT Annual Meeting (2018.8.27)

Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Goda T*, Masuda J*, Hakamatsuka T: Rapid and sensitive analysis of synthetic cannabinoids and their metabolites in human hair by online SFE-SFC-MS/MS.

2018 TIAFT Annual Meeting (2018.8.27)

* Shimadzu, Co.

Uchiyama N, Tsujimoto T, Yoshitomi T, Maruyama T, Yamamoto Y*, Hakamatsuka T: Comparison of NMR and LC-MS for metabolic profiling of Citrus-type crude drugs.

The 66th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (2018.8.28)

* Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

Tanaka R, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Hakamatsuka T: Study on distribution of cannabinoids in cannabis plants by desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging.

2018 TIAFT Annual Meeting (2018.8.30)

王子泰^{*1}, 奥津果優^{*2}, 二神泰基^{*2}, 吉崎由美子^{*2}, 玉置尚徳^{*2}, 丸山卓郎, 小松かつ子^{*3}, 高峯和則^{*2}: 中国及び韓国産「神麴」の菌叢構造と有用成分の実態調査.

第35回和漢医薬学会学術大会 (2018.9.1)

*¹ 鹿児島大学大学院農学研究科

*² 鹿児島大学農学部 焼酎・発酵学教育研究センター

*³ 富山大学和漢医薬学総合研究所

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 (2).

第35回和漢医薬学会学術大会 (2018.9.1)

*¹ 富山大学和漢医薬学総合研究所

*² 三峡大学医学院

*³ 北京大学医学部

吉見嵩志*, 堀井周文*, 小此木明*, 高橋隆二*, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広: 葛根湯エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究.

第35回和漢医薬学会学術大会 (2018.9.2)

* クラシエ製薬株式会社漢方研究所

日向須美子*, 日向昌司, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩*, 花輪壽彦*: c-Met阻害作用を有する麻黄エキスとc-Met阻害剤SU11274の作用様式の比較.

第35回和漢医薬学会学術総会 (2018.9.2)

* 北里大学東洋医学総合研究所

李任時^{*1}, 福森良^{*2}, 武田知起^{*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による内因性カンナビノイドの増加および生体影響.

フォーラム2018: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2018.9.10)

*¹ 九州大学大学院薬学研究院

*² 長崎国際大薬学部

*³ 第一薬科大学

Li R^{*1}, Fukumori R^{*2}, Takeda T^{*1}, Morimoto S^{*1}, Watanabe K^{*3}, Aritake K^{*3}, Yamaguchi T^{*2}, Kikura-Hanajiri R, Tanaka Y^{*1}, Yamamoto T^{*2}, Ishii Y^{*1}: Elevation of the anandamide and 2-arachidonoylglycerol in mouse brain by synthetic cannabinoid JWH-018: the mechanism of recognition memory impairment.

フォーラム2018: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2018.9.10)

*¹ 九州大学大学院薬学研究院

*² 長崎国際大薬学部

*³ 第一薬科大学

内倉崇*, 杉脇秀美*, 好村守生*, 増本直子, 内山奈穂子, 袴塚高志, 天倉吉章*: TLCによる白首烏と異葉牛皮消の比較検討.

日本生薬学会第65回年会 (2018.9.16)

* 松山大学薬学部

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, 中森俊輔*^{3,5}, 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, 合田幸広: 麻黄の産地の違いを反映する非アルカロイド (2).

日本生薬学会第65回年会 (2018.9.16)

*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

平澤祐介*, 清水雅祐美*, 内山奈穂子, Alfarius Eko Nugroho*, 金田利夫*, 袴塚高志, 森田博史*: ゴボウシより単離した新規リグナンの構造.

日本生薬学会第65回年会 (2018.9.16)

* 星薬科大学

辻本恭, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 徳本廣子, 安食菜穂子*¹, 林茂樹*¹, 三宅克典*², 川原信夫*¹, 袴塚高志: 高分解能LC-MSを用いたCassia属ハネセンナ及びセンナの分析に関する研究.

日本生薬学会第65回年会 (2018.9.16)

*¹ (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*² 東京薬科大学

丸山卓郎, 吉富太一, 西尾雅世*, 横倉胤夫*, 袴塚高志: ジョテイシ (女貞子) の確認試験と指標スポットの同定について.

日本生薬学会第65回年会 (2018.9.17)

* 日本粉末薬品 (株)

増井涼*, 石崎昌洋*, 川崎武志*, 神本敏弘*, 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*, 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*: クリーンアナリシスを指向した「サフラン」のTLC純度試験法の検討.

日本生薬学会第65回年会 (2018.9.17)

* TLC研究班

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: 漢方処方の科学的解析 (第24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.

日本生薬学会第65回年会 (2018.9.17)

*¹ 名城大学薬学部*² 筑波大学附属病院

政田さやか: 一般用漢方製剤の安全使用に資する情報提供ツールおよびウェブサイトに関する研究.

セルフメディケーション推進協議会学術フォーラム2018 仙台 (2018.10.13)

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 (9): 「漢方セルフメディケーション」ホームページの開設と利用状況.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

最所和宏, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 平成29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55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

緒方潤, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: ジメチルトリプタミン (DMT) が検出される植物細片のDNA分析.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

田中理恵, 河村麻衣子, 水谷佐久美, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 大麻由来製品のカンナビノイド成分の分析.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

王子泰*¹, 奥津果優*², 二神泰基*², 吉崎由美子*², 玉置尚徳*², 丸山卓郎, 小松かつ子*³, 高峯和則*²: 漢方用薬「神麴」の菌叢構造と含有成分の実態調査.

日本生物工学会第25回九州支部大会 (2018.12.1)

*¹ 鹿児島大学大学院農学研究科

*² 鹿児島大学農学部 焼酎・発酵学教育研究センター

*³ 富山大学和漢医薬学総合研究所

政田さやか, 辻巖一郎, 新井玲子, 内山奈穂子, 出水庸介, 袴塚高志, 堤智昭, 穂山浩, 阿部康弘, 伊豆津健一, 合田幸広, 奥田晴宏: HPLCによるバルサルタン中N-nitrosodimethylamine (NDMA) の迅速定量法.
日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

田中理恵, 河村麻衣子, 瀧野裕之*, 川原信夫*, 袴塚高志, 花尻(木倉)瑠理: Desorption Electrospray Ionization mass spectrometry (DESI-MS) イメージングによる大麻草 (*Cannabis sativa* L.) のカンナビノイドの分析.
日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

* (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

河村麻衣子, 最所和宏, 袴塚高志, 花尻(木倉)瑠理: イオンモビリティ質量分析計を用いたフェンタニル類スクリーニング分析法の検討.
日本薬学会第138年会 (2019.3.21)

水谷佐久美, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻(木倉)瑠理: LC-QTOF-MS及びGC-QTOF-MSを用いた合成カンナビノイド位置異性体の識別法の検討.
日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

森田いずみ*, 大山浩之*, 小栗明莉*, 藤本奈津美*, 田中理恵, 花尻(木倉)瑠理, 小林典裕*: 幻覚性キノコ成分のオンサイト分析を目的とする新規モノクローナル抗体の作製.
日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

* 神戸薬科大学

片桐遼^{*1}, 成川佑次^{*1}, 川原信夫^{*2}, 袴塚高志, 木内文之^{*1}: Methylophiopogonanone Aの合成.
日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

*¹ 慶応義塾大学薬学部

*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

尤文頡^{*1}, 文勝煥^{*1}, 山村映美莉^{*1}, 河野徳昭^{*2}, 政田さやか, 袴塚高志, 新井一郎^{*1}, 川原信夫^{*2}: 生薬・薬

用植物に関する国際調和に向けた各国薬局方の比較研究 – 第17改正日本薬局方と中国薬典2015における生薬成分の定量法の比較 –.

日本薬学会第139年会 (2019.3.22)

*¹ 日本薬科大学

*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

文勝煥^{*1}, 尤文頡^{*1}, 山村映美莉^{*1}, 河野徳昭^{*2}, 政田さやか, 袴塚高志, 新井一郎^{*1}, 川原信夫^{*2}: 生薬・薬用植物に関する国際調和に向けた各国薬局方の比較研究 – 第17改正日本薬局方と大韓民国薬典2014における生薬成分の定量法の比較 –.

日本薬学会第139年会 (2019.3.22)

*¹ 日本薬科大学

*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

十亀真実*, 植木洋子*, 佐々木隆宏*, 関雅晴*, 横田和義*, 政田さやか, 袴塚高志: 国内のチェストベリー配合医薬品及び健康食品における品質評価.
日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

* ゼリア新薬工業

内山奈穂子, 増本直子, 丸山卓郎, 合田幸広, 袴塚高志, 伊藤雅文^{*1}, 若林健一^{*2}, 武田修己^{*3}, 小栗志織^{*3}, 佐々木隆宏^{*4}, 岡秀樹^{*4}, 白鳥誠^{*5}, 秋田幸子^{*6}, 植村清美^{*6}, 塩本秀己^{*7}, 浅野年紀^{*7}, 日向野太郎^{*7}, 須藤慶一^{*8}, 近藤誠三^{*9}, 西川加奈子^{*10}, 中田孝之^{*11}, 山田修嗣^{*11}, 山本豊^{*12}, 玉木智生^{*13}, 木内文之^{*14}, 東田千尋^{*15}, 竹林憲司^{*16}, 中村高敏, 西尾雅世^{*13}, 中川和也^{*13}, 横倉胤夫^{*13}, 神本敏弘^{*3}, 田辺章二^{*17}, 土屋久美^{*18}, 高尾正樹^{*3}, 高橋喜久美^{*3}, 松本和弘^{*3}, 嶋田康男^{*19}, 佐々木博^{*13}, 川原信夫^{*20}: 局外生規2018に新規収載された単味生薬エキス等について.
日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

*¹ 大幸薬品 (株)

*² 小林製薬 (株)

*³ (株) ツムラ

*⁴ ゼリア新薬工業 (株)

*⁵ (株) ウチダ和漢薬

*⁶ ロート製薬 (株)

*⁷ 大正製薬 (株)

- *⁸ 救心製薬 (株)
 *⁹ 小太郎漢方製薬 (株)
 *¹⁰ 松浦薬業 (株)
 *¹¹ アルプス薬品工業 (株)
 *¹² (株) 栃本天海堂
 *¹³ 日本粉末薬品 (株)
 *¹⁴ 慶應大学薬学部
 *¹⁵ 富山大学和漢医薬学総合研究所
 *¹⁶ 富山県薬事総合研究開発センター
 *¹⁷ 養命酒製造 (株)
 *¹⁸ 日野薬品 (株)
 *¹⁹ 三星製薬 (株)
 *²⁰ (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

徳本廣子, 辻本恭, 新井玲子, 白鳥誠^{*1}, 山本豊^{*2}, 丸山卓郎, 内山奈穂子, 袴塚高志: 蛍光顕微鏡観察および蛍光指紋を利用した鹿茸の鑑別法の検討.
 日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

- *¹ (株) 栃本天海堂
 *² (株) ウチダ和漢薬

新井玲子, 内山奈穂子, 玉木智生^{*}, 丸山卓郎, 袴塚高志, 単味生薬研究班: HPLCを用いた単味生薬エキス: トウキエキスの品質評価法に関する研究.
 日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

- * 日本粉末薬品 (株)

辻本恭, 内山奈穂子, 新井玲子, 吉富太一, 丸山卓郎, 山本豊^{*}, 袴塚高志: 柑橘系生薬水抽出エキスのメタボローム解析に関する研究.
 日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

- * (株) 栃本天海堂

後藤佑斗, 辻本恭, 吉富太一, 若菜大悟^{*1}, 内山奈穂子, 白畑辰弥^{*2}, 袴塚高志, 丸山卓郎, 小林義典^{*2}: ¹H-NMRメタボロームによるサンシシの品質多様性評価.
 日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

- *¹ 星薬科大学
 *² 北里大学薬学部

吉富太一, 新村萌^{*}, 田辺章二^{*}, 丸山卓郎, 袴塚高志:

TLCを用いたハンピの確認試験の設定とその指標成分の構造解析.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

- * 養命酒製造 (株)

黄雪丹^{*1,2}, 安藤真紀^{*1}, 尾野颯哉^{*1}, 張葉琳^{*1}, 日向須美子^{*2}, 竹元裕明^{*2,6}, 山下忠俊^{*3}, 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}: 麻黄に含まれるエフェドリンアルカロイドの自発運動能に対する作用の解析.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

- *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
 *⁶ 東邦大学薬学部

宮嶋直紀^{*1,2}, 中森俊輔^{*1,2}, 日向須美子^{*2}, 南可恵^{*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}: エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) によるCFA誘発関節炎モデルマウスの機械刺激に対する感受性の低下.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

- *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

山路誠一^{*}, 丸山卓郎, 徳本廣子, 袴塚高志: イチイ属植物由来生薬の鑑別に関する研究.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

- * 日本薬科大学

Sato Y: "MEASURE" A Multi-site Validation Study of Test Methods for Assessing Tumorigenicity of Pluripotent Stem Cell-Derived Products.

ISCT Global Regulatory Perspectives (2018.5.2)

Sato Y: HESI CT-TRACS: an international platform for

discussions on tracking, circulation and safety of cell therapy products.

IABS-CIRM Cell Therapy Conference (2018.6.6)

Kuroda T, Yasuda S, Tachi S^{*1}, Matsuyama S^{*2}, Kusakawa S, Tano K, Miura T, Matsuyama A^{*2}, Sato Y: Identification and characterization of potential marker genes for prediction of differentiation propensity of human induced pluripotent stem cell lines.

International society for stem cell research 2019 annual meeting. (2018.6.21)

^{*1} Nagoya City University

^{*2} Fujita Health University

Kono K, Sawada R, Yasuda S, Kuroda T, Matsuyama S, Sato Y: Development of selective cytotoxic viral vectors for concentration of undifferentiated pluripotent stem cells in cardiomyocytes derived from human iPS cells.

International Society for Stem Cell Research 2018 (2018.6.21)

Sawada R, Kono K, Tanaka K, Sato Y, Kidoaki S^{*}: Investigation of marker genes predicting osteogenic differentiation potential of human mesenchymal stem cells.

International Society for Stem Cell Research 2018 (2018.6.22)

^{*} Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University

Sato Y: Quality of Biological Raw Materials for Manufacturing of Cell-Based and Gene Therapy Products. 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2018.7.28)

Koujitani T^{*1}, Kusakawa S, Yasuda S, Sato T^{*2}, Nanya K^{*3}, Tanaka N^{*4}, Azuma A^{*5}, Mochizuki H^{*6}, Kunieda M^{*7}, Numano T^{*8}, Itoh T^{*9}, Kanemitsu H^{*10}, Sato Y: [MEASURE] 1. *In vivo* preliminary study for tumorigenicity evaluation of residual undifferentiated pluripotent stem cells.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

^{*1} Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

^{*2} Astellas Pharma Inc.

^{*3} Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

^{*4} TERUMO CORPORATION

^{*5} FUJIFILM Corporation

^{*6} Ina Research Inc.

^{*7} CMIC Pharma Science Co., Ltd.

^{*8} DIMS Institute of Medical Science, Inc.

^{*9} Nihon Bioresearch Inc.

^{*10} BoZo Research Center Inc.

Watanabe T^{*1}, Yasuda S, Kusakawa S, Furukawa H^{*2}, Futamura M^{*3}, Ogawa M^{*4}, Kikkawa E^{*5}, Mochizuki H^{*6}, Nagaoka M^{*7}, Sato Y: [MEASURE] 2. *In vitro* detection of undifferentiated pluripotent stem cells - Preliminary studies of highly efficient culture assay -. 第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

^{*1} Takeda Pharmaceutical Company Limited

^{*2} Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.

^{*3} BoZo Research Center Inc.

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

^{*5} HEALIOS K.K.

^{*6} Ina Research Inc.

^{*7} Tosoh Corporation

Azuma A^{*1}, Kuroda T, Terai O^{*2}, Tomura D^{*3}, Nakano S^{*4}, Morita M^{*5}, Watanabe T^{*6}, Sato Y: [MEASURE] 3. *In vitro* detection of undifferentiated pluripotent stem cells - Preliminary studies of Droplet Digital PCR assay -. 第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

^{*1} FUJIFILM Corporation

^{*2} Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

^{*3} TAKARA BIO INC.

^{*4} RIKEN GENESIS Co., LTD.

^{*5} Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.

^{*6} Takeda Pharmaceutical Company Limited

Bando K^{*1}, Kusakawa S, Saito J^{*2}, Adachi H^{*1}, Yotsumoto T^{*3}, Toriumi K^{*4}, Yamamoto K^{*5}, Doi A^{*6}, Kitanaka A^{*7}, Watanabe T^{*8}, Morita M^{*9}, Sato Y: [MEASURE] 4. *In vitro* detection of transformed cells - Preliminary studies of Digital soft agar colony formation assay -. 第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

^{*1} Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

^{*2} Astellas Pharma Inc.

^{*3} Asubio Pharma Co., Ltd.

- *4 GE Healthcare
 *5 LSI Medience Corporation
 *6 Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
 *7 Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.
 *8 Takeda Pharmaceutical Company Limited
 *9 Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.

Watanabe S^{*1}, Kono K, Takahashi C^{*2}, Hata S^{*3}, Suzuki M^{*4}, Sato Y, Shiraishi N^{*4}: [MEASURE] 5. *In vitro* detection of transformed cells - Preliminary studies of cellular immortality testing -.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

- *1 HEALIOS K.K.
 *2 BoZo Research Center Inc.
 *3 Ig-M Co.
 *4 Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

Kamiyama Y^{*1}, Naritomi Y^{*1}, Uchiyama A^{*2}, Hanada T^{*3}, Moriya Y^{*4}, Kitahashi T^{*5}, Yahata M^{*6}, Noumaru A^{*7}, Higuchi T^{*8}, Ito M^{*9}, Komatsu H^{*10}, Yasuda S, Sato Y: [MEASURE] 6. Evaluation of Biodistribution Study in Cell Therapy Products - Preliminary quantitative PCR assay -.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

- *1 Astellas Pharma Inc.
 *2 Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.
 *3 Asubio Pharma Co., Ltd.
 *4 Takeda Pharmaceutical Company Limited
 *5 FUJIFILM Corporation
 *6 Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
 *7 LSI Medience Corporation
 *8 Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.
 *9 BoZo Research Center Inc.
 *10 CMIC Pharma Science Co., Ltd.

Sato Y, Yasuda S, Bando H^{*1}, Tanaka N^{*2}, Azuma A^{*3}, Watanabe T^{*1}, Bando K^{*4}, Shiraishi N^{*5}, Kamiyama Y^{*6}, Nishigaki F^{*6}: MEASURE: Identifying and optimizing methodologies to evaluate cell therapy safety: predictive methods to assess the tumorigenicity of human cell-based therapeutic products.

5th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society World Congress-2018 (2018.9.4)

- *1 Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

- *2 Terumo Corporation
 *3 FUJIFILM Corporation
 *4 Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
 *5 Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.
 *6 Astellas Pharma Inc.

Sawada R, Moriyama K^{*}, Tanaka K, Kono K, Sato Y, Ebata H^{*}, Sasaki S^{*}, Kuboki T^{*}, Kidoaki S^{*}: 3. Comprehensive gene expression analysis of human mesenchymal stem cells cultured on the micro elastically triangle patterned gel matrix.

TERMIS World Congress 2018 (2018.9.6)

- * Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University

Ohashi F^{*1,2}, Miyagawa S^{*1}, Yasuda S, Miura T, Kuroda T, Itoh M^{*3}, Kawaji H^{*3}, Saito A^{*1}, Yoshida S^{*1}, Ito E^{*1}, Sameshima T^{*2}, Kawai J^{*3}, Sawa Y^{*1}, Yoji Sato CXCL4/PF4 is a Predictive Biomarker of Cardiac Differentiation Propensity of Human Induced Pluripotent Stem Cells

American Heart Association 2018 (2018.11.11)

- *1 Osaka University
 *2 Terumo Corporation
 *3 RIKEN Center

森山幸祐^{*}, 久保木タツサニーヤ^{*}, 澤田留美, 辻ゆきえ^{*}, 江端宏之^{*}, 佐々木沙織^{*}, 山本安希^{*}, 田中和沙, 河野健, 木戸秋悟^{*}: 非一様弾性場・非定住培養による間葉系幹細胞の品質保持.

第40回日本バイオマテリアル学会大会 (2018.11.13)

- * 九州大学先端物質化学研究所

Kuroda T, Yasuda S, Tachi S^{*1}, Matsuyama S, Kusakawa S, Tano K, Miura T, Matsuyama A^{*2}, Sato Y: Characterization of potential marker genes for prediction of differentiation propensity of human induced pluripotent stem cell lines. Cell symposia. (2018.12.3)

- *1 Nagoya City University
 *2 Fujita Health University

Sato Y: Updates on Japan's regulation for regenerative medicine and cell therapy.

2019 World Stem Cell Summit & 2019 Phacilitate Leaders World. (2019.1.24)

Sato Y: Development of Methods for Ensuring the Quality and Safety of hPSC-Based Therapeutic Product.

2019 World Stem Cell Summit & 2019 Phacilitate Leaders World. (2019.1.25)

森山幸祐*, 久保木タツサニーヤ*, 澤田留美, 辻ゆきえ*, 江端宏之*, 佐々木沙織*, 山本安希*, 田中和沙, 河野健, 木戸秋悟*: 非一様弾性場・非定住培養による間葉系幹細胞の品質保持.

化学工学会第84年会 (2019.3.14)

* 九州大学先導物質化学研究所

佐藤陽治: 再生医療等データ登録システム (NRMD) の目的と運用について.

第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.21)

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簡便かつ早期に予測できる評価系の開発.

第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.21)

* 九州大学先導物質化学研究所

大橋文哉^{*1,2}, 宮川繁^{*1}, 安田智, 三浦巧, 黒田拓也, 伊藤昌可^{*3}, 川路英哉^{*3}, 伊東絵望子^{*1}, 吉田昇平^{*1}, 齋藤充弘^{*1}, 大山賢二^{*1,2}, 松田勇^{*1,2}, 鮫島正^{*2}, 河合純^{*3}, 澤芳樹^{*1}, 佐藤陽治: 心筋細胞に分化指向性を有するiPS細胞株を選択するためのバイオマーカーの探索.

第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.21)

^{*1} 大阪大学

^{*2} テルモ社

^{*3} 理化学研究所

佐藤陽治: 再生医療の規制科学と社会の関係.

第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.22)

佐佐敬介, 前田洋助^{*1}, 佐藤陽治, 苑宇哲^{*2}

次世代シーケンサーによる細胞加工製品製造用セルバンク, セルストックのウイルス試験法の確立

第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.22)

^{*1} 熊本大学

^{*2} 神戸大学

平井孝昌^{*1}, 河野健, 澤田留美, 安田智, 黒田拓也, 松山さと子, 小泉直也^{*1}, 宇都口直樹^{*1}, 水口裕之^{*2}, 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未分化iPS細胞の高感度検出法の有用性評価

第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.22)

^{*1} 昭和薬科大学

^{*2} 大阪大学

佐藤陽治: 細胞加工製品の原料となる細胞の品質特性指標探索法の開発.

第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.23)

草川森士, 鎌田敦音^{*1}, 安田智, 黒田拓也, 西野泰斗^{*2}, 大塚敬一朗^{*2}, 佐藤光利^{*1}, 佐藤陽治: 簡便な三次元培養法を利用した再生医療等製品の造腫瘍性関連試験の検討.

第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.23)

^{*1} 明治薬科大学

^{*2} 日産化学株式会社

佐藤陽治: MEASURE (細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究) の活動概況.

第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.23)

安田智, 田中直子*: 造腫瘍性細胞の検出を目的とした in vivo試験の多施設検証

第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.23)

* テルモ (株)

内藤幹彦: 標的タンパク質を分解する新しい創薬技術, プロテインノックダウン法の開発.

第91回日本内分泌学会学術総会 (2018.4.27)

Nishikawa K*, T. Suzuki T: Resistome analysis of surface water from two ponds and two rivers in Tokyo SETAC Europe 28th Annual Meeting (2018.5.14)

* 中央大学

内藤幹彦: IAPによる細胞死・細胞周期制御とIAPのユビキチンリガーゼ活性を利用したプロテインノックダウ

ン法の開発.

平成29年度日本がん分子標的治療学会 鶴尾隆賞 受賞
講演 (2018.5.17)

大岡伸通, 服部隆行, 内藤幹彦: SNIPERのIAPリガン
ド誘導体化によるプロテインノックダウン活性及び抗がん
活性の改善

第22回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2018.5.18)

麓伸太郎*, 西川元也*, 秋田英万*, 浅井知浩*, 井上
貴雄, 上田恵津子*, 奥直人*, 櫻井文教*, 高島由季*,
永原俊治*, 根岸洋一* (日本薬剤学会 核酸・遺伝子医
薬フォーカスグループ): 微粒子製剤の粒子径測定方法
の標準化に向けた標準製剤の多施設合同測定

日本薬剤学会第33年会 (2018.5.30)

* 日本薬剤学会 核酸・遺伝子医薬フォーカスグループ

井上貴雄: 核酸医薬品の規制整備の現状

日本薬剤学会第33年会 (2018.5.30)

井上貴雄: 核酸医薬品の開発動向と課題

日本薬剤学会第33年会 (2018.5.31)

Suzuki T, Tsukumo Y, Kohara A*, Naito M: Regulatory
considerations on the evaluation of companion diagnostics
(CDx) in Japan

Personalized and Precision Medicine International
Conference 2018 (2018.6.26)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所 細胞バンク

鈴木孝昌, 築茂由則, 内藤幹彦, 笠井文生*, 小原有弘*:
遺伝子パネル検査における標準物質としての変異細胞株
パネルの作製

第25回日本遺伝子診療学会大会 (2018.7.13)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所 細胞バンク

山本誠司*¹, 堀内祥行*¹, 吉田徳幸, 内藤幹彦, 小比賀
聡*², 奥井文*¹, 植村英俊*¹, 井上貴雄: 自然免疫活
性化に対する糖部修飾核酸の影響

日本核酸医薬学会第4回年会 (2018.7.9)

*¹ 扶桑薬品工業株式会社

*² 大阪大学大学院薬学研究科

羽淵貴紀*¹, 山口卓男*¹, 笠原勇矢*², 吉田徳幸, 井
上貴雄, 小比賀聡*¹: チオアミド架橋型人工核酸
thioAmNA の合成と物性評価

日本核酸医薬学会第4回年会 (2018.7.9)

*¹ 大阪大学大学院薬学研究科

*² 医薬基盤健康栄養研究所

小村英恵*¹, 高橋有己*¹, 井上貴雄, 高倉喜信*¹, 西川
元也*²: TLR7/8を標的とした高次構造化RNA/DNAア
ジュバントの開発

日本核酸医薬学会第4回年会 (2018.7.10)

*¹ 京都大学大学院薬学研究科

*² 東京理科大学薬学部

吉田徳幸, 佐々木澄美, 内藤幹彦, 小比賀聡*¹, 井上貴
雄: ハイブリダイゼーション依存のオフターゲット効果
の予測/評価法に関する研究

日本核酸医薬学会第4回年会 (2018.7.10)

*¹ 大阪大学大学院薬学研究科

山口照英*^{1,2}, 内田恵理子: mRNA製品の品質・安全性
評価について

日本核酸医薬学会第4回年会 (2018.7.10)

*¹ 金沢工業大学

*² 日本薬科大学

内田恵理子: ゲノム編集遺伝子治療の概論と安全性評価
戦略

第45回日本毒性学会学術集会 (2018.7.20)

Uchida E, Naito Y*, Ono R, Hirabayashi Y, Sato Y, Inoue
T: Safety assessment of CRISPR-Cas9 genome editing
for human gene therapy

第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2018.7.27)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

Uchida E: Environmental assessments and shedding
studies for gene therapy products in the US and in the
EU

第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2018.7.27)

堀内祥行*¹, 山本誠司*¹, 吉田徳幸, 内藤幹彦, 小比賀

聡*², 奥井文*¹, 植村英俊*¹, 井上貴雄: アンチセンス
医薬による自然免疫活性化の評価法に関する研究
第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

*¹ 扶桑薬品工業株式会社

*² 大阪大学大学院薬学研究科

井上貴雄: Consideration for safety assesment of
hybridization-dependent off-target effects of oligonucleotide
therapeutics
第10回日本RNAi研究会 (2018.8.30)

吉田徳幸, 内藤雄樹*¹, 佐々木澄美, 内田恵理子, 内藤
幹彦, 小比賀聡*², 井上貴雄: アンチセンス医薬品のオ
フターゲット候補遺伝子数の解析
第10回日本RNAi研究会 (2018. 8.29)

*¹ ライフサイエンス統合データベースセンター

*² 大阪大学大学院薬学研究科

Mikihiko Naito: Recent Advances in Bifunctional
Degradar Molecules (e.g. SNIPER) for Targeted Protein
Degradation via the Ubiquitin Proteasome System;
Status and Outlook., EFMC-ISMC 2018 (2018.9.3)

西川可穂子*, 鈴木孝昌: 河川の環境DNAから読み解く
薬剤耐性の現状とその考え方
第12回日本水環境学会シンポジウム (2018.9.4)

* 中央大学

内藤幹彦: 標的タンパク質を分解するプロテインノック
ダウン技術の開発と創薬への応用.
第62回日本薬学会関東支部大会 (2018.9.15)

大岡伸通, 服部隆行, 内藤幹彦: SNIPERのIAPリガン
ド誘導体化によるプロテインノックダウン活性及び抗がん
活性の改善
第77回日本癌学会学術総会 (2018.9.28)

柴田識人, 大岡伸通, 服部隆行, 内藤幹彦: 発がん因子
BCR-ABLのタンパク質分解誘導剤とキナーゼ阻害剤の
薬理学的相違
第77回日本癌学会学術総会 (2018.9.28)

Obika S*¹, Habuchi T*¹, Yamaguchi T*¹, Kasahara Y*²,
Yoshida T, Inoue T: Synthesis and Properties of a

Novel Bridged Nucleic Acid, thioAmNA.
14th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics
Society (2018.9.30)

*¹ 大阪大学大学院薬学研究科

*² 医薬基盤健康栄養研究所

Yoshida T, Naito Y*¹, Sasaki K, Uchida E, Naito M,
Obika S*², Inoue T: Estimated number of off-target
candidate sites for antisense oligonucleotides in human
mRNA sequences.
14th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics
Society (2018.9.30)

*¹ ライフサイエンス統合データベースセンター

*² 大阪大学大学院薬学研究科

内田恵理子: 日本における遺伝子治療・ウイルス療法の
規制科学
第56回日本癌治療学会 (2018.10.19)

降旗千恵, 豊田武士, 小川久美子, 鈴木孝昌: RNA-Seq
による1,4-ジオキサン (DO) のラット肝臓における遺
伝子発現プロフィール遺伝毒性および非遺伝毒性肝発がん
物質との比較
日本環境変異原学会第47回大会 (2018.11.2)

井上貴雄: Gapmer 型アンチセンスの肝毒性低減に関す
る研究
日本核酸医薬学会生物セッション第3回サテライトシン
ポジウム (2018.11.10)

Inoue T: Trend of development and regulation of
oligonucleotide therapeutics,
15th DIA Japan Annual Meeting 2018 (2018.11.12)

Mikihiko Naito: Development of Protein Knockdown
Technology to Induce Selective Degradation of Target
Proteins
薬物動態懇話会第41回年会 (2018.11.16)

Obika S*¹, Yoshida T, Kasahara Y*², Morihiro K*²,
Inoue T: Reduction of Hepatotoxicity of LNA Gapmers
by Chemical Modificaiton. Functional Nucleic Acids:
From Laboratory to Targeted Molecular Therapy
(2018.11.23)

*¹ 大阪大学大学院薬学研究科

*² 医薬基盤健康栄養研究所

大岡伸通, 辻巖一郎, 正田卓司, 藤里卓磨, 出水庸介, 内藤幹彦: 芳香族炭化水素受容体ユビキチンリガーゼを利用する新しいプロテインノックダウン技術の開発
第41回日本分子生物学会年会 (2018.11.28)

長田雅也*¹, 高橋美帆*¹, 島崎健太郎*², 柴田識人, 内藤幹彦, 西川喜代孝: p210型BCR-ABL PHドメインのリガンドを標的とした新規ペプチド性CML治療薬の開発

第41回日本分子生物学会年会 (2018.11.28)

*¹ 同志社大学生命医科学部

*² 国立感染症研究所

Mikihiko Naito: Inducing target-specific protein degradation by SNIPER compounds recruiting IAP ubiquitin ligases

第41回日本分子生物学会年会 (2018.11.30)

大岡伸通: 新たなユビキチンリガーゼを利用して標的タンパク質を分解するキメラ化合物の開発

第2回ユビキチン研究会 (2019.1.15)

柴田識人: 発がん因子BCR-ABLの蛋白質分解, 第2回ユビキチン研究会 (2019.1.15)

吉田徳幸: 核酸医薬品の安全性確保のためのオフターゲット作用の評価技術開発

創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2019.2.26)

井上貴雄: 核酸医薬品の安全性確保のためのオフターゲット作用の評価技術開発

創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2019.2.26)

大岡伸通, 辻巖一郎, 正田卓司, 出水庸介, 内藤幹彦: 新たなユビキチンリガーゼを標的タンパク質にリクルートして分解するキメラ化合物の開発

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

Shibata N, Ohoka N, Naito M: A novel strategy for destabilization of oncogenic fusion protein BCR-ABL to inhibit growth of CML.

5th International Symposium for Medicinal Sciences, 139th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of

Japan (2019.3.22)

内藤幹彦: キメラ型タンパク質分解薬SNIPERの開発.
日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

内田恵理子, 内藤雄樹*, 小野竜一: ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品の安全性評価
第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.23)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

吉田徳幸, 佐々木澄美, 内藤幹彦, 小比賀聡, 井上貴雄: ハイブリダイゼーション依存的オフターゲット効果の予測/評価法に関する研究

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

* 大阪大学大学院薬学研究科

植松美幸, 青見茂之*¹, 山崎健二*¹, 岩崎清隆*², 梅津光生*², 飯村浩*¹, 村垣善浩*¹, 伊関洋*¹, 中岡竜介, 靄島由二: 手術リスクを低減するためのナビゲーションシステム: 10年間の大動脈手術の経験から得たこと.

第57回日本生体医工学会大会 (2018.6.19)

*¹ 東京女子医科大学

*² 早稲田大学

野村祐介, 渡邊なつき*¹, 木名瀬智章*¹, 永田崇*², 片平正人*², 原田和雄*³, 坂本泰一*¹: HIV-1 RRE由来のRNA断片と人工ペプチドの相互作用の解析.

第20回RNA学会年会 (2018.7.10)

*¹ 千葉工業大学

*² 京都大学

*³ 東京学芸大学

中岡竜介, 坂口圭介*, 靄島由二: 医療機器の生物学的安全性評価に関する国際標準化状況.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.18)

* テルモ株式会社

宮島敦子, 比留間瞳, 迫田秀行, 相澤雅美, 上田麻子, 中岡竜介, 靄島由二: プラスチック製医療機器の生物学的安全性に関する薬剤の影響評価について.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.19)

Miyajima-Tabata A, Komoriya K, Tanaka M*, Hiruma H, Kato R, Haishima Y: Evaluation of biomarkers for haemocompatibility of polymer biomaterials. EuroTOX 2018 (2018.9.3)

* Kyushu University

野村祐介, 河上強志, 福井千恵, 森下裕貴, 岡本吉弘, 靛島由二: ラベルシール剤に含まれる可塑剤のPVC製バッグ保存血液への移行. 第62回日本薬学会関東支部大会 (2018.9.15)

岡本吉弘, 山家弘雄*, 植松美幸, 迫田秀行, 靛島由二: 血管塞栓物質を安全に使用するための非臨床試験によるカテーテル接着性評価. 第56回日本人工臓器学会大会 (2018.11.2)

* 昭和大学

植松美幸, 青見茂之*, 園口浩史*, 首藤尚美*, 山下賢次*, 丁毅文*: 医療従事者の協働による大血管手術ナビゲーションシステム運用支援. 第28回日本コンピュータ外科学会大会 (2018.11.10)

* 綾瀬循環器病院

加藤玲子, 小森谷薫, 宮島敦子, 靛島由二: *In vitro*皮膚刺激性試験に用いる再構築ヒト表皮モデルの性能評価. 第40回日本バイオマテリアル学会大会 (2018.11.12)

宮島敦子, 小森谷薫, 比留間瞳, 野村祐介, 森下裕貴, 加藤玲子, 井上祐貴^{*1}, 鮫島啓^{*2}, 松橋祐輝^{*2}, 青山祐介^{*2}, 熊谷直紀^{*2}, 保延慶紀^{*2}, 頼卓然^{*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: 空気非接触/拍動循環型閉鎖系回路による高分子材料の血液適合性評価. 第40回日本バイオマテリアル学会大会 (2018.11.13)

^{*1} 東京大学

^{*2} 早稲田大学

^{*3} 九州大学

靛島由二, 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, 森下裕貴, 平井晴香^{*3}, 小林慎吾^{*3}, 秦信子^{*4}, 森下明彦^{*4}, 財前絹子^{*5}, 宮浦英樹^{*6}, 橘田久美子^{*7}, 松田仁美^{*8}, 田中賢^{*3}, 岩

崎清隆^{*2}, 石原一彦^{*1}: 高分子材料の血液適合性評価マーカーの性能検証. 第40回日本バイオマテリアル学会大会 (2018.11.12)

^{*1} 東京大学

^{*2} 早稲田大学

^{*3} 九州大学

^{*4} Ig-M

^{*5} LSIメディエンス

^{*6} 化学物質評価研究機構

^{*7} シミックファーマサイエンス

^{*8} 日精バイリス

野村祐介, 河上強志, 福井千恵, 森下裕貴, 岡本吉弘, 靛島由二: ラベル貼着剤に含まれる可塑剤成分のPVC製バッグ保存血液への移行. 第40回日本バイオマテリアル学会大会 (2018.11.12)

野村祐介, 藤澤彩乃^{*1}, 松下幸平, 豊田武士, 福井千恵, 森下裕貴, 小川久美子, 鄭雄一^{*1}, 中村義一^{*2,3}, 靛島由二: RNAアプタマーを用いた新規骨再生用材料の*in vivo*性能評価. 第40回日本バイオマテリアル学会大会 (2018.11.12)

^{*1} 東京大学

^{*2} 株式会社リボミック

^{*3} 東京大学医科学研究所

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捕捉型RNAアプタマー修飾材料の性能評価. 第40回日本バイオマテリアル学会大会 (2018.11.13)

^{*1} 株式会社リボミック

^{*2} 東京大学医科学研究所

中岡竜介, 岩下絃子^{*1}, 堀裕一^{*1}, 馬淵清資^{*2}, 酒井利奈^{*2}, 氏平政伸^{*2}, 松永透^{*3}, 靛島由二: カラーコンタクトレンズの摩擦特性に関する予備的検討. 第40回日本バイオマテリアル学会大会 (2018.11.13)

^{*1} 東邦大学大学院医学系研究科 眼科学講座

^{*2} 北里大学 医療衛生学部 医療工学科 臨床工学専攻

^{*3} 株式会社シード 研究開発部

迫田秀行, 岡本吉弘, 靛島由二, 菅野伸彦*: ダイナミック超微小硬度計により測定した超高分子量ポリエチレン

製コンポーネント内部の力学特性分布.
第45回日本臨床バイオメカニクス学会 (2018.11.17)

* 大阪大学

Simon TUPIN^{*1}, Shin-ichiro SUGIYAMA^{*1,2}, Kaihong YU^{*1}, Yasutomo SHIMIZU^{*1}, Takanobu YAGI^{*3}, Yoshihiro OKAMOTO, Yasushi MATSUMOTO^{*3}, Makoto OHTA^{*1}: Pre-operative FD deployment experiment using a PVA-H model.

第33回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会 (2018.11.22)

^{*1} 東北大学

^{*2} 広南病院

^{*3} 早稲田大学

中村浩規^{*1}, 鮎澤純子^{*2}, 佐藤景二^{*3}, 嶋森好子^{*4}, 眞野成康^{*5}, 杉浦伸一^{*6}, 靛島由二, 藤盛啓成^{*5}: 医薬品と医療機器の相互作用に関する情報管理体制の検討.

第13回医療の質・安全学会学術大会 (2018.11.24)

^{*1} 東北公済病院

^{*2} 九州大学

^{*3} 静岡市立静岡病院

^{*4} 岩手医科大学

^{*5} 東北大学

^{*6} 同志社女子大学

迫田秀行, 上田麻子, 戸井田瞳, 中岡竜介, 宮島敦子, 靛島由二: 薬剤との相互作用によるプラスチック製医療機器の破損機構.

第13回医療の質・安全学会学術集会 (2018.11.24)

矢田部優貴^{*1}, 吉田尚恵^{*2}, 関口真裕^{*2}, 秋田一雅^{*3}, 猪股恵美礼^{*3}, 中村義一^{*3}, 野村祐介, 石川岳志^{*4}, 山岸賢司^{*2}, 坂本泰一^{*1}: 抗体に結合する化学修飾アプターマの熱力学的解析.

第41回日本分子生物学会 (2018.11.29)

^{*1} 千葉工業大学

^{*2} 日本大学

^{*3} 株式会社リボミック

^{*4} 長崎大学

中岡竜介, 加藤玲子, 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における人工知能分野審査

WGの活動について.

第1回日本メディカルAI学会学術集会 (2019.1.25)

迫田秀行, 上田麻子, 比留間瞳, 中岡竜介, 宮島敦子, 靛島由二: 薬剤との相互作用によるプラスチック製医療機器の破損機構の解明.

第31回バイオエンジニアリング講演会 (2018.12.15)

Sakoda H, Sugano N^{*}, Okamoto Y, Haishima Y: Surface softening of retrieved ultra-high molecular weight polyethylene components detected by micro indentation tests.

Orthopaedic Research Society, 65th Annual Meeting (2019.2.2)

* 大阪大学

Sakoda H, Uematsu M, Okamoto Y, Haishima Y: Delamination resistance of PEEK and CFR-PEEK materials evaluated using accelerated in-vitro test.

Orthopaedic Research Society, 65th Annual Meeting (2019.2.4)

迫田秀行, 植松美幸, 岡本吉弘, 靛島由二: 新規試験法を使用したピーク材料のデラミネーション特性評価.

第49回 日本人工関節学会 (2019.2.15)

岡本吉弘, 福井千恵, 戸井田瞳, 森下裕貴, 植松美幸, 加藤玲子, 迫田秀行, 野村祐介, 中岡竜介, 宮島敦子, 靛島由二: 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標と医療機器開発ガイドライン ~役立つ例と今後の課題~.

日本医工学治療学会第35回学術大会 (2019.2.23)

迫田秀行, 岡本吉弘, 靛島由二: 新規デラミネーション試験法の国際標準化.

第39回バイオトライボロジシンポジウム (2019.3.9)

迫田秀行, 菅野伸彦^{*}, 岡本吉弘, 靛島由二: 生体脂質による超高分子量ポリエチレンの力学特性への影響の可能性.

第39回バイオトライボロジシンポジウム (2019.3.9)

* 大阪大学

中岡竜介, 岩下紘子^{*1}, 堀裕一^{*1}, 馬淵清資^{*2}, 酒井利奈^{*2}, 氏平政伸^{*2}, 松永透^{*3}, 靛島由二: カラーコンタ

クトレンズの摩擦係数 - 色素の影響について -
第39回バイオトライボロジシンポジウム (2019.3.9)

- *¹ 東邦大学大学院医学系研究科 眼科学講座
*² 北里大学 医療衛生学部 医療工学科 臨床工学専攻
*³ 株式会社シード 研究開発部

馬淵清資*, 酒井利奈*, 吉田和弘*, 氏平政伸*, 中岡竜介, 靛島由二: コンタクトレンズの振子式摩擦測定における滑り速度の限界.

第39回バイオトライボロジシンポジウム (2019.3.9)

- * 北里大学 医療衛生学部 医療工学科 臨床工学専攻

野村祐介, 藤澤彩乃*¹, 松下幸平, 豊田武士, 福井千恵, 森下裕貴, 小川久美子, 鄭 雄一*¹, 中村義一*^{2,3}, 靛島由二: RNAアプタマーを利用した機能性医療材料開発.

日本薬学会第139年会 (2019.3.22)

- *¹ 東京大学
*² 株式会社リボミック
*³ 東京大学医科学研究所

小林憲弘: 質量分析を用いた水道水質検査方法の開発.
日本質量分析学会・日本プロテオーム学会 2018年合同大会 セッション「環境分析における質量分析の利用と期待」(2018.5.17)

五十嵐良明, 河上強志, 西以和貴*, 久保田領志, 小濱とも子, 酒井信夫, 田原麻衣子, 重田善之, 森田健: 人工芝グラウンド用ゴムチップの成分分析及び諸外国における研究状況.

第27回環境化学討論会 (2018.5.22)

- * 神奈川県衛生研究所

久保田領志, 小濱とも子, 五十嵐良明: 人工芝グラウンド用ゴムチップの成分分析—金属類—.

第27回環境化学討論会 (2018.5.23)

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: マイクロ波分解—ICP—MSを用いた市販化粧品中の微量金属不純物の含有実態調査.

第27回環境化学討論会 (2018.5.23)

西以和貴*, 河上強志, 大森清美*: 多環芳香族炭化水素類混合物の組成がBhas 42細胞形質転換におけるフォーカス形成に与える影響.

第27回環境化学討論会 (2018.5.23)

- * 神奈川県衛生研究所

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の成分分析 —多環芳香族炭化水素類—.

第27回環境化学討論会 (2018.5.23)

- * 神奈川県衛生研究所

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の成分分析 —ゴム添加剤類—.

第27回環境化学討論会 (2018.5.23)

田原麻衣子, 酒井信夫, 五十嵐良明: 人工芝グラウンド用ゴムチップの成分分析 —揮発性有機化合物—.

第27回環境化学討論会 (2018.5.23)

安達史恵*, 吉田仁*, 高木総吉*, 小泉義彦*, 中島孝江*, 北村雅世*, 鳥居将士*, 吉田直志*, 小林憲弘: 水道原水および浄水中における農薬類代謝物の分析方法の検討および実態調査.

第27回環境化学討論会 (2018.5.24)

- * (地独) 大阪健康安全基盤研究所

高木総吉*¹, 小林憲弘, 宮脇崇*², 安達史恵*¹, 吉田仁*¹, 木下輝昭*³, 中川慎也*³, 梅津萌子*³, 仲野富美*⁴, 辻清美*⁴, 上村仁*⁴, 大窪かおり*⁵, 門上希和夫*⁶: ガスクロマトグラフ—質量分析計を用いた水道水中農薬類のスクリーニング分析法の検討.

第27回環境化学討論会 (2018.5.24)

- *¹ (地独) 大阪健康安全基盤研究所

- *² 福岡県保健環境研究所

- *³ 東京都健康安全研究センター

- *⁴ 神奈川県衛生研究所

- *⁵ 佐賀県衛生薬業センター

- *⁶ 北九州市立大学

小林憲弘, 土屋裕子, 高木総吉*¹, 宮脇崇*², 門上希和夫*³, 五十嵐良明: GC/MSスクリーニング分析法を用いた水道原水・水道水中農薬の実態調査.

第27回環境化学討論会 (2018.5.24)

*¹ (地独) 大阪健康安全基盤研究所*² 福岡県保健環境研究所*³ 北九州市立大学

Tranquet O^{*1}, Gaudin JC^{*1}, Teshima R^{*2}, 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.

The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2018 (2018.5.28)

*¹ Institut national de la recherche agronomique*² Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

酒井信夫, 田原麻衣子, 阿曾幸男, 宮崎玉樹, 秋山卓美, 安達玲子, 手島玲子^{*1}, 小村純子^{*2}, 伏見環^{*3}, 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の情報提供について.

第67回日本アレルギー学会学術大会 (2018.6.22)

*¹ 岡山理科大*² 摂南大*³ 日本ジェネリック製薬協会

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: マイクロ波分解-誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) による化粧品中の微量金属不純物分析法の検討.

第43回日本化粧品学会 (2018.6.29)

Kobayashi N, Tsuchiya Y, Hotai M, Ikarashi Y: Environmental monitoring and fate prediction of human pharmaceuticals in Japanese river water.

Water and Environment Technology Conference 2018 (WET2018) (2018.7.15)

Kobayashi N, Ikarashi Y: Detection and kinetics of human medicine in the aquatic environment.

第45回日本毒性学会学術年会 シンポジウム「ヒト医薬品環境影響評価の新展開」(2018.7.19)

北條幹^{*1}, 小林憲弘, 長谷川悠子^{*1}, 安藤弘^{*1}, 久保喜一^{*1}, 海鋒藤文^{*1}, 田中和良^{*1}, 五十嵐海^{*1}, 村上詩歩^{*1}, 多田幸恵^{*1}, 生嶋清美^{*1}, 湯澤勝廣^{*1}, 坂本義光^{*1}, 前野愛^{*1}, 鈴木俊也^{*1}, 猪又明子^{*1}, 守安貴子^{*1}, 高橋祐次,

広瀬明彦, 中江大^{*1}: 多層カーボンナノチューブのマウス気管内投与による発生毒性と肺の炎症との関係. 第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.19)

*¹ 東京都健康安全研究センター*² 東京農業大

仲川清隆^{*1}, 内野正, 伊藤隼哉^{*1}, 加藤俊治^{*2}, 永塚貴弘^{*1}, 今井浩孝^{*3}, 宮澤陽夫^{*1,4}, 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 (PCOOH) の代謝機構とPCOOHが惹起する細胞死との関係性.

日本過酸化脂質・抗酸化物質学会第26回年会 (2018.8.18)

*¹ 東北大院農*² 東海大医*³ 北里大薬*⁴ 東北大・未来科学技術共同研究センター

小林憲弘, 土屋裕子, 高木総吉^{*1}, 宮脇崇^{*2}, 門上希和夫^{*3}, 五十嵐良明: 水道水中農薬のGC/MSスクリーニング分析法の開発と実試料への適用.

第21回日本水環境学会シンポジウム (2018.9.4)

*¹ (地独) 大阪健康安全基盤研究所*² 福岡県保健環境研究所*³ 北九州市立大学

Hojo M^{*1}, Kobayashi N, Hasegawa Y^{*1}, Sakamoto Y^{*1}, Murakami S^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Tada Y^{*1}, Taquahashi Y, Suzuki T^{*1}, Hirose A, Nakae D^{*2}: Relationship between developmental toxicity of multi-wall carbon nanotubes and lung inflammation in pregnant mice after repeated intratracheal instillation.

54th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2018) (2018.9.4)

*¹ Tokyo Metropolitan Institute of Public Health*² Tokyo University of Agriculture

小村純子^{*1}, 酒井信夫, 田原麻衣子, 手島玲子^{*2}, 五十嵐良明: EMAの医薬品添加物の安全性に関する添付文書への記載に関するガイドラインにおける各添加物の閾値の設定根拠に関する調査.

第8回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2018.9.8)

*¹ 摂南大

*² 岡山理科大

小林憲弘, 土屋裕子, 高木総吉^{*1}, 宮脇崇^{*2}, 門上希和夫^{*3}, 五十嵐良明: GC/MSスクリーニング分析による水道原水・水道水中の176農薬の実態調査.

環境科学会2018年会 (2018.9.10)

*¹ (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*² 福岡県保健環境研究所

*³ 北九州市立大学

小林憲弘, 保田井美智子, 土屋裕子, 五十嵐良明: LC/MS/MSによるヒト用医薬品55種の水環境モニタリング調査.

環境科学会2018年会 (2018.9.10)

香川(田中)聡子^{*1}, 斎藤育江^{*2}, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁^{*3}, 千葉真弘^{*4}, 武内伸治^{*4}, 大貫文^{*2}, 大泉詩織^{*4}, 磯部隆史^{*1}, 越智定幸^{*1}, 大河原晋^{*1}, 五十嵐良明, 埴岡伸光^{*1}, 神野透人^{*5}: 室内空气中Dibutyl phthalateおよびDi (2-ethylhexyl) phthalate標準試験法の構築と妥当性評価.

フォーラム2018 衛生薬学・環境トキシコロジー (2018.9.10)

*¹ 横浜薬科大

*² 東京都健康安全研究センター

*³ 神奈川県衛生研究所

*⁴ 北海道立衛生研究所

*⁵ 名城大

河上強志, 伊佐間和郎^{*1}, 五十嵐良明, 神野透人^{*2}: Direct peptide reactivity assay (DPRA) を用いた揮発性及び準揮発性有機化合物類の感作性評価.

第62回日本薬学会関東支部大会 (2018.9.15)

*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定量法開発.

第4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 (2018.9.15)

* 民生科学協会

Kobayashi N, Tsuchiya Y, Takagi S^{*1}, Miyawaki T^{*2}, Kadokami K^{*3}, Yoshiaki Ikarashi: Monitoring of 176 agricultural chemicals in raw water and tap water by GC/MS screening analytical method.

SETAC North America 39th Annual Meeting (2018.11.5)

*¹ Osaka Institute of Public Health

*² Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

*³ University of Kitakyushu

Takagi S^{*1}, Kobayashi N, Miyawaki T^{*2}, Adachi F^{*1}, Yoshida J^{*1}, Tsuchiya Y, Kadokami K^{*3}: Development of an analytical screening method for agricultural chemicals in drinking water using GC-MS.

SETAC North America 39th Annual Meeting (2018.11.5)

*¹ Osaka Institute of Public Health

*² Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

*³ University of Kitakyushu

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 放散型家庭用品等に使用されるイソチアゾリノン系防腐剤について.

第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (2018.11.17)

藤樹祐未^{*1}, 村山直也^{*1}, 岩永聰^{*1}, 富村沙織^{*1}, 竹中基^{*1}, 室田浩之^{*1}, 河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明, 鈴木加余子^{*2}: リストバンドによるアレルギー性接触皮膚炎の1例.

第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (2018.11.17)

*¹ 長崎大学医学部

*² 藤田医科大学ばんだね病院

大村玲奈^{*1}, 大迫順子^{*1}, 岳崎彩香^{*1}, 立石千晴^{*1}, 深井和吉^{*1,2}, 河上強志, 田原麻衣子, 鶴田大輔^{*1}: 家庭用創傷パッドによる接触皮膚炎の1例.

第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (2018.11.17)

*¹ 大阪市立大学医学研究科

*² 大阪市立総合医療センター

香川（田中）聡子^{*1}，長谷川達也^{*2}，武内伸治^{*3}，斎藤育江^{*4}，酒井信夫，河上強志，田原麻衣子，上村仁^{*5}，千葉真弘^{*3}，大貫文^{*4}，大泉詩織^{*3}，磯部隆史^{*1}，越智定幸^{*1}，五十嵐良明，大河原晋^{*1}，埴岡伸光^{*1}，神野透人^{*6}：ハウスダストを介した金属類の曝露に関する研究。メタルバイオサイエンス研究会2018（2018.11.17）

^{*1} 横浜薬科大

^{*2} 山梨県富士山科学研究所

^{*3} 北海道立衛生研究所

^{*4} 東京都健康安全研究センター

^{*5} 神奈川県衛生研究所

^{*6} 名城大

小池真生子^{*}，長谷川有紀^{*}，安達史恵^{*}，吉田仁^{*}，高木総吉^{*}，小泉義彦^{*}，中島孝江^{*}，北村雅世^{*}，鳥居将士^{*}，吉田直志^{*}，小林憲弘：水環境における農薬代謝物の検出状況と浄水処理評価。第55回全国衛生化学技術協議会年会（2018.11.29）

^{*}（地独）大阪健康安全基盤研究所

長谷川有紀^{*}，小池真生子^{*}，高木総吉^{*}，安達史恵^{*}，吉田仁^{*}，小林憲弘：水環境における除外農薬類の検出特性。

第55回全国衛生化学技術協議会年会（2018.11.29）

^{*}（地独）大阪健康安全基盤研究所

土屋裕子，小林憲弘，高木総吉^{*1}，宮脇崇^{*2}，門上希和夫^{*3}，五十嵐良明：水道原水・水道水中の176農薬のGC/MSスクリーニング分析による実態調査。

第55回全国衛生化学技術協議会年会（2018.11.29）

^{*1}（地独）大阪健康安全基盤研究所

^{*2} 福岡県保健環境研究所

^{*3} 北九州市立大学

小濱とも子，五十嵐良明：化粧品中ジエタノールアミンまたは水銀の含有実態調査。

第55回全国衛生化学技術協議会年会（2018.11.30）

酒井信夫，田原麻衣子，遠山友紀，吉野由美子，五十嵐良明，奥田晴宏，千葉真弘^{*1}，柴田めぐみ^{*2}，佐々木陽^{*3}，佐藤由紀^{*4}，竹熊美貴子^{*5}，横山結子^{*6}，大竹正芳^{*7}，角田徳子^{*8}，上村仁^{*9}，田中礼子^{*10}，高居久義^{*11}，反町守^{*12}，川尻千賀子^{*13}，小林浩^{*14}，鈴木光

彰^{*15}，山本優子^{*16}，大野浩之^{*17}，岡田万喜子^{*18}，中嶋智子^{*19}，吉田俊明^{*20}，古市裕子^{*21}，八木正博^{*22}，伊達英代^{*23}，荒尾真砂^{*24}，松本弘子^{*25}，塩川敦司^{*26}：平成29年度室内空気環境汚染に関する全国実態調査。第55回全国衛生化学技術協議会年会（2018.11.30）

^{*1} 北海道立衛生研究所

^{*2} 青森県環境保健センター

^{*3} 岩手県環境保健研究センター

^{*4} 宮城県保健環境センター

^{*5} 埼玉県衛生研究所

^{*6} 千葉県衛生研究所

^{*7} 千葉市環境保健研究所

^{*8} 東京都健康安全研究センター

^{*9} 神奈川県衛生研究所

^{*10} 横浜市衛生研究所

^{*11} 川崎市健康安全研究所

^{*12} 新潟県保健環境科学研究所

^{*13} 富山県衛生研究所

^{*14} 山梨県衛生環境研究所

^{*15} 静岡県環境衛生科学研究所

^{*16} 愛知県衛生研究所

^{*17} 名古屋市衛生研究所

^{*18} 滋賀県衛生科学センター

^{*19} 京都府保健環境研究所

^{*20}（地独）大阪健康安全基盤研究所

^{*21} 大阪市立環境科学研究センター

^{*22} 神戸市環境保健研究所

^{*23} 広島県立総合技術研究所保健環境センター

^{*24} 高知県衛生研究所

^{*25} 福岡市保健環境研究所

^{*26} 沖縄県衛生環境研究所

久保田領志，小濱とも子，五十嵐良明：人工芝グラウンド用ゴムチップ中の金属類の分析。

第55回全国衛生化学技術協議会年会（2018.11.30）

久保田領志，秋山卓美，五十嵐良明：市販化粧品中微量不純物の含有実態調査－金属類－。

第55回全国衛生化学技術協議会年会（2018.11.30）

久保田領志，秋山卓美，五十嵐良明：化粧品中の紫外線吸収剤の一斉分析法の開発と平成29年度一斉監視指導検査の結果。

第55回全国衛生化学技術協議会年会（2018.11.30）

内野正，土屋裕子，小林憲弘，五十嵐良明：平成29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55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 家庭用品規制法で指定されている溶剤3種の基準値に関する検討.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 多環芳香族炭化水素類のGC-MS分析条件の検討と諸外国規制状況等について.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

田原麻衣子, 酒井信夫, 五十嵐良明: 子供向けラグから放散される揮発性有機化合物に関する研究.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

千葉真弘^{*1}, 大泉詩織^{*1}, 武内伸治^{*1}, 斎藤育江^{*2}, 大貫文^{*2}, 田原麻衣子, 酒井信夫: 溶媒抽出法を用いた室内空气中揮発性有機化合物の分析における副生成物について.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

^{*1} 北海道立衛生研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

菱木麻佑^{*1}, 大貫文^{*1}, 千葉真弘^{*2}, 大泉詩織^{*2}, 田原麻衣子, 酒井信夫, 斎藤育江^{*1}, 小西浩之^{*1}, 守安貴子^{*1}: 固相吸着/溶媒抽出法によるTVOC試験法の検討.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

^{*1} 東京都健康安全研究センター

^{*2} 北海道立衛生研究所

高木総吉^{*1}, 小林憲弘, 宮脇崇^{*2}, 安達史恵^{*1}, 吉田仁^{*1}, 土屋裕子, 木下輝昭^{*3}, 中川慎也^{*3}, 梅津萌子^{*3}, 仲野富美^{*4}, 辻清美^{*4}, 上村仁^{*4}, 大窪かおり^{*5}, 門上希和夫^{*6}: 176種農薬を対象としたGC-MSによるスクリーニング分析法の定量精度について.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

^{*1} (地独) 大阪健康安全基盤研究所

^{*2} 福岡県保健環境研究所

^{*3} 東京都健康安全研究センター

^{*4} 神奈川県衛生研究所

^{*5} 佐賀県衛生薬業センター

^{*6} 北九州市立大学

保田井美智子, 土屋裕子, 小林憲弘, 五十嵐良明: ヒト用医薬品55種のLC/MS/MSによる水環境モニタリング調査.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

大嶋智子^{*}, 味村真弓^{*}, 山口之彦^{*}, 河上強志: 家庭用品規制法における防炎加工剤の試験法の検討について.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

^{*} (地独) 大阪健康安全基盤研究所

西以和貴^{*}, 上村仁^{*}, 河上強志: 家庭用品規制法における繊維製品中の防虫加工剤試験法改正に向けた検討.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

^{*} 神奈川県衛生研究所

菅谷なえ子^{*1}, 大嶋智子^{*2}, 田原麻衣子, 河上強志: 家庭用品規制法における溶剤3種類(テトラクロロエチレン, トリクロロエチレン及びメタノール)の試験法の検討について.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

^{*1} 横浜市衛生研究所

^{*2} (地独) 大阪健康安全基盤研究所

大泉詩織^{*1}, 千葉真弘^{*1}, 斎藤育江^{*2}, 大貫文^{*2}, 香川(田中)聡子^{*3}, 神野透人^{*4}, 田原麻衣子, 酒井信夫: 溶媒抽出法による室内空气中のグリコールエーテル類及び環状シロキサン類分析の検討.

平成30年室内環境学会学術大会 (2018.12.6)

^{*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

^{*4} 名城大

香川(田中)聡子^{*1}, 斎藤育江^{*2}, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁^{*3}, 千葉真弘^{*4}, 武内伸治^{*4}, 大貫文^{*2}, 大泉詩織^{*4}, 磯部隆史^{*1}, 越智定幸^{*1}, 大河原晋^{*1}, 五十嵐良明, 埴岡伸光^{*1}, 神野透人^{*5}: 室内空气中フタル酸エステル類の固相吸着-溶媒抽出法を用いたGC/MS標準試験法の確立.

平成30年室内環境学会学術大会 (2018.12.6)

^{*1} 横浜薬科大

^{*2} 東京都健康安全研究センター

*³ 神奈川県衛生研究所

*⁴ 北海道立衛生研究所

*⁵ 名城大

小林憲弘, 土屋裕子, 保田井美智子, 五十嵐良明: 水環境中のヒト用医薬品の一斉分析方法の開発と全国モニタリング.

第53回日本水環境学会年会 (2019.3.8)

五十嵐良明, 小濱とも子: 界面活性剤及び化粧品中のジエタノールアミンの分析.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

酒井信夫, 田原麻衣子, 安達玲子, 手島玲子*¹, 小村純子*², 伏見環*³, 池島幸男*⁴, 市原正人*⁵, 秋山卓美, 宮崎玉樹, 山本栄一, 伊豆津健一, 五十嵐良明, 合田幸広: 医薬品添付文書における食物アレルギーに関する情報提供について.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

*¹ 岡山理科大

*² 摂南大

*³ 日本ジェネリック製薬協会

*⁴ 日本製薬工業協会

*⁵ 日本製薬団体連合会

斎藤育江*¹, 大貫文*¹, 酒井信夫, 遠藤治*², 杉田和俊*², 外山尚紀*³, 鳥羽陽*⁴, 中島大介*⁵, 星純也*⁶, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁*⁷, 千葉真弘*⁸, 大泉詩織*⁸, 磯部隆史*⁹, 大河原晋*⁹, 五十嵐良明, 埴岡伸光*⁹, 神野透人*¹⁰, 香川(田中)聡子*⁹: 空気試験法 フタル酸ジ-n-ブチルおよびフタル酸ジ-2-エチルヘキシル.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 麻布大

*³ 東京労働安全衛生センター

*⁴ 金沢大

*⁵ 国立環境研究所

*⁶ 東京都環境科学研究所

*⁷ 神奈川県衛生研究所

*⁸ 北海道立衛生研究所

*⁹ 横浜薬科大

*¹⁰ 名城大

外山尚紀*¹, 遠藤治*², 斎藤育江*³, 酒井信夫, 杉田和俊*², 鳥羽陽*⁴, 中島大介*⁵, 星純也*⁶, 香川(田中)

聡子*⁷, 神野透人*⁸: 空気試験法 石綿(アスベスト).
日本薬学会第139年会 (2019.3.20)

*¹ 東京労働安全衛生センター

*² 麻布大

*³ 東京都健康安全研究センター

*⁴ 金沢大

*⁵ 国立環境研究所

*⁶ 東京都環境科学研究所

*⁷ 横浜薬科大

*⁸ 名城大

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: 市販化粧品中微量金属類の含有実態調査.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

河上強志, 田原麻衣子, 大村玲奈*, 五十嵐良明: 接触皮膚炎の要因とされた家庭用創傷パッド中のロジン関連化合物の化学分析.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

* 大阪市立大学医学研究科

田原麻衣子, 河上強志, 酒井信夫, 五十嵐良明: スプレー製品中フタル酸エステル類の室内空気への負荷.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

西以和貴*, 上村仁*, 河上強志: 繊維製品中のデイルドリンおよびDTTB試験法の開発.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

* 神奈川県衛生研究所

志田(齊藤)静夏, 根本了, 穂山浩: 農産物中の酸性農薬一斉分析法の開発.

日本食品化学学会第24回総会・学術大会 (2018.5.18)

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: 環境サンプル中の総PCB分析のための金属修飾アルミナを用いた簡易・迅速精製法.

第27回環境化学討論会 (2018.5.22)

*¹ 三浦工業株式会社

*² 愛媛大学大学院農学研究科

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介類中の総PCB分析の性能評価.

第27回環境化学討論会 (2018.5.23)

* 愛媛大学大学院農学研究科

Kikuchi H, Sakai T, Okura T, Nemoto S, Akiyama H: Total determination of triclabendazole and its metabolites in bovine tissues by LC-MS/MS.

132nd AOAC Annual Meeting & Exposition (2018.8.28)

杉浦淳吉^{*1}, 吉川肇子^{*2}, 穂山浩, 織朱實^{*3}, 高木彩^{*4}, 竹村和久^{*5}: 食品安全のリスクコミュニケーションにおける参加型手法の開発と実践.

日本シミュレーション&ゲーミング学会2018年春期全国大会 (2018.5.26)

*¹ 慶應義塾大学文学部

*² 慶應義塾大学商学部

*³ 上智大学大学院地球環境学研究科

*⁴ 千葉工業大学社会システム科学部

*⁵ 早稲田大学文学部

Tsutsumi T, Kawashima A*, Hamada N*, Adachi R, Akiyama H: Analytical performance of a polychlorinated biphenyl clean-up system followed by gas chromatography tandem mass spectrometry for polychlorinated biphenyls in fish and shellfish.

38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2018) (2018.8.30)

* Graduate School of Agriculture, Ehime University

Imamura M, Takatsuki S, Tsutsumi T, Maeda T, Akiyama H: Estimated dioxin intakes from commercial baby foods in Japan.

38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2018) (2018.8.30)

志田 (齊藤) 静夏, 永田万里*, 根本了, 穂山浩: ガスクロマトグラフィー/大気圧化学イオン化質量分析による残留農薬分析の検討.

日本農薬学会第41回農薬残留分析研究会 (2018.10.11)

* 日本ウォーターズ株式会社

小杉正樹*, 伊佐川聡*, 根本了: LC-MS/MSによる畜

産物中のプロチオコナゾール分析法の検討.

日本農薬学会第41回農薬残留分析研究会 (2018.10.11)

* 一般財団法人日本食品分析センター

神奈川芳行^{*1}, 赤羽学^{*1}, 加藤礼識^{*1}, 山口健太郎^{*2}, 池田佳代子^{*2}, 穂山浩, 高畑能久^{*3}, 今村知明^{*1}: 大規模イベントに向けた食品防御対策ガイドラインと教育用媒体の検討と課題について.

第77回日本公衆衛生学会総会 (2018.10.25)

*¹ 奈良県立医科大学

*² (株) 三菱総合研究所

*³ 大阪成蹊大学

高畑能久^{*1}, 赤羽学^{*2}, 神奈川芳行^{*2}, 穂山浩, 今村知明^{*2}: わが国の食品製造業における食品防御対策の現状調査について.

第77回日本公衆衛生学会総会 (2018.10.25)

*¹ 大阪成蹊大学

*² 奈良県立医科大学

志田 (齊藤) 静夏, 塩野弘二, 成島純平, 根本了, 穂山浩: 畜水産物中のフロルフェニコール分析法の開発.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

岡部亮*, 久保田晶子*, 柿本洋一郎*, 根本了, 青柳光敏*: 畜産物中のアルベンダゾール代謝物の分析法.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

* 北海道立衛生研究所

今井浩一*, 吉田栄充*, 三宅定明*, 石井里枝*, 根本了, 穂山浩: LC-MS/MSによる畜産物中のスピロジクロフェン分析法の検討.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

* 埼玉県衛生研究所

朝倉敬行*, 北村真理子*, 関亘*, 柏原和広*, 中里光男*, 安田和男*, 根本了: 農産物中のフルエンソルホン分析法.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

* (一財) 東京顕微鏡院 食と環境の科学センター

朝倉敬行*, 熊井康人*, 北村真理子*, 飯田智成*, 中里光男*, 安田和男*, 根本了: 畜産物中のヘキシチアゾックス分析法.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

* (一財) 東京顕微鏡院 食と環境の科学センター

鍋師裕美, 堤智昭, 前田朋美, 松田りえ子, 今村正隆, 蜂須賀暁子, 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 (2016年 (平成28年) 度調査のまとめ).

日本食品衛生学会第114回学術講演会 (2018.11.15)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 林恭子, 穂山浩: 少量の試料を用いた清涼飲料水中のヒ素・鉛分析法の検討.

日本食品衛生学会第114回学術講演会 (2018.11.15)

坂井隆敏, 縄田裕美, 菊地博之, 根本了, 穂山浩: LC-MS/MSを用いた畜産物中のナラシン分析法.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.16)

上野英二*¹, 渡邊美奈恵*¹, 梅村優子*², 戸塚昌子*¹, 小池恭子*¹, 伊藤良央*¹, 大寫雄二*¹, 根本了: GC/MS及びLC/MSによる農薬等の系統試験法 (畜水産物) の開発.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.16)

*¹ 愛知県衛生研究所

*² 愛知県衣浦東部保健所

穂山浩, 能勢克彦*¹, 吉松嘉代*²: 人工水耕栽培システムより生産した生薬の品質保証.

第55回植物化学シンポジウム (2018.11.20)

*¹ 名城大学薬学部

*² (国研) 医薬健康栄研

杉浦淳吉*¹, 吉川肇子*², 穂山浩, 織朱實*³, 高木彩*⁴, 竹村和久*⁵: 食品安全のリスクコミュニケーションにおける参加型手法の開発と実践.

日本質的心理学会第15回大会 (2018.11.24)

*¹ 慶應義塾大学文学部

*² 慶應義塾大学商学部

*³ 上智大学大学院地球環境学研究所

*⁴ 千葉工業大学社会システム科学部

*⁵ 早稲田大学文学部

穂山浩: 食物アレルギーの現状と対応.

日本調理科学会関東支部平成30年度講演会 (2018.11.24)

根本了, 坂井隆敏, 鳥海栄輔*¹, 平川佳則*², 大倉知子, 志田 (齊藤) 静夏, 菊地博之, 穂山浩: LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ (畜水産物) の妥当性評価結果について.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

*¹ (一財) 日本食品分析センター

*² (一財) 食品環境検査協会

坂井隆敏, 縄田裕美, 菊地博之, 根本了, 穂山浩: 鶏卵中のフィプロニル分析法の検討.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

菊地博之, 坂井隆敏, 大倉知子, 根本了, 穂山浩: 畜産食品中の残留抗生物質を対象としたバイオアッセイ法とLC-MS/MSの比較.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

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介類中の総PCB分析.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

* 愛媛大学大学院農学研究科

今村正隆, 堤智昭, 高附巧, 前田朋美, 伊佐川聡*, 柳俊彦*, 飯塚誠一郎*, 穂山浩: マーケットバスケット方式によるダイオキシン類の一日摂取量調査 (平成29年度).

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

* (一財) 日本食品分析センター

鍋師裕美, 堤智昭, 高附巧, 穂山浩: スピルリナ加工食品への熱ルミネッセンス (TL) 法の適用性の検討.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

片岡洋平, 渡邊敬浩, 林恭子, 穂山浩: ミネラルウォーター類の各種元素濃度の実態調査.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

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分析のための簡易・迅速法の開発.

広島県環境計量証明事業協会 平成30年度研究発表会

(2019.2.15)

*¹ 三浦工業株式会社*² 愛媛大学大学院農学研究科

永山敏廣^{*1}, 高取 聡^{*2}, 根本了, 藤本啓^{*3}, 高橋正幸^{*3}, 村上太郎^{*2}, 大城直雅, 小木曾基樹^{*4}, 小島尚^{*5}, 高野伊知郎^{*1}, 松木宏晃^{*6}, 三宅司郎^{*7}, 宮下隆^{*8}, 望月直樹^{*9}: 衛生試験法・注解 高速液体クロマトグラフィーによるコルヒチンまたは下痢性貝毒の定性および定量. 日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

*¹ 明治薬科大学*² (地独) 大阪健康安全基盤研究所*³ 北海道立衛生研究所*⁴ (一財) 日本食品分析センター*⁵ 帝京科学大学*⁶ サントリーホールディングス (株)*⁷ 麻布大学*⁸ キューピー (株)*⁹ 横浜薬科大学

堤智昭, 穂山浩, 出水庸介, 内山奈穂子, 政田さやか, 新井玲子, 阿部康弘, 袴塚高志, 辻巖一郎, 伊豆津健一, 合田幸広, 奥田晴宏: GC-MS を用いたバルサルタン中の不純物である*N*-nitrosodimethylamine の分析. 日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

石川和樹*, 小松薫平*, 太田千裕*, 橋元誠*, 田口貴章, 市瀬浩志*: Actinorhodin生合成に関与する立体特異的エノイル還元酵素の機能解析.

日本薬学会第139回年会 (2019.3.22)

* 武蔵野大学薬学部

Tsutsumi T: Assessment of the effectiveness of food safety measures by the Japanese government. OECD/NEA symposium on decommissioning, reconstruction, rehabilitation, and food safety: rebuilding post-accident confidence (2019.3.26)

佐野雄基^{*1}, 矢野竹男^{*2}, 穂山浩, 黒瀬光一^{*1}: Real-Time PCRを用いたサバ属全4種検出法. 平成31年度日本水産学会春季大会 (2019.3.27)

*¹ 東京海洋大学*² 三重大学

Tada A, Masumoto N, Nakajima K, Tatebe C, Nishizaki Y, Kubota H, Sugimoto N, Sato K: Validation of a quantification method using gas chromatography-mass spectrometry.

AOAC 132nd Annual Meeting (2018.8.29)

多田敦子, 堀江正一^{*1}, 関戸晴子^{*2}, 橋口成喜^{*3}, 小林千種^{*4}, 勝原美紀^{*5}, 大槻崇^{*6}, 中島安基江^{*7}, 高橋直矢^{*8}, 久保田浩樹, 建部千絵, 寺見祥子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 食品中の食品添加物分析法改正に向けた検討. 第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

*¹ 大妻女子大学家政学部*² 神奈川県衛生研究所*³ 川崎市健康安全研究所*⁴ 東京都健康安全研究センター*⁵ 名古屋市衛生研究所*⁶ 日本大学生物資源科学部*⁷ 広島県立総合技術研究所保健環境センター*⁸ 横浜市衛生研究所

久保田浩樹, 滝川香織^{*1}, 関根百合子^{*2}, 佐藤睦実^{*2}, 氏家あけみ^{*3}, 安永恵^{*3}, 中島安基江^{*4}, 井原紗弥香^{*4}, 小川尚孝^{*5}, 川原るみ子^{*5}, 泉水由美子^{*6}, 高嶺朝典^{*6}, 恵飛須則明^{*6}, 寺見祥子, 佐野誠, 建部千絵, 五十嵐敦子, 古庄紀子, 多田敦子, 佐藤恭子: 平成29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55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

*¹ 札幌市衛生研究所*² 仙台市衛生研究所*³ 香川県環境保健研究センター*⁴ 広島県立総合技術研究所保健環境センター*⁵ 長崎市保健環境試験所*⁶ 沖縄県衛生環境研究所

建部千絵, 藤原由美子, 久保田浩樹, 多田敦子, 佐藤恭子: リン酸塩類の硫酸塩試験法に関する検討. 日本食品化学学会第24回総会・学術大会 (2018.5.17)

建部千絵, 鐘熙寧, 久保田浩樹, 多田敦子, 佐藤恭子: 鉄共沈法を用いた鉛及びヒ素の同時分析法の妥当性評価及び食品添加物への適用. 第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

寺見祥子, 多田敦子, 久保田浩樹, 佐野誠, 鈴木一平*, 建部千絵, 杉本直樹, 佐藤恭子: 試薬中のノルピキシ

及びピキシン簡易濃度測定法の検討.
第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

* (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

古庄紀子, 建部千絵, 久保田浩樹, 多田敦子, 佐藤恭子:
亜セレン酸ナトリウムの規格試験法の検討.
第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

北村陽二^{*1}, 佐藤恭子, 多田敦子, 小川数馬^{*2}, 小阪孝史^{*1}, 中島美由紀^{*1}, 高橋茉衣夏^{*3}, 上出茉歩^{*4}, 濱本萌風^{*4}, 吉田楓^{*4}, 池田朝海^{*4}, 斎藤寛^{*5}, 柴和弘^{*1}:
食品添加物確認試験の赤外スペクトル測定へのATR法の適用に関する検討.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

^{*1} 金沢大学学際科学実験センター

^{*2} 金沢大学新学術創成研究科

^{*3} 金沢大学医薬保健学域

^{*4} 金沢大学保健学類

^{*5} 岡山大学薬学部

Sugimoto N, Nishizaki Y, Masumoto N, Sato K, Suematsu T^{*1}, Miura T^{*2}, Yamada Y^{*2}, Kitamaki Y^{*3}, Yamazaki T^{*3}, Kuroe M^{*3}, Numata M^{*3}, Ihara T^{*3}: Development of single reference liquid chromatography quantitative analysis based on relative molar sensitivity.

AOAC 132nd Annual Meeting (2018.8.29)

^{*1} 日本電子 (株)

^{*2} 富士フイルム和光純薬工業 (株)

^{*3} (国研) 産業技術総合研究所

西崎雄三, 鈴木綾乃*, 良永裕子*, 増本直子, 石附京子, 中島馨, 原園景, 木吉真人, 石井明子, 杉本直樹, 佐藤恭子: ペプチドを指標にした既存添加物の基原同定法の検討 (1) ~酵素製品について~.

日本食品化学学会第24回総会・学術大会 (2018.5.17)

* 麻布大学生命・環境科学部

増本直子, 西崎雄三, 中島馨, 石附京子, 杉本直樹, 佐藤恭子: フォトダイオードアレイ検出器による測定値のばらつきの原因.

第55回全国衛生科学技術協議会年会 (2018.11.30)

増本直子: 相対モル感度を利用したシングルリファレン

スHPLC分析法の応用.

第55回全国衛生科学技術協議会年会 (2018.11.30)

増本直子, 西崎雄三, 丸山剛史^{*1}, 五十嵐靖^{*1}, 中島馨, 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: 相対モル感度を利用したペリルアルデヒド定量法の検討.

定量NMRクラブ第7回会合 (2018.12.14)

^{*1} (株) ツムラ

^{*2} (国研) 産業技術総合研究所

石附京子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 既存添加物・シタン色素の成分解析.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

中島馨, 西崎雄三, 増本直子, 石附京子, 多田敦子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 既存添加物トウガラシ水性抽出物中の抗菌成分の特定.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

鈴木綾乃*, 西崎雄三, 良永裕子*, 増本直子, 石附京子, 中島馨, 原園景, 木吉真人, 石井明子, 杉本直樹, 佐藤恭子: ペプチドを指標にした既存添加物の基原同定法の検討 (2) ~酵素製品について~.

日本食品化学学会第24回総会・学術大会 (2018.5.18)

* 麻布大学生命・環境科学部

高橋未来*, 西崎雄三, 増本直子, 石附京子, 中島馨, 杉本直樹, 佐藤恭子, 井之上浩一*: Single Reference HPLC法によるセサモール, セサミン, エピセサミン, セサモリンの一斉分析法の検討.

日本食品化学学会第24回総会・学術大会 (2018.5.17)

* 立命館大学大学院薬学研究科

高橋未来*, 西崎雄三, 杉本直樹, 増本直子, 石附京子, 中島馨, 佐藤恭子, 井之上浩一*: シングルリファレンスHPLC法によるゴマリグナン類の相対感度定量法の開発と食品応用.

第78回分析化学討論会 (2018.5.27)

* 立命館大学大学院薬学研究科

Takahashi M*, Nishizaki Y, Sugimoto N, Sato K, Inoue K*: HPLC using single reference standard with relative

molar sensitivity for the determination of natural components from products and foods.
PITTCON2019 (2019.3.19)

* 立命館大学大学院薬学研究科

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, 増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 定量NMR (¹H-qNMR) を応用したベニバナ赤色色素・carthaminの定量.

新規素材探索研究会第17回セミナー (2018.6.8)

* 金城学院大学薬学部

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, 増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 定量NMR法を応用したベニバナ赤色色素carthaminの吸光係数の検証.

第64回日本薬学会東海支部総会・大会 (2018.6.30)

* 金城学院大学薬学部

佐々木伸大^{*1,2}, 根本圭一郎^{*1}, 西崎雄三, 杉本直樹, 田崎啓介^{*1,3}, 渡辺藍子^{*1}, 樋口敦美^{*1}, Ed Morgan^{*4}, 日影考志^{*5}, 西原昌宏^{*1}: 赤花リンドウからの新規キサントン分子種の単離.

第36回日本植物細胞分子生物学会 (2018.8.26)

^{*1} (公財) 岩手生物工学研究センター

^{*2} 東洋大学食環境科学部

^{*3} 東京農業大学農学部

^{*4} The New Zealand Institute for Plant & Food Research Ltd.

^{*5} 八幡平市花き研究開発センター

根本圭一郎^{*1}, 佐々木伸大^{*1,2}, 西崎雄三, 杉本直樹, 田崎啓介^{*1,3}, 渡辺藍子^{*1}, 樋口敦美^{*1}, Ed Morgan^{*4}, 日影考志^{*5}, 西原昌宏^{*1}: 赤花リンドウにおける新規なキサントン生合成酵素遺伝子の同定と機能解析.

第36回日本植物細胞分子生物学会 (2018.8.27)

^{*1} (公財) 岩手生物工学研究センター

^{*2} 東洋大学食環境科学部

^{*3} 東京農業大学農学部

^{*4} The New Zealand Institute for Plant & Food Research Ltd.

^{*5} 八幡平市花き研究開発センター

大槻崇^{*1}, 松田美優^{*1}, 松下明里^{*1}, 小島豪^{*1}, 松岡聖朗^{*1}, 西崎雄三, 増本直子, 山崎太一^{*2}, 黒江美穂^{*2}, 沼田雅彦^{*2}, 井原俊英^{*2}, 杉本直樹, 佐藤恭子, 松藤寛^{*2}: ¹H-qNMRに基づく相対モル感度を用いたラカンカ抽出物中のモグロシドV分析法の確立.

日本薬学会第139回年会 (2019.3.21)

^{*1} 日本大学生物資源科学部

^{*2} (国研) 産業技術総合研究所

黒江美穂*, 斎藤直樹*, 増本直子, 西崎雄三, 杉本直樹, 沼田雅彦*, 井原俊英*: 非イオン界面活性剤の簡易定量に向けたHPLC-RIにおける相対モル感度の頑健性評価.

日本化学会年会第99春期年会 (2019.3.16)

* (国研) 産業技術総合研究所

六鹿元雄, 佐藤環^{*1}, 中西徹^{*2}, 阿部智之^{*3}, 阿部裕, 安藤景子^{*3}, 石原絹代^{*2}, 牛山温子^{*3}, 内田晋作^{*3}, 大坂郁恵^{*3}, 大野浩之^{*3}, 大野雄一郎^{*3}, 尾崎麻子^{*3}, 木村亜莉沙^{*3}, 小林千恵^{*3}, 小林尚^{*3}, 近藤貴英^{*3}, 柴田博^{*3}, 関戸晴子^{*3}, 高坂典子^{*3}, 竹中佑^{*3}, 田中葵^{*3}, 田中幸幸^{*3}, 野村千枝^{*3}, 服部靖子^{*3}, 花澤耕太郎^{*3}, 羽石奈穂子^{*3}, 早川雅人^{*3}, 三浦俊彦^{*3}, 山口未来, 渡辺一成^{*3}, 佐藤恭子: おもちゃにおける着色料試験の試験室間共同試験<その1>.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

^{*1} 福岡県保健環境研究所

^{*2} (一財) 日本食品分析センター

^{*3} その他の試験機関, 衛生研究所等

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 ゴム製品からのN-ニトロソアミン類の溶出試験法.

日本薬学会第139回年会 (2019.3.21)

^{*1} 熊本県立大学環境共生学部

^{*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, 六鹿元雄, 佐藤恭子: 乳幼児用おもちゃにおけるフタル酸エステル試験へのqNMRの適用.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

山口未来, 阿部裕, 六鹿元雄, 松山重倫*, 大畑昌輝*, 田中秀幸*, 城野克広*, 佐藤恭子: 器具・容器包装の金属の試験における標準原液の調製精度に関する研究.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

* (国研) 産業技術総合研究所

佐藤環^{*1}, 六鹿元雄, 中西徹^{*2}, 阿部智之^{*3}, 阿部裕, 安藤景子^{*3}, 石原絹代^{*2}, 牛山温子^{*3}, 内田晋作^{*3}, 大坂郁恵^{*3}, 大野浩之^{*3}, 大野雄一郎^{*3}, 尾崎麻子^{*3}, 木村亜莉沙^{*3}, 小林千恵^{*3}, 小林尚^{*3}, 近藤貴英^{*3}, 柴田博^{*3}, 関戸晴子^{*3}, 高坂典子^{*3}, 竹中佑^{*3}, 田中葵^{*3}, 田中秀幸^{*3}, 野村千枝^{*3}, 服部靖子^{*3}, 花澤耕太郎^{*3}, 羽石奈穂子^{*3}, 早川雅人^{*3}, 三浦俊彦^{*3}, 山口未来, 渡辺一成^{*3}, 佐藤恭子: おもちゃにおける着色料試験の試験室間共同試験<その2>.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

*¹ 福岡県保健環境研究所*² (一財) 日本食品分析センター*³ その他の試験機関, 衛生研究所等

中西徹^{*1}, 佐藤環^{*2}, 六鹿元雄, 阿部智之^{*3}, 阿部裕, 安藤景子^{*3}, 石原絹代^{*1}, 牛山温子^{*3}, 内田晋作^{*3}, 大坂郁恵^{*3}, 大野浩之^{*3}, 大野雄一郎^{*3}, 尾崎麻子^{*3}, 木村亜莉沙^{*3}, 小林千恵^{*3}, 小林尚^{*3}, 近藤貴英^{*3}, 柴田博^{*3}, 関戸晴子^{*3}, 高坂典子^{*3}, 竹中佑^{*3}, 田中葵^{*3}, 田中秀幸^{*3}, 野村千枝^{*3}, 服部靖子^{*3}, 花澤耕太郎^{*3}, 羽石奈穂子^{*3}, 早川雅人^{*3}, 三浦俊彦^{*3}, 山口未来, 渡辺一成^{*3}, 佐藤恭子: おもちゃにおける着色料試験の試験室間共同試験<その3>.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

*¹ (一財) 日本食品分析センター*² 福岡県保健環境研究所*³ 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*: ペットボトル入りミネラルウォーター中の揮発性物質.

食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

* (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*: ペットボトル入りミネラルウォーター中のアンチモン及びゲルマニウム.

食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

* (地独) 大阪健康安全基盤研究所

尾崎麻子^{*1}, 河村葉子, 有菌幸司^{*2}, 大野浩之^{*3}, 金子令子^{*4}, 中西徹^{*5}, 羽石奈穂子^{*6}, 松井秀俊^{*7}, 六鹿元雄, 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 プラスチック製品の有機溶剤試験法.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

*¹ (地独) 大阪健康安全基盤研究所*² 熊本県立大学環境共生学部*³ 名古屋市衛生研究所*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) 化学研究評価機構

Asakura H: Genomic variation substantiates strain-to-strain diversity of biofilm formation in *Campylobacter jejuni*.

日本微生物生態学会第32回大会 (2018.7)

Yamamoto S, Asakura H: Temperature effect and characteristics of biofilm formation by *Listeria monocytogenes*.

日本微生物生態学会第32回大会 (2018.7)

田中温奈^{*1}, 池田碧^{*1}, 佐藤真伍^{*1}, 丸山総一^{*1}, 朝倉宏, 杉山広^{*2}, 高井伸二^{*3}, 壁谷英則^{*1}: わが国の野生鳥獣肉処理施設で処理された枝肉の衛生評価.

第161回日本獣医学会学術集会 (2018.9)

*¹ 日本大学*² 国立感染症研究所*³ 北里大学

内海優子^{*1}, 藤本翼^{*1}, 佐藤真伍^{*1}, 丸山総一^{*1}, 奈良崎孝一郎^{*2}, 奈良崎和孝^{*2}, 鶴田忠^{*3}, 横山栄二^{*4}, 朝倉宏, 杉山広^{*5}, 高井伸二^{*6}, 壁谷英則^{*1}: わが国の鹿・猪における志賀毒素産生大腸菌の保菌状況およびO157

分離株の全ゲノム解析.

第161回日本獣医学会学術集会 (2018.9)

*¹ 日本大学

*² 奈良崎動物医療センター

*³ 鶴田家畜医院

*⁴ 千葉県衛生研究所

*⁵ 国立感染症研究所

*⁶ 北里大学

朝倉宏, 森田幸雄^{*1}, 中馬猛久^{*2}, 中村寛海^{*3}: 食鳥肉におけるカンピロバクター汚染制御と汚染探知への次世代シーケンサーの活用.

第161回日本獣医学会学術集会シンポジウム (2018.9)

*¹ 東京家政大学

*² 鹿児島大学

*³ 大阪健康安全基盤研究所

川瀬遵^{*1}, 朝倉宏, 黒崎守人^{*2}, 角森ヨシエ^{*2}, 川上優太^{*2}, 林美海^{*2}, 福岡愛子^{*1}, 酒井智建^{*1}, 小谷麻祐子^{*1}: Real-time PCRのCycle threshold値に基づく結果判定と培養成績との相関.

第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9)

*¹ 鳥根県保健環境科学研究所

*² 鳥根県保健所

中村寛海*, 山元誠司*, 朝倉宏, 梅田薫*, 山本香織*, 小笠原準*: 生菌由来カンピロバクターDNAのふきとり材料からの定量的検出.

第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9)

* 大阪健康安全基盤研究所

川瀬遵*, 朝倉宏: Real-time PCR 法による糞便検体からの食中毒菌の検出と培養成績との相関.

第71回日本細菌学会中国・四国支部総会 (2018.10)

* 鳥根県保健環境科学研究所

山本詩織, 川瀬遵^{*1}, 池田徹也^{*2}, 上間匡, 迫井千晶^{*3}, 秋元健一郎^{*3}, 山田研^{*3}, 朝倉宏: 国内における市販野鳥由来食肉の微生物学的品質と低温加熱調理による微生物汚染低減効果に関する検討.

第22回腸管出血性大腸菌感染症研究会総会 (2018.11)

*¹ 鳥根県保健環境科学研究所

*² 北海道立衛生研究所

*³ 学校法人辻調理学館辻調理師専門学校

牧野有希^{*1}, 山本詩織, 大河内美穂^{*2}, 宮下隆^{*2}, 朝倉宏: カット野菜における細菌汚染実態調査について. 日本防菌防黴学会第45回年次大会 (2018.11)

*¹ 日本食品検査

*² キューピー (株)

山本詩織, 森篤志*, 朝倉宏: 国内市販鶏挽肉におけるカルババネム耐性腸内細菌科菌群の汚染実態に関する検討.

日本防菌防黴学会第45回年次大会 (2018.11)

* (一財) 日本食品検査

山本詩織, 関享子*, 朝倉宏: 低温加熱調理を通じた鶏肉における微生物汚染低減効果及び検体中心温度推移に関する検討.

日本食品衛生学会第113回学術講演会 (2018.11)

* 日本食品検査

朝倉宏, 岡村雅史^{*1}, 中馬猛久^{*2}, 中山達哉, 佐々木貴正, 村上覚史^{*3}, 朝倉宏: 野鳥由来*Campylobacter jejuni*は鶏腸管環境に適応するか?

第11回日本カンピロバクター研究会総会 (2018.12)

*¹ 北里大学

*² 鹿児島大学

*³ 東京農業大学

中村寛海*, 山元誠司*, 朝倉宏, 梅田薫*, 山本香織*, 小笠原準*: 調理環境から採取したふきとり材料からのカンピロバクター遺伝子の検出.

第11回日本カンピロバクター研究会総会 (2018.12)

* 大阪健康安全基盤研究所

Sasaki Y, Nakayama T, Momose Y, Okada Y, Asakura H: Broad-spectrum cephalosporin resistant *Salmonella* contamination of chicken meat products at a slaughterhouse. 52nd Session of the Joint UJNR Panel on Toxic Microorganisms Business Meeting (2018.4)

佐々木貴正：採卵鶏農場におけるカンピロバクター及びサルモネラ保有状況.

第20回関東鶏病臨床研究会 (2018.6)

佐々木貴正, 中山達哉, 岡田由美子, 百瀬愛佳, 朝倉宏, 五十君静信*：採卵鶏農場におけるフルオロキノロン耐性カンピロバクター.

第161回日本獣医学会学術集会 (2018.9)

* 東京農業大学

佐々木貴正, 岡田由美子, 上間匡, 朝倉宏, 野田衛：市販鶏肝臓のカンピロバクター汚染と高圧処理による殺菌効果.

第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9)

佐々木貴正：肉用鶏由来サルモネラの薬剤耐性.

2018年第2回東北鶏病臨床研究会 (2018.8)

佐々木貴正：肉用鶏由来サルモネラの薬剤耐性.

2018年第2回東北鶏病臨床研究会 (2018.8)

佐々木貴正, 中山達哉, 百瀬愛佳, 朝倉宏, 五十君静信*：食鳥処理場における鶏肉の広域スペクトラムセファロスポリン耐性サルモネラ汚染.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11)

* 東京農業大学

佐々木貴正, 五十君静信*, 朝倉宏：食鳥処理場におけるカンピロバクター交差汚染.

第11回日本カンピロバクター研究会総会 (2018.12)

* 東京農業大学

佐々木貴正：養鶏場における抗菌剤使用と鶏肉の薬剤耐性.

第21回関東鶏病臨床研究会 (2018.12)

中山達哉, 佐々木貴正, 山口貴弘^{*1}, 河原隆二^{*1}, 岡田由美子, 朝倉宏, 五十君静信^{*2}：採卵鶏農場における薬剤耐性大腸菌汚染実態調査.

第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9.27)

^{*1} 大阪健康安全基盤研究所

^{*2} 東京農業大学

中山達哉, 佐々木貴正, 朝倉宏, 五十君静信*：食鳥処理場における薬剤耐性大腸菌の汚染実態.

日本食品衛生学会第113回学術講演会 (2018.11.15)

* 東京農業大学

Oshiro N, Nagasawa H^{*1}, Nishimura M^{*2}, Kuniyoshi K, Tanigawa T^{*3}, Sugita-Konishi Y^{*1}, Tachihara K^{*2}, Asakura H, Yasumoto T^{*4}: LC-MS Analysis of ciguatoxins in *Variola louti* collected off the Japanese Water

52nd UJNR Toxic Microorganisms Panel Scientific meeting (2018.4)

^{*1} Azabu University

^{*2} University of the Ryukyus

^{*3} Bonins a Pirates

^{*3} Japan Food Research Laboratories

大城直雅, 大久保博英^{*1}, 伊藤菜美^{*2}, 國吉杏子, 小島尚^{*1}, 立原一憲^{*2}, 朝倉宏, 安元健^{*3}：ドクウツボ筋肉および肝臓のシガトキシン類分析

日本食品化学学会 第24回総会・学術大会 (2018.)

^{*1} 帝京科学大学

^{*2} 琉球大学理学部

^{*3} (一財) 日本食品分析センター

Oshiro N, Kuniyoshi K, Yamamoto S^{*1}, Yamada T^{*1}, Hotta A^{*1}, Auzuki T^{*1}, Sugita N^{*1}, Matsuura K^{*2}, Nakashima A^{*3}, Anzai Y^{*4}, Asakura H: Analysis of tetrodotoxin in flesh of a pufferfish, *Takifugu flavipterus*, collected from the Seto Inland Sea, Japan

18th International Conference on Harmful Algae (2018.10)

^{*1} Meiji Pharmaceutical University

^{*2} National Museum of Nature and Science

^{*3} Health and Environment Center, Hiroshima Prefectural Technology Research Institute

^{*4} Hiroshima City Public Health Center

Oshiro N, Okubo H^{*1}, Ito M^{*2}, Kuniyoshi K, Kojima T^{*1}, Tachihara K^{*2}, Asakura H, Yasumoto T^{*3}: Determination of Ciguatoxins in the Moray Eel *Gymnothorax javanicus* from Okinawa and Amami Islands, Japan

18th International Conference on Harmful Algae (2018.10)

*¹ Teikyo University of Science

*² University of the Ryukyus

*³ Japan Food Research Laboratories

Nagae M*, Igarashi T*, Kuniyoshi K, Oshiro N, Yasumoto T*: A single validation study on matrices-insensitive test procedure for quantitative analysis of the Pacific type ciguatoxins in fish

18th International Conference on Harmful Algae (2018.10)

* Japan Food Research Laboratories

Tsumuraya T*¹, Sato T*², Oshiro N, Hirama M*¹, Fujii I*¹: Highly Sensitive and Practical Fluorescent Sandwich ELISA for Ciguatoxins

18th International Conference on Harmful Algae (2018.10)

*¹ Osaka Prefecture University

*² Cell Science Inc.

松田りえ子, 荒川史博*¹, 納屋隆行*², 大城直雅: ホタテガイ中オカダ酸分析技能試験プログラムの開発
日本食品衛生学会第114回学術講演会 (2018.11)

*¹ 日本ハム株式会社中央研究所

*² (一財) 青森県薬剤師会食と水の検査センター

中島安基江*, 福原亜美*, 井原紗弥香*, 安部かおり*, 大城直雅: 瀬戸内海産コモンフグの毒性調査
第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11)

* 広島県立総合技術研究所保健環境センター

大城直雅: マリンバイオトキシンに関する話題
平成30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 (2018.11)

大城直雅: 魚介類摂取による横紋筋融解症
第55回全国衛生化学技術協議会年会部門別研究会食品部門 (2018.11)

大城直雅: 水圏生物毒による食中毒
地方衛生研究所全国協議会近畿支部第34回疫学情報部会定期研究会 (2018.12)

大城直雅: 話題提供

地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部第31回理化学研究部会研究会 (2019.2)

大城直雅: 海産生物毒の規制と検査

日本薬学会第139年会 (2019.3)

岡田由美子, 鈴木穂高*¹, 吉田麻利江, 荻原博和*²: 高圧処理による畜産食品中の食中毒原因菌の不活化。
第161回日本獣医学会 (2018.9)

*¹ 茨城大学

*² 日本大学

Okada Y, Suzuki H*¹, Momose Y, Ogihara*²: Inactivation of foodborne pathogens by HHP treatment in meats.
HPBB2018 (2018.9)

*¹ Ibaraki University

*² Nihon University

岡田由美子, 鈴木穂高*¹, 吉田麻利江, 荻原博和*²: 高圧処理を用いた食肉中の食中毒菌不活化の検討。
第45回日本防菌防黴学会 (2018.11)

*¹ 茨城大学

*² 日本大学

斎藤博之*, 秋野和華子*, 野田衛, 上間匡: パンソルビンの再固定によるノロウイルスの回収率向上
第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9)

* 秋田県健康環境センター

秋野和華子*, 斎藤博之*, 野田衛, 上間匡: 市販アサリからのノロウイルス検出状況
第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9)

* 秋田県健康環境センター

高木弘隆*, 永田文宏, 野田衛, 上間匡: 食品媒介性ウイルス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 (2) - 代替ウイルス選定及び試験系に関する検討
第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9)

* 国立感染症研究所

田村務*, 新井礼子*, 広川智香*, 渡部香*, 西田晶子*, 林真由美*, 野田衛, 上間匡:水溶性高分子ポリマーコーティングによる手指汚染の水洗いによる簡易除去
第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9)

* 新潟県保健環境科学研究所

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, 上間匡:生カキ喫食後の胃腸炎症例から得られたノロウイルス感染の特徴,
第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11)

*¹ 秋田県健康環境センター

*² 日本大学 医学部微生物学教室

永田文宏, 上間匡:低温加熱によるシカ肉中のウイルス感染価の変化,
第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11)

門脇奈津子*¹, 大塚佳代子*¹, 大阪美紗*¹, 小西典子*², 工藤由起子:腸管毒素原性大腸菌のリアルタイムPCR法における各種検出機器及びクエンチャーでの検出感度の比較,
第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 東京都健康安全研究センター

岩淵香織*¹, 土屋 彰彦*², 大塚佳代子*³, 小西典子*⁴, 山崎匠子*⁵, 和田裕久*⁶, 木全恵子*⁷, 永井佑樹*⁸, 吉田孝子*⁹, 平塚貴大*¹⁰, 森哲也*¹¹, 稲垣俊一*¹², 白石祥吾*¹³, 甲斐明美*¹⁴, 寺嶋淳*¹⁵, 工藤由起子:腸管毒素原性大腸菌の食品での試験法のコラボレイティブスタディによる評価(1).
第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9.28)

*¹ 岩手県環境保健研究センター

*² さいたま市健康科学研究センター

*³ 埼玉県衛生研究所

*⁴ 東京都健康安全研究センター

*⁵ 杉並区衛生検査センター

*⁶ 静岡市環境保健研究所

*⁷ 富山県衛生研究所

*⁸ 三重県保健環境研究所

*⁹ 奈良県保健研究センター

*¹⁰ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*¹¹ (一財) 東京顕微鏡院

*¹² 横浜検疫所

*¹³ 神戸検疫所

*¹⁴ (公社) 日本食品衛生協会

*¹⁵ 岩手大学

Hara-Kudo Y, Tanaka M*¹, Tomaru A, Terajima J*²: Foodborne outbreaks of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 associated with uncooked frozen cutlet and verification of the inactivation by cooking.

The 10th International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin) Producing *Escherichia Coli* Infections (2018.5.6-9)

*¹ Shizuoka Prefectural Tobu Public Health and Welfare Centers

*² Iwate University

小西典子*¹, 大塚佳代子*², 山崎匠子*³, 和田裕久*⁴, 磯部順子*⁵, 永井佑樹*⁶, 平塚貴大*⁷, 森哲也*⁸, 稲垣俊一*⁹, 白石祥吾*¹⁰, 土屋彰彦*¹¹, 吉田孝子*¹², 岩淵香織*¹³, 甲斐明美*¹⁴, 寺嶋淳*¹⁵, 工藤由起子:食品を対象とした腸管毒素原性大腸菌検出法確立のためのコラボレイティブスタディによる評価,
第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.16)

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 埼玉県衛生研究所

*³ 杉並区衛生検査センター

*⁴ 静岡市環境保健研究所

*⁵ 富山県衛生研究所

*⁶ 三重県保健環境研究所

*⁷ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*⁸ (一財) 東京顕微鏡院

*⁹ 横浜検疫所

*¹⁰ 神戸検疫所

*¹¹ さいたま市健康科学研究センター

*¹² 奈良県保健研究センター

*¹³ 岩手県環境保健研究センター

*¹⁴ (公社) 日本食品衛生協会

*¹⁵ 岩手大学

尾畑浩魅*¹, 小西典子*¹, 大塚佳代子*², 鈴木淳*¹, 貞升健志*¹, 甲斐明美*³, 工藤由起子:食品を対象とした毒素原性大腸菌検出に用いる免疫磁気ビーズ作製方法と有用性の検討.
第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9.28)

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 埼玉県衛生研究所

*³ (公社) 日本食品衛生協会

吉田孝子^{*1}, 白石祥吾^{*2}, 稲垣俊一^{*3}, 森哲也^{*4}, 平塚貴大^{*5}, 永井佑樹^{*6}, 磯部順子^{*7}, 和田裕久^{*8}, 山崎匠子^{*9}, 小西典子^{*10}, 大塚佳代子^{*11}, 土屋彰彦^{*12}, 岩渕香織^{*13}, 甲斐明美^{*14}, 寺嶋淳^{*15}, 工藤由起子: 腸管毒素原性大腸菌の食品での試験法のコラボレイティブスタディによる評価(2).

第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9.28)

*¹ 奈良県保健研究センター

*² 神戸検疫所埼玉県衛生研究所

*³ 横浜検疫所

*⁴ (一財) 東京顕微鏡院静岡市環境保健研究所

*⁵ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*⁶ 三重県保健環境研究所

*⁷ 富山県衛生研究所

*⁸ 静岡市環境保健研究所

*⁹ 杉並区衛生検査センター

*¹⁰ 東京都健康安全研究センター

*¹¹ 埼玉県衛生研究所

*¹² さいたま市健康科学研究センター

*¹³ 岩手県環境保健研究センター

*¹⁴ (公社) 日本食品衛生協会

*¹⁵ 岩手大学

豊田淑江, 菊池裕, 内田恵理子, 山口照英: 血管内皮前駆細胞の*in vitro*管腔形成におけるinterferon-induced transmembrane protein 1 (IFITM-1) の役割.

第91回日本生化学会大会 (2018.9.26)

Kikuchi Y: Collaborative Study on the Bacterial Endotoxins Test Using Recombinant Factor C-based Procedure for Detection of Lipopolysaccharides. Recombinant bacterial endotoxin testing Kolloquium (2018.11.19)

Kikuchi Y: Collaborative Study on the Bacterial Endotoxins Test Using Recombinant Factor C-based Procedure for Detection of Lipopolysaccharides. PharmaLab 2018 (2018.11.21)

Kikuchi Y: Development of rapid microbial methods for the pharmaceutical process control/微生物迅速法の医薬品製造工程管理に対する応用.

EU-GMP Annex1 symposium in Japan (2019.2.12)

菊池裕: 総合討論.

第34回GMPとバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム-微生物関連試験法, 微生物管理等の最新情報を踏まえて (2019.3.7)

湯之前雄太*, 清水則夫*, 関矢一郎*, 菊池裕: 再生医療の安全性確保-マイコプラズマ否定試験の施設バリデーションに用いる参照菌株の検討.

第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.22)

* 東京医科歯科大学

新井沙倉, 宮田晃一^{*1}, 西村秀郷^{*1}, 都丸亜希子, 後藤慶一^{*1}, 寺嶋淳^{*2}, 工藤由起子: 水産食品における *Photobacterium damsela* の増殖とヒスタミン生成の評価.

第39回日本食品微生物学会学術集会 (2018.9.28)

*¹ 東海大学

*² 岩手大学

Watanabe M, Onami J^{*1}, Yoshinari T, Hashimoto R^{*2}, Kitayama M^{*3}, Kamata Y^{*4}, Takahashi H, Kawakami H^{*3}, Terajima J^{*5}: Study on fumonisin-productivity of isolates of *Aspergillus* section *Nigri* derived from foods in Japanese markets and environment.

UJNR有毒微生物専門部会第52回大会日米合同部会 (2018.4.22-27)

*¹ Japan Science and Technology agency, National Bioscience Database Center

*² Chiba Prefectural Institute of Public Health

*³ Kyoritsu Women's University

*⁴ Koshien University

*⁵ Iwate University

押方智也子^{*1}, 渡辺麻衣子, 石田正嗣^{*2}, 小林誠一^{*2}, 栗山進一^{*3}, 金子猛^{*4}, 鎌田洋一^{*5}, 矢内勝^{*2}, 釣木澤尚実^{*1,4}: 宮城県石巻市における仮設住宅に居住歴のある住民を対象とした集団検診の喘息の有病率とダニアレルギー感作の推移.

第49回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 (2018.7.20-21)

*¹ 平塚市民病院

*2 石巻日赤病院

*3 東北大学災害科学国際研究所

*4 横浜市立大学大学院

*5 甲子園大学

渡辺麻衣子, 橋本一浩^{*1}, 小沼ルミ^{*2}, 川上裕司^{*1}, 窪崎敦隆, 伊澤和輝^{*3}, 秋山泰^{*3}, 菊池裕, 岩前篤^{*4}, 工藤由起子, 山崎朗子^{*5}, 鎌田洋一^{*6}, 伊香賀俊治^{*7}: 寝室ハウスタウト中の真菌およびニ相網羅的解析にける手法比較検討.

平成30年室内環境学会学術大会 (2018.12.6-7)

*1 エフシーゼー総合研究所

*2 東京都産業技術研究所

*3 東京工業大学情報理工学院

*4 近畿大学理

*5 岩手大学

*6 甲子園大学

*7 慶應義塾大学

渡辺麻衣子, 青木渉^{*1}, 渡邊雅樹^{*1}, 小林直樹^{*1}, 小西良子^{*1}, 寺嶋淳^{*2}, 近藤一成, 工藤由起子: ウラベニホテイシメジ類の有毒菌種に関する分子系統分類学的検討.

第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9.27-28)

*1 麻布大学

*2 岩手大学

小池義浩^{*1}, 吉成知也, 中川博之^{*2}, 上垣隆一^{*3}, 高橋治男, 清水公德^{*1}, 工藤由起子, 渡辺麻衣子: *Fusarium*属菌におけるフモニシン類産生性に関する分類学的検討.

日本マイコトキシン学会第82回学術講演会 (2018.8.24)

*1 東京理科大学

*2 農研機構食品研究部門

*3 農研機構動物衛生研究部門

佐藤和貴^{*1}, 吉成知也, 窪崎敦隆, 小林直樹^{*2}, 小西良子^{*2}, 工藤由起子, 渡辺麻衣子: 国内流通穀類におけるステリグマトシスチン産生菌の分布に関する研究.

日本マイコトキシン学会第83回学術講演会 (2019.1.11)

*1 東京バイオ専門学校

*2 麻布大学

押方智也子^{*1}, 渡辺麻衣子, 松原博子^{*2}, 栗山進一^{*2}, 鎌田洋一^{*3}, 矢内勝^{*4}, 呉繁夫^{*5}, 釣木澤尚実^{*1,6}: 環境整備指導における自己成長エゴプログラムの活用. 第55回小児アレルギー学会 (2018.10.20-21)

*1 平塚市民病院

*2 東北大学災害科学国際研究所

*3 甲子園大学

*4 石巻日赤病院

*5 東北大学大学院

*6 横浜市立大学大学院

釣木澤尚実^{*1,2}, 押方智也子^{*1}, 渡辺麻衣子, 松原博子^{*3}, 栗山進一^{*3}, 嶋田貴志^{*4}, 鎌田洋一^{*5}, 金子猛^{*2}, 矢内勝^{*6}, 呉繁夫^{*7}: 石巻市小学校2年生を対象とした寝具ダニアレルギー環境整備指導介入の効果の検証.

第55回小児アレルギー学会 (2018.10.20-21)

*1 平塚市民病院

*2 横浜市立大学大学院

*3 東北大学災害科学国際研究所

*4 ニチニチ製薬株式会社

*5 甲子園大学

*6 石巻日赤病院

*7 東北大学大学院

押方智也子^{*1}, 渡辺麻衣子, 石田雅嗣^{*2}, 小林誠一^{*2}, 栗山進一^{*3}, 鎌田洋一^{*4}, 矢内勝^{*2}, 釣木澤尚実^{*1,5}: 宮城県石巻市応急仮設住宅に在住歴のある住民を対象とした喘息の有病率とダニアレルギー感作の推移.

第67回日本アレルギー学術大会 (2018.6.22-24)

*1 平塚市民病院

*2 石巻日赤病院

*3 東北大学災害科学国際研究所

*4 甲子園大学

*5 横浜市立大学大学院

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}, 栗山進一^{*4}, 矢内勝^{*2}, 釣木澤尚実^{*1,5}: 石巻市における応急仮設住宅に在住歴のある住民を対象とした気管支喘息発症のコホート研究.

第58回日本呼吸器学会学術大会 (2018.4.27-29)

*1 平塚市民病院

*2 石巻日赤病院

*3 甲子園大学

*⁴ 東北大学災害科学国際研究所

*⁵ 横浜市立大学大学院

佐々木国玄*, 小河内麻衣*, 安澤洋子*, 窪村亜希子*, 阿部光一郎*, 小嶋由香*, 本間幸子*, 岡部信彦*, 大西貴弘: 当所における粘液胞子虫の検査状況について. 第84回神奈川県感染症医学会 (2018.9.1)

* 川崎市健康安全研究所

大西貴弘, 小原徹也*¹, 新井沙倉, 吉成知也, 小西良子*¹, 寺嶋淳*², 工藤由起子: カンパチが原因食と疑われる有症苦情事例残品中の*Unicapsula seriolae*寄生量の解析.

第39回日本食品微生物学会学術総会 (2018.9.28)

*¹ 麻布大学

*² 岩手大学

山本薫*¹, 中谷充志*¹, 前島圭*¹, 中田純子*¹, 口敏之*¹, 赤坂安司*¹, 奥田祐亮*¹, 和田安彦*¹, 寺杣文男*², 大西貴弘: サルコシステイス属を原因とする鹿刺しによる食中毒事例.

平成30年度獣医学術近畿地区学会 (2018.10.14)

*¹ 和歌山県田辺保健所

*² 和歌山県環境衛生研究センター

大西貴弘, 古屋晶美*, 新井沙倉, 吉成知也, 後藤慶一*, 工藤由起子: カテキンおよびカフェインのクドア不活化効果の検討.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

* 東海大学

山本薫*¹, 中谷充志*¹, 前島圭*¹, 中田純子*¹, 口敏之*¹, 赤坂安司*¹, 奥田祐亮*¹, 和田安彦*¹, 寺杣文男*², 大西貴弘: サルコシステイス属が寄生していた鹿を生で喫食したことによる食中毒事例.

第34回和歌山県公衆衛生学会 (2018.11.5)

*¹ 和歌山県田辺保健所

*² 和歌山県環境衛生研究センター

井之口曜*¹, 古川智宏*², 吉成知也, 作田正平*²: ホスファターゼ活性阻害とアフラトキシン生産の関係.

日本マイコトキシン学会第82回学術講演会 (2018.8.24)

*¹ 東京大学

*² 帝京大学

吉成知也, 渡辺麻衣子, 大西貴弘, 工藤由起子: フザリウム属菌のフモニシン生産に対するポリオキシン類の影響.

日本マイコトキシン学会第82回学術講演会 (2018.8.24)

吉成知也, 大西貴弘, 工藤由起子: フモニシンのモデルファイド化合物のリスク評価に関する研究.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

吉成知也, 小杉正樹*¹, 佐藤英子*², 七戸八重子*³, 竹内浩*⁴, 谷口賢*⁵, 藤吉智治*⁶, 脇ますみ*⁷, 小西良子*⁸, 大西貴弘, 工藤由起子: 国内流通食品におけるステリグマトシスチンの汚染実態調査.

日本マイコトキシン学会第83回学術講演会 (2019.1.11)

*¹ (一財) 日本食品分析センター

*² 川崎市健康安全研究所

*³ (一財) 日本食品検査

*⁴ 三重県保健環境研究所

*⁵ 名古屋市衛生研究所

*⁶ (一財) 食品分析開発センターSUNATEC

*⁷ 神奈川県衛生研究所

*⁸ 麻布大学

田中佑弥*¹, 杉浦涼介*¹, 足立健太郎*², 新海航輝*², 前田一行*^{1,3}, 中嶋佑一*¹, 吉成知也, 金丸京子*¹, 小林哲夫*¹, 安藤直子*², 木村真*¹: フザリウムのトリコテセン経路酵素遺伝子の進化に伴う基質特異性の変化. 日本マイコトキシン学会第83回学術講演会 (2019.1.11)

*¹ 名古屋大学

*² 東洋大学

*³ 明治大学

加田睦月*¹, 内ヶ島美岐子*², 吉成知也, 三宅司郎*¹, 小林直樹*¹, 小西良子*¹: ステリグマトシステインのELISAによるスクリーニング法の開発.

日本マイコトキシン学会第83回学術講演会 (2019.1.11)

*¹ 麻布大学

*² (株) 堀場製作所

Sugita-Konishi Y*, Takeda N*, Watanabe M,

Kobayashi N*, Yoshinari T : Development of an analytical method for the simultaneous detection of modified 4,15-diacetoxyscirpenol and its presence in Japanese retail food.

58th Annual Meeting and ToxExpo (2019.3.13)

* Azabu University

出水庸介：ペプチドフォルダマー創薬研究.

日本薬学会第139回年会シンポジウム：フォルダマーの魅力—新たな創薬への可能性— (2019.3)

出水庸介：中分子ペプチド医薬品開発に向けた規制上の課題と取組.

第4回レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム (2019.2)

学会発表：国内 (20), 国際 (6) …合計 (26)

三澤隆史, 出水庸介：ヘリカルテンプレートペプチドの合成とpost-modificationによる機能化.

日本薬学会第139年会 (2019.3)

後藤千尋, 三澤隆史, 菊池裕, 出水庸介：ヘリカル構造に着目した抗菌ペプチドの開発とその毒性評価に関する研究.

日本薬学会第139年会 (2019.3)

池田健太郎, 柳瀬雄太, 辻巖一郎, 出水庸介：環状アミン構造を基盤とした新規環状ジヌクレオチド誘導体の創製.

日本薬学会第139年会 (2019.3)

辻巖一郎, 合田幸広, 出水庸介：日本薬局方試験法における有害試薬排除の検討.

日本薬学会第139年会 (2019.3)

森谷俊介^{*1}, 柴崎初音^{*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}, 杉山亨^{*1}：新規カチオン性グアニンアナログをもつPNAオリゴマー.

日本薬学会第139回年会 (2019.3)

^{*1} 帝京大学薬学部

^{*2} 名古屋大学ITbM

^{*3} 工学院大学

^{*4} 国際医療大学薬学部

出水庸介：二次構造制御を基盤としたペプチド創薬研究. 第1回新学術「ケモユビキチン」班会議・第2回ユビキチン研究会合同会議 (2019.1)

三澤隆史, 大岡伸通, 大庭誠*, 田中正一*, 内藤幹彦, 出水庸介：細胞膜高透過性ペプチドフォルダマーの開発と核酸デリバリーへの応用.

第36回メディシナルケミストリーシンポジウム (2018.11)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

出水庸介, 三澤隆史, 大岡伸通, 服部隆行, 内藤幹彦：ペプチドリガンドを利用した標的タンパク質分解誘導剤の開発.

第44回反応と合成の進歩シンポジウム (2018.11)

辻巖一郎, 杉本直樹, 出水庸介：化学合成による既存添加物の定量用標品の供給に関する研究.

日本食品衛生学会第114回学術講演会 (2018.11)

杉山亨^{*1}, 柴崎初音^{*1}, 森谷俊介^{*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}：正電荷を帯びたグアニン誘導体を持つPNAオリゴマーの合成.

第36回メディシナルケミストリーシンポジウム (2018.11)

^{*1} 帝京大学薬学部

^{*2} 名古屋大学ITbM

^{*3} 工学院大学

^{*4} 国際医療大学薬学部

三澤隆史, 大岡伸通, 大庭誠*, 田中正一*, 内藤幹彦, 出水庸介：細胞膜高透過性ペプチドフォルダマーの開発と核酸デリバリーへの応用.

第62回日本関東支部大会 (2018.9)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

辻巖一郎, 三澤隆史, 出水庸介：ジフェニルヘプタン骨格を有するエストロゲン受容体アンタゴニストの構造活性相関研究.

第62回日本関東支部大会 (2018.9)

三澤隆史, 大岡伸通, 大庭誠*, 田中正一*, 内藤幹彦, 出水庸介：核酸デリバリーを志向した細胞膜高透過性ペプチドフォルダマーの開発.

第12回バイオ関連化学シンポジウム 大阪 (2018.9)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

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}, 田中正一^{*1}: 側鎖上にキラルなアセタールを有する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48回複素環化学討論会 (2018.9)

^{*1} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科^{*2} 大阪薬科大学^{*3} 国際医療大学薬学部

出水庸介, 三澤隆史, 辻巖一郎: Post-modificationによる官能基修飾可能な α , α -ジ置換アミノ酸の設計と合成.

第48回複素環化学討論会 (2018.9)

三澤隆史, 大岡伸通, 大庭誠, 田中正一, 内藤幹彦, 出水庸介: 二次構造制御を基軸とした細胞膜高透過性ペプチドの開発.

第50回若手ペプチド夏の勉強会 (2018.8)

三澤隆史, 大岡伸通, 大庭誠^{*}, 田中正一^{*}, 内藤幹彦, 出水庸介: 二次構造制御を基盤とした膜透過性ペプチドの開発と核酸デリバリーへの応用.

第34回DDS学会 (2018.7)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

三澤隆史, 大岡伸通, 大庭誠^{*}, 田中正一^{*}, 内藤幹彦, 出水庸介: 核酸医薬を細胞に導入するオリゴペプチドの開発.

第13回ケミカルバイオロジー学会年会 (2018.6)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

辻巖一郎, 三澤隆史, 出水庸介: Post-modificationによる官能基修飾可能な α , α -ジ置換アミノ酸の設計と合成.

第13回ケミカルバイオロジー学会年会 (2018.6)

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}, 田中正一^{*1}: 側鎖上にのみ不斉中心を持つ環状ジ置換アミノ酸よりなるヘリカルペプチドの巻き方制御.

第16回次世代を担う有機化学シンポジウム (2018.5)

^{*1} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科^{*2} 大阪薬科大学^{*3} 国際医療大学薬学部

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}, 田中正一^{*1}: 側鎖にキラルなアセタールを有する4員環状ジ置換アミノ酸よりなるペプチドのヘリックス二次構造.

第28回福岡万有シンポジウム (2018.5)

^{*1} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科^{*2} 大阪薬科大学^{*3} 国際医療大学薬学部

国際学会 (6)

Eto R^{*1}, Oba M^{*1}, Ueda A^{*1}, Doi M^{*2}, Demizu Y, Kurihara M^{*3}, Tanaka M^{*1}: Helical secondary structures of peptides composed of cyclic amino acids with a chiral acetal moiety.

10th International Peptide Symposium (2018.12)^{*1} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科^{*2} 大阪薬科大学^{*3} 国際医療大学薬学部

Misawa T, Ohoka N, Oba M^{*}, Tanaka M^{*}, Naito M, Demizu Y: Development of cell penetrating peptide foldamers for siRNA delivery.

10th International Peptide symposium (2018.12)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Sugiyama T^{*1}, Shibasaki H^{*1}, Moriya S^{*1}, Kuwata K^{*2}, Imamura Y^{*3}, Demizu Y, Kurihara M^{*4}, Kittaka T^{*1}: PNA oligomers possessing PreQ1 as a cationic analogue of guanine.

10th International Peptide Symposium (2018.12)^{*1} 帝京大学薬学部^{*2} 名古屋大学ITbM^{*3} 工学院大学^{*4} 国際医療大学薬学部

Demizu Y, Misawa T, Tsuji G: Peptide foldamers in drug discovery.

Bordeaux 2018 Symposium on Foldamers, France (2018.9).

Oba M^{*1}, Furukawa K^{*1}, Toyama K^{*1}, Opiyo G O^{*1}, Demizu Y, Kurihara M^{*2}, Doi M^{*3}, Tanaka M^{*1}: **Low pH-responsive cyclic α , α -disubstituted α -amino acids for controlling secondary structures of peptide foldamers.**

Bordeaux 2018 Symposium on Foldamers, France (2018.9).

*¹ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

*² 国際医療大学薬学部

*³ 大阪薬科大学

Misawa T, Ohoka N, Oba M^{*}, Tanaka M^{*}, Naito M, Demizu Y: **Development of helix-stabilized amphipathic cell penetrating peptides for siRNA delivery.**

35th European peptide symposium (2018. 8)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

山田崇裕^{*}, 蜂須賀暁子, 曾我慶介: 非破壊式食品放射能測定装置を用いた食品中の放射性物質測定手法の評価.

第55回アイソトープ・放射線研究発表会 (2018.7.5)

* 近畿大学

曾我慶介, 蜂須賀暁子, 近藤一成: 食品中の天然放射性核種ポロニウム分析法の簡便化に向けた検討.

フォーラム2018衛生薬学・環境トキシコロジー (2018.9.10)

Yamada T^{*}, Hachisuka A, Soga K: **Performance evaluation of the equipment for measuring radioactivity in whole foodstuff without sample preparation techniques after the Fukushima NPP accident.**

9th International Conference on High Level Environmental Radiation Areas (2018.9.27)

* Kindai University

Hosono M^{*1}, Oriuchi N^{*2}, Ukon N^{*2}, Nagatsu K^{*3}, Ito T^{*1}, Yamanishi H^{*1}, Matsuda T^{*1}, Yamada T^{*1}, Hachisuka A, Nakamura Y^{*4}: **Evidence-based safety management for short-lived alpha emitters by grant of Nuclear Regulatory Agency of Japan.**

European Association of Nuclear Medicine '18 (2018.10.15)

*¹ Kindai University

*² Fukushima Medical University

*³ National Institute of Radiological Sciences

*⁴ Japan Radioisotope Association

蜂須賀暁子: 放射線施設の移転(新設及び廃止)を経験して.

平成30年度放射線安全取扱部会年次大会 (2018.10.25)

細野真^{*1}, 織内昇^{*2}, 右近直之^{*2}, 永津弘太郎^{*3}, 伊藤哲夫^{*1}, 山西弘城^{*1}, 松田外志朗^{*1}, 山田崇裕^{*1}, 蜂須賀暁子, 中村吉秀^{*4}: 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.

第58回日本核医学会学術総会 (2018.11.16)

*¹ 近畿大学

*² 福島医科大学

*³ 放射線医学総合研究所

*⁴ Kindai University Atomic Energy Research Institute

長谷川功紀^{*1}, 深瀬浩一^{*2}, 蜂須賀暁子, 平林容子, 矢野恒夫^{*2}: アルファ線核医学治療の薬剤開発に向けた取扱い安全基準構築への考察.

第58回日本核医学会学術総会 (2018.11.16)

*¹ 京都薬科大学

*² 大阪大学

曾我慶介, 松田りえ子^{*}, 鍋師裕美, 今村正隆, 堤智昭, 近藤一成, 蜂須賀暁子: 2017年度公表の食品中放射能検査結果の解析.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

* (公社) 日本食品衛生協会

細野真^{*1}, 織内昇^{*2}, 右近直之^{*2}, 永津弘太郎^{*3}, 伊藤哲夫^{*1}, 山西弘城^{*1}, 松田外志朗^{*1}, 山田崇裕^{*1}, 蜂須賀暁子: 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.

日本放射線安全管理学会第17回学術大会 (2018.12.6)

*¹ 近畿大学

*² 福島医科大学

*³ 放射線医学総合研究所

蜂須賀暁子, 岸本武士^{*1}, 國分祐司^{*2}, 佐治英郎^{*3}, 三宅定明^{*4}, 山田崇裕^{*5}, 杉山英男^{*6}: 食品中の放射性物

質ポロニウム210の衛生試験法.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

*¹ 日本分析センター

*² 原子力機構核燃料サイクル工学研究所

*³ 京都大学

*⁴ 埼玉県衛生研究所

*⁵ 近畿大学

*⁶ 保健医療科学院

木俣真弥, 石垣拓実, 曾我慶介, 岸根雅宏*, 高畠令王奈*, 橘田和美*, 中村公亮, 近藤一成: ダイズにおけるゲノムDNAの位置に依存したDNA分解度の違い.

日本食品化学学会第24回 総会・学術大会 (2018.7.5)

* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

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迅速判別法の構築—ツキヨタケとクサウラベニタケの同時検出に関する検討.

日本食品化学学会 第24回 総会・学術大会 (2018.7.5)

* 北海道立衛生研究所

Nakamura K, Kimata S, Soga K, Ohmori K^{*1}, Kishine M^{*2}, Mano J^{*2}, Takabatake R^{*2}, Kitta K^{*2}, Kondo K: Effect of food additives in processed foods on endogenous gene detection.

132nd AOAC Annual Meeting & Exposition (2018.8.29)

*¹ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*² Food Research Institute, NARO

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: リアルタイムPCRを用いたコーンフレーク中のトウモロコシゲノムDNA検出法の検討.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

*¹ (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*² 独立行政法人農林水産消費安全技術センター

*³ 東京農工大学

木俣真弥, 中村公亮, 曾我慶介, 岸根雅宏*, 高畠令王

奈*, 橘田和美*, 近藤一成: 遺伝子組換えバレイショ Y9系統とX17系統を対象とした検知試験法の開発.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

* (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

曾我慶介, 中村公亮, 石垣拓実, 木俣真弥, 大森清美^{*1}, 岸根雅宏^{*2}, 真野潤一^{*2}, 高畠令王奈^{*2}, 橘田和美^{*2}, 名古屋博之^{*3}, 近藤一成: 未承認遺伝子組換えサケ検知法の開発.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

*¹ 神奈川県衛生研究所

*² (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*³ (独) 水産研究・教育機構

中村公亮, 木俣真弥, 秋本智, 志波優^{*1}, 曾我慶介, 田中さやか^{*1}, 権藤崇裕^{*2}, 明石良^{*2}, 近藤一成: SITE-seq法とオンラインツールを用いたゲノム編集におけるオフターゲット効果の解析結果の比較と評価.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

*¹ 東京農業大学

*² 宮崎大学

Kondo K, Kato R, Sakata K, Nakamura K: Mitochondria-resident non-releasable AIF mutant may regulate gene expressions related to cell differentiation and proliferation. 2018 ASCB EMBO Meeting (2018.12.9)

加藤怜子, 坂田こずえ, 近藤一成: Apoptosis-inducing factorのL101/103G変異体は細胞増殖と神経突起形成を阻害する.

第41回日本分子生物学会年会 (2018.12.4)

為広紀正, 安達玲子, 近藤一成: コチニールアレルギーモデルを用いたアレルギー病態の解析.

第67回日本アレルギー学会学術大会 (2018.6.22)

福富友馬^{*1}, 南崇史^{*2}, 中谷英仁^{*3}, 南崇之^{*1}, 笹川吉清^{*2}, 福島雅夫^{*2}, 上出庸介^{*1}, 関谷潔史^{*1}, 斎藤博久^{*4}, 手島玲子, 安達玲子, 谷口正実^{*1}: グルパール19S含有石鹼の使用により発症した小麦アレルギー症例における特異的IgG4抗体価と疾患予後.

第67回日本アレルギー学会学術大会 (2018.6.23)

*¹ 国立病院機構相模原病院

*² ニットーボーメディカル (株)

*³ 大阪大学

*⁴ 国立成育医療研究センター

Miyazaki A^{*1}, Watanabe S^{*1}, Hirao T^{*1}, Kokutani R^{*2}, Minegishi Y^{*2}, Ogata K^{*3}, Nagatomi Y^{*3}, Tamehiro N, Sakai S, Adachi R: Specific Detection of Food Allergens (Wheat, Buckwheat, and Peanut) by Real-Time PCR Methods Using the Reference Plasmids.

132nd AOAC Annual Meeting & Exposition (2018.8.27)

*¹ House Foods Group Inc.

*² NIPPON GENE Co., Ltd.

*³ FASMAC Co., Ltd.

Tamehiro N, Adachi R, Kondo K: Pathological animal model of cochineal dye allergy.

第47回日本免疫学会学術集会 (2018.12.11)

安武大介^{*}, 佐藤環^{*}, 堀就英^{*}, 渡邊敬浩: トータルダイエット試料によるデクロランプラス類の摂取量推定 (全国調査).

第27回環境化学討論会 (2018.5.22)

* 福岡県保健環境研究所

Yasutake D^{*}, Hori T^{*}, Sato T^{*}, Watanabe T: Estimation of dietary intake of dechlorane plus and related compounds in a Japanese national survey.

38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2018) (2018.8.26)

* Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

渡邊敬浩, 松田りえ子, 畝山智香子: 1つのサンプルの結果から検査が成立する場合に関する統計学的考察.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

安武大介^{*}, 佐藤環^{*}, 堀就英^{*}, 渡邊敬浩: マーケットバスケット方式によるポリ臭素化ジフェニルエーテルの摂取量推定.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11.30)

* 福岡県保健環境研究所

K. Kubota, H. Amanuma, M. Tamura, K. Tamai^{*1}, M. Shimojima^{*2}, S. Shibuya^{*3}, Y. Sakurai^{*4}, M. Komatsu^{*4}, F. Kasuga

Estimating the Burden of Foodborne Illness for Campylobacter, Salmonella and Vibrio parahaemolyticus in Japan 2006-2015 (日本におけるカンピロバクター, サルモネラおよび腸炎ビブリオの食品由来感染症被害実態の推定, 2006-2015年)

International Association for Food Protection, 2018 Annual Meeting (2018.7.10)

*¹ (株) ミロクメディカルラボラトリー

*² (株) ビー・エム・エル

*³ LSIメディエンス (株)

*⁴ 宮城県医師会健康センター

登田美桜, 畝山智香子, 渡邊敬浩: 残留農薬の検査部位の国際的整合性について.

第114回日本食品衛生学会学術講演会 (2018.11.15)

南谷臣昭^{*1}, 谷口賢^{*2}, 登田美桜: 高等植物による食中毒事例に対応するための一斉試験法の検討.

平成30年度地方衛生研究所全国協議会 東海・北陸支部衛生化学部会 (2019.1.31)

*¹ 岐阜県保健環境研究所

*² 名古屋市衛生研究所

Saito Y, Ishii-Watabe A: Perspective on Biomarker Assay Validation in Japan based on the results of the questionnaire survey.

12th WRIB meeting (2018.4.11)

中村亮介: 薬の副作用とHLA —重症薬疹を例に一.

第2回関東HLA研究会学術集会 (2018.6.9)

中村亮介, 岡本(内田)好海, 千貫祐子^{*}, 齋藤嘉朗, 森田栄伸^{*}: セツキシマブによる牛肉アレルギー患者血清中IgE架橋活性の解析.

第67回日本アレルギー学会学術大会 (2018.6.22)

* 島根大学

秋山晴代^{*1}, 中村亮介, 櫻井大樹^{*2}, 平野吉彬^{*1}, 根来孝治^{*1}, 岡本美孝^{*2}: 舌下免疫療法実施時における血清中中和抗体活性のin vitro評価法の開発.

第67回日本アレルギー学会学術大会 (2018.6.22)

*¹ 帝京平成大学

*² 千葉大学

Saito Y: Pharmacogenomic research and its implementation in Asian region.

18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (2018.7.4)

齋藤嘉朗, 齊藤公亮: マイクロサンプリングに関する行政動向と今後の展望.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.18)

二橋陽一郎*, 大道浩三*, 原田智隆*, 山本鉄斎*, 中井恵子*, 齋藤嘉朗, 家木克典*: マイクロサンプリングに関わるトキシコキネティクス評価の分析技術における課題 (JBF DG2017-29研究活動結果報告より)

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.18)

* JBF

齋藤嘉朗, 中村亮介: 非げっ歯類ゲノム解析への臨床からの期待.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

中村亮介, 荒川憲昭, 前川京子*, 齋藤嘉朗: 試料調製条件が血漿プロテオーム解析に及ぼす影響について.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

* 同志社女子大学

蓑毛博文*, 井上芳巳*, 岩知道貴子*, 小田部耕二*, 久保野勝男*, 奈良岡準*, 東山真澄*, 本多久美*, 松本忠郎*, 石原朋子*, 太田ひろみ*, 木野潤一*, 佐々木大祐*, 中村優太*, 藤澤希望*, 安井秀樹*, 齋藤嘉朗, 豊田直人*: 非臨床分野における臨床検査測定法バリデーション指針作成 (中間報告).

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

* 日本臨床化学会

佐井君江, 今任拓也, 梶波康二*, 齋藤嘉朗: 日本人症例における向精神薬関連筋障害に特徴的な因子探索の中間解析.

第8回日本レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2018.9.8)

* 金沢医科大学

青木良子, 鈴木菜穂, 前田初代, 齋藤嘉朗: 遺伝子・ゲノム解析技術を用いた体外診断システムの臨床的有用性の評価 — 公的遺伝子変異データベースの活用.

第8回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2018.9.8)

竹山麻由, 今任拓也, 佐井君江, 堀雄史^{*1}, 木村通男^{*1}, 川上純一^{*1}, 平松達雄^{*2}, 大江和彦^{*2}, 片岡洋子^{*3}, 横井英人^{*3}, 野尻千夏^{*4}, 中島直樹^{*4}, 平澤典保^{*5}, 齋藤嘉朗: 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に対する行政施策の影響評価.

第4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 (2018.9.15)

*¹ 浜松医科大学

*² 東京大学病院

*³ 香川大学病院

*⁴ 九州大学病院

*⁵ 東北大学大学院

齋藤嘉朗, 中村亮介, 柴田寛子, 石井明子: バイオ医薬品の免疫原性に関するリスクマネジメントプランの解析.

第25回日本免疫毒性学会学術年会 (2018.9.18-19)

中村亮介, 岡本 (内田) 好海, 荒川憲昭, 橋井則貴, 松澤由美子, 石井明子, 齋藤嘉朗: HLA-B*15:02の提示ペプチドのレパトアに及ぼす芳香族抗てんかん薬の影響.

第25回日本免疫毒性学会学術年会 (2018.9.18-19)

Saito Y, Imatoh T, Kajimami K*, Sai K: Mid-term analysis of exploring genetic factors associated with psychotropic drug-related myopathy in Japanese.

2018 International meeting on 22nd Microsomal Drug Oxidations and 33rd JSSX (2018.10.2)

* Kanazawa Medical University

Maekawa K*, Ri M*, Tohkin M*, Miyata N*, Iida S*, Saito Y: Serum lipidomics for exploring biomarkers of bortezomib therapy in patients with multiple myeloma.

2018 International meeting on 22nd Microsomal Drug Oxidations and 33rd JSSX (2018.10.2)

* Nagoya City University

Saito K: Lipid profiling as a tool for understanding mechanisms of drug induced toxicity.
2018 International meeting on 22nd Microsomal Drug Oxidations and 33rd JSSX (2018.10.4)

Yagi Y^{*1}, Kimura T^{*2}, Watanabe C^{*3}, Moriwaki H^{*3}, Okiyama Y, Tanaka S^{*4}, Honma T^{*3}, Fukuzawa K^{*5}: Comprehensive protein-ligand interaction analysis: FMO calculation on the complexes of a human protease renin and its inhibitors.
Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2018 (2018.10.9-11)

^{*1} Okayama University of Science

^{*2} Konan Chemical Industry Co. Ltd.

^{*3} RIKEN

^{*4} Kobe University

^{*5} Hoshi University

Nagase S^{*} Yuki H^{*}, Takaya D^{*}, Okiyama Y, Watanabe C^{*}, Honma T^{*}: Bioisosteric conversion based on electrostatic potential.
Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2018 (2018.10.9-11)

^{*} RIKEN

齋藤嘉朗, 今任拓也, 佐井君江, JSAR Research Group, 中村亮介: 重症薬疹に関するゲノムバイオマーカー探索研究の進捗と今後の課題.
日本人類遺伝学会第63回大会 (2018.10.11)

孫雨晨, 飯地亮太, 齋藤公亮, 齋藤嘉朗: IC/MSによる血清及び尿中極性化合物の網羅的分析法の確立.
第12回メタボロームシンポジウム (2018.10.21)

Nakamura R, Okamoto-Uchida Y, Hashii N, Arakawa N, Matsuzawa Y, Ishii A, Saito Y: Influence of aromatic antiepileptic drug binding on the peptide repertoire of HLA-B*15:02.
iSCAR 2018 (2018.11.10)

孫雨晨, 飯地亮太, 齋藤公亮, 齋藤嘉朗: トランスポーター研究に有用なIC/MSを用いたメタボロミクス手法の確立.
第3回トランスポーター研究会関東部会 (2018.11.17)

佐井君江: ISO IDMP (Identification of Medicinal Products) と医薬品コード標準化の動向.
第38回医療情報学連合大会 (2018.11.23)

佐井君江: ISO IDMP (Identification of Medicinal Product) 国際規格の実装に向けた国際動向ならびに国内導入における課題.
第38回医療情報学連合大会 (2018.11.24)

齋藤嘉朗, 今任拓也, 佐井君江, JSAR Research Group, 中村亮介: 国立衛研における重症薬疹に関するゲノムバイオマーカー研究の進捗と添付文書比較.
第28回日本医療薬学会年会 (2018.11.24)

Nakamura R, Akiyama H^{*1}, Sakurai D^{*2}, Matsuzawa Y, Saito Y, Okamoto Y^{*2}: Crosslinking ability of the serum IgE correlates to the effectiveness of allergen immunotherapy for Japanese cedar pollen.
WISC 2018 (2018.12.8)

^{*1} Teikyo Heisei University

^{*2} Chiba University

中村亮介: 重症薬疹の発症と関連するHLA型とその発症機序における役割.
第1回医薬品毒性機序研究会 (2019.1.11)

Nakamura R, Okamoto-Uchida Y, Arakawa N, Hashii N, Matsuzawa Y, Ishii A, Saito Y: Alteration of the peptide length on the HLA-B*15:02 after exposure to three aromatic antiepileptic drugs.
4 th International SJS symposium (2019.1.26)

潮田明^{*1}, 今任拓也, 森谷純治^{*2}, 齋藤嘉朗, 松永雄亮^{*2}, 沼生智晴^{*2}, 見田活^{*2}, 阿川英之^{*2}, 関口遼^{*2}: 人工知能を活用した副作用症例報告書の試行的評価.
第5回日本医療安全学会学術総会 (2019.2.10)

^{*1} 国立研究開発法人産業技術総合研究所・人工知能研究センター

^{*2} 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

齋藤嘉朗, 中村亮介, 齋藤公亮: バイオマーカー測定における留意点文書の策定状況と今後の展望.
第10回JBFシンポジウム (2019.2.12)

齋藤嘉朗, 齋藤公亮: マイクロサンプリングに関わる海

外の状況.

第10回JBFシンポジウム (2019.2.14)

齋藤公亮, 齋藤嘉朗: 生体中高濃度・低濃度代謝物バイオマーカーのバイオアナリシス.

第10回JBFシンポジウム (2019.2.14)

孫雨晨, 新田真一郎*, 齋藤公亮, 吉田徳幸, 井上貴雄, 細貝龍太*, 中井恵子*, 齋藤嘉朗: LC/MSによるアンチセンス医薬品の測定法開発と標準化への取り組み.

第10回JBFシンポジウム (2019.2.14)

* LSIメディエンス株式会社

齋藤嘉朗, 今任拓也, 青木良子, 佐井君江, 頭金正博*: 主として低分子分子標的薬6種に関する日中韓の添付文書比較.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

* 名市大・薬

青木良子, 前田初代, 鈴木菜穂, 丸野有利子, 佐井君江, 齋藤嘉朗: 医薬品の有効性・安全性に関わる患者集団情報の収集—「FDA臨床試験スナップショット」の活用.

日本薬学会第139年会 (2019.3.21)

齋藤嘉朗, 中村亮介: 重症薬疹の発症機序と新規治療戦略.

日本薬学会第139年会 (2019.3.22)

中村亮介, 秋山晴代^{*1}, 櫻井大樹^{*2}, 松澤由美子, 齋藤嘉朗, 岡本美孝^{*2}: スギ花粉症の舌下免疫療法の奏効性は血清中IgEの架橋能と相関する.

日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 千葉大学

高木篤也, 児玉幸夫: 国立医薬品食品衛生研究所の新動物実験施設の特徴と概要

第65回日本実験動物学会総会 (2018.5.17)

横田理: 精子形成におけるビタミンAの役割の解明を目指して

日本アンドロロジー学会第37回学術大会 (2018.6.16)

Takahashi Y, Yasuhiko Y, Ikeno E, Kanno J, Hirabayashi

Y: Modulation of Shh signaling is involved in intervertebral disc/vertebral body (IVD/VB) patterning and resegmentation of neural arches in mouse vertebral column formation.

(Shhシグナルの調節はマウスの脊椎骨形成における椎間板/椎体パターンと神経弓の再分節化に関与している)

第70回日本細胞生物学会・第51回日本発生生物学会合同大会 (2018.6.8)

高橋祐次: ナノ材料の安全性確保に関する生物試験の現状と課題, 第58回澱粉研究懇談会 (2018.6.8)

Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J*, Hirabayashi Y: DSB Repair by Capture of Unintentional Sequences, an Emerging New Possible Risk for the Genome Editing ASAITOX 2018, (2018.6.19) Pattaya, Thailand

* 日本バイオアッセイ研究センター

Natsume-Kitatani Y^{*1}, Aisaki KI, Kitajima S, Ghosh S^{*2}, Kitano H^{*2}, Mizuguchi K^{*1}, Kanno J^{*3}: Percellome meets Garuda: toxicogenomics approach to evaluate the toxicity of valproic acid.

the 8th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASAITOX2018) (2018.6.19)

^{*1} National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Japan

^{*2} The Systems Biology Institute, Japan

^{*3} Japan Organization of Occupational Health and Safety

Natsume-Kitatani Y^{*1}, Aisaki KI, Kitajima S, Ghosh S^{*2}, Kitano H^{*2}, Mizuguchi K^{*1}, Kanno J^{*3}: Inferred role of crosstalk between PPAR α and ER signaling pathways in the toxicity of valproic acid: systems toxicology approach.

International Society for Computational Biology (ISMB) 2018 (2018. 7.10)

^{*1} National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Japan

^{*2} The Systems Biology Institute, Japan

^{*3} Japan Organization of Occupational Health and Safety

菅野純*, 小野竜一, 相崎健一, 北嶋聡: 「新型」反復曝露試験における基線反応と過渡反応の分子メカニズム解析—ヒストン修飾を中心に—

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.19)

* 日本バイオアッセイ研究センター

北嶋聡, 種村健太郎*¹, 菅野純*²: シックハウス症候群レベルの室内揮発性有機化合物の吸入暴露の際の海馬Percellomeトキシコゲノミクスによる中枢影響予測と情動認知行動解析.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.18)

*¹ 東北大学

*² 日本バイオアッセイ研究センター

小野竜一, 田埜慶子, 安田智, 安彦行人, 相崎健一, 北嶋聡, 菅野純*, 佐藤陽治, 平林容子: ゲノム編集を利用したヒト遺伝子治療における新たなリスクの可能性

第45回日本毒性学会学術年会, (2018.7.19)

* 日本バイオアッセイ研究センター

夏目やよい*¹, 相崎健一, 北嶋聡, 水口賢司*¹, 菅野純*²: TargetMineによる標的予測.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.19)

*¹ 医薬基盤・健康・栄養研究所

*² 日本バイオアッセイ研究センター

高橋祐次, 相磯成敏*¹, 大西誠*¹, 石丸直澄*², 菅野純*¹: マクロファージの機能に着目したナノマテリアルのマウス吸入ばく露による慢性影響評価,

第45回日本毒性学会学術年会 2018.7.18 (大阪)

*¹ 日本バイオアッセイ研究センター

*² 徳島大学

平林容子: シンポジウム15 非低分子医薬品の安全性評価戦略について「核酸医薬品とその安全性評価戦略」

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

Uchida E, Naito Y, Ono R, Hirabayashi Y, Inoue T, Sato Y: Safety assessment of CRISPR-Cas9 genome editing for human gene therapy

第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2018.7.27)

Ono R, Yoshioka Y*, Furukawa Y, Kitajima S, Ochiya T*, Hirabayashi Y: Standardization of exosome isolation in mice corresponding to toxicity test Japanese Society of Extracellular Vesicles Conference 2018 (2018.8.30.)

* 国立がん研究センター研究所

Ono R, Tano K, Yasuda S, Yasuhiko Y, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J*, Sato Y, Hirabayashi Y: A possible risk of genome editing for human gene therapy the 54th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2018), (2018.9.3) Brussels, Belgium

* 日本バイオアッセイ研究センター

Kanno J*, Kitajima S, Ono R, Aisaki KI: Percellome Toxicogenomics Project: Newly Designed Repeated Dose Study.

the 54th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2018), (2018.9.4)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Yamada T, Matsumoto M, Kitajima S, Aisaki KI, Kanno J*, Hirose A: Category Assessment of Repeated-dose Hepatotoxicity of Phenolic Benzotriazoles for OECD IATA Case Studies Project in 2016.

the 54th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2018), (2018.9.3)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

横田理, 武田健*: 大気由来超微小粒子胎仔期曝露により惹起される不安様行動とそれに関連した脳神経回路の同定

第62回日本薬学会関東支部大会 (2018.9.15)

* 東京理科大学薬学部

横田理, 佐藤央*, 武田健*: 微小粒子胎仔期曝露は慢性的にセロトニン神経活性化を介して不安様行動を惹起する

第4回日本レギュラトリーサイエンス学会 (2018.9.15)

* 東京理科大学薬学部

山本雅也：化審法と生殖発生毒性試験ガイドライン
第35回生殖・発生毒性学東京セミナー (2018.9.28)

横田理：父親の視点からみるDOHaDの重要性と意義：
受精卵の遺伝子発現制御を司る雄性生殖細胞系列のエピ
ゲノムに着目して
第26回 DOHaD寺子屋研究会 (2019.1.26)

平林容子： α 線核医学治療薬とレギュラトリーサイエン
ス：安全性評価に向けた考察
第2回QiSSシンポジウム (2019.3.9)

Taquahashi Y, Yokota S, Morita K, Tsuji M, Hirabayashi
Y, Hirose A, Kanno J*: Development of Whole Body
Inhalation System for Well-Dispersed Nanomaterials
Toxicity Testing -Taquann Direct-Injection Whole Body
Inhalation System-
58th Annual Meeting of the Society of Toxicology,
Baltimore (2019.3.12)

* Japan Organization of Occupational Health and
Safety

平林容子：シンポジウム23 細胞レベルの機能低下によ
る恒常性システムの破綻と老化機構「2Gy全身照射によ
る遷延性の造血幹細胞障害と加齢影響」
第124回日本解剖学会総会全国学術集会 (2019.3.29)

石田誠一：In vitro細胞培養系を用いた肝薬物動態、薬
物性肝障害評価系の動向。
HAB研究機構第25回学術年会 (2018.5.24)

渡隆爾^{*1}, 柿木基治^{*1}, 草野一富^{*1}, 押方歩^{*2}, 竹澤俊
明^{*2}, 山崎ちひろ^{*3}, 石田雄二^{*3}, 立野知世^{*3}, 黒田幸恵,
石田誠一：ヒト肝細胞におけるシトクロムP450 (CYP)
活性および肝特異的機能を賦活化するコラーゲンピトリ
ゲル膜チャンバーを用いた新規長期培養法。
HAB研究機構第25回学術年会 (2018.5.24)

^{*1} エーザイ

^{*2} 農研機構

^{*3} フェニックスバイオ

佐藤琢^{*1}, 杉浦慎治^{*1}, 進和美^{*1}, 長崎玲子^{*1}, 石田誠
一, 菊池きよ美^{*2}, 柿木基治^{*2}, 金森敏幸^{*1}：圧力駆動
型Microphysiological Systemを用いた連結培養による
抗がん剤プロドラッグの影響評価。

HAB研究機構第25回学術年会 (2018.5.24)

^{*1} 産総研

^{*2} エーザイ

佐藤琢^{*1}, 杉浦慎治^{*1}, 進和美^{*1}, 長崎玲子^{*1}, 石田誠一,
菊池きよ美^{*2}, 柿木基治^{*2}, 金森敏幸^{*1}：マルチスルー
プット可能な圧力駆動型Microphysiological Systemプ
ラットフォームの開発。
化学とマイクロ・ナノシステム学会 第37回研究会
(2018.5.28)

^{*1} 産総研

^{*2} エーザイ

佐藤薫：iPS細胞から分化誘導したヒト神経細胞を用い
た安全性評価法開発の取り組み。
食品衛生学会シンポジウム (2018.5.30)

Satoh T^{*1}, Sugiura S^{*1}, Shin K^{*1}, Onuki-Nagasaki
R^{*1}, Ishida S, Kikuchi K^{*1}, Kakiki M^{*2}, Kanamori
T^{*1}：A MULTI-THROUGHPUT MULTI-ORGAN-
ON-A-CHIP ON A PRESSURE-DRIVEN MEDIUM
CIRCULATION PLATFORM.
ISSMM 2018 (2018.6.19-21)

^{*1} 産総研

^{*2} エーザイ

我那覇一冨^{*}, 稲村恒亮^{*}, 坂田望^{*}, 古水雄志^{*}, 石田
誠一, 松本陽子^{*}, 松下琢^{*}：ハイブリッドリボソーム
を用いた肝がん幹細胞の増殖抑制効果に関する研究。
第55回化学関連支部合同九州大会 (2018.6.30)

* 崇城大学

坂田望^{*1}, 中村茉耶^{*1}, 水民敬浩^{*1}, 稲村恒亮^{*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
を用いた肝がん細胞 (HepG2) の薬剤耐性現象及び胆汁
排泄機能の再現。
第55回化学関連支部合同九州大会 (2018.6.30)

^{*1} 崇城大学

^{*2} バイリーン

Kurokawa J^{*1}, Kodama M^{*2}, Kanda Y, Ashihara

T^{*3}, Nagamori S^{*4}, Suzuki Y^{*1}, Iwasaki N^{*1}, Sano Y^{*1}, Sakamoto K^{*1}: A multidisciplinary approach for pharmacological assessment using human iPS-derived cardiomyocytes.

18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (2018.7.4)

*¹ 静岡県立大学

*² 東京医科歯科大学

*³ 滋賀医科大学

*⁴ 大阪大学

Yamada S^{*}, Yamazaki D, Kanda Y: Novel role of mitochondrial fusion factor Mfn1 in neural differentiation of human iPS cells.

18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (2018.7.5)

* Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

Hirata N^{*1}, Yamada S^{*1}, Nakabayashi K^{*2}, Hata K^{*2}, Kanda Y: Global analysis of translational regulation in cancer stem cells using ribosome profiling.

18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (2018.7.5)

*¹ Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

*² National Center for Child Health and Development (NCCHD)

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Kanda Y, Sato K: The interaction of activated microglia with astrocytes induces changes in cytokine/chemokine concentrations in inflammatory neurovascular unit.

FENS2018 (2018.7.9)

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 薬物代謝酵素誘導試験系の検討.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.18-20)

* フェニックスバイオ

石田誠一, 堀内新一郎, 金秀良, 黒田幸恵, 立野知世^{*}, 諫田泰成: ヒト初代/凍結肝細胞の代替としての各種細

胞の同一測定条件下における薬物代謝能の評価.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.18-20)

* フェニックスバイオ

白川誉史^{*1,7}, 鈴木郁郎^{*2,7,8}, 宮本憲優^{*3,7,8}, 近藤卓也^{*4,7}, 岡村愛^{*1,7}, 佐藤薫^{*7,8}, 森村馨^{*5,7}, 半戸里江^{*5,7}, 小島敦子^{*3,6,7}, 小田原あおい^{*2,7}: 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3報) —CSAHi 神経チーム 第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.19)

*¹ 東北工業大学

*² (株) アステラス.

*³ (株) エーザイ

*⁴ (株) テクノプロ

*⁵ (株) 大鵬薬品

*⁶ (株) 富士フイルム.

*⁷ ヒト iPS 細胞安全性評価系コンソーシアム (CSAHi)

*⁸ iNCENS プロジェクト

*⁹ The NeuTox Micro-Electrode Array (MEA) Subteam, The Translational Biomarkers of Neurotoxicity (NeuTox) Committee, Health and Environmental Science Institute (HESI)

諫田泰成: Development of a new standardized method using human iPS cell-derived cardiomyocytes.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.19)

入江智彦, Laurence O. Trussell^{*}: P/QタイプCa²⁺チャネル—リアノジン受容体—BKチャネルから成るナノドメインはバースト発火をコントロールする.

第41回日本神経科学大会 (2018.7.26)

* オレゴン健康科学大学

Ishida S, Horiuchi S, Kuroda Y, Fujii R, Kim SR, Kanda Y: DNA microarray analysis on characteristics of hepatocyte-like cells derived from human iPS cells for the application to the cell based drug safety tests.

EUROTOX 2018 (2018.9.2-5)

Komizu Y^{*}, Inamura K^{*}, Ishida S, Matsumoto Y^{*}, Matsushita T^{*}: Hybrid nanoparticles inhibited the growth of liver cancer stem cells.

第5回国際組織工学・再生医療学会世界会議2018 (2018.9.4-7)

* 崇城大学

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Kanda Y, Sato K: Microglia enhance the functional maturation of blood-brain barrier by regulating the cytokine/chemokine dynamics.

第61回日本神経化学大会 (2018.9.6)

山崎大樹, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈リスク予測法の開発-国内および国際検証試験の比較-

第8回レギュラトリーサイエンス学会 (2018.9.7)

Takahashi K, Chujo K, Kanda Y, Sato K: Characterization of neural networks of human induced pluripotent stem cell-derived neurons.

第61回日本神経化学大会 (2018.9.8)

諫田泰成: Cardio-OncologyにおけるヒトiPS細胞の応用.

第8回レギュラトリーサイエンス学会 (2018.9.8)

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

安全性評価研究会2018年夏のフォーラム (2018.9.9)

入江智彦: 危険ドラッグMAM-2201 はシナプス前終末のCB1 受容体を介して神経伝達を抑制する.

第4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 (2018.9.15)

黒田幸恵, 堀内新一郎, 金秀良, 藤居瑠彌, 諫田泰成, 末水洋志*, 石田誠一: ヒト肝キメラマウス由来肝細胞を用いた長期培養に向けた基礎検討.

第4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 (2018.9.15)

* 実験動物中央研究所

山田茂*, 山崎大樹, 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の評価.

第4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 (2018.9.15)

* 日本薬理評価機構

Yamazaki D, Kanda Y: Drug-induced proarrhythmia

assessment using human iPS cell-derived cardiomyocytes- Comparison of JiCSA and CiPA validation studies.

6th Annual Cardio Symposium (2018.9.29)

Kanda Y: Application of human iPS technology for cardio-oncology.

6th Annual Cardio Symposium (2018.9.29)

Takahashi K, Chujo K, Kanda Y, Sato K: Characterization of neural networks of human induced pluripotent stem cell-derived neurons-Report from iPS Non-clinical Experiments for Nervous System (iNCENS) project in collaboration with CSAHi and HESI NeuTox.

Safety Pharmacology Society Annual Meeting 2018 (2018.9.30)

Ishibashi Y^{*1,7}, Odawara A^{*1,7}, Shirakawa T^{*2,7}, Kinoshita K^{*2,7}, Okamura A^{*2,7}, Miyamoto N^{*3,7,8,9}, Ojima A^{*3,4,7}, Kondo T^{*5,7}, Hando R^{*6,7}, Morimura K^{*6,7}, Sato K^{*7,8,9}, Suzuki I^{*1,7,8,9}: CSAHi study: Detection of drug-induced seizure-like activities of 3 convulsants at 5 facilities using micro-electrode arrays in combination with human iPS cell-derived neurons.

Safety Pharmacology Society Annual Meeting 2018 (2018.9.30)

*¹ Tohoku Institute of Technology

*² Astellas Pharma Inc.

*³ Eisai Co., Ltd.

*⁴ Techno Pro R&D company

*⁵ Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁶ FUJIFILM Co., Ltd.

*⁷ Consortium for Safety Assessment using Human iPS Cells (CSAHi)

*⁸ iPS-non-Clinical Experiments for Nervous System (iNCENS) Project

*⁹ The NeuTox Micro-Electrode Array (MEA) Subteam, The Translational Biomarkers of Neurotoxicity (NeuTox) Committee, Health and Environmental Science Institute (HESI)

Gintant G, Kanda Y, Blinova K: Stem Cell Derived Cardiomyocyte Studies. A Comparison of CiPA and JiCSA Validation Study Results for the "CiPA 28" Drugset.

Safety Pharmacology Society Annual Meeting 2018 (2018.10.1)

Yamada S*, Yamazaki D, Kanda Y: Assessment of neurotoxicity of silver nanoparticles using human iPS cell-based platform.

Safety Pharmacology Society Annual Meeting 2018 (2018.10.1)

* Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

Sato K: Characterization of neural networks of human induced pluripotent stem cell-derived neurons-Report from iPS Non-clinical Experiments for Nervous System (iNCENS) project in collaboration with CSAHi and HESI NeuTox.

Safety Pharmacology Society Annual Meeting 2018 (2018.10.2)

Kanda Y: Preclinical tools for predicting cardiotoxicology therapy side effects prior to clinical trials.

Safety Pharmacology Society Annual Meeting 2018 (2018.10.2)

Ishida S: Efforts for the development of Pharmacokinetic Tests aimed at Alternatives to Animal Experiments Considering OECD's movements.

2018 MDO/JSSX (2018.10.5)

Kanda Y: Development of a safety assessment using human iPS cells.

2018 MDO/JSSX (2018.10.5)

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の戦略。

CBI学会2018年大会 (2018.10.9)

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

CBI学会2018年大会 (2018.10.10)

諫田泰成：ヒトiPS細胞技術を用いた医薬品の新たな評価法の開発－国際標準化に向けた取り組み－。

CBI学会2018年大会 (2018.10.10)

Fujii R, Toyoda K*, Horiuchi S, Kuroda Y, Kim SR, Kanda Y, Ishida S: Evaluation of correlation of newly developing noninvasive cell culture profiling system based on LC-MS/MS measurement of medium components to the functional changes during cell culture.

CBI学会2018年大会 (2018.10.9-11)

* 島津製作所

Horiuchi S, Kuroda Y, Fujii R, Kim SR, Kanda Y, Ishida S: Characterization of human hepatocytes isolated from chimeric mice with humanized liver (PXB-cells) by DNA microarray analysis for the evaluation of the applicability to cell-based drug safety tests.

CBI学会2018年大会 (2018.10.9-11)

Yamazaki D, Yamada S*, Kanda Y: Developmental neurotoxicity evaluation using human iPS cells.

China TATT-Asia CA 2018 (2018.10.11)

* Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

Kanda Y : JiCSA Update: Proarrhythmia risk assessment using human iPS cell-derived cardiomyocytes.

7th DIA cardiac safety workshop in Japan (2018.10.25)

Kanda Y: Development and standardization of in vitro contractility method using human iPS Cell-derived cardiomyocytes.

7th DIA cardiac safety workshop in Japan (2018.10.26)

Yamada S*¹, Yamazaki D, Kanda Y: Silver nanoparticles inhibit neural induction via mitochondrial dysfunction in human induced pluripotent stem cells.

Society for Neuroscience (2018.11.6)

* Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

Suzuki Y*¹, Sano Y*¹, Nakagawa M*¹, Kodama M*², Kanda Y, Yamaguchi M*¹, Sakamoto K*¹, Kurokawa J*¹: Development of a novel functional assay to evaluate cardiac toxicity using human iPS cell-derived cardiomyocytes.

4th International Conference on Pharma and Food (2018.11.15)

*¹ 静岡県立大学

*² 東京医科歯科大学

石田誠一：in vitro細胞アッセイの肝細胞障害性試験への活用に向けた取り組み。

RINK 第2回公開フォーラム (2018.11.16)

山田茂^{*1}, 山崎大樹, 諫田泰成: ヒトiPS細胞の神経分化に対する銀ナノ粒子曝露の影響.

メタルバイオサイエンス研究会2018 (2018.11.17)

* 日本薬理評価機構

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Kanda Y, Sato K: Microglia is not the resource but the modulator of the cytokines/chemokines in inflammatory neurovascular unit.

Society for Neuroscience 2018 (2018.11.7)

石田誠一, 金秀良, 堀内新一郎, 黒田幸恵, 藤居瑠彌, 諫田泰成: 5-AzaC処理により再プログラミングしたHepG2細胞の遺伝子発現解析による評価.

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.23-25)

石田誠一: 医薬品開発におけるMPSの活用への期待.

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.25)

諫田泰成: ヒトiPS細胞由来分化細胞の3D培養技術の開発と創薬への応用.

第31回日本動物実験代替法学会 (2018.11.24)

塚田健人^{*1,2}, 金子秋穂^{*1}, 新木翔之^{*1}, 河治久実^{*2}, 児玉栄一^{*2}, 倉石貴透^{*3}, 村上一馬^{*4}, 入江一浩^{*4}, 平田尚也^{*5}, 諫田泰成, 浅井禎吾^{*1}: 生合成経路の再構築と再設計による糸状菌ジテルペノイドピロラライブラリーの構築と生物活性評価.

第36回日本薬学会メディシナルケミストリーシンポジウム (2018.11.28)

*¹ 東京大学

*² 東北大学

*³ 金沢大学

*⁴ 京都大学

*⁵ 日本薬理評価機構

石田誠一, 堀内新一郎, 黒田幸恵, 藤居瑠彌, 金秀良, 諫田泰成: VECCELL培養器による星細胞の活性化の抑制.

第32回肝類洞壁細胞研究会学術集会 (2018.12.1)

石田誠一: AMED創薬基盤推進研究事業での産学官連携体制の紹介.

NAROワークショップ (2018.12.3)

Komizu Y*, Inamura K*, Ishida S, Matsumoto Y*, Matsushita T*: Hybrid nanoparticles accumulated and inhibited the growth of liver cancer stem cells.

ASCB-EMBO 2018 meeting (2018.12.8-12)

* 崇城大学

松崎典弥*, 佐藤薫: 血液脳関門 (BBB) チップの可能性. 第401回CBI学会講演会 (2019.1.18)

* 大阪大学

石田誠一: In vitro細胞アッセイと動物実験代替法をめぐると日本と世界の動向.

Tonomachi Café in 日本橋 (2019.1.21)

古水雄志^{*1}, 坂田望^{*1}, 中村茉耶^{*1}, 水民敬浩^{*1}, 岩佐卓哉^{*2}, 佐々木皓平^{*2}, 小島理恵^{*2}, 川部雅章^{*2}, 石田誠一, 松下琢^{*1}: 三次元培養担体を用いたHepG2細胞の胆汁排泄機能の再現.

細胞アッセイ研究会 (2019.1.30)

*¹ 崇城大学

*² バイリーン

石田誠一, 堀内新一郎, 黒田幸恵, 藤居瑠彌, 金秀良, 諫田泰成: 凍結ヒト肝星細胞におけるVECELL培養による活性化抑制.

細胞アッセイ研究会 (2019.1.30)

最上 (重本) 由香里, 干川和枝, 佐藤薫: サイトカイン・ケモカイン濃度を制御するミクログリアを含む血液脳関門・生体模倣システムの開発.

細胞アッセイ研究会2019 (2019.1.30)

Yamaguchi M*, Nakagawa M*, Suzuki Y*, Sano Y*, Shirakawa K*, Majima K*, Kamitani Y*, Sakamoto K*, Kanda Y, Kurokawa J*: Multidisciplinary approaches to evaluate cell-to-cell variation in contractile functions of human iPS cell-derived cardiomyocytes.

第10回日本安全性薬理研究会学術年会 (2019.3.2)

* 静岡県立大学

Yamasaki C*, Yanagi A*, Yoshizane Y*, Ogawa Y*, Ishida Y*, Ishida S, Tateno C*: Characterization of human hepatocytes isolated from chimeric mice with

humanized livers (PXB cells[®]) and optimization of in vitro cytochrome P450 induction test conditions.
SOT 58th annual meeting (2019.3.10-14)

* フェニックスバイオ

諫田泰成：ヒトiPS細胞技術による新たなインビトロ神経毒性試験法の開発と国際動向。
第92回日本薬理学会 (2019.3.14)

諫田泰成：ヒトiPS細胞技術を活用した抗がん剤の心毒性評価系の開発。
第92回日本薬理学会 (2019.3.16)

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。
第92回日本薬理学会 (2019.3.16)

* 日本薬理評価機構

平田尚也*, 山田茂*, 諫田泰成: Drug Repositioning approaches for breast cancer stem cells.
第92回日本薬理学会 (2019.3.16)

* 日本薬理評価機構

平田尚也*, 山田茂*, 諫田泰成: Drug Repositioning approaches for breast cancer stem cells.
第92回日本薬理学会 (2019.3.16)

* 日本薬理評価機構

高橋華奈子, 入江智彦, 諫田泰成, 佐藤薫: アフリカツメガエル卵母細胞強制発現系を用いたドコサヘキサエン酸によるアストロサイトグルタミン酸トランスポーター電流調節作用のメカニズム解析。
第92回日本薬理学会年会 (2019.3.16)

佐藤薫: 世界は神経系非臨床試験の充実に向かっている。
第92回日本薬理学会年会 (2019.3.16)

我那覇一牙*, 稲村恒亮*, 古水雄志*, 石田誠一, 松本陽子*, 松下琢*: 肝臓がん幹細胞を標的とした新規ナノ粒子の有効性に関する検討。
第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.21)

* 崇城大学

諫田泰成：ヒトiPS細胞を活用した新たな医薬品の安全性評価。
第18回日本再生医療学会 (2019.3.22)

諫田泰成：ヒトiPS細胞由来分化細胞の品質の考え方。
第18回日本再生医療学会 (2019.3.22)

石田誠一：Organs-on-a-chipを用いたin vitro細胞アッセイ系の開発に求められる細胞の標準化と社会実装への要件。
第18回日本再生医療学会総会 (2019.3.23)

最上(重本)由香里, 干川和枝, 諫田泰成, 佐藤薫: 病態を考慮した血液脳関門・生体模倣システムの開発。
日本薬学会第139年会 (2019.3.23)

松崎典弥*, 佐藤薫: 組織工学技術を応用した血液脳関門(BBB)チップの創製。
第18回日本再生医療学会シンポジウム (2019.3.23)

* 大阪大学

佐藤薫: これからの in vitro 血液脳関門モデルを考える—新薬開発で脳内移行性を考慮するための技術展開。
HSC 研究会2019 (2019.3.29)

Kanda Y: Development of in vitro cardiotoxicity assessment for oncology drugs.
FDA Workshop: Leveraging Human-Relevant Cardiomyocytes in Nonclinical Studies to Provide Mechanistic Insights into Cardiovascular Safety Liabilities (2019.3.29)

Yamazaki D: Chronic isoproterenol stimulation induced different cardiac disorders in Tric-deficient mice.
第9回アジア・オセアニア生理学会連合2019年大会 (2019.3.30)

入江智彦: Intracellular Ca²⁺ source for SK channels in cartwheel cells of the mouse dorsal cochlear nucleus.
第9回アジア・オセアニア生理学会連合2019年大会 (2019.3.30)

Kanda Y, Yamazaki D: Development of in vitro developmental neurotoxicity testing.
第9回アジア・オセアニア生理学会連合2019年大会 (2019.3.31)

野村幸世^{*1}, 豊田武士, 大津洋^{*2}, 石橋祐子^{*1}, 愛甲丞^{*1}, 長田梨比人^{*1}, 市田晃彦^{*1}, 菅原寧彦^{*1}, 國土典弘^{*1}, 瀬戸泰之^{*1}: 胃癌, 膵癌, 乳癌早期発見バイオマーカーとしての血清TFF3とその起源の解明.

第118回日本外科学会定期学術集会 (2018.4.5)

^{*1} 国立国際医療研究センター研究所

^{*2} 東京大学

水田保子, 曹永晩, 赤木純一, 小川久美子: 2,4-ジメチル-4-フェニルテトラヒドロフランの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24回総会・学術大会 (2018.5.18)

森川朋美, 松下幸平, 豊田武士, 山田貴宣, 高橋美和, 井上薫, 小川久美子: ラットを用いた2-エチルブタナールの90日間亜慢性反復経口投与毒性試験.

日本食品化学学会第24回総会・学術大会 (2018.5.18)

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5-methylfurfural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24回総会・学術大会 (2018.5.18)

Nomura S^{*1}, Yang Q^{*2}, Yasuda T^{*1}, Toyoda T, Choi E^{*2}, Uchida E^{*3}, Seto Y^{*1}, Goldenring JR^{*2}: Amelioration of metaplasia and re-emergence of normal gastric lineages after treatment of *H. pylori*-infected gerbils with a MEK inhibitor.

Digestive Disease Week 2018 (2018.6.4)

^{*1} University of Tokyo

^{*2} Vanderbilt University School of Medicine

^{*3} Nippon Medical University

豊田武士, 戸塚ゆ加里^{*1}, 松下幸平, 森川朋美, 山田貴宣, 三好規之^{*2}, 若林敬二^{*2}, 小川久美子: 膀胱がんリスク因子としてのノルハルマン代謝物: ラットを用いた検討.

がん予防学術大会2018高松 (2018.6.28)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} 静岡県立大学

山田貴宣, 豊田武士, 曾根瑞季, 鈴木周五^{*}, 松下幸平, 森川朋美, 小川久美子: γ -H2AXを指標とした膀胱発がん性の早期予測-追加の化学物質による検証-

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.18)

* 名古屋市立大学

曹永晩, 赤木純一, 水田保子, 豊田武士, 小川久美子: コレラトキシン及びコレラトキシンBサブユニットの経皮曝露感受性試験におけるアジュバントとしての可能性.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.19)

豊田武士, 松下幸平, 森川朋美, 山田貴宣, 小川久美子: 膀胱発がん性芳香族アミンの短期投与によるラット膀胱粘膜遺伝子発現動態への影響.

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.19)

三好規之^{*1}, 田島悠也^{*1}, 豊田武士, 戸塚ゆ加里^{*2}, 松下幸平, 小川久美子, 若林敬二^{*1}: 芳香族アミン類の代謝物分析とDNA付加体.

第33回発癌病理研究会 (2018.8.29)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 国立がん研究センター研究所

豊田武士, 山田貴宣, 鈴木周五^{*}, 松下幸平, 曹永晩, 赤木純一, 森川朋美, 水田保子, 西川秋佳, 小川久美子: γ -H2AXを指標とした化学物質の膀胱発がん性早期検出系の開発.

第33回発癌病理研究会 (2018.8.31)

* 名古屋市立大学

Ishii Y, Shi L, Takasu S, Kijima A, Ogawa K, Umemura T: Combined application of comprehensive DNA analysis for DNA modification and reporter gene mutation assay to investigation of the mechanisms underlying hepatocarcinogenicity of elemicin.

54th Congress of the European Societies of Toxicology (2018.9.3)

Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Toyoda T, Tamehiro N, Kimura Y, Adachi R, Ogawa K: Dose-dependent sensitization effects of transcutaneously exposed acid-hydrolyzed wheat protein.

54th Congress of the European Societies of Toxicology (2018.9.4)

Takasu S, Ishii Y, Kijima A, Ogawa K, Umemura T:

Requirement of Nrf2 for termination of liver regeneration caused by acute proliferative response.

54th Congress of the European Societies of Toxicology (2018.9.4)

保田智彦^{*1}, Qing Yang^{*2}, 豊田武士, Eunyoung Choi^{*2}, 内田英二^{*3}, 吉田寛^{*3}, 瀬戸泰之^{*1}, James R. Goldenring^{*2}, 野村幸世^{*1}: MEK 阻害剤Selumetinibによる*H. pylori*感染スナネズミ胃粘膜における化生粘膜の回復.

第27回消化器疾患病態治療研究会 (2018.9.15)

^{*1} 東京大学

^{*2} Vanderbilt University

^{*3} 日本医科大学

Akagi J, Cho YM, Toyoda T, Mizuta Y, Yokoi M^{*1,2}, Hanaoka F^{*1,3}, Ohmori H^{*1}, Ogawa K: Effect of Pol κ deficiency on benzo[a]pyrene-induced tumorigenesis. 5th DNA Polymerases meeting (2018.9.24)

^{*1} Gakushuin University

^{*2} Kobe University

^{*3} University of Tsukuba

保田智彦^{*1}, 吉田寛^{*2}, 内田英二^{*2}, 豊田武士, 瀬戸泰之^{*1}, 野村幸世^{*1}: MEK阻害剤によるヘリコバクター・ピロリ菌感染スナネズミ胃粘膜の回復. 第77回日本癌学会学術総会 (2018.9.28)

^{*1} 東京大学

^{*2} 日本医科大学

山田貴宣, 豊田武士, 小川久美子: 幹細胞マーカー免疫染色による膀胱発がん物質の早期検出. 第77回日本癌学会学術総会 (2018.9.28)

豊田武士, 山田貴宣, 三好規之^{*}, 小川久美子: 芳香族アミン誘発ラット膀胱発がん過程の初期段階における遺伝子発現動態.

第77回日本癌学会学術総会 (2018.9.28)

^{*} 静岡県立大学

Cho YM, Mizuta Y, Akagi J, Toyoda T, Ogawa K: Effects of antioxidants on acute toxicity of silver nanoparticles intraperitoneally administered in BALB/c mice.

The Korean Society of Toxicologic Pathology 2018 (2018.10.25)

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*in vivo*変異原性試験と網羅的DNA損傷解析によるエレミンの肝発がん機序の解明.

日本環境変異原学会第47回大会 (2018.11.1)

竹入章^{*}, 松崎香織^{*}, 田中健司^{*}, 小川久美子, 安井学, 本間正充, 三島雅之^{*}: Ames試験陽性のフォローアップとしてのTK6細胞を用いた γ H2AX評価系検討; MMS共同研究オプション項目の報告.

日本環境変異原学会第47回大会 (2018.11.1)

^{*} 中外製薬 (株)

田島悠也^{*1}, 豊田武士, 平山裕一郎^{*1}, 橋詰力^{*1}, 松下幸平, 小川久美子, 渡辺賢二^{*1}, 戸塚ゆ加里^{*2}, 若林敬二^{*1}, 三好規之^{*1}: 膀胱発がん性芳香族アミン *o*-toluidineの代謝物分析とDNA付加体.

日本環境変異原学会第47回大会 (2018.11.2)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 国立がん研究センター研究所

野村幸世^{*}, 豊田武士, 菅原寧彦^{*}: 胃癌バイオマーカーとしての血清TFF3の起源とその上昇機序の解明. 第22回日本肝臓学会大会 (2018.11.2)

^{*} 東京大学

Akagi J, Cho YM, Toyoda T, Mizuta Y, Yokoi M^{*1,2}, Hanaoka F^{*1,3}, Ohmori H^{*1}, Ogawa K: Benzo[a]pyrene-induced tumorigenesis in Pol κ -knockout mice. 3R&3C Symposium (2018.11.13)

^{*1} Gakushuin University

^{*2} Kobe University

^{*3} University of Tsukuba

Tajima Y^{*1}, Toyoda T, Hirayama Y^{*1}, Hashidume T^{*1}, Matsushita K, Yamada T, Ogawa K, Watanabe K^{*1}, Totsuka Y^{*2}, Wakabayashi K^{*1}, Miyoshi N^{*1}: Metabolomics and DNA adductome analysis of urinary bladder carcinogen *o*-toluidine.

The 4th International Conference on Pharma-food

General Information (2018.11.15)

*¹ University of Shizuoka*² National Cancer Center Research Institute

Tajima Y^{*1}, Toyoda T, Hirayama Y^{*1}, Hashidume T^{*1}, Matsushita K, Yamada T, Ogawa K, Watanabe K^{*1}, Totsuka Y^{*2}, Wakabayashi K^{*1}, Miyoshi N^{*1}: Metabolomics and DNA adductome analysis of urinary bladder carcinogen *o*-toluidine.

The 23rd Shizuoka Forum on Health and Longevity (2018.11.16)

*¹ University of Shizuoka*² National Cancer Center Research Institute

赤木純一, 横井雅幸^{*1}, 曹永晩, 岩井成憲^{*2}, 花岡文雄^{*3,4}, 小川久美子: *N7*-グリシドアミド-dG付加体は哺乳類細胞においてDNA複製を阻害する.

第41回日本分子生物学会年会 (2018.11.28)

*¹ 神戸大学*² 大阪大学*³ 学習院大学*⁴ 筑波大学

曹永晩, 水田保子, 赤木純一, 豊田武士, 井手鉄哉, 小川久美子: 腹腔内投与銀ナノ粒子によるBALB/cマウスの急性毒性における抗酸化剤の影響.

第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2019.1.31)

赤木純一, 曹永晩, 豊田武士, 横井雅幸^{*1,2}, 花岡文雄^{*1,3}, 大森治夫^{*1}, 小川久美子: C57BL/6J野生型およびPol κ 欠損マウスにおけるベンゾ[a]ピレンおよび α -ナフトフラボン併用投与の効果.

第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2019.1.31)

*¹ 学習院大学*² 神戸大学*³ 筑波大学

石井雄二, 菊池玲美花, 木島綾希, 高須伸二, 小川久美子, 梅村隆志: F344ラットを用いたアセタミドの28日間反復投与による肝毒性評価.

第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2019.1.31)

高須伸二, 中村くるみ, 石黒結唯, 石井雄二, 木島綾希,

小川久美子, 梅村隆志: ラット肝臓におけるGST-P陽性巣の種々発がん物質休薬後動態の検討.

第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2019.1.31)

豊田武士, 山田貴宣, 松下幸平, 森川朋美, 小川久美子: 膀胱発がん物質投与初期における遺伝子発現解析および新規膀胱発がんマーカーの探索.

第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2019.2.1)

山田貴宣, 豊田武士, 松下幸平, 森川朋美, 小川久美子: 膀胱発がん物質投与による γ -H2AX形成の用量相関性及び経時的変化.

第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2019.2.1)

井手鉄哉, 水田保子, 曹永晩, 赤木純一, 増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子, 小川久美子: 2,4-ジメチル-4-フェニルテトラヒドロフランの90日間反復投与毒性試験および異性体存在比の検討.

第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2019.2.1)

松下幸平, 豊田武士, 森川朋美, 山田貴宣, 小川久美子: 1,3-Dichloro-2-propanolのF344ラットを用いた28日間反復強制経口投与による毒性プロファイルの検索.

第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2019.2.1)

中村賢志, 木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 小川久美子, 梅村隆志: F344ラットを用いた5-methyl-2-phenyl-2-hexenalの90日間反復投与毒性試験.

第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2019.2.1)

Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Toyoda T, Ogawa K: Effects of *N*-acetyl-L-cysteine on acute toxicity of silver nanoparticles intraperitoneally administered in BALB/c mice.

58th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2019.3.12)

Takasu S, Ishii Y, Kijima A, Ogawa K, Umemura T: The kinetics of GST-P positive foci after cessation of treatment with genotoxic hepatocarcinogens or furan derivatives in the liver of rat.

58th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2019.3.14)

小川久美子: がん原性試験の最前線.

第18回日本再生医療学会 (2019.3.23)

本間正充：医薬品中の変異原性不純物の安全性評価と管理

2018年ISPE日本支部年次大会（2018.5.24）

杉山圭一：酵母凝集遺伝子 *FLOI* プロモーター活性を指標とした DNMT 阻害様活性の検出

第12回日本エピジェネティクス研究会年会（2018.5.25）

Grúz P, Shimizu M*, Daizo A*, Takahashi H*, Sugiyama K, Honma M: Making a mammal more resistant to aging damage

第41回日本基礎老化学会大会(2018.5.31)

* 東京医療保健大学

堀端克良：*Pig-a* / *PIG-A* 遺伝子変異試験によるヒトを含めた *in vivo* 遺伝毒性モニタリング

平成30年度日本環境変異原学会公開シンポジウム (2018.6.9)

Honma M: Improvement of quantitative structure-activity relationship (QSAR) tools for predicting Ames mutagenicity

QSAR2018(2018.06.12)

堀端克良：*Pig-a* 試験

日本環境変異原学会・MMS研究会 第72回定例会 (2018.6.11)

安井学：TK6 細胞を用いる共同研究

日本環境変異原学会・MMS研究会 第72回定例会 (2018.6.11)

杉山圭一：IWGT報告－Ames試験

日本環境変異原学会・MMS研究会 第72回定例会 (2018.6.12)

三島雅之*, 安井学：IWGT報告－*In vitro*に関する試験

日本環境変異原学会・MMS研究会 第72回定例会 (2018.6.12)

* 中外製薬（株）

増村健一：IWGT報告－Aneugen に関する試験

日本環境変異原学会・MMS研究会 第72回定例会 (2018.6.12)

増村健一：Ames試験陽性のフォローアップと *in vivo* 試験

日本環境変異原学会・BMS研究会第57回定例会 (2018.7.7)

本間正充：遺伝毒性評価の新たな動き

第45回日本毒性学会（2018.7.20）

杉山圭一, 古沢博子, グルーズ ピーター, 本間正充：DNAメチル化が出芽酵母の *FLOI* プロモーター活性に及ぼす影響

酵母遺伝学フォーラム第51回研究報告会（2018.9.10）

佐々彰^{*1}, 安井学, 竹石歩奈^{*1}, 原田佳歩^{*1}, 鈴木慈^{*1}, 津田雅貴^{*2}, 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奇異突然変異とその防御機構

日本遺伝学会 第90回大会（2018.9.21）

*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

杉山圭一, 古沢博子, 木下麻緒, 清水雅富, グルーズ ピーター, 本間正充：迅速簡便かつ効率的なエピジェネティック変異原検出技術

第91回日本生化学会大会（2018.9.24）

Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Ando T, Ukai A, Nohmi T, Honma M: Absence of selection against ENU-induced point mutations in male germ cells during transmission to the next generation

Environmental Mutagenesis & Genomics Society 49th Annual Meeting (2018.9.25)

Honma M: Mutagens and carcinogens in Japanese food: evolution of prioritized risk

Environmental Mutagenesis & Genomics Society 49th Annual Meeting (2018.9.26)

Honma M: QSAR tools for predicting Ames mutagenicity KNect365 Life Sciences Annual Meeting of Genotoxic Impurities (2018.10.24)

安井学：TK6 細胞を用いる *in vitro* 遺伝毒性評価

日本環境変異原学会・MMS研究会 第73回定例会 (2018.10.31)

堀端克良：*Pig-a* アッセイ

日本環境変異原学会・MMS研究会 第73回定例会
(2018.10.31)

杉山圭一, 古沢博子, 木下麻緒, グルーズピーター, 本間正充：ヒト*DNMT*酵母による環境中からのエピジェネティック変異原様活性の検出

日本環境変異原学会第47回大会 (2018.11.1)

堀端克良：*Pig-a*アッセイの標準化に関する研究：バリデーション研究の推進とヒトへの適用

日本環境変異原学会第47回大会 (2018.11.1)

竹入章*, 松崎香織*, 田中健司*, 小川久美子, 安井学, 本間正充, 三島雅之*: Ames試験陽性のフォローアップとしてのTK6細胞を用いたγ H2AX評価系検討; MMS共同研究オプション項目の報告

日本環境変異原学会第47回大会 (2018.11.1)

* 中外製薬 (株)

竹石歩奈^{*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}, 佐々彰^{*1}: DNA中のリボヌクレオチドが引き起こす特異な突然変異とその誘発機構の解析

日本環境変異原学会第47回大会 (2018.11.1)

^{*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

安井学, 鶴飼明子, 福田隆之^{*1}, 馬庭二郎^{*2}, 山本春菜^{*3}, 今村匡志^{*4}, 藤島沙織^{*5}, 大谷尚子^{*6}, 成見香瑞^{*7}, 松崎香織^{*8}, 岡田祐樹^{*9}, 中川宗洋^{*10}, 上田摩弥^{*11}, 小川久美子, 本間正充: Ames試験陽性のフォローアップに関するTK遺伝子突然変異試験の有用性の検討: MMS共同研究の報告

日本環境変異原学会第47回大会 (2018.11.2)

^{*1} ボゾリサーチセンター (株)

^{*2} アストラゼネカ (株)

^{*3} 日本たばこ産業 (株)

^{*4} イナリサーチ (株)

^{*5} (一財) 化学物質評価研究機構

^{*6} アステラス製薬 (株)

^{*7} ヤクルト本社 (株)

^{*8} 中外製薬 (株)

^{*9} 帝人ファーマ (株)

^{*10} LSIメディエンス (株)

^{*11} 安評センター (株)

増村健一, 安東朋子, 豊田尚美, 鶴飼明子, 能美健彦, 本間正充: マウス雄性生殖細胞と次世代個体ゲノムの点突然変異頻度の比較

日本環境変異原学会第47回大会 (2018.11.2)

東條あかり*, 佐々彰*, 安井学, 本間正充, 浦聖恵*: DNA二本鎖切断修復におけるヒストンメチル化酵素NSD2の機能解析

日本環境変異原学会第47回大会 (2018.11.2)

* 千葉大学大学院 理学研究院

本間正充: 食品・医薬品中に存在する低レベルの発がん性化学物質のリスク評価と管理

日本放射線影響学会第61回大会 (2018.11.7)

Suzuki A^{*1}, Miyano M^{*1}, Miura R^{*1}, Sassa A^{*2}, Yasui M, Honma M: Quantum Chemical Inspection on the DNA Backbone Bias caused by 8oxoG

The 15th International Conference on Flow Dynamics
(2018.11.9)

^{*1} New Industry Creation Hatchery Center, Tohoku University

^{*2} Graduate school of Science, Chiba University

Honma M: QSAR tools for predicting Ames mutagenicity and its application to risk assessment

2018 Joint International Workshop "Progress of Genotoxicity Methods and Regulatory Acceptance" (2018.11.27)

東條あかり*, 佐々彰*, 安井学, 本間正充, 浦聖恵*: DNA二本鎖切断修復におけるヒストンメチル化酵素NSD2の機能解析

第41回日本分子生物学会年会 (2018.11.29)

* 千葉大学大学院 理学研究院

増村健一: 清涼飲料水中の六価クロムの安全性評価について

第16回食品安全フォーラム (2018.12.7)

福原潔^{*1}, 今井耕平^{*1}, 中西郁夫^{*2}, 松本謙一郎^{*2}, 大

野彰子：金属イオン配位により活性化する抗酸化物質の開発。

日本農芸化学会2019年度大会（2019.3.25）

*¹ 昭和大学薬学部

*² (独) 放射線医学総合研究所

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

日本薬学会第139年会（2019.3.23）

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

日本薬学会第139年会（2019.3.23）

田邊思帆里, 青柳一彦^{*1}, Sabina Quader^{*2}, 横崎 宏^{*3}, 佐々木博己^{*1}：間葉系幹細胞及び胃がんの分子シグネチャーによる上皮間葉転換関連パスウェイネットワークについて。

第18回日本再生医療学会総会（2019.3.21）

*¹ 国立がん研究センター研究所

*² ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

*³ 神戸大学大学院医学研究科

Kojima H: Japanese plan on safety evaluation of a chemical with non-animal test methods, Toxicology-2019, International Conference on Toxicology and Risk Assessment(2019.3.20)

Yoshii K*, Nishiura H*, Inoue K, Hirose A: Simulation-based assessment of model selection criteria during application of benchmark dose method to quantal response data.

58th annual meeting of SOT（2019.3.13）

* Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Yamaguchi H^{*1}, Takezawa T^{*2}, Kojima H: Predictive Capacity of Vitrigel-EIT (Eye Irritancy Test) Method. 58th annual meeting of SOT（2019.3.13）

*¹ Kanto Chemical Co. Inc

*² Research Center for Agricultural Information Technology, NARO

Kojima H, Kato Y^{*1}, Sato A^{*1}, Yamamoto N^{*2}: Evaluation of Corneal Damage Recovery Using 3-Dimensional Model. 58th annual meeting of SOT(2019.3.12)

*¹ Nippon Menard Cosmetic Co., Ltd.

*² Fujita Health University Institute of Joint Research

Yamada T, Kurimoto M, Miura M, Kawamura T, Jojima K, Taira N, Ohata H, Tsujii S, Ohno A, Hirose A: Establishing mechanistic key event information of repeated dose toxicity to support category-based read-across assessment. 58th Annual Meeting of Society of Toxicology（2019.3.12）

小島肇：国際情勢から見た幹細胞ベースの毒性試験について。

幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソシアム scChemRISK（2019.2.15）

小島肇：ヒト健康影響を予測するための非動物実験の開発動向。

Translational and Regulatory Science Symposium（2019.2.7）

小島肇：毒性評価系の国際標準化に向けた戦略。

毒性評価研究会（2019.1.31）

小島肇；OECD AOPプロジェクト。

第1回医薬品毒性機序研究会（2019.1.10）

田邊思帆里, 青柳一彦^{*1}, Sabina Quader^{*2}, 横崎 宏^{*3}, 佐々木博己^{*1}, 広瀬明彦：Wnt signaling and epithelial-mesenchymal transition pathway network in mesenchymal stem cells and gastric cancer.

第1回医薬品毒性機序研究会（2019.1.10）

*¹ 国立がん研究センター研究所

*² ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

*³ 神戸大学大学院医学研究科

田邊思帆里, 山田隆志, 広瀬明彦：OECDにおける有害性発現パスウェイ (Adverse Outcome Pathway) の取り組みについて：ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDI) によるシグナルパスウェイ。

第5回COINSシンポジウム（2018.12.14）

城島光司, 山田隆志, 広瀬明彦：インビトロ試験データを用いた分子レベルのイベントによる肝毒性予測。

第46回構造活性相関シンポジウム (2018.12.6)

田邊思帆里, 山田隆志, 広瀬明彦: ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDI) によるシグナルパスウェイ ~OECDにおける有害性発現パスウェイ (Adverse Outcome Pathway) の取り組みについて~.

第41回日本分子生物学会年会 (2018.11.29)

福原潔^{*1}, 今井耕平^{*1}, 中西郁夫^{*2}, 松本謙一郎^{*2}, 大野彰子: 金属錯体形成をトリガーとした新規抗酸化物質の開発.

第36回メディシナルケミストリーシンポジウム (2018.11.28)

^{*1} 昭和大学薬学部

^{*2} (独) 放射線医学総合研究所

Kojima H: JSAAE Promotion of the 3Rs in Asia. National Conference on Alternatives to Animal Experiments (NCAAE-2018) (2018.11.27)

山口宏之^{*1,2}, 小島肇, 竹澤俊明^{*1}: Vitrigel-EIT (Eye Irritancy Test) 法の適用範囲.

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.24)

^{*1} (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構

^{*2} 関東化学株式会社 伊勢原研究所

丸山諒^{*1}, 洪水麻衣^{*1}, 三田地隆史^{*2}, 小島肇, 板垣宏^{*1}: h-CLAT 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31回大会 (2018.11.24)

^{*1} 横浜国立大学 工学府

^{*2} 株式会社ダイセル

小林 (九十九) 英恵^{*1}, 生地加奈実^{*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する *in vitro* 試験法の開発 試薬中LPS の影響除外に関する検討 (第1報).

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.24)

^{*1} 横浜国立大学 工学府

^{*2} 株式会社ダイセル

生地加奈実^{*1}, 小林英恵^{*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する *in vitro* 試

験法の開発 薬中LPS の影響除外に関する検討 (第2報).

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.24)

^{*1} 横浜国立大学 工学府

^{*2} 株式会社ダイセル

山本直樹^{*}, 平松範子^{*}, 山下宏美^{*}, 大倉華雪^{*}, 松山晃文^{*}, 小島肇: Human iP5-Hand1 細胞を用いた新規発生毒性評価試験法の開発.

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.24)

^{*} 藤田保健衛生大学研究支援推進センター再生医療支援推進施設

赤木隆美^{*1}, 村上将登^{*1}, 田口浩之^{*2}, 池田英史^{*3}, 宮崎裕美^{*4}, 加藤雅一^{*5}, 山田知美^{*6}, 足利太可雄, 明石満^{*1}, 小島肇: 三次元培養皮膚モデルLbL-3D Skin を用いた皮膚刺激性試験法のバリデーション研究).

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.24)

^{*1} 大阪大学大学院

^{*2} 花王株式会社

^{*3} 株式会社マングム

^{*4} 防衛医科大学 防衛医学研究センター

^{*5} 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

^{*6} 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部

木村 裕^{*1}, 安野理恵^{*2}, 渡辺美香^{*3}, 小林美和子^{*3}, 岩城知子^{*2}, 藤村千鶴^{*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}, 足利太可雄, 小島肇, 相場節也^{*1}: Multi-Immuno Tox Assay (MITA): バリデーション研究の結果.

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.24)

^{*1} 東北大学大学院

^{*2} (国研) 産業技術総合研究所

^{*3} 一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所

^{*4} 神戸大学大学院

畠山由梨^{*1}, 大竹利幸^{*1}, 西田勇人^{*1}, 廣田衛彦^{*1}, 尾上誠良^{*2}, 戸倉新樹^{*3}, 足利太可雄, 上月裕一^{*1}: Weight of Evidence を用いた光感作評価系の構築 ~光感作データベース~.

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.24)

^{*1} 資生堂グローバルイノベーションセンター

*² 静岡県立大学

*³ 浜松医科大学

大竹利幸^{*1}, 畠山由梨^{*1}, 西田勇人^{*1}, 廣田衛彦^{*1}, 足利太可雄, 戸倉新樹^{*2}, 上月裕一^{*1}: Weight of Evidence を用いた光感作評価系の構築 ~光h-CLAT の改良~.

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.24)

*¹ 資生堂グローバルイノベーションセンター

*² 浜松医科大学

山田隆志, 栗本雅之, 広瀬明彦, Chihae Yang, James F Rathman: 非発がんエンドポイントのTTCアプローチを改良するための新しいデータベースの開発.

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.24)

城島光司, 山田隆志, 広瀬明彦: 分子キーイベントのインビトロ試験データを用いた肝毒性予測モデルの開発.

日本動物実験代替法学会第31回大会 (2018.11.24)

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^{*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31回大会 (2018.11.23)

*¹ 鹿児島大学獣医学部

*² 沖縄科学技術大学院大学

*³ 一般財団法人化学物質評価研究機構

*⁴ P & G

*⁵ 株式会社コーセー

*⁶ 小林製薬株式会社

*⁷ 東京理科大学工学部

Kojima H, Ono A^{*1}, Takeyoshi M^{*2}: Performance and future plan for EDCs testing and assessment in Japan. Current Status and Future Plan for Endocrine Disrupting Chemicals Testing and Assessment (2018.11.9)

*¹ Okayama University

*² Chemical Evaluation and Research Institute (CERI)

Inoue K, Otsuki N^{*}, Hirose A: Assessment of Reproductive and Repeated Dose Toxicity for Cyclopentyl Methyl Ether (CPME) as a Residual Solvent in Pharmaceuticals. 39th Annual meeting of American College of Toxicology (2018.11.5)

* Nippon Zeon Co., Ltd

Kojima H: Japanese Strategy on Alternative to Animal Test Methods for Systemic Toxicology.

20th International Congress on In Vitro Toxicology (2018.10.16)

Fujita Y, Honda H, Yamane M, Morita T, Matsuda T and Morita O: Integrated testing strategy for carcinogenicity evaluation of chemicals using genotoxicity tests and chemical properties.

20th International Congress on In Vitro Toxicology (2018.10.15)

Kojima H: An Introduction to the ICCR and Principles for the Safety Assessment of Cosmetic ingredients.

The 2nd Asian Congress (2018.10.11)

Morita T, Shigeta Y, Kawamura T, Fujita Y, Honda H, Honma M: Current Situation of in silico Prediction of Chromosome Aberration.

Environmental Mutagenesis & Genomics Society, 49th Annual Meeting (2018.9.23)

Kojima H: New methods validation and AAT regulatory acceptance in Japan.

The 2nd International Conference on Cosmetics Alternative Methods in NIFDC (2018.9.21)

Kojima H: Introduction and research status of AAT in JaCVAM.

The 2nd International Conference on Cosmetics Alternative Methods in NIFDC (2018.9.20)

Tanabe S, Aoyagi K^{*1}, Yokozaki H^{*2}, Sasaki H^{*1}: Network pathways of PTCH1, ERBB3, CTNBN1 and EFNA1 in gastric cancer and mesenchymal stem cells.

5th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society World Congress (2018.9.7)

*¹ National Cancer Center Research Institute

*² Kobe University of Graduate School of Medicine

Matsumoto M, Kawamura T, Inoue K, Yamada T, Kobayashi N, Hirose A: Updates and overview of derivation of subacute guidance values for contaminants

in drinking water in Japan.

54th EUROTOX 2018 (2018.9.4)

Watanabe W*, Akashi T*, Hirose A, Miyauchi A*, Yoshida H*, Kurokawa M*: Effects of double-walled carbon nanotubes on the pneumonia in respiratory syncytial virus-infected mice.

54th EUROTOX 2018 (2018.9.3)

* Kyushu University of Health and Welfare

Yamada T, Matsumoto M, Kitajima S, Aisaki K, Kanno J, Hirose A: Category assessment of repeated-dose hepatotoxicity of phenolic benzotriazoles for OECD IATA Case Studies Project in 2016.

54th Congress of the European Societies of Toxicology (2018.9.3)

Kojima H: New Approach on Alternative to Animal Test Methods in JaCVAM and Japanese projects.

The 15th Annual meeting of Korean Society of Alternative to Animal Experiments (2018.8.24)

Fukuhara K*¹, Arai T*^{1,2}, Ohno A, Mori K*¹, Shibamura M*¹, Miyata N*², Nakagawa H*²: Potential lead compounds for the treatment of Alzheimer's disease: a peptide that blocks amyloid β induced neurotoxicity.

256th ACS National Meeting (2018.8.19)

*¹ School of Pharmacy, Showa University,

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

小島肇：ワークショップ 生殖発生毒性試験の国際標準化、代替法の適正確認とは何か。

第58回日本先天異常学会学術集会 (2018.7.27)

小島肇：教育講演：ガイドライン化を目指した*in vitro*試験系導入の具体的な留意点。

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

伊藤浩太*, 遠藤ちひろ*, 榎原隆史*, 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) 腐食性・強刺激性物質の判定における組織学的検査の有用性。

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

* 株式会社化合物安全性研究所

森田健：遺伝毒性評価のための*in vivo*試験実施戦略，日本毒性学会シンポジウム：動き始めた遺伝毒性評価の新たな潮流。

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.20)

松本真理子，田邊思帆里，芹沢英樹*，高部道仁*，川村智子，五十嵐智女，磯貴子，井上薫，山田隆志，広瀬明彦：アセナフチレンの人健康影響に係る安全性試験結果：28日間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験

第45回日本毒性学会学術大会 (2018.7.19)

* 株式会社ボゾリサーチセンター

五十嵐智女，高部道仁*¹，高島宏昌*¹，鈴木洋，牛田和夫，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：サリチル酸ベンジルの遺伝毒性，反復投与毒性及び生殖発生毒性のスクリーニング。

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.19)

*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

田邊思帆里，広瀬明彦，山田隆志：Adverse Outcome Pathway (AOP) の構築 ～ヒストン脱アセチル化酵素阻害による精巣毒性に関するAOPを例に～。

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.19)

坂本義光*¹，北條幹*¹，鈴木俊也*¹，猪又明子*¹，守安貴子*¹，広瀬明彦，中江大*²：多層カーボンナノチューブ (MWCNT) を単回経気管噴霧投与した後終生飼育したラットの肺および中皮組織における増殖性病変の発生。

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.19)

*¹ 東京都健康安全センター

*² 東京農業大学

山田隆志：インシリコ手法によるヒト用医薬品の生態毒性評価手法の開発。

第45回日本毒性学会学術大会 (2018.7.19)

津田洋幸*¹，徐結荷*¹，Alexander WT*¹，Alexander DB*¹，Abdelgied M*¹，Elgazzar A*¹，沼野琢旬*¹，広瀬明彦，菅野純*²：ナノマテリアルの気管支内投与による毒性と発がん性の簡易検出システムの開発

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.18)

*1 名古屋市立大学

*2 日本バイオアッセイ研究センター

津田洋幸^{*1}, 徐結荷^{*1}, Alexander WT^{*1}, Alexander DB^{*1}, Abdelgied M^{*1}, Elgazzar A^{*1}, 沼野琢旬^{*1}, 広瀬明彦, 菅野純^{*2}: ナノマテリアル特にカーボンナノチューブによる肺・胸膜中皮障害と発がん性の経気管肺内噴霧投与 (TIPS) 試験法の開発

第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.18)

*1 名古屋市立大学

*2 日本バイオアッセイ研究センター

広瀬明彦: ナノマテリアルの慢性影響評価手法としての気管内投与試験法と短期間曝露試験法の妥当性について
第45回日本毒性学会学術年会 (2018.7.18)

山田隆志: 毒性関連大規模データベースの利用とリードアクロスによる安全性評価.

第45回日本毒性学会学術大会 (2018.7.18)

Kojima H: Recent Activities for safety assessment.
International Symposium on Cosmetic Regulation (2018.7.13)

Tanabe S, Aoyagi K^{*1}, Yokozaki H^{*2}, Sasaki H^{*1}:
Combination of network pathway and epithelial-mesenchymal transition-related gene expression in gastric cancer and mesenchymal stem cells.

The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (2018.7.4)

*1 National Cancer Center Research Institute

*2 Kobe University of Graduate School of Medicine

Hirose A, Matsumoto M, Kawamura T, Yamada T, Inoue K: Setting of the subacute guidance value for risk management of emerging issues at the drinking water quality.

8th Asian Society of Toxicology (ASIA TOX 2018) (2018.6.19)

小島肇: *In vitro*モデルの創薬開発への活用.

日本組織培養学会第91回大会 (2018.6.16)

加藤義直^{*1}, 山本直樹^{*2}, 平松範子^{*2}, 佐藤淳^{*1}, 中田悟^{*1}, 小島肇: 不死化ヒト角膜上皮細胞株 (iHCE-NY 1) 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~刺激性と回復性の評価~.

日本組織培養学会第91回大会 (2018.6.15)

*1 日本メナード化粧品株式会社

*2 藤田保健衛生大学研究支援推進センター再生医療支援推進施設

Kojima H: Alternative Test Methods Developed in Japan and South Korea for Regulatory Use.
8th Conference of Alternative Methods (2018.6.12)

広瀬明彦: 毒性およびリスク評価上の基本概念に基づいたPDEの設定法について

2018年ISPE日本本部年次大会 (2018.5.25)

Kojima H: New trend on alternative to animal testing in Japan.

OpenTox 2018 (2018.5.24)

Hirose A, Kurimoto M, Shiraishi H^{*1}, Yamamoto H^{*1}, Tatarazako N^{*2}, Nishimura T^{*3}, Yamada T: Validation of the *in silico* prediction tool for toxicity of Algae by pharmaceuticals in environment.

SETAC (Society of Environmental Toxicology and Chemistry) Europe 28th Annual Meeting (2018.5.14)

*1 National Institute for Environmental Studies

*2 Ehime University

*3 Teikyo Heisei University

Yamada T, Kurimoto M, Shiraishi H^{*1}, Yamamoto H^{*1}, Tatarazako N^{*2}, Nishimura T^{*3}, Hirose A: Evaluation of QSAR models for daphnia and fish chronic toxicities of human pharmaceuticals.

SETAC (Society of Environmental Toxicology and Chemistry) Europe 28th Annual Meeting (2018.5.14)

*1 National Institute for Environmental Studies

*2 Ehime University

*3 Teikyo Heisei University

Hirose A, Hojo M^{*1}, Kobayashi N: Impact of sample preparation of MWCNT for developmental toxicity by intratracheal instillation.

The 10th Congress of Toxicology in Developing Countries
(CTDC2018) (2018.4.20)

*¹ Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Hirose A: Validation of the toxicological threshold for
E&L from the Single Use System.

PQRI (Product Quality Research Institute) PODP
(Parenteral and Ophthalmic Drug Products) Extractables
and Leachables Workshop (2018.4.19)

会議名：日米欧三薬局方検討会議

出席者：奥田晴宏

開催場所，時期：ストラスブルグ（フランス），2018年10月2日～3日

参加者内訳，人数：日本，欧州，米国等の専門家 約20名

会議内容：欧州薬局方（EP），日本薬局方（JP）並びに米国薬局方（USP）の試験法と医薬品添加物各条について，調和活動を行った。この結果，医薬品添加物各条「コポビドン」の新規調和並びに，「結晶セルロース」，「コムギデンプン」及び「ゼラチン」の改正が合意署名された。これにより，三薬局方の現在の調和作業計画のうち調和に至っている項目数は，試験法で31項目中28項目及び医薬品添加物で60項目中46項目となった。

会議名：第9回世界薬局方会議

出席者：奥田晴宏

開催場所，時期：ダナン（ベトナム），2018年4月18日～19日

参加者内訳，人数：ブラジル，EDQM，英国，ウクライナ，日本，インド，インドネシア，メキシコ，米国，韓国，ベトナム，中国から約25名

会議内容：今後の世界薬局方会議のポリシーと戦略を議論した。各国や地域の局方の経験を共有するため，あるいは連携活動を実施するためのプロジェクトに関して意見交換をするとともに将来の活動計画リストを議論した。

会議名：医薬品規制調和国际会議 M10専門家作業部会

出席者：石井明子，齋藤嘉朗

開催場所，時期：神戸，2018年6月3日～6月7日

参加者内訳，人数：MHLW/PMDA，FDA，EMA，Health Canada，Swissmedic，ANVISA，MFDS，JPMA，PhRMA，EFPIA，IGBA，BIO，WHO，TFDA，IFPMA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4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：医薬品規制調和国际会議 M10専門家作業部会

出席者：石井明子，齋藤嘉朗

開催場所，時期：シャーロット，2018年11月11日～15日

参加者内訳，人数：MHLW/PMDA，FDA，EMA，

Health Canada，SwissMedic，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5回対面会合が開催された。内部意見募集の結果を反映したM10 Technical Documentの改訂案を作成し，記載整備事項以外の点で，専門家作業部会における合意案（Step 1）を作成した。

会議名：国際標準化機構TC249第9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：上海（中国），2018年6月4日～7日

参加者内訳，人数：日本，韓国，中国，ドイツなどの中国伝統医学関係者とアカデミアの専門家200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。

会議名：2018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：ロックビル（米国），2018年7月9日～10日

参加者内訳，人数：日本及び韓国の天然物医薬品規制当局関係者とアカデミアの専門家，米国薬局法（USP）及びWHO/WPRO等20名程度

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・地域のうち日本と韓国から5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5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：ジュネーブ（スイス），2018年9月24日～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30名程度

会議内容：本会議には，UNODC，WHO，INCB，CICAD，EMCDDA，ECなどの国際機関，米国，英国，カナダ，メキシコ，インド，オーストリア，ドイツ，フランス，

スイス、フィンランド、ロシア、イラン、ガーナ、エジプト、南アフリカ、インド、ブラジル、日本などから専門家が出席し、特に欧米で多数の死亡者を出している危険ドラッグ（フェンタニルアナログ）について、実態報告及びディスカッションを行った。

会議名：第16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：つくば（日本），2018年10月30日～31日

参加者内訳，人数：各国の天然物医薬品規制当局関係者とアカデミアの専門家，米国薬局法（USP）及びWHO/WPRO等30名程度

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16回常任委員会を主催，参加した。7つのメンバー国・地域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3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：天津（中国），2018年10月16日

参加者内訳，人数：日本薬局方原案検討委員会生薬等委員会専門委員と中国薬典委員会関係者，天津中医薬大学関係者等20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「伝統薬の品質管理と現状」のテーマのもと，日中薬局方における具体的事例が紹介され，2018年におけるトピックスが議論された。

会議名：第62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），2019年3月18日～22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・地域の代表者等1,000名程度

会議内容：プレナリーや決議案審議（17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 194（医療機器の生物学的・臨床評価）暫定WG会議

出席者：中岡竜介，加藤玲子

開催場所，時期：オランダ，デルフト，2018年4月23日～26日

参加者内訳，人数：日本，ドイツ，米国，英国等10ヶ国以上，約80名

会議内容：2018年末に開催される総会に備えて標準化文書案の作成作業を進めておくべき4つのWGで暫定会議が開催された。いずれのWGも化学分析技術を医療機器及び材料の生物学的安全性評価に利用するための標準作成を目的としており，その標準に我が国の考え方を反映させるべく出席して討議に積極的に参加し，活発な意見交換を行った。

暫定会議における主題は，ラウンドロビンテストが終了した再構築ヒト培養皮膚モデルを利用した*in vitro*刺激性試験結果に基づく標準の改訂，その際に利用した日本が開発した陽性対照材料の取り扱い，医療機器のリスク評価における毒性学的閾値導入の基本的考え方，試験材料となる抽出液調製条件の再考，生物学的安全性評価における化学分析手法の適用であった。

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：米国，サンディエゴ，2018年9月10日～14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。現在，SC 7では「umbrella document」となる“General requirements for TEMP’s”の標準化文書作成を主たる作業として活動しているが，本会議では当該文書を討議していたWGのconvenerの交代に伴いWeb会議ベースで修正された標準案が提示され，その内容についての討議が行われた。また，MRIを利用した再生軟骨評価技術についての標準化文書案に対して，日本，中国，米国が共同で作成作業を行う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文書作成作業が行われ、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、ポリエチレン製の医療機器に生じる不具合の一つであるデラミネーションに着目した材料評価技術に関する標準化文書作成提案を進めるための予備作業が出席者により行われ、討議の結果、引き続き内部で意見を募った上で正式な案件とする方向で了承された。また、種々の外科用インプラントに関する標準化文書作成作業が各SC及び直下のWGで積極的に行われ、出席者らも参加して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・臨床評価）総会

出席者：中岡竜介、加藤玲子

開催場所、時期：ドイツ、ベルリン、2018年12月3日～7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180名

会議内容：今回は、総会及び関連する11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文書作成作業が行われた。多くのWG会議では、4月の暫定会議の流れを受けた化学分析手法の生物学的安全性評価への適用に関連した討議が主であったが、それ以外にも我が国の有識者が作成の中心人物である「動物福祉」、我が国のメンバーが原案を作成した「発熱性試験」等に関する標準化文書作成作業が行われた。これらのWG会議に出席者らが討議のために参加し、活発な意見交換を行うことで、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。

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いたことから、今後の展望も含めての議論が各WGで行われた。その核の1つであるとなる化学分析の適用に関する標準化文書案については、その改訂作業がほぼ完了した。一方、その具体的な運用の核となる標準化文書の改訂作業では素案がようやく公開されたものの、正式な文書案ではなかったこと、盛り込まれる内容について議論が紛糾し多数の課題が明確になったこと等から、その作業終了までには当初の予想よりも時間を要することが明らかとなった。

会議名：第24回コーデックス食品残留動物用医薬品部会

出席者：食品部 坂井隆敏

開催場所、時期：シカゴ（米国）、2018年4月23日～4月27日

参加者内訳、人数：69加盟国、EU及び5国際組織

会議内容：ゲンチアナバイオレットのリスク管理に関する勧告の原案作成、ジルパテロール塩酸塩等の最大残留

基準値（MRL）案の作成、魚種のグルーピング及び代表魚種の設定、JECFAによる評価又は再評価を必要とする動物用医薬品の優先順位リスト案の作成など、食品中残留動物用医薬品のリスク管理に関する種々の議題について議論した。

会議名：第86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 杉本直樹

開催場所、時期：ジュネーブ（スイス）、2018年6月12日～21日

参加者内訳、人数：毒性等20名、規格等13名、事務局等5名の合計38名

会議内容：食品添加物ではアニオン性メタクリル酸共重合体、塩基性メタクリル酸共重合体、中性メタクリル酸共重合体、ルテイン（*Tegetes erecta*由来）、スピルリナ抽出物、エリスロシン（食用赤3号）、インジゴチン（食用青2号）の安全性評価が行われた。また、グリセリンクエン酸脂肪酸エステル、ウッドロジングリセリンエステル、カシアガム、デキストリン焙煎デンプン、酸処理デンプン、アルカリ処理デンプン、漂白デンプン、酵素処理デンプン、リン酸化デンプン、リン酸架橋デンプン、リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン、アセチル化リン酸架橋デンプン、アセチル化アジピン酸架橋デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒドロキシプロピルリン酸架橋デンプン、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム及び香料の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52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 52nd Annual meeting）

出席者：食品衛生管理部 朝倉宏、佐々木貴正、衛生微生物部 渡辺麻衣子

開催場所、時期：東京、神奈川（日本）、2018年4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、15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：平成30年度国際酪農連盟日本国内委員会衛生・微生物部会

出席者：食品衛生管理部 朝倉宏

開催場所、時期：東京（日本）、2018年7月2日

参加者内訳、人数：国内の乳業団体代表、衛生行政担当者、及び学識者、25人

会議内容：昨年度の活動報告及び今年度の活動予定に関する討議を行った。

会議名：平成30年度衛生微生物技術協議会カンピロバクターリファレンスセンター会議

出席者：食品衛生管理部 朝倉宏

開催場所、**時期**：滋賀（日本）、2018年7月5日～6日

参加者内訳、**人数**：地方衛生研究所検査担当者及びカンピロバクターリファレンスセンター委員、約60人

会議内容：昨年度のリファレンスセンター活動報告、情報提供を行うと共に、今年度の活動内容に関する討議を行った。

会議名：第37回国際標準化機構技術委員会34分科会9 (37th ISO/TC34/SC9及びCEN/TC275/WG6)

出席者：食品衛生管理部 岡田由美子

開催場所、**時期**：ローザンヌ（スイス）、2018年6月17日～24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：シガテラ魚類食中毒に関するFAO/WHO合同専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert Meeting on Ciguatera Fish Poisoning)

出席者：食品衛生管理部 大城直雅

開催場所、**時期**：ローマ（イタリア）、2018年11月19日～23日

参加者内訳、**人数**：FAO 10名、WHO 11名、事務局等8名の29名

会議内容：熱帯・亜熱帯を中心に発生している魚類による自然毒食中毒シガテラに関して科学的情報を収集・精査し、原因物質シガトキシン類のリスクアセスメント、またそれを基にしたリスク管理オプションガイダンスの作成について討議した。

会議名：FAO/WHO合同残留農薬専門家会議 (JMPPR)

出席者：安全情報部 渡邊敬浩

開催場所、**時期**：ベルリン（ドイツ）、2018年9月18～27日

参加者内訳、**人数**：WHO専門家21名、FAO専門家20名、

事務局10名の計51名

会議内容：Codex残留農薬部会からの依頼を受け、新規の農薬、適用拡大等がされた農薬、定期的見直しに該当する農薬等の計41農薬について、毒性学的な評価、並びにCodex最大残留農薬基準値案導出のための評価が行われた。

会議名：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**：神戸、2018年6月4日～6月7日

参加者内訳、**人数**：EU, EFPIA, MHLW/PMDA, JPMA, FDA, PhRMA, Swissmedic, BIO, MFDS, CFDA, HAS 21名 (S11参加者のみ)

会議内容：これまで議論を行いドラフティング作業を行ってきたStep 1テクニカルドキュメントに関しEWG内での大枠の合意が得られた。本ガイドラインは「1. 緒言、2. 追加の非臨床安全性試験の必要性の決定、3. 幼若動物試験 (JAS) のデザイン、4. 小児先行開発/小児のみの開発に関する考慮事項、5. その他の考慮事項」によって構成されている。議論を残した中枢神経系薬の神経機能検査及び遅発毒性評価の必要性、本文及び図表の記載整備については電話会議及びメールベースで対応を行い最終合意に達し、8月6日にStep 1のポスターサインオフが行われた。

会議名：第33回OECD GLP作業部会 (OECD 33th Meeting of the Working Group on GLP)

出席者：毒性部 山本雅也

開催場所、**時期**：仏国、パリ、2019年3月5日～7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：日本の安衛法GLP当局及び医薬品医療機器GLP当局を含む2018年現地評価訪問報告、2019年現地評価訪問計画、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：第86回FAO/WHO合同食品添加物専門家会合 (JECFA)

出席者：病理部 高須伸二

開催場所、**時期**：ジュネーブ（スイス）、2018年6月12日～21日

参加者内訳、**人数**：13か国より38名

会議内容：アニオン性メタクリル酸共重合体、塩基性メタクリル酸共重合体、エリスロシン、インジゴチン、ルテイン、中性メタクリル酸共重合体、ソルビトールシ

ロップおよびスピルリナ抽出物を含む、香料化合物8グループの安全性評価を行った。

会議名：第3回非遺伝毒性発がん物質のIATA作成専門家会議

出席者：病理部 小川久美子

開催場所，時期：ブローニュ（フランス），2018年6月25日～27日

参加者内訳，人数：10か国および1団体より22名

会議内容：12の議題について議論が行われた。*in vivo*、*in vitro*および*in silico*試験の不確実性に関するドキュメントの作成と、非遺伝毒性発がん性の検出において必要なステップごとのアッセイ系について議論がなされた。日本からはBhas42の形質転換試験について、内容とトランスクリプトームの結果などの進捗状況について発表を行った。アッセイ系について分担を決め、精度等について評価を進めることとなった。

会議名：国際がん研究機関（IARC）モノグラフ123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），2018年10月9日～16日

参加者内訳，人数：7か国より15名の専門家およびIARC事務局等10名

会議内容：Hazard identification を目的とし、“Some Nitrobenzenes and Other Industrial Chemicals”として2-Chloronitrobenzene, 4-Chloronitrobenzene, 1,4-Dichloro-2-nitrobenzene, 2,4-Dichloro-1-nitrobenzene, 2-Amino-4-chlorophenol, ortho-Phenylenediamine dihydrochloride, para-Nitroanisole およびN,N-Dimethylacetamideの8物質について、ヒト曝露状況およびヒト発がん疫学、実験動物発がん性ならびにメカニズム解析の3つのサブグループに分かれ、モノグラフおよびサマリーを作成し全体会議で評価を行った。

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

開催場所，時期：シャーロット（米国），2018年11月12日～15日

参加者内訳，人数：10か国より20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、前回のモンテリオール会合後に、がん原性評価文書（CAD）とそのがん原性試験結果のセットが新たに得られた14品目について、スポンサーおよび規

制当局による事前の試験予測と実際の試験結果を比較検討した。その結果を受けて、S1B補遺のドラフト案の検討およびrasH2トランスジェニックマウスを用いた毒性試験の結果についても議論が行われた。今後の予定として、2019年11月にStep 1を完了し、2020年11月にStep 3の完了を目指すタイムラインが合意された。

会議名：ICH-M7（R2）（DNA反応性不純物）に関する専門家会議

出席者：変異遺伝部 本間正充，有機化学部 出水庸介

開催場所，時期：米国・シャーロット2018年11月11～17日

参加者内訳，人数：30名

会議内容：潜在的発がんリスクを低減化するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理に関する国際ガイドライン（M7（R2））の策定作業を行った。主に化合物特異的な変異原性不純物の許容値の設定と、Q&A文書の作成を行った。

会議名：第30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-30）

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），2018年4月24～27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：日本から提案した試験法の中で、LabCyte Cornea-model EITがTG492に収載されるに留まったが、TGの基本的な合意事項に関する議題として挙げられた類似手法のバリデーション、混合物への対処、ヒト血清の利用などに関する議論などで、日本の意見は重く受け止められた。

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：スイス（ジュネーブ），2018年5月14～18日

参加者内訳，人数：ICSC作成担当機関，WHO，ILO等，約30名

会議内容：国際化学物質安全計画（IPCS）の日本の担当機関として、国際化学物質安全性カード（ICSC）の原案作成を行っており、WHO事務局並びに各国のICSC作成機関（約20機関）と共に約100物質のICSC原案について最終化のための検討が行われた。

会議名：OECD第11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 (EAGMST) 会議及びハザードアセスメント作業委員会 (WPHA) 共同会議

出席者: 安全性予測評価部 田邊思帆里, 足利太可雄

開催場所, 時期: バリ (フランス), 2018年6月27~29日

参加者内訳, 人数: ドイツ, オーストリア, カナダ, 韓国, デンマーク, 米国, フランス, イタリア, オランダ, イギリス, スイス, ハンガリー, ニュージーランド, ポーランド, スウェーデン, ロシア, EU, NGO等の団体, OECD加盟国の代表, OECD職員 約50名

会議内容: AOP (Adverse Outcome Pathway; 有害性発現作用機構) のSOP改訂及びレギュラトリー的应用, 内部・外部レビューの審査状況, 複数AOPのbranchingによるハーモナイゼーション, Key Eventのグルーピング, AOP-KBのアップデート状況, パスウェイ解析, EffectopediaによるAOP作成実例紹介, Transcriptomics Reporting Framework及びMetabolomics Reporting Frameworkの取り組み等について各国の専門家と議論し, 提案AOPに関して発表した. また, 日本から提案しているAOP (No. 154) について評価結果の報告があった. 議論の結果, 本AOPは高い評価を受け, タイトルの変更を検討すること以外は特に問題なく外部評価に移行することが決定された. ハザードアセスメント作業委員会との共同会議では, AOP作成レギュラトリー的枠組み, IATAにおけるAOP導入に関して議論した.

会議名: WHO飲料水水質ガイドライン専門家会議

出席者: 安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所, 時期: シンガポール, 2018年7月13~14日

参加者内訳, 人数: 各国専門家及びWHO事務局, 約30名

会議内容: 飲料水ガイドライン第4版の第2追補に加える予定の化学物質について, バックグラウンドキュメント (BG) の最終化に向けた議論が行われた. PFOS/PFOAについてはEFSAの評価書案で用いられて疫学データによる評価値の算定値に疑問のあるところとなり, 引き続き情報収集を継続することとなった. 日本が担当していた有機スズのBGについては, パブコメ対応を終了しており, 最終化されることが合意された. ニッケルのドラフトについては, パブコメに向けたドラフト案として最終化することとなった.

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: バリ (フランス), 2018年10月22~23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: 本会合ではOECD加盟国で行われている*in vitro*系の内分泌かく乱化学物質に関連した様々な毒性試験法の開発及びバリエーション活動に関する報告と各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議論が行われてきている. 今回の会合では, OECDのEGMSTグループで作成されているAOPについて, 内分泌かく乱化学物質に関連したAOP開発の重要性についての議論が行われた.

会議名: 代替法国際協調会議ワークショップ (ICATM: International Cooperation on Alternative Test Method)

出席者: 安全性生物試験研究センター 平林容子, 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), 2018年10月23~25日

参加者内訳, 人数: 欧米の行政機関代表, 各国のバリデーションセンター代表等 約30名

会議内容: 試験法の行政的な受け入れに関する国際ワークショップが開催された. 欧米日韓の専門家および行政官が集い, *in vitro*試験の行政的な利用について議論を交わした.

会議名: OECD 内分泌かく乱試験に関する動物実験代替法バリデーション運営委員会会議 (OECD meeting of the Validation Management Group for Non-Animal Testing)

出席者: 安全性予測評価部 小島肇

開催場所, 時期: ソウル (韓国), 2018年11月6~8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: 韓国でバリデートされているアンドロジェン評価試験およびEUでバリデートされているアンドロジェン評価試験および甲状腺ホルモン試験の結果が報告され, バリデーション実験の終了を確認できた. 今後の試験法ガイドラインへのスケジュールは大変厳しいものであったが, 日本としてはアンドロジェン評価試験法の第三者評価に協力する旨を申し出た.

会議名: 日本-スペイン外交関係樹立150周年事業「医療分野における日本-スペイン合同シンポジウム (Simposio Hispano-Japonés de Investigación Médica)」

出席者: 安全性予測評価部 田邊思帆里

開催場所, 時期: マドリード (スペイン), 2018年11月6~10日

参加者内訳, 人数: 日本及びスペインの研究者並びにAMED, AEI関係者等 約100名

会議内容: スペインのMinistry of Science, Innovation and Universitiesにて開催されたJapan-Spain Symposium on Medical Research (医療研究分野における日本-スペイン合同シンポジウム) に出席し, 下記発表等を聴講して議論した。

1. 日本-スペイン外交樹立150周年公式式典 (Formal ceremony of the 150th Anniversary of Japan-Spain Diplomatic Relations)
2. 希少疾患に関するハイレベル科学研究者スピーチ (Speeches on rare diseases by high level scientific researchers)
3. ナノ医療に関するハイレベル科学研究者スピーチ (Speeches on nanomedicine by high level scientific researchers)
4. 日本-スペインナノ医療共同研究計画提案発表 (Presentations on Japan-Spain nanomedicine collaborative research proposals)

また, ナノ医療研究及びがん研究進展のため, Carlos III National Cardiovascular Research Centre (CNIC) のAdvanced Infrastructure for Translational Imagingを訪問し, スペインの画像診断技術に関して見学し, 日本-スペイン ナノ医療共同研究に関するミーティングに出席し, 神経再生メカニズム及びナノ治療薬のリガンドによる神経細胞ターゲティング並びにCPT1分子のがん及び肥満における分子メカニズム等に関して議論した。

会議名: OECD皮膚/眼刺激性および光反応試験専門家会議 (OECD meeting of the expert group on skin and eye irritation testing and expert group on phototoxicity testing)

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), 2018年11月15~16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: 日本から提案している試験法である眼刺激性試験代替法Vitrigel-EIT, LabCyte EPI-Model24を用いた腐食性試験代替法および光反応試験ROSアッセイの試験法ガイドライン案について, 来年の採択に向け意見交換を行った。また, もう一件日本から提案している眼刺激性試験代替法BCOP (牛摘出角膜の混濁および透過性試験法) TG437の改定提案についても議論し, 来年までに検討資料を揃えることで合意を得た。

会議名: 第4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), 2018年11月27~28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・パリにおいて開催されたOECD第4回IATAケーススタディプロジェクト会議に参加し, 日本が担当したIATAケーススタディレポート1報と米国およびカナダが担当したレポート1報の計2報について, 加盟国の専門家からのコメントに対応した修正案を検討し, 最終化を行うと共に, IATAの国際的なガイダンスの作成のための検討事項並びに不確実性を加味した評価の重要性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, 次年度に加盟国から提案されるケーススタディの紹介が行われた。

会議名: 第15回 (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

開催場所, 時期: パリ (フランス), 2018年11月29~30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ツールボックスの現在の開発状況や今後の開発方針について議論を行った。QSAR Toolbox 4.3の強化された機能 (代謝, カテゴリー構築, QSAR editor, レポーティング, 自動ワークフロー等) についてデモが行われた。さらに, 開発中のECHA CHEMデータベース, ADMEプロファイラーが紹介された。また, QSARツールボックスに関連した活動として, カナダ, デンマーク, イタリア, 日本, オーストラリアからQSARデータベースやモデル開発, AI毒性予測モデル, 化学物質の包括的リスク分類へのQSAR利用等の紹介がなされた。

会議名: 第44回欧州動物実験代替法評価センター科学諮問会議 (44th meeting of EURL ECVAM Scientific Advisory Committee)

出席者: 安全性予測評価部 足利太可雄

開催場所, 時期: イスプラ (イタリア), 2018年12月4~5日

参加者内訳, 人数: 欧州の毒性試験専門家および欧州動物実験代替法評価センターEURL ECVAM職員等 約20名

会議内容：EURL ECVAMの様々な取り組みやバリデーションの実施状況に関する報告があり、活発な議論が行われた。特に、アニマルフリー抗体活用の推進は、日本が開発した代替法であるh-CLATの修正に直接関係するばかりでなく、今後のライフサイエンス全体に大きな影響を与えるため、アフィニティ特性からIPまで幅広く情報を収集していく必要があると思われた。

会議名：皮膚感作性のための確立された評価法に関する専門家会議 (OECD expert meeting on Defined Approaches to skin Sensitisation)

出席者：安全性予測評価部 小島肇, 足利太可雄

開催場所, 時期：パリ (フランス), 2018年12月6～7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：これまで皮膚感作性試験代替法として複数の試験法が開発されているが、いずれも単独使用では安全性を担保できないと言われている。この度、複数の代替試験法を組み合わせる評価するDefined Approachという手法を試験法ガイドライン (TG) に認めるか否かを検討する専門家会議に出席した。

試験法を組み合わせた場合の適用範囲, 不確定因子, ヒト結果の利用などまだ定まっていない部分について議論がなされた。結果としてTGに向けた今後の見通しを確認するに留まった。

会議名：JaCVAM顧問会議

出席者：安全性予測評価部 小島肇, 足利太可雄

開催場所, 時期：東京 (日本) 2019年2月1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30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19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), 2019年2月20～22日

参加者内訳, 人数：OECD加盟国の代表, OECD職員等約70名

会議内容：今回のOECDナノマテリアル作業会合では、昨年以降のOECDの加盟各国国内でのナノマテリアルの評価関連活動等の進捗に加えて、昨年から開始されたトキシコカインテクスガイドライン改訂/作成の作業グループの計画が報告された。一方、Maltaプロジェクトからの提案として、6つのプロジェクト提案に関してWPMN作業計画に加えるかどうかの審議が行われた。そのうち生態毒性関係の2つの提案が採択され、消化管代謝の*in vitro*法と*in vivo*小核試験に関する2つは会議後の書面審議となった。生体濃縮評価のスキーム構築と*in vitro*コメット試験の酵素法については、再提案となった。

会議名：EHC240第5章の改訂会議

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), 2019年3月25～29日

参加者内訳, 人数：各国専門家及びWHO事務局, 約25名

会議内容：WHO/IPCが発行している「食物中の化学物質のリスク評価の原則と方法」EHC第240巻の改訂作業のうち、第5章のリスク評価ガイダンスの更新文書の原因を作成した。これまで健康影響評価値を作成する際に主として用いられてきたNOAEL法に代わって、最近の新技术によって開発されてきた、ベンチマークドースの平均化 (BMD Model averaging) 手法を用いて行うことを主要な手法として位置づけることと、その運用方法に関するガイダンスの改訂を行った。

○厚生労働省

薬事・食品衛生審議会

薬事分科会：奥田晴宏

日本薬局方部会：坂本知昭，出水庸介

医薬品第一部会：奥田晴宏

血液事業部会：内田恵理子

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，齋藤嘉朗

再生医療等製品・生物由来技術部会：奥田晴宏，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：合田幸広

化粧品・医薬部外品部会：合田幸広，佐藤薫，小川久美子

医薬品等安全対策部会：佐藤薫，石井明子，澤田留美

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，出水庸介，田中理恵

毒物劇物部会：奥田晴宏，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：森田健，高橋祐次，石田誠一，佐藤薫，井上薫

化学物質安全対策部会：平林容子，五十嵐良明

化学物質調査会：平林容子，高橋祐次，小川久美子，豊田武士，佐藤薫，本間正充，増村健一

PRTR対象物質調査会：森田健，杉山圭一

家庭用品安全対策調査会：畝山智香子，北嶋聡，栗形麻樹子，五十嵐良明，河上強志

動物用医薬品等部会：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：奥田晴宏，穂山浩，佐藤恭子

食品規格部会：工藤由起子，渡辺麻衣子，畝山智香子，小川久美子

食中毒部会：朝倉宏，上間匡，工藤由起子

乳肉水産食品部会：上間匡，工藤由起子，渡辺麻衣子

添加物部会：佐藤恭子，杉本直樹，小川久美子，工藤由起子

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，宮島敦子

新開発食品調査部会：北嶋聡，近藤一成

遺伝子組換え食品等調査会：近藤一成，岡田由美子

放射性物質対策部会：奥田晴宏，穂山浩

食肉等の生食に関する調査会：工藤由起子，朝倉宏

厚生科学審議会：奥田晴宏

予防接種・ワクチン分科会：奥田晴宏

研究開発及び生産・流通部会：奥田晴宏

科学技術部会：奥田晴宏

健康危機管理部会：奥田晴宏

医薬品医療機器制度部会：奥田晴宏

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

平成30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，大西貴弘，工藤由起子，北嶋聡，高橋祐次，高須伸二

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，山本雅也，井手鉄哉，堀端克良

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：宇佐見誠，本間正充，高橋祐次，杉山圭一

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，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，平林容子

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連絡会議委員：五十嵐良明，坂本知昭

依存性薬物検討会：花尻（木倉）瑠理，田中理恵

放射性医薬品基準改正検討委員会：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，小川久美子

医薬品添加物規格検討委員会委員：宮崎玉樹，坂本知昭，阿部康弘，五十嵐良明，薮島由二

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

残留農薬等試験法開発連絡会議：穂山浩，根本了，坂井隆敏，志田（齊藤）静夏，菊地博之，田口貴章
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性の評価等に関する検討会：本間正充

安衛法GLP査察専門家：山本雅也

化学物質のリスク評価検討会：平林容子

殺虫剤指針等検討連絡会議：坂本知昭，秋山卓美，平林容子

有害性評価小検討会：平林容子

発がん性評価ワーキンググループ：平林容子，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，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

G20大阪サミット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，増村健一

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
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：薮島由二

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：薮島由二

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，中岡竜介，植松美幸，柴田寛子

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，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：畝山智香子

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：本間正充，杉山圭一
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

医療機器・再生医療等製品国際標準獲得推進検討会構成員：奥田晴宏

予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会 季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会：石井明子

国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター情報提供ワーキンググループ委員：安彦行人

○人事院

国家公務員採用総合職試験（薬学・生化学）試験専門委員：本間正充

国家公務員採用総合職試験（薬学）試験専門委員：諫田泰成

○内閣府

食品安全委員会

研究・調査企画会議プログラム評価部会：奥田晴宏
企画等専門調査会：合田幸広，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，杉山圭一

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，杉山圭一

農薬専門調査会：森田健，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，安井学，栗形麻樹子

動物用医薬品専門調査会：小川久美子

カドミウムに関する調査事業の検討会：片岡洋平
 器具・容器包装専門調査会：六鹿元雄，堀端克良
 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：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，栗形麻樹子
 「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

アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ：穂山浩，安達玲子

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

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

内閣官房健康・医療戦略室

次世代医療機器開発推進協議会：合田幸広

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

遺伝子組換え表示制度に関する検討会：近藤一成

消費者安全調査委員会：政田さやか，志田（齋藤）静夏

○環境省

中央環境審議会

環境基準健康項目専門委員会：広瀬明彦

平成30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30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

カルタヘナ法におけるゲノム編集技術等検討会委員：内田恵理子

○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，安井学

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

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器具技術専門委員会：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

JIS K 0050 化学分析方法通則 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

化審法のスクリーニング評価に関する検討会：広瀬明彦

JIS L 1940改正原案作成委員会：河上強志

平成30年度省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業（機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発）」サブプロジェクトリーダー：小島肇

○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：奥田晴宏

審査・安全業務委員会構成員：奥田晴宏

日本薬局方原案検討委員会総合委員会：奥田晴宏，合田幸広，伊豆津健一，宮崎玉樹，袴塚高志，菊池裕，加藤くみ子，石井明子

総合小委員会：奥田晴宏，合田幸広，伊豆津健一，坂本知昭，宮崎玉樹，袴塚高志，石井明子，丸山卓郎，加藤くみ子

総合委員会クロマトグラフィーWG：奥田晴宏，合田幸広，宮崎玉樹，加藤くみ子，袴塚高志，原園景

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，宮崎玉樹，加藤くみ子，石井明子

化学薬品委員会Ⅰ：合田幸広，山本栄一，小出達夫，出水庸介，三澤隆史

化学薬品委員会Ⅱ：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，宮崎玉樹，伊豆津健一，石井明子，袴塚高志，加藤くみ子

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，内山奈穂子，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，吉田寛幸

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

国際調和検討委員会：奥田晴宏，菊池裕，加藤くみ子，伊豆津健一，宮崎玉樹

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：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，靛島由二

医薬品名称委員会：奥田晴宏，合田幸広，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

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：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，石井明子，出水庸介

GLP専門協議委員：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，靛島由二，野村祐介

専門委員：奥田晴宏，合田幸広，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，澤田留美，安田智，河野健，内田恵理子，鈴木孝昌，靛島由二，中岡竜介，野村祐介，五十嵐良明，志田（齊藤）静夏，佐藤恭子，杉本直樹，菊池裕，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，平林容子，高木篤也，高橋祐次，北嶋聡，横田理，小川久美子，本間正充，増村健一，小島肇，足利太可雄，森田健，杉山圭一
科学委員会専門部会：靛島由二

科学委員会ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方に関する専門部会委員：内田恵理子

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

国民生活センター商品テスト分析・評価委員会臨時委員：河上強志

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

科学技術振興機構山中iPS細胞特別プロジェクト追跡評価委員会評価委員：佐藤陽治

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員：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

医薬基盤・健康・栄養研究所運営評議会: 奥田晴宏

医薬基盤・健康・栄養研究所基盤的研究等外部評価委
員: 奥田晴宏, 本間正充

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」アドバイザー: 小島肇

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課題評価委員: 奥田晴宏, 内山
奈穂子

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: 奥田晴宏

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再生医療等製品の実用化の加速
に向けた投資促進研究会委員: 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再生医療実現拠点ネットワー
クプログラム(技術開発個別課題)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戦略的イノベーション創出推進
プログラム評価委員: 植松美幸

日本医療研究開発機構ゲノム創薬基盤推進研究事業科
学技術調査員: 井上貴雄

日本医療研究開発機構医療研究開発革新基盤創成事業
プログラムオフィサー: 井上貴雄

日本医療研究開発機構再生医療の産業化に向けた評価
基盤技術開発事業プログラムオフィサー: 小島肇

日本医療研究開発機構再生医療の産業化に向けた評価
基盤技術開発事業課題評価委員会委員: 小島肇

国立環境研究所平成30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

日本医薬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(CCF A): 杉本直樹

FAO/WHO合同微生物学的リスク評価専門家委員会
(JEMRA): 工藤由起子, 大西貴弘

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, 杉本直樹, 高須伸二

FAO/WHO合同食品微生物専門家委員会
(JEMFA): 朝倉宏

FAO/WHO合同専門家委員会(シガテラ): 大城直
雅

FAO/WHO合同残留農薬専門家委員会(JMPR): 渡
邊敬浩

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, 増村健一

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
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, 足利太可雄
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, 相崎健一, 山田隆志, 田邊思帆里, 足利太可雄
OECD: Expert Group on Integrated Approaches to Testing and Assessment of Non-genotoxic Carcinogens : 小川久美子
OECD: Expert Group on the development of a new Test Guideline for the in vivo Pig-a gene mutation assay : 堀端克良
OECD: Expert group on dermal absorption : 足利太可雄
OECD 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 International Pharmacopoeia, Pharmaceutical preparationパネルメンバー : 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
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 Q2 (R2) /Q14「分析法開発/分析法バリデーション」専門作業部会 : 柴田寛子
ICH S1「がん原性試験に関する研究」専門作業部会 : 小川久美子
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, 出水庸介

ICH M9「BCSに基づくバイオウェーバー」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 (化粧品の国際規制会議) 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 Analytical Test Methods Working Group : 五十嵐良明, 秋山卓美
ICCR International Standards Working Group : 五十嵐良明, 秋山卓美
ICCR Joint Working Group on Product Preservation II : 菊池裕
ICCR Product Preservation Working Group : 菊池裕
ICCR Microbiome Joint Working Group : 菊池裕
JECFA Working Group on Guidance for the Safety Evaluation of Enzymes : 多田敦子
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
The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) Read-across Working Group : 山田隆志

○都道府県

東京都食品安全審議会 : 渡邊敬浩
東京都食品安全情報評価委員会 : 穂山浩, 平林容子, 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 : 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
 兵庫県排出基準未設定化学物質評価検討委員会：小林憲弘
 とやま未来創生産学官連携推進会議：奥田晴宏

○ヒューマンサイエンス振興財団

評議員：奥田晴宏

○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：靄島由二
 ISO/TC106日本委員会・分科会委員：靄島由二
 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，靄島由二，中岡竜介，加藤玲子，宮島敦子，菊池裕，野村祐介
 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：靄島由二
 ISO/REMCO国内委員：坂本知昭
 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：靄島由二
 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，足利太可雄

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，工藤由起子，渡辺麻衣子，佐々木貴正

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，菊池裕

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，靄島由二

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 化学薬品標準品評価委員会：坂本知昭，宮崎玉樹

特定非営利活動法人国際生命科学研究機構 ILSI Japan食品安全領域の動物実験代替法の推進プロジェクトアカデミア委員：小島肇

ゼブラフィッシュ運営委員会委員：小島肇

一般社団法人日本化学工業協会 化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究を長期的に支援する取り組み (LRI) 顧問会議委員：小島肇

一般社団法人日本医学会連合ゲノム編集技術の医学応用に関する検討作業部会委員：三浦巧

○日本歯科医師会

歯科医療機器試験ガイドライン検討委員会委員：靄島由二

専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について

Other Relative Activities

1. 講義

- 合田幸広, 生活に即した薬学「レギュラトリーサイエンス」の実践 健康食品の品質とニセ薬の話を中心に, 昭和薬科大学 (2018.9.26)
- 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 (2018.11.16)
- 伊豆津健一, 「錠剤などの生物学的同等性」, 国立保健科学院・薬事衛生管理研修 (2018.6)
- 宮崎玉樹, 「医薬品の安定性」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修 (2018.5.22)
- 山本栄一, 「低分子創薬における物性研究」, 昭和大学薬学部 (2018.12.8)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の品質保証」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修 (2018.5.18)
- 橋井則貴, 「バイオ医薬品の品質評価」, 近畿大学大学院薬学研究科講義 (2018.5.19)
- 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講義 (2018.7.11)
- 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講義 (2018.7.20)
- 日向昌司, 「バイオ医薬品の製造と品質管理」, 明治薬科大学薬学部特別講義 (2019.1.8)
- 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30年度薬事衛生管理研修 (2018.5.30)
- Kikura-Hanajiri R. “Changes in the prevalence of new psychoactive substances and their legal status in Japan”, JICWELS Regulatory Systems on Ensuring Access to Quality Medicines (2018.7.17)
- 袴塚高志, 「薬局方の生薬規格－日本薬局方の改正点を中心に－」, 平成30年度漢方薬・生薬研修会 (2018.9.9)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「法規制薬物及び麻薬原料植物」, 平成30年度漢方薬・生薬研修会 (2018.9.9)
- Hakamatsuka T. “Standards and Guidelines for Crude Drug/Kampo Medicine Marketing Approval”, PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2018 (2018.10.23)
- Hakamatsuka T. “Japanese Pharmacopoeia (JP), Japanese Standards for Non-Pharmacopoeial Crude Drugs (Non-JP Crude Drug Standards)” PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2018 (2018.10.23)
- 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 (2018.11.5)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「危険ドラッグの現状」, 平成30年度指定薬物分析研修会議 (2019.1.11)
- 最所和宏, 花尻瑠理, 「いわゆる健康食品中に違法に添加されている強壮系医薬品成分の現状」, 平成30年度指定薬物分析研修会議 (2019.1.11)
- 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30年度指定薬物分析研修会議 (2019.1.11)
- 緒方潤, 「乱用が危惧される植物系製品の基原植物について」, 平成30年度指定薬物分析研修会議 (2019.1.11)
- 佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療に用いられる細胞 (細胞加工製品) の品質」, 名古屋市立大学大学院講義 (2018.4.11)
- 佐藤陽治, 「再生・細胞医療に用いられる細胞の品質・安全性評価」, 大阪大学大学院講義 (2018.7.13)
- 佐藤陽治, 「医薬品等レギュラトリーサイエンス概論」, 東京大学大学院講義 (2018.10.1)
- 佐藤陽治, 「細胞加工製品 (再生医療等製品) の品質・安全性評価の上での新しい考え方」, 大阪大学MEIプロフェッショナルコース (2018.12.1)
- 佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療に使用する細胞加工製品 (再生医療等製品) の品質・安全性評価」, 横浜市立大学大学院 (2018.12.3)

- 三浦巧, 「再生医療・細胞治療に使用する細胞の品質・安全性評価に関わる試験法について」, 鳥取大学再生医療学セミナー (2019.2.25)
- 内藤幹彦, 「標的医薬品の創製」, 平成30年度昭和薬科大学講義 (2018.6.14)
- 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 (2018.7.6)
- 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, レギュラトリーサイエンス特別講義 (2018.10.26)
- 内田恵理子, 「遺伝子治療概論」, 横浜市立大学大学院後期特別講義II (2018.11.12)
- 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 (2018.6.11)
- 河上強志, 「公衆衛生学 家庭用品の安全に関する法規制と実際の健康被害について」, 名城大学薬学部 (2018.7.2)
- 五十嵐良明, 「生活関連化学物質の安全対策」, 横浜市立大学大学院生命医科学研究科生命医科学特別講義 (2018.11.5)
- 内野正, 「職業講話-輝きを求めて:国家公務員及びSSH卒業生の親としての経験から-」, 神奈川県立希望ヶ丘高等学校職業ワークショップ (2018.11.7)
- 内野正, 「皮膚毒性及び動物実験代替法について」, 日本動物実験代替法学会出前講義・千葉大学薬学部 (2019.1.17)
- 小林憲弘, 「機器分析~理論 (IC・原子吸光・ICP・ICP/MS)~」, 平成30年度 水道技術者専門別研修会 (水質管理部門) (2019.1.23)
- 小林憲弘, 「機器分析~理論 (GC・GC/MS・HPLC・LC/MS)~」, 平成30年度 水道技術者専門別研修会 (水質管理部門) (2019.1.23)
- 内野正, 「動物実験代替法及び代替法学会について」, 日本動物実験代替法学会出前講義・千葉県立柏高等学校 (2019.1.25)
- 穂山浩, 「食品安全分野のレギュラトリーサイエンス」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2018.6.22)
- 穂山浩, 「食物アレルギーについて」, 千葉大学薬学部 (2018.7.2)
- 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30年度短期研修食肉衛生検査研修 (2018.7.3)
- 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 (2018.7.9)
- 穂山浩, 「食品安全分野のレギュラトリーサイエンス」, 大阪成蹊大学専門演習 (2018.10.26)
- 穂山浩, 「食品中アレルギーのリスクアナリシス」, 東京農工大学工学部 (2018.11.8)
- 穂山浩, 「レギュラトリーサイエンスについて」, 藤田医科大学 (2018.11.26)
- 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 (2018.12.17)
- 穂山浩, 「食品添加物のこと」, 上智大学地球環境学研究科 (2019.1.9)
- 穂山浩, 「食品分析学」, 麻布大学生命・環境科学部 (2019.1.11)
- 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30年度食品衛生管理者登録講習会 (2018.8.17)
- 佐藤恭子, 「第9版食品添加物公定書改正の概要」, 一般財団法人食品衛生登録検査機関協会 平成30年度食品添加物研修会 (2018.9.21)
- 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 (2018.11.1)
- 佐藤恭子, 「栄養化学8」, 千葉大学薬学部講義

(2019.1.25)

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30年度食品衛生管理者登録講習会 (2018.8.17)

多田敦子, 「食品中の食品添加物分析法の改訂に向けて」, 一般財団法人食品衛生登録検査機関協会 平成30年度食品添加物研修会 (2018.9.21)

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30年度食品衛生管理者登録講習会 (2018.8.16)

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30年度食品衛生管理者登録講習会 (2018.8.16)

建部千絵, 「第9版食品添加物公定書 タール色素試験法の改正と今後の取り組み」, 食用色素作業部会 (2018.7.26)

杉本直樹, 「有機化合物の定量分析とその精度」, 立命館大学薬学部 (2018.12.19)

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30年度食品衛生管理者登録講習会 (2018.8.20)

杉本直樹, 「既存添加物の規格基準, 分析法」, 日本大学 (2018.12.19)

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30年度食品衛生管理者登録講習会 (2018.8.20)

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 (2018.11.22)

六鹿元雄, 「食品器具・容器包装の規制」, 日本大学 (2018.12.13)

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 (2018.12.19)

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 (2018.12.13)

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対策」国立保健医療科学院平成30年度食肉衛生検査研修 (2018.6.13)

朝倉宏, 「カンピロバクター食中毒の発生状況, 分子疫学並びに低減対策について」国立保健医療科学院平成30年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2018.10)

朝倉宏, 「レギュラトリーサイエンス: 食品有害微生物の危害管理」, 東京農工大学 (2018.10)

朝倉宏, 「獣医学実践実習: Epidemiology of Foodborne EHEC and Campylobacter Infection」, 岐阜大学大学院 (2018.12)

佐々木貴正, 「カンピロバクター食中毒の発生防止のためのレギュラトリーサイエンス」岐阜大学大学院連合獣医学研究科 (2018.6)

佐々木貴正, 「畜産農場における抗菌性物質使用と薬剤耐性」農林水産省家畜衛生研修会 (病性鑑定(細菌部門)) (2018.10)

佐々木貴正, 「Regulatory science for controlling foodborne salmonellosis and campylobacteriosis」農林水産省「サルモネラ属菌の分離・同定・血清型タイプングトレーニングコース」(2018.10)

大城直雅, 「マリンバイオトキシン」明治薬科大学特別講義 (2018.4)

大城直雅, 「マリンバイオトキシンによる食中毒」国立保健医療科学院平成30年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2018.10)

大城直雅, 「貝類による食中毒」明治薬科大学平成30年度市民大学講座「自然と健康を考える」(2018.12)

上間匡, 「ウイルス性食中毒」国立保健医療科学院平成30年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2018.10)

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・平成30年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2018.10.24)

工藤由起子, 新井沙倉, 大屋賢司, 「厚生労働省通知法による腸管出血性大腸菌検査及び食中毒検査への

- 応用に関する実習」, 公益社団法人日本食品衛生協会 (2018.11.30)
- 菊池裕, 「健康薬学コース特別講義」, 明治薬科大学 (2018.4.27)
- 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 (2018.6.15)
- 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30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) (2018.10.24)
- 渡辺麻衣子, 「食品・環境に分布する真菌とその検査」平成30年度岩手大学農学部食品衛生学実習 (岩手大学) (2018.7.31)
- 大西貴弘, 「米国におけるSTEC検査について」, 平成30年度食肉及び食鳥衛生技術研修, (2019.1.21)
- 大西貴弘, 「2018 年米国農務省FSIS ラボラトリーセミナー参加報告」, 対米, 対EU 及び対台湾輸出食肉担当者研修, (2019.2.28)
- 大西貴弘, 「Food Poisoning Caused by *Kudoa septempunctata*」, インドネシア国別研修「食品安全危機管理研修」, (2019.3.7)
- 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, (2018.12.6)
- 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30年度食品衛生危機管理研修, (2018.10.16)
- 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 (2018.7.4)
- 近藤一成, 「きのこによる食中毒」平成30年度短期研修 食品衛生危機管理研修 (2018.10.16)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価」, 東京農業大学 (2018.4.18, 2018.4.25)
- 畝山智香子, 「食の安全と薬学」, 東北大学薬学部 (2018.6.15)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 国立保健医療科学院平成30年度食品衛生危機管理研修 (2018.10.18)
- 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48期食品保健指導士養成講習会 (2018.10.27)
- 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 (2018.12.7)
- 畝山智香子, 「安全な食べものってなんだろう?」, むさしの消費者スクール「食の安全について学ぶ」 (2019.1.10)
- 渡邊敬浩, 「国際対応に必要な分析の基礎知識」, 厚生労働省平成30年度食品安全行政の国際化研修 (2018.7.20)
- 渡邊敬浩, 「分析の目的と実行－サンプリング－」, 厚生労働省平成30年度食品安全行政の国際化研修 (2018.7.25)
- 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－」, 厚生労働省平成30年度食品安全行政の国際化研修 (2018.7.27)
- 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 平成30年度厚労省インターンシップ (2018.8.6, 2018.8.22)
- 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30年度食品衛生危機管理研修 (2018.10.17)
- 窪田邦宏, 「安全情報部」, 国立保健医療科学院 平成30年度地域保健臨床研修 院外研修プログラム (2018.11.5)
- 登田美桜, 「食品安全のレギュラトリーサイエンス」, 徳島大学薬学部 (2018.12.7)
- 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 (2018.7.5)
- 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 (2018.12.17)
- 齋藤嘉朗, 「重篤副作用に関するゲノム薬理学的研究

の成果とその市販後安全対策への応用」, 千葉大学 (2018.6)

齋藤嘉朗, 「ファーマコゲノミクスに関する日米欧のガイダンスについて」, 千葉大学 (2018.6)

齋藤嘉朗, 「ゲノム薬理学の最前線」, 北里大学大学院 (2018.12)

齋藤嘉朗, 「医薬品開発における肝毒性評価」, 東北大学 (2019.1)

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 (2019.1)

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 (2018.11.22)

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「毒性学実習」特別講義 (2018.12.11)

諫田泰成, 「ヒトiPS細胞を用いたレギュラトリーサイエンス研究」, 広島大学大学院医歯薬保健学研究科講義 (2018.5.27)

石田誠一, 特別講義Ⅲ (先端医療・健康科学特論), 崇城大学大学院講義 (2018.8.7-8)

諫田泰成, 「基礎研究からレギュラトリーサイエンスへ」, 東京大学薬友会キャリアガイダンス (2018.10.20)

諫田泰成, 「ヒトiPS細胞を用いたレギュラトリーサイエンス研究」, 昭和薬科大学薬学部講義 (2018.11.12)

諫田泰成, 「ヒトiPS細胞を用い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 (2018.11.14)

諫田泰成, 「医薬品の安全性のためのレギュラトリーサイエンス研究」, 徳島大学講義 (2018.12.7)

諫田泰成, 「iPS細胞を使用した心毒性のバリデーション」, 岡山大学毒性研究会 (2019.1.31)

石井雄二, 「DNA付加体の測定と化学物質のリスク評価への応用」, 星薬科大学大学院 (2018.11.16)

杉山圭一, 「栄養保健」, 東京医科歯科大学 (2018.6)

本間正充, 「ゲノム安全学—遺伝毒性学概論—」, 大阪大学 (2018.6)

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 (2018.7.27)

広瀬明彦, 「微量曝露化学物質のリスク評価手法とその実例<基礎衛生薬学特論>」, 東京理科大学大学院薬学研究科 (2018.12.13)

広瀬明彦, 「化学物質のレギュラトリーサイエンス<化学物質の健康影響リスク評価事例について>」, 城西大学大学院薬学研究科 (2019.3.7)

2. 講演

合田幸広, 「医薬品 (和漢薬) の品質保証と定量NMR」, 和漢研セミナー (2018.9.10)

合田幸広, 「天然物医薬品及び機能性表示食品の品質保証」, 第55回植物化学シンポジウム (2018.11.20)

合田幸広, 「定量NMRと日本薬局方」, JASIS関西2019 (2019.2.7)

合田幸広, 「創薬基盤推進研究事業の全体概要と国衛研のミッション・組織・建物配置について」, 平成30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 (2019.2.21)

伊豆津健一, 「ジェネリック医薬品を安心して使うための品質向上の取り組み」, 日本薬学会東海地区特別講演会 (2018.12)

伊豆津健一, 「無菌医薬品の包装完全性及び漏れに関する試験法」, 東京医薬品工業協会 研修講演会 (2018.12.12), 関西医薬品協会 研修講演会 (2018.12.10)

伊豆津健一, 「薬剤師がけん引するジェネリック医薬品の適正使用～医薬品品質情報をいかに活用するか?～: 公的試験機関における品質の確認と向上に向けたフィードバック」, 日本医療薬学会年会シンポジウム (2018.11.24)

伊豆津健一, 「第十七改正 日本薬局方第二追補について

て」、日本薬局方教科担当教員会議 (2018.9.22)

伊豆津健一, 「BCSバイオウェーバーと生物学的同等性評価の動向について」、日本薬剤学会経口吸収FG合宿討論会 (2018.10.30)

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」、日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 (2018.8.25)

伊豆津健一, 「ジェネリック医薬品「どこが同じでどう違う?」」、国立医薬品食品衛生研究所・一般公開 (2018.8.1)

宮崎玉樹, 「経皮吸収型製剤の粘着力試験法」、製剤と添加剤研究会第4回シンポジウム (2018.12.7)

坂本知昭, 「医薬品製造技術の革新的変化をもたらす品質保証体制の今後の展望と製薬プロセス制御のためのテラヘルツ波センシング技術への期待」、テラヘルツビジネスセミナー (2018.10.17)

坂本知昭, 「試験検査における各種バリデーション (HPLC, FT-IRを例に)」、平成30年度静岡県医薬品・化粧品等品質管理研修会 (2018.11.2)

坂本知昭, 「医薬品GMP省令改正案とGMP分野の今後の展望について」、IPEC-JAPAN Advanced Seminar (2018.12.6)

坂本知昭, 「先端的分析法を用いた製剤開発及び製造工程評価手法の標準化に関する研究」、平成30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 (2019.2.26)

坂本知昭, 佐々木哲朗*, 知久馬敏幸, 「流通医薬品の品質確保に向けたテラヘルツ分光法を用いた医薬品の品質特性評価手法の開発」平成30年度生体医歯工学共同研究拠点共同成果報告会 (2019.3.8)

* 静岡大学

小出達夫, 「ICH品質ガイドラインとQbD 概念とそのエッセンスを振り返る 製造・品質管理における現場のQbD技術論 (リアルタイムリリースの実行等) 及び当局視点」レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 (2019.1.24)

Koide T, "Pharmaceutical evaluation of private import medicines using imaging techniques" German and Japanese perspectives on global substandard and falsified medicines (2019.3.28)

加藤くみ子, 「革新的ナノ医薬品・DDS基幹技術の実用化における評価科学と国際規制活動」、AMED第4回レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム (2019.2.4)

加藤くみ子, 「一般試験法 2.66元素不純物試験法, 及び参考情報 製剤中の元素不純物の管理」、公益社団法人東京医薬品工業会 研修講演会 第十七改正日本薬局方第二追補の概略, 元素不純物管理, 及び無菌医薬品の包装完全性について (2018.12.12)

加藤くみ子, 「一般試験法 2.66元素不純物試験法, 及び参考情報 製剤中の元素不純物の管理」、関西医薬品協会 研修講演会 第十七改正日本薬局方第二追補の概略, 元素不純物管理, 及び無菌医薬品の包装完全性について (2018.12.10)

加藤くみ子, 「第十七改正日本薬局方第二追補掲載の新規理化学試験法による医薬品分析」、日本薬剤師会平成30年度試験検査センター技術研修会 (2018.12.7)

加藤くみ子, 小出達夫, 「ラマンスペクトル測定法」、第19回日本薬局方に関する研修会 (2018.9.19,26)

石井明子, 「革新的な抗体医薬品創出に関する現状と課題」、バイオファーマージャパン2018特別講演 (2018.4.18)

石井明子, 「がん治療とバイオ医薬品 -がん治療で存在感を増すバイオ医薬品の基礎と最前線-」、ジャパンキャンサーフォーラム2018 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 共催セッション (2018.8.13)

柴田寛子, 「Established Conditionの今後: 規格試験法, AqBd」, 第20回医薬品品質フォーラムシンポジウム (2018.9.11)

原園景, 「一般試験法 6.17 タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法」、第19回日本薬局方に関する研修会 (2018.9.19, 2018.9.26)

日向昌司, 「参考情報 宿主細胞由来タンパク質試験法」、第19回日本薬局方に関する研修会 (2018.9.19,

2018.9.26)

原園景, 「日本薬局方 糖鎖試験法とバイオ医薬品の品質確保」, 第9回グライコバイオロジクス研究会 (2018.10.4)

石井明子, 「バイオ医薬品とバイオシミラーを正しく理解していただくために」, 第1部 バイオ医薬品とバイオシミラーの基礎知識」, 厚生労働省主催 講習会 (2018.10.13, 2018.12.8)

石井明子, 「バイオシミラーの基礎と臨床」, 千葉県病院薬剤師会南部支部研修会 南房総臨床薬学セミナー (2018.10.18)

石井明子, 「バイオシミラー開発に関する現状と課題」, 関西医薬品協会 技術研究委員会 (2018.10.23)

日向昌司, 「バイオ医薬品とバイオシミラーを正しく理解していただくために」, 第1部 バイオ医薬品とバイオシミラーの基礎知識」, 厚生労働省主催 講習会 (2018.10.27, 2018.12.15, 2019.1.20, 2019.2.2)

柴田寛子, 「バイオ医薬品とバイオシミラーを正しく理解していただくために」, 第1部 バイオ医薬品とバイオシミラーの基礎知識」, 厚生労働省主催 講習会 (2018.12.8)

柴田寛子, 「バイオ医薬品に含まれる凝集体／不溶性微粒子評価方法の現状と課題」, 公益社団法人 東京医薬品工業協会第376回局方委員会勉強会 (2019.1.18)

原園景, 「バイオ医薬品とバイオシミラーを正しく理解していただくために」, 第1部 バイオ医薬品とバイオシミラーの基礎知識」, 厚生労働省主催 講習会 (2019.2.2)

柴田寛子, 「生物薬品に関連する最新動向ータンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法を中心にー」, JASIS 関西 2019 日本薬局方セミナー (2019.2.7)

柴田寛子, 「バイオ医薬品の凝集体／不溶性微粒子試験法」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2019.2.26)

原園景, 「バイオ医薬品の糖鎖試験法」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2019.2.26)

日向昌司, 「宿主細胞由来タンパク質試験法」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2019.2.26)

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」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2019.2.26)

橋井則貴, 「高分子薬 (抗体医薬) に関するバイオアナリス手法の標準化」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2019.2.26)

政田さやか, 「薬用植物を基原とする健康食品の品質評価に関する研究」, 日本食品化学学会第25回学術大会 (2018.5.17)

袴塚高志, 「天然物医薬品の製造販売承認制度に関する最近の話題」, 第4回山科植物資料館セミナー (2018.6.23)

Kikura-Hanajiri R. "Detection Technology and Management of New Psychoactive Substances in East Asia - from Japan's Experiences", APEC International Conference on Trend and Detection Technology of New Psychoactive Substances (2018.6.26)

丸山卓郎, 「生薬の遺伝子解析とレギュレーション」, 薬用植物フォーラム2018 (2018.7.10)

袴塚高志, 「天然物医薬品の承認制度とエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスの可能性」, 平成27年度～平成29年度 AKPS共同研究成果報告会 (2018.7.13)

袴塚高志, 「日本における植物性医薬品の開発と規制」, 第35回和漢医薬学会学術大会シンポジウム (2018.9.1)

袴塚高志, 「天然物医薬品に関する厚生労働施策を支援・リードするレギュラトリーサイエンス研究」, 第21回天然薬物研究方法論アカデミー学術集会 (2018.9.3)

Kikura-Hanajiri R. "Analytical Techniques for Testing Drugs in Illegal Products", 2018 APEC Workshop on Food Safety and Food Adulterated with Drugs (2018.9.13)

内山奈穂子, 「無承認無許可医薬品及び健康食品等に関する分析事例について」, 平成30年度「地域保健推進事業」地方衛生研究所全国協議会 関東・甲・信・静ブ

- ロック会議 (2018.9.18)
- Hakamatsuka T. "Recent Progress in Approval Systems for Herbal Medicines in Japan", The 8th Global Summit on Regulatory Science Conference (GSRS2018), Risk/Benefit of Dietary Supplements and Herbal Medicine in the Era of Data Science (2018.9.26)
- 袴塚高志, 「日本薬局方に関する最近の話題～日本薬局方第17改正第一追補及び第二追補～」, 第3回日中薬局方(生薬等)検討会 (2018.10.16)
- 袴塚高志, 「漢方製剤, 生薬製剤に係る最近の話題について」, 第55回全国薬事指導協議会 (2018.10.19)
- Hakamatsuka T. "Recent Topics on Herbal Medicines in Japan (2017-2018)", FHH 16th Standing Committee Meeting (2018.10.30)
- 袴塚高志, 「漢方製剤の品質確保に資する局方収載と承認基準」, 平成30年度国立保健医療科学院 院外研修プログラム (2018.11.5)
- 袴塚高志, 「生薬・漢方製剤に関する最近の話題」, 平成30年度日本生薬学会関西支部秋期講演会 (2018.11.6)
- 袴塚高志, 「一般用生薬製剤・漢方製剤の承認基準と安全使用について」, 日本漢方生薬製剤協会安全性委員会第100回委員会記念講演会 (2018.11.14)
- 政田さやか, 「機能性表示食品の分析と課題」, 第55回植物化学シンポジウム (2018.11.20)
- Hakamatsuka T. "Regulatory Science for Assurance of Safety, Efficacy and Quality of Herbal Medicines", 10th KSP-JSP-CSP Joint Symposium, Session A: Biological Evaluation and Regulation of Natural Medicine (2018.11.22)
- Hakamatsuka T. "Current Status and the Future of the Forum for the Harmonization of Herbal Medicine (FHH)", 2nd Annual Academic Meeting on National Herbal Medicines Herbal Extracts and Quality Control: Challenges of Thai Herbal Industry (2018.11.26)
- 袴塚高志, 「局方生薬に関する最近の話題と天然物医薬品のリスク区分について」, 第34回生薬に関する懇談会 (2018.12.2)
- 袴塚高志, 「生薬製剤・漢方製剤の開発に資する承認基準・ガイドラインについて」, 第47回生薬分析シンポジウム (2018.12.4)
- 花尻(木倉)瑠理, 「レギュラトリーサイエンスと質量分析-薬物による健康被害を防ぐために-」, 日本質量分析学会第152回関東談話会 (2019.3.7)
- Kikura-Hanajiri R. "Substance abuse and addiction from basic science to regulatory science-An overview of the recent emergence of new psychoactive substances (NPS)-", 9th FAOPS Congress (2019.3.29)
- 佐藤陽治, 「『医薬研究の立場からPMDAに期待すること』再生医療等製品の品質・安全性評価のためのレギュラトリーサイエンスから」, PMDA新任者研修 (2018.4.26)
- 佐藤陽治, 「再生医療製品(細胞加工製品)の品質・安全性の確保と実用化のための産学官連携」, 平成30年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム (2018.7.30)
- 佐藤陽治, 「多能性幹細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究～再生・細胞医療の事業化におけるレギュラトリーサイエンスの役割～」, 再生医療ビジネスシンポジウム in KPP Part XI (2018.7.31)
- 佐藤陽治, 「再生医療の安全性上のリスクはどこにある?」, 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「再生医療・遺伝子治療を考える～新しい医療をつくるために必要なこと～」 (2018.8.5)
- 佐藤陽治, 「ヒトES/iPS細胞由来移植細胞の造腫瘍性評価について」, 2018年度第5回慶應義塾特定認定再生医療等委員会 (2018.8.7)
- 佐藤陽治, 「細胞加工製品の造腫瘍性の評価法の開発」, 関西再生医療産業コンソーシアム(KRIC)第5回「再生医療関連技術を活用した動物代替法検討会」 (2018.10.3)
- 佐藤陽治, 「再生医療等製品の原料としてのヒト多能性幹細胞のための品質特性解析ツールの開発」, BioJapan2018/再生医療JAPAN2018ランチョンセミ

ナー (2018.10.12)

佐藤陽治, 「NRMD: National Regenerative Medicine Database—再生医療等臨床研究・市販後調査のためのデータベース—」, BioJapan2018/再生医療JAPAN2018 (2018.10.12)

佐藤陽治, 「再生医療製品の品質・安全性確保と実用化のための産学官公連携」, Innovation Hub 2018 in Tonomachi (2018.10.16)

佐藤陽治, 「規制科学 (レギュラトリーサイエンス) って何? 「再生医療の安全性上のリスクはどこにある?」」, 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」市民講座 (愛媛) (2018.10.8)

佐藤陽治, 「再生医療等製品 (細胞加工製品) の実用化のための課題と試験法開発」, 平成30年度国立保健医療科学院院外研修プログラム (2018.11.5)

佐藤陽治, 「再生医療等製品 (細胞加工製品) の品質・安全性確保のための科学と規制」, 平成30年度薬学振興会先端創薬科学講座セミナーコース (2018.11.16)

佐藤陽治, 「MCPを正しく理解する・後編 (補遺)」, 平成30年度神奈川県立産業技術総合研究所教育講座 (2018.11.30)

佐藤陽治, 「再生医療等製品 (細胞加工製品) に関する日本の制度とその課題」, AMED「再生医療の実現化ハイウェイ」課題D勉強会 (2018.12.11)

佐藤陽治, 「規制科学 (レギュラトリーサイエンス) って何? 「再生医療の安全性上のリスクはどこにある?」」, 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」市民講座 (岩手) (2018.12.2)

佐藤陽治, 「MCP (ヒト細胞加工物の品質及び安全性評価に共通の基本となる技術要件・基準指針) の考え方」, 第2回認定再生医療等委員会教育研修会 (東京会場) (2018.12.22)

佐藤陽治, 「MCP (ヒト細胞加工物の品質及び安全性評価に共通の基本となる技術要件・基準指針) の考え方」, 第2回認定再生医療等委員会教育研修会 (大阪会場) (2019.1.13)

佐藤陽治, 「規制科学 (レギュラトリーサイエンス) って何? 「再生医療の安全性上のリスクはどこにある?」」, 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」市民講座 (出雲) (2019.2.17)

佐藤陽治, 「日本の再生医療を取り巻く環境と取り組むべき課題」, グローバル・ネットワーク協議会再生医療分野支援ネットワーク構築会議 (2019.2.19)

佐藤陽治, 「MCP (ヒト細胞加工物の品質及び安全性評価に共通の基本となる技術要件・基準指針) の考え方」, 第6回再生医療資格認定講習会 (2019.3.24)

安田智, 「一般毒性試験はどのくらい必要なのか? - 「指針上での書かれ方」と「現実の運用」を比較する -」, 第3回DIA再生医療製品・遺伝子治療用製品シンポジウム (2018.12.13)

Yasuda S, "Development of ATMP in Japan and Thailand", FDA Thailand seminar on review and post-marketing safety on ATMP (2019.1.18)

遊佐敬介, 「ディープシーケンス法を用いたセルバンクのウイルス安全性評価」, 第19回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2019.2.9)

河野健, 「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19回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2019.2.9)

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管理及び安全性評価のポイント」, 情報機構セミナー (2018.4.13)

井上貴雄, 「核酸医薬品開発における安全性評価/オフターゲット効果評価法」, サイエンス&テクノロジーセミナー (2018.4.23)

井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と品質・安全性評価」, COINSセミナー (2018.4.24)

内藤幹彦, 「IAPのユビキチンリガーゼ活性を利用した標的蛋白質分解誘導剤SNIPERの開発」, 日経バイオテクプロフェッショナルセミナー 低分子薬の新たなモダリティ: 標的蛋白質分解誘導薬の最前線 (2018.5.29)

井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と規制整備の現状」,

第2回バイオ医薬EXPO専門セミナー (2018.6.27)

井上貴雄, 「核酸医薬 入門編」, 第31回インターフェックスジャパン セミナー (2018.6.28)

吉田徳幸, 「核酸医薬品の規制動向と品質/安全性評価におけるポイント」, R&D支援センター主催セミナー (2018.7.27)

吉田徳幸, 「核酸医薬品開発の動向・課題・国内外の規制動向の整理と品質/安全性評価の考え方」, 情報機構核酸医薬開発セミナー (2018.8.24)

鈴木孝昌, 「遺伝子診断薬およびコンパニオン診断薬」, 情報機構セミナー (2018.9.12)

内藤幹彦, 「SNIPERによるプロテインノックダウン技術の開発」, 理研第4回DMP創薬ワークショップ (2018.11.15)

内藤幹彦, 「細胞内の標的タンパク質を分解するプロテインノックダウン技術の開発」, IMC微生物化学研究所セミナー (2018.12.4)

井上貴雄, 「離陸した核酸医薬 (次なる創薬モダリティの本命) はどこに向かうのか」, 第17期バイオファイナンスギルド 第5回セミナー (2018.12.7)

吉田徳幸, 「核酸医薬品の開発・規制動向の現状と品質/安全性評価の考え方」, 情報機構 核酸医薬開発セミナー (2018.12.7)

井上貴雄, 「核酸医薬品の規制整備の現状と課題」, 日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会サテライトシンポジウム2018 (2018.12.11)

内田恵理子, 「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療に関する海外の規制状況」, 第2回PMDA科学委員会ゲノム編集専門部会 (2018.12.25)

井上貴雄, 「核酸医薬: 次なる創薬モダリティの本命」, クラスタ・概算合同シンポジウム (2019.1.28)

井上貴雄, 「オフターゲット遺伝子をどのように抽出し, どのように扱うか」, 日本製薬工業オフターゲット懇談会 (2019.2.7)

井上貴雄, 「既承認核酸医薬品の審査報告書を読み解く - 趣旨説明と予備知識 -」, 第11回核酸医薬RSシンポジウム (2019.2.13)

井上貴雄, 「核酸医薬開発の現状と安全性評価の考え方」, SNBLセミナー2019 (2019.2.22)

中岡竜介, 加藤玲子, 靛島由二, 「AI技術を用いた医療機器の評価に関して: 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業人工知能分野審査WGによる評価指標案の概要について」, 国立がん研究センター勉強会 (2018.4.3)

中岡竜介, 加藤玲子, 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人工知能分野審査WGによる評価指標案の概要と国内外の現状について」, 厚生労働省第4回AI勉強会 (2018.6.21)

中岡竜介, 靛島由二: 国際標準化と医療機器規制の関係. 日本セラミックス協会生体材料関連部会創立20周年記念講演会 (2018.10.25)

宮島敦子, 植松美幸, 靛島由二, 「再製造SUD基準策定等事業~洗浄ガイドラインの策定について~」, 第21回医療材料マネジメント研究会シンポジウム (2019.1.27)

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31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 (2019.1.30)

宮島敦子, 植松美幸, 靛島由二, 「再製造単回使用医療機器 (SUD) に係る洗浄ガイドラインの策定について」, 第34回 GMPとバリデーションをめぐる諸問題に関するシンポジウム (2019.3.7)

小林憲弘, 「水道水質基準と検査方法の改正について」, 水道水質基準の動向と水道水質検査法セミナー2018 (福岡会場) (2018.4.13)

小林憲弘, 「妥当性評価ガイドラインの改定について」, 水道水質基準の動向と水道水質検査法セミナー2018 (福岡会場) (2018.4.13)

小林憲弘, 「水道水質基準と検査方法の改正について」, 水道水質基準の動向と水道水質検査法セミナー2018 (大阪会場) (2018.4.18)

- 小林憲弘, 「妥当性評価ガイドラインの改定について」, 水道水質基準の動向と水道水質検査法セミナー2018 (大阪会場) (2018.4.18)
- 小林憲弘, 「水道水質検査方法の改正と妥当性評価ガイドラインの改定」, 水道水質・環境分析セミナー2018 (2018.4.20)
- 小林憲弘, 「水道水質基準と検査方法の改正について」, 水道水質基準の動向と水道水質検査法セミナー2018 (大宮会場) (2018.4.25)
- 小林憲弘, 「妥当性評価ガイドラインの改定について」, 水道水質基準の動向と水道水質検査法セミナー2018 (大宮会場) (2018.4.25)
- 小林憲弘, 「水道水質検査方法の改正ポイントおよび妥当性評価ガイドラインの改定内容」, 水道水質分析セミナー2018 (東京会場) (2018.4.26)
- 小林憲弘, 「水道水質検査方法の改正ポイントおよび妥当性評価ガイドラインの改定内容」, 水道水質分析セミナー2018 (大阪会場) (2018.5.9)
- 小林憲弘, 「水道水の検査について」, 市民公開講座:「安全な水道水をめざして-水質基準に関する研究の最前線」 (2018.5.12)
- 小林憲弘, 「水質検査の現状の課題と最新の検討状況」, 第27回環境化学討論会 自由集会「水質検査の将来のあり方について考える (その2)」 (2018.5.23)
- 小林憲弘, 「水道水質検査方法の改正ポイントおよび妥当性評価ガイドラインの改定内容」, 水道水質分析セミナー2018 (名古屋会場) (2018.7.26)
- 小林憲弘, 「水道水質基準と検査方法の改正に関する最新情報」, 平成30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 (2018.8.31)
- 小林憲弘, 「水道水質検査方法の改正に関する最新情報」, 平成30年度 飲料水検査技術研修会 (2018.9.6)
- 小林憲弘, 「水道水質検査のためのGC/MSスクリーニング分析法の開発と適用」, 環境科学会2018年会 シンポジウム「スクリーニング分析法を用いた水道水質検査」 (2018.9.11)
- 田原麻衣子, 「環境分析における定量値の信頼性評価に関する研究」, 環境科学会2018年会 (2018.9.11)
- 小林憲弘, 「水道水質検査方法の精度管理について」, 平成30年度水道水質検査技術研修会 (2018.10.18)
- 小林憲弘, 「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドラインの改定について」, 平成30年度水質検査に関する研修会 (2018.10.19)
- 酒井信夫, 「室内空気の規制に関する最新情報」, 第55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 (2018.11.30)
- 小林憲弘, 「水道水質基準と検査方法に関する最新情報」, 第55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 (2018.11.30)
- 秋山卓美, 「化粧品及び医薬部外品の製造販売, 効能・効果と安全性」, 第6回医工マッチング例会 (2018.12.14)
- 小林憲弘, 「平成31 (2019) 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 (2019.2.27)
- 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30年度 飲料水検査精度管理調査に関する研修会 (2019.3.5)
- 酒井信夫, 「我が国における食物アレルギー表示制度について」, 平成30年度育児用品衛生連絡協議会 (2019.3.8)
- 小林憲弘, 「水質管理・水質異常での応用例2」, 新しい水質分析に関するワークショップ ~水道への展開~ (2019.3.22)
- 穂山浩, 「食品添加物の安全性を科学的に学ぼう」, 品川区保健所講習会 (2018.7.24)
- Hiroshi Akiyama, 「Division of Foods National Institute of Health Sciences, Japan」, Wageningen University & Research 博士課程海外研修プログラム講習会 (2018.7.26)
- 穂山浩, 「食物アレルギーについての表示制度と研究動向」, 食品添加物技術フォーラム (2018.8.2)

根本了, 「食品中の残留農薬等の公示試験法の開発について」, (一社) 食品衛生登録検査機関協会H30年度残留農薬等研修会 (2019.1.18)

穂山浩, 「知りたい! 聞きたい! 残留農薬」, 世田谷区食の安全・安心区民会議 (2019.2.5)

穂山浩, 「学術論文の読み方, 書き方 (基本編): Regulatory Scienceにおける論文の意味を踏まえて」, 平成30年度地方衛生研究所全国協議会衛生化学分野研修会 (2019.2.18)

Miura T, Sugimoto N, “Quantitation paradigm and preparation of quantitative reference standards”, AOAC 132nd Annual Meeting, Symposium: Practicality of quantitative NMR in quality control (2018.8.29)

Sugimoto N, “Development of single-reference HPLC quantitative analysis for chemical compounds derived from natural sources based on relative molar sensitivity”, 2018 APEC workshop on food safety and food adulterated with drugs (2018.9.13)

Sugimoto N, Saito T, Miura T, New Proposal regarding “Quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy — Quantification of reference compounds used for foods and food products — General requirements”, ISO/TC34 plenary meeting (2018.10.19)

Sugimoto N, “Overview of food additive regulation in Japan”, 1st TISTR and JAIMA conjoint conference (2018.11.13)

杉本直樹, 「天然添加物の品質保証: qNMR の応用と展開」, 第55回植物化学シンポジウム (2018.11.20)

杉本直樹, 「qNMR法の国際標準化による波及効果」, 日本薬学会 第139年会 (一般シンポジウム「品質評価 (Quality) のレギュラトリーサイエンスと分析科学の新機軸」) (2019.3.20)

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30年度食品安全行政講習会 (2018.6.27)

六鹿元雄, 「我が国と欧米の器具・容器包装 (食品接触材料) に関する規制等について」, 日本輸入食品安全推

進協会第三回勉強会 (2018.7.30)

六鹿元雄, 「器具・容器包装のPL化について」, 第34回食品化学シンポジウム (2018.11.1)

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 (2018.11.30)

六鹿元雄, 「器具・容器包装のPL化について」, 育児用品衛生連絡協議会講習会 (2019.3.8)

阿部裕, 「紙製品中の蛍光物質の検査法について」, 公益社団法人日本食品衛生協会 器具・容器包装研修会 (2018.11.30)

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」 高分子学会北陸支部講演会—生物・環境と高分子— (高分子学会北陸支部) (2019.3.4)

蜂須賀暁子, 「食品の安全性について一緒に考えてみませんか」, 平成30年度 食と放射能に関する説明会 (2019.2.2)

蜂須賀暁子, 「食品の安全性について一緒に考えてみませんか」, 平成30年度 食と放射能に関する説明会 (2019.2.25)

近藤一成, 「新たな遺伝子組換え生物への対応」, 第65回日本生薬学会シンポジウム (2018.9.16)

近藤一成, 「新たな育種技術について」 全国消費者団体連絡会 (2018.12.14)

畝山智香子, 「食品安全の考え方 ~食品添加物から健康食品まで~」, 食品添加物メディアフォーラム (2018.4.10)

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~」, アメリカ大使館農務部メディア懇談会 (2018.4.26)

畝山智香子, 「食品安全情報の探し方」, 平成30年度全国地方衛生研究所長会議 (2018.6.7)

畝山智香子, 「安全な食品とは何か? ~リスクのものさしで考える~」, 食の安全を確保するための微生物検査

- 協議会総会 (2018.6.13)
- 畝山智香子, 「リスクアナリシスで考える残留農薬」, 食のリスクコミュニケーション・フォーラム2018 (2018.6.24)
- 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～」, 食と放射能に関する説明会 (2018.7.25, 2019.3.2)
- 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～」, 毎日新聞食育セミナー (2018.7.26)
- 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 (2018.10.9)
- 畝山智香子, 「安全な食品とは何か? ～リスクのものさしで考える～」, 慶應義塾大学公認団体Front Runner平成30年度第4回勉強会 (2018.10.5)
- 畝山智香子, 「健康食品を食べたら健康になるの?」, HABセミナー (2018.10.13)
- 畝山智香子, 「食品添加物のリスク評価と管理」, 食の安全・安心財団意見交換会 (2018.11.7)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 東京都平成30年度 第3回食品技術講習会 (2018.11.16)
- 畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える」, インスタントラーメン「健康と栄養」セミナー (2018.12.16)
- 畝山智香子, 「健康食品による健康被害について」, 第45回社福協健康食品フォーラム (2019.2.5)
- 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 (2019.2.18, 2019.2.21)
- 畝山智香子, 「健康食品は安全なの?」, 平成30年 消費者団体と東京都との協働による学習会 (2019.2.25)
- 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～」, 平成30年度岩手県食の安全安心リスクコミュニケーション (2019.2.28)
- 渡邊敬浩, 「食品検査の基本-サンプリングと分析, そして品質保証-」, 平成30年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2018.6.28)
- 渡邊敬浩, 「試験所の能力の証明-業務管理要領の改定に向けて-」, 平成30年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2018.6.28)
- 渡邊敬浩, 「心配の優先度を考える-有害物質の摂取量推定を題材に-」, 第1回食肉フォーラム (2018.8.3)
- 渡邊敬浩, 「信頼される検査のためにできること」, 群馬県平成30年度精度管理研究会 (2019.1.17)
- 渡邊敬浩, 「信頼される検査のためにできること」, 第38回福島県試験検査技術発表会 (2019.1.30)
- 渡邊敬浩, 「国際整合性を踏まえた業務管理要領改定案」, 平成30年度(一社)食品衛生登録検査機関協会業務管理研修会(東京) (2019.2.8)
- 渡邊敬浩, 「信頼される検査のためにできること-我が国の試験所のこれからの必要なこと-」, 食品分析セミナー (2019.2.12)
- 渡邊敬浩, 「国際整合性を踏まえた業務管理要領改定案」, 平成30年度(一社)食品衛生登録検査機関協会業務管理研修会(広島) (2019.2.22)
- 渡邊敬浩, 「信頼される検査のためにできること-我が国の試験所のこれからの必要なこと-」, 平成30年度検査精度管理業務研修会 (2019.3.7)
- 登田美桜, 「有毒植物による食中毒の最近の傾向」, 農林水産省消費・安全局平成30年度食品安全にかかる科学セミナー・アドバンストコース研修 (2018.10.26)
- 登田美桜, 「自然毒食中毒に関する最近の話題」, 平成30年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会 (2018.11.9)
- 登田美桜, 「有毒植物による食中毒について」, 平成30年度長崎県食品の安全・安心リスクコミュニケーション (2018.10.31, 11.1)
- 登田美桜, 「食品安全情報(化学物質)から2018年の話題」, 平成30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 (2019.2.22)

南谷臣昭, 登田美桜, 「野草や山菜などの自然毒について」, 東海農政局 平成30年度食品安全セミナー (2019.3.13)

齋藤嘉朗, 「Scientific insights about ethnic factors」, PMDA-Asia Training Center Multi-Regional Clinical Trial Seminar 2019 (2019.1)

齋藤嘉朗, 「官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発」, AMED「オールジャパン医薬品創出」公開シンポジウム (2019.3)

高橋祐次, トキシコロジスト・ブラッシュアップセミナー: 肺・呼吸器の毒性変化を考えるナノマテリアルの毒性: 肺毒性を中心として, 第19回日本毒性学会生涯教育講習会 (2018.7.17)

高橋祐次, 毒物劇物の判定にどう代替法を用いるか: 代替法利用における留意点, 日本実験動物代替法学会技術講演会 (2018.8.2)

諫田泰成, 「産官学の連携による新たな薬理試験法の開発~殿町地区との連携と今後の展望~」, 衛研シンポジウム講演 (2018.7.23)

諫田泰成, 「JiCSA update: Comparison between JiCSA and CiPA on 28 compounds」, HESI cardiac stem cell group webinar (2018.7.25)

高須伸二, 「投票型症例報告」, 日本毒性病理学会第19回教育セミナー (2018.11.10)

Shihori Tanabe, 「The epithelial-mesenchymal transition and brain tumor -the link between molecular biology and brain tumor.」, Brain Tumor Research Forum (2018.10.1)

小島肇: 動物実験代替法の現状について, 第6回IET情報交換会 (2018.7.6)

小島肇: 幹細胞を活用した動物実験代替法の動向, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム (2018.7.12)

小島肇: OECD TG とJaCVAM提案書の現状, 日本動物実験代替法学会技術講習会「毒物劇物の判定にどう代替法を用いるか」 (2018.8.2)

小島肇: 皮膚・粘膜毒性, 光毒性, 代替試験法, 第21回日本毒性学会基礎教育講習会 (2018.8.7)

足利太可雄: 動物実験代替法開発の現状と化粧品の安全性保証, 先端化粧品科学シンポジウム (2018.8.23)

小島肇: 化粧品の安全性と評価, 東京理科大学オープンカレッジ「化学品を支える科学と技術の基礎」 (2018.9.1)

広瀬明彦: 微量曝露化学物質のリスク評価手法について, ポリオレフィン等衛生協議会セミナー (2018.12.6)

広瀬明彦: 毒性評価に基づいた水質基準値について, 厚生労働科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)「水道水質の評価及び管理に関する総合研究」市民公開講座「安全な水道水をめざして-水質基準に関する研究の最前線」 (2018.5.12)

山田隆志: 化学物質の有害性評価のためのin silico評価技術の現状と活用推進へ向けた課題, ILSI-Japan食品リスク研究部会講演会 (2018.4.27)

Takashi Yamada, Category-based Read-across Approach, Considering Human Relevance, International Workshop of Food Safety Commission of Japan: Future Challenges in Developing Assessment Methodologies for Human Health Effects (2018.11.14)

山田隆志: 化学物質の毒性データベースの開発とin silico安全性予測評価手法の活用推進へ向けた課題, 幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム (2019.2.15)

平成30年度特別講演会開催状況

講師名	所属	講演名	担当部	講演日
矢澤 真幸	コロンビア大学メディカルセンター幹細胞研究所	iPS細胞によって広がる稀少心疾患・不整脈への承認薬転用の可能性	薬理部	2018.6.15
Dr. Huib Ovaa	Oncode Institute and Department of Cell and Chemical Biology, Leiden University Medical Center	The Ubiquitin Proteasome System	遺伝子医薬部	2018.7.12
杉山 弘和	東京大学 大学院工学系研究科 化学システム工学専攻	製薬プロセス設計のためのシステムズ・アプローチ - 品質と効率の両立 -	衛生微生物部	2018.8.21
川上 浩司	京都大学大学院医学研究科	医療現場の情報統合による臨床研究, 地域住民の健康の歴史を紡ぐデジタルコホートの取組	毒性部	2018.10.4
石岡 憲昭	宇宙航空研究開発機構 (JAXA) 宇宙科学研究所	人類の活動領域を宇宙に求めて - 宇宙に生きる -	衛生部生物部	2018.10.12
伊藤 清美	武蔵野大学薬学部	モデリング&シミュレーションによる薬物相互作用評価	医薬安全科学部	2018.10.26
Prof. Maurice WHELAN	European Commission, Joint Research Centre (JRC), EURL ECVAM, Italy	Current Status and Future Perspectives of AOP Development in OECD ~OECDにおけるAOP開発の現状と将来展望について~	安全性予測評価部	2019.3.25

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. 日局各条生物薬品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 quality test of biological 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. 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
7. 食品中の放射性物質実態調査等事業（食品）
Survey of radioactive materials in foods
8. 農薬等検査データの集計・解析事業（情報）
Analysis of results of testing for contaminants and pesticides residues in foods
9. 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
10. グリホサート試験法（農産物）の基礎検討及び通知等の英訳（食品）
Studies of analytical methods for glyphosate and translation of official analytical methods
11. 海藻類および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 seaweed and rice
12. 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
13. 食品添加物一日摂取量調査（食添）
Estimation of daily intake of food additives
14. 既存添加物の成分規格の設定（食添）
Research on specifications of natural food additives
15. 添加物の指定又は成分規格改正に向けた研究（食添）
Research on specifications and standards of food additives toward the designation and the revision
16. 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
17. 食品添加物公定書の策定に関わる検討（食添, 衛微）
Studies for Japan's Specifications and Standards for Food Additives
18. 器具・容器包装の規格基準改正に向けた検討（食添）
Studies on revision of regulation for utensils, containers and packaging for foods
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 冷凍流通食品の微生物規格基準の見直しに関する調査（食管, 衛微）
Studies on microbiological standards for frozen foods
29. 食品中のかび毒に係る試験検査（衛微）
Development of a nalytical met hod for determination of mycotoxins in food
30. 安全性未承認GM食品監視対策（生化）
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
31. 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
32. 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.
33. 食中毒関連情報調査（情報, 食管）
Studies on food poisoning information
34. 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
35. 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
36. 食品中の汚染物質に関する調査（情報）

- Studies on risk profiles of contaminants in food
37. 「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
38. 乳・乳製品を対象とした分析法の国際整合に関する研究 (情報)
Studies on the international harmonization of analytical methods for milk and milk products
39. コメに含まれる無機ヒ素の加工係数導出のためのデータ解析 (情報)
Data analysis to derive a processing factor for inorganic arsenic in rice
40. 鶏卵に残留する農薬並びに動物用医薬品の検査データの解析 (情報)
Analysis of the data for pesticide residues and veterinary drug residues in hen's egg
41. 指定添加物の安全性に関する調査検討 (S-メチルメタンチオスルフォネート, 2-メチルブチリクアシド, β -カリオフィレン) (毒性)
Studies on safety evaluation of designated food additives (S-Methyl methanethiosulfonate, 2-Methylbutyric acid, β -Caryophyllene)
42. 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
43. 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-エチニル-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)
44. 既存添加物の安全性に関する試験 (90日間反復投与毒性試験 3 品目: 粉末モミガラ, ヘム鉄, モウソウチク乾留物) (病理)
Safety evaluation of food additives (90-day repeated-dose toxicity studies of dry rice husk, heme iron, Mousouchiku (*Phyllostachys edulis*) dry distillate)
45. 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
46. 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
47. 指定添加物 (香料), 既存添加物の安全性評価に関する調査研究 (センター長, 毒性, 薬理, 病理, 変異, 評価, 食添)
Survey and research on safety evaluation of designated food additives (flavors) and existing food additives
- 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. 室内空気環境汚染化学物質調査 (生活)
Survey of indoor air pollution in Japan
 4. 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)
 5. 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
 6. 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, 分析等 (評価)
Arrangement and analysis of toxicity information on general chemical substances for the screening evaluation in the Chemical Substances Control Law
 7. 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 (評価)
Arrangement and analysis of toxicity information on priority assessment chemical substances to prepare safety evaluation reports for the Chemical Substances Control Law
- 化学物質安全対策費 (厚生労働省)**
1. 実験動物による急性毒性試験 (毒性)
Acute toxicity studies in laboratory animals
 2. 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

3. 発達神経毒性 (DNT) のテスト・ガイドライン (TG) 化及び生理学的動態 (PBK) のTG応用に係るOECD専門家グループの活動並びに関連国際動向に関する調査研究 (薬理)

Survey of OECD Expert Group Activities and Related International Trends on Development Neurotoxicity (DNT) Test Guidelines (TG) and TG Application of Physiological Dynamics (PBK) modeling

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. 食品に非意図的に混入する微量化学物質のリスク評価への*in silico*評価手法の適用に関する研究 (評価, 変異)

Study on application of *in silico* evaluation method to risk assessment of trace chemical substances unintentionally mixed in food

2. 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

3. 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

4. フモニシンのモディファイド化合物のリスク評価に関する研究 (衛微)

Study on the risk assessment for modified fumonisins

5. 国内で多発するカンピロバクター食中毒の定量的リスク分析に関する研究 (食管, 情報)

Studies on quantitative risk assessment for Campylobacteriosis in Japan

6. 食品添加物のリスク評価手法に関する研究-乳児を対象とした評価手法及び毒性試験全般に関する最新の国際動向等を踏まえた提言- (食添, 病理)

Study on methods for safety assessments of food additives - Proposal for methods for safety assessments in infant formula and toxicological studies based on international trends -

7. ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討 (評価)

Research on application criteria of the benchmark methodology for human health risk assessment

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

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 (農林水産省)

1. 海中のノロウイルス指標微生物の分析法の開発 (食管)

Development of analytical methods detecting viral indicator of human norovirus contamination from sea water in oyster harvesting areas.

厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働省)

1. GMP, QMS及びGCTP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, GCTP guidelines

2. 室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の策定およびリスク低減化に関する研究 (生活)

Studies on the development of standard test methods and risk reduction for the chemicals found in indoor air

3. 一般用漢方製剤の使用上の注意の整備と安全使用に関する研究 (生薬)

Studies on OTC Kampo formulation drugs for improvement of information on their package inserts and for their safe use

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, 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

- 及び危害影響予測のための研究 (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. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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 (情報)
Studies on the development of the guidance document for quality assurance system used in the food-testing laboratories
15. 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 (情報)
Studies on harmonization of the regulatory measure for the pesticide residues in food
16. 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 (情報)
Studies on internationalization of the food safety regulations based on the food standard development process in Codex
17. 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
18. 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
19. 国際的な動向を踏まえた乳及び乳製品の衛生管理及び試験法確立のための研究 (食管, 情報)
Studies on the development of microbial testing methods and sanitary control for milk and milk products considering international trends
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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.
24. 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
25. 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
26. 小規模な食品事業者における食品防御の推進のための研究
Studies on promotion of food defense for small food business (衛微)
27. 食品中の食中毒細菌の制御法の確立のための研究 (衛微)
Studies on establishment of control methods for foodborne bacterial pathogens in food
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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 (生化)
Safety evaluation of biotechnology products and public acceptance of genetically modified foods
34. 植物性自然毒による食中毒対策の基盤整備のための研究 (情報, 生化)
Studies on prevention measures for food poisoning associated with natural plant toxins
35. OECDプログラムにおいてTGとDAを開発するためのAOPに関する研究 (病理, 変異, 評価)
Research on developing AOP to establish TG and DA in the OECD programme
36. 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
37. 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 - 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*.
38. 血液中の核酸をバイオマーカーに用いた化学物質の高感度な有害性評価に資する研究 (毒性, 評価, センター長)
Highly sensitive hazard assessment of chemicals using nucleic acids in blood as biomarkers
39. 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
40. 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
41. 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
42. 芳香族アミンの膀胱に対する傷害性および発がん性における構造特性の影響 (病理)
Analysis of structural properties in the toxicity and carcinogenicity of aromatic amine in the rat urinary bladder
43. 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
44. 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
45. 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 (病理)
Search and risk assessment for priority substance based on chemical list in indoor environment
46. インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価ストラテジーの開発 (評価, 変異, 薬理)
Development of evaluation strategies for human health risks of chemical substances based on advancement and practical application of *in silico* prediction technology
47. 香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と, その標準的安全性評価法の確立に関する研究 (変異, 病理)
Research on development of genotoxic and carcinogenic short and medium-term comprehensive test methods for flavoring agents and establishment of standard

- safety assessment methods
48. 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
49. ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究（評価, 生活, 毒性, 変異, 生化学）
Studies on development of the efficient evaluation methodology for chronic health effects by exposure of nanomaterials
50. 美白成分の安全性評価法の策定に関する研究（生化学, 生活）
Studies on safety evaluation of skin whitening agents
51. 新型毒性試験法とシステムバイオロジーとの融合による有害性予測体系の構築（毒性）
Construction of a hazard-prediction system by the fusion of newly-designed toxicity tests and systems biology
52. 化学物質の動物個体レベルの免疫毒性データ集積とそれに基づくMulti-Immuno Tox assay (MITA) による予測性試験法の確立と国際標準化（評価）
Standardization and establishment of Multi-Immuno Tox assay (MITA) based on the immunotoxicity data by individual animal testing exposed to chemical substances
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. 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（生化学）
Research on medical radiation protection corresponding to new treatment method
58. 国立医薬品食品衛生研究所における人体（血液・尿等）試料中の毒物の検査手法の開発と標準化（食品）
Development and standardization of analytical methods for toxic materials in human blood and urine at National Institute of Health Sciences
59. 医療用医薬品の添付文書に関する活用状況の調査・分析研究（医安）
Survey and analysis on utilization of drug labels for Prescription drugs
60. 生体影響予測を基盤としたナノマテリアルの統合的健康影響評価方法の提案（評価）
A proposal for an integrated health impact assessment method of nanomaterials based on the prediction of the biological effects
61. フグ毒テトロドトキシンのリスク管理のための研究（毒性, 食害）
Studies for the risk management of the toxicity due to tetrodotoxin known as the pufferfish toxin
62. エステティックの施術の安全対策及び衛生管理手法の構築のための研究（衛保）
Study on development of safety measures and hygienic-managements for esthetic salons
- 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. 遺伝子導入を行わずに遺伝子操作を加える再生医療等技術の安全性評価指標の構築のための研究（遺伝医）
Study on safety assessment of genetically modified cell therapy without gene transfer.

2. 健康食品の安全性確保に資する情報提供、品質確保、被害情報収集体制構築に関する研究 (食品)
Studies on information, quality, and systematic methods of collecting adverse event data to ensure the safety of healthy foods

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的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. 薬用植物の国内栽培推進を指向した基盤技術及び創薬資源の開発に関する研究 (生薬)
Development of fundamental technology and medicinal resource for promoting domestic cultivation of medicinal plants
5. 薬用植物種苗供給の実装化を指向した開発研究 (生薬)
Development study for practical providing system of medicinal plant seedlings
6. 医薬品の非臨床試験における γ -H2AX の免疫組織化学染色を用いた *in vivo* 遺伝毒性早期検出法に関する研究開発 (病理)
Study of the early detection assay for *in vivo* genotoxicity adopting immunohistochemical analysis of γ -H2AX on the pre-clinical studies for pharmaceuticals
7. cfDNA およびエクソソーム RNA をバイオマーカーとした医薬品の次世代毒性評価法の開発 (センター長, 毒性, 評価)
Development of next-generation toxicity evaluation methods for pharmaceuticals using cfDNA and exosomal RNA as biomarkers

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

1. 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
2. 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
3. 先端的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
4. 医薬品の製造工程・品質管理における先端的工程分析技術の導入に向けた技術的要件の標準化に関する研究 (薬品)
Study on standardization of technical requirements for introduction of innovative analytical techniques on pharmaceutical manufacturing process and quality control
5. 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
6. 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
7. 医薬品の品質管理・製造法管理及び変更管理の新たな手法の評価法に関する研究 (生物, 薬品)
Regulatory science on novel technics for manufacturing and controlling qualified pharmaceuticals and their lifecycle management
8. 漢方製剤・生薬製剤の品質確保等, 国際調和及び承認関連基準等の整備に関する研究 (生薬, 副所長)
Studies on crude drugs and their products for assurance of their quality and for their international harmonization and for development of their standards for marketing approval
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. ヒト又は動物細胞加工製品の品質・安全性・有効性確保のための評価法開発及びガイドライン策定に関する研究 (再細)

- Studies on development of quality, safety, and efficacy assessment methods and guidelines for human/animal 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, 医安)
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. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 個別症例安全性報告における医薬品識別情報の国際規格への円滑な国内対応に向けた課題の調査・整理等に関する研究 (医安)
Research for proper implementation of international standards for identification of medicinal products
 24. 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.
 25. 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, 薬品, 生物, 医安, 毒性, 薬理, 病理, 変異, 評価)
Studies on the acceleration of global harmonization for regulating safety and quality assurance of pharmaceuticals
 26. 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
 27. ヒトiPS分化細胞技術を応用した医薬品の心毒性評価法の開発と国際標準化に関する研究 (薬理, 評価)
Development and international standardization of drug-induced cardiac safety/toxicology assessment by utilizing human iPS cell differentiation technology
 28. 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
 29. 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

30. 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

31. 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

32. 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

33. 次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究 (有機, 薬品, 生物, 医安, 遺医)

Study of regulatory science to ensure the quality and safety of medium-sized peptides as next-generation therapeutics

34. アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究 (遺医)

Study on quality and safety assessment of antisense oligonucleotide therapeutics

35. cfDNA 及びエクソソーム RNAをバイオマーカーとした医薬品の次世代毒性評価法の開発 (毒性・評価)

Development of next-generation toxicity evaluation methods for pharmaceuticals using cfDNA and exosomal RNA as biomarkers

(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. 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

4. 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

5. 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

(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

(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. バイオ医薬品の連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究 (生物)

Studies on quality control strategies for the practical application of continuous manufacturing of biopharmaceuticals

3. 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. 難治性がんの特異的に発現するIAPのユビキチンリ

ガーゼ活性を利用した革新的治療薬の開発 (遺医)
Development of an innovative anti-cancer therapeutics utilizing activity of the IAP ubiquitin ligases specifically expressed in refractory cancers

(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

(遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業)

1. 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発 (遺医)

Integrated manufacturing process of viral vectors for cell and gene therapy

(次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業)

1. 膜透過性予測に資するオリゴ核酸の細胞内取り込み機構の分子基盤解明 (遺医)

Study of molecular basis for membrane permeability of oligonucleotide therapeutics

(医療分野研究成果展開事業)

1. がん特異的な蛋白質分解医薬品の開発 (遺医)

Development of cancer-specific protein degradation

drugs

(長寿・障害総合研究事業)

1. ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解析又は創薬ターゲットの開発 (医安)

Study of molecular mechanisms of pathogenic protein related dementia by multiscale analyses of brain-derived exosome

(創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業)

1. アカデミア創薬における薬物動態・安全性評価基盤の構築 (変異)

Establishment of pharmacokinetics and safety evaluation basis in academia drug discover

(医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 戦略的国際共同研究プログラム (SICORP) 日本・スペイン共同研究)

1. 脳におけるCPT1を標的とした薬物送達：肥満と癌と闘うための新しいナノ医薬品ベースのアプローチ (評価)

Drug delivery targeting Brain CPT1: a novel nanomedicine-based approach to fight obesity and cancer

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

2. 住環境が脳・循環器・呼吸器・運動器に及ぼす影響実測と疾病・介護予防便益評価 (衛微)

Assessment of preventive benefits on diseases and nursing-cares for organs of brain, circulation, respiration and locomotion in dwelling-environmental effects.

(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. 人為的ユビキチン化修飾による細胞機能の制御 (遺伝医)
Manipulation of cellular function by forced ubiquitylation
 4. バイオ界面の水和構造に着目した医用材料*in silico*スクリーニング法の開発 (医療)
Development of a novel *in-silico* screening method for biomaterials based on hydration water dynamics at bio-interfaces
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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. Fc γ RIIbを介する抗体医薬品の薬理作用・薬物動態制御機構の解明 (生物)
Studies on regulation of pharmacological activity and pharmacokinetics of therapeutic antibodies via Fc γ RIIb
 3. 抗体医薬品の分子設計に起因するFcRn親和性の変化が動態等に及ぼす影響の解明 (生物)
Influences of the change of FcRn affinity caused by antibody molecular design on pharmacokinetics
 4. 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
 5. 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
 6. 新しい三次元細胞培養技術を利用した再生医療等製品の造腫瘍性関連試験の開発 (再細)
Development of a tumorigenicity-associated test using a novel 3D cell culture system
 7. 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 (遺伝医)
Evaluation on the diffusion of antibiotics into urban rivers and lakes and their impact on environmental microbial ecosystem
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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*
13. 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 (生化)
Analysis of the mechanism for skin sensitization by food allergens and screening of biomarkers
14. 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
15. 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
16. 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
17. ゲノム編集が遺伝情報へ及ぼす影響の動的モニタリングを可能とするための基盤研究 (生化)
Basic research to enable monitoring genome editing effects on dynamics of genetic information
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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 (医安)
Effect of environmental microplastics on the crosslinking ability of food allergens
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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.
28. 持続性肝再生過程のON/OFF制御に寄与するNrf2/Notchシグナル経路 (病理)
Nrf2/Notch signaling pathway involved in ON/OFF control during sustained liver regeneration
29. 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
30. エピ変異可視化システムの創成 (変異)
Development of visible detection system for epimutation
31. 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チ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*.
32. 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.
33. 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
34. 新たなユビキチンリガーゼリクルートするプロテインノックダウン法の開発 (遺伝)
Development of a novel ubiquitin ligase recruitment method for protein knockdown (genetics)

Development of protein knockdown technology that recruits new ubiquitin ligases

35. がん特異的融合キナーゼタンパク質の安定化機構の解明とこれを標的とした治療薬開発 (遺医)

Development of novel anti-tumor drugs targeting the stability of oncogenic fusion kinase proteins

36. 核酸医薬品の細胞内取り込み/細胞内動態に関する分子基盤の解明 (遺医)

RNAi screen to identify genes involved in incorporation of antisense oligonucleotides into the cells

37. 日本人における薬物性肝障害のゲノムバイオマーカー探索, 関連機能解析と診断系構築 (医安)

Research on genomic biomarker exploration on drug-induced liver injury in Japanese, their functional analysis and diagnosis system

38. 酸化的傷害後に長期に遺残する造血前駆細胞機能不全を反映するエキソソーム核酸の探索 (センター長)

Studies on the exosome RNA as biomarkers for the prolonged hemopoietic disorder induced by oxidative stress

39. 間葉系幹細胞へのストレスによる骨関節疾患発症モデルの解明 (毒性)

Analysis of a rat model of osteoarthritis led by stress to mesenchymal stem cells in the embryo

40. マルチオミックス解析アプローチによるDOHaD説に基づく新生児脳の解析 (毒性)

Analysis of neonatal brain based on DOHaD theory by multiomic analysis approach

41. 包括的エピジェネティック変異原検出系の次世代化とその応用 (変異)

Improvement and application of universal detection system for epigenetic mutagen

42. ワノメイガ幼虫によるカビ毒産生糸状菌の体内保持拡散機構の解明 (衛微)

Elucidation of the mechanism of spreading mycotoxigenic fungi by the body retention in larvae of *Ostrinia furnacalis* in the farm field

(挑戦的萌芽研究)

1. 薬物性筋障害発症へのHLAクラス・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

2. 薬物を検出し難い合成カンナビノイド系薬物中毒の病態解析に関する研究 (生薬)

Study on analyses of pathogenesis and metabolism

of synthetic cannabinoid drugs hardly detectable by ordinary approaches

3. 遺伝子改変による細胞特異的エクソソーム単離法の開発 (毒性)

Development of cell specific exosome isolation method by gene modification

(若手研究B)

1. 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

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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

6. 多様な活性の付与を指向した安定化ヘリカルペプチドの開発 (有機)

Development of stable helical peptides as template to alter its biological activities by post-modification

7. 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

8. 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

9. 雌性生殖系列を介して孫世代の脳機能障害を誘発する超微小粒子胎仔期曝露のインパクト (毒性)

Impact of prenatal exposure to nanoparticles on gene expression patterns in brain of the second-generation offspring

10. 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

11. 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

12. 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

13. 食品製造環境におけるリステリアのバイオフィル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

(若手研究)

1. Fc γ RIIIb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 (生物)

The mechanism of activation of human neutrophil via Fc γ RIIIb by therapeutic mAbs

2. アンチセンス医薬の毒性回避を目指した新規自然免疫活性化経路の同定と評価法開発 (遺医)

Evaluation of innate immune activity of chemically modified antisense oligonucleotides

3. 腸オルガノイド作製の基盤となるトランスクリプトーム/プロテオームの解析 (生化)

Transcriptome and proteomic analyses for establishment of intestinal organoids

(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

(スタート支援)

1. クラスター化タンパク質によるヒトiPS細胞由来ドーパミン神経細胞の大量作製 (毒性)

Massive production of human iPSCs derived dopaminergic neurons using clustered protein

(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. 日本薬局方収載医薬品の品質評価に向けた近赤外分光イメージング法の活用ならびにケミカルイメージング技術の標準化に関する研究 (薬品)

Study on standardization of near infrared spectroscopic imaging for pharmaceutical quality evaluation

2. タンパク質定量法に関する研究 (生物)

Study on Assay of Total Protein content in Biopharmaceuticals

3. 純度試験としてのペプチドマップ試験法構築に関する研究 (生物)

Study for method development of peptide mapping as purity test

4. バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方に関する検討 (生物)

Study on Basic Concept for Quality Assurance of Biopharmaceuticals

5. タック試験装置の異同が測定結果に及ぼす影響 (薬品)

Effects of the variation of tack apparatuses on the measurement results

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

8. 成分及び遺伝子情報の多変量解析を利用したソウハクヒの品質評価 (生薬)

Quality evaluation of mulberry root bark based on multivariate analysis of chemical and genetic information

(公財) 武田科学振興財団研究助成金

1. AAVとクラスター化タンパク質の併用による*in vivo*神経幹細胞制御法の開発 (毒性)

Development of *in vivo* neural stem cell regulation method using AAV and multivalent ligands

(公財) 日本食品化学研究振興財団

1. 肝前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. 新規誘導体化試薬「Py-Tag」を用いた魚及び水産加工品中の不揮発性アミン類分析法の開発 (食品)

Development of an analytical method for nonvolatile amines with Py-Tag in fish and fish products

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 ciguatoxins, 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

7. 新規エビジェネティック変異原検出系を用いた食品添加物の安全性評価 (変異)

Safety evaluation of food additives using a novel detection system of epigenetic mutagen

(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) ノバルティス財団

1. ペプチドフォルダマー創薬研究 (有機)

Peptide foldamers in drug discovery

(公財) 笹川科学研究助成

1. 環状ジヌクレオチド等価体の効率的合成とその機能評価 (有機)

Efficient synthesis and evaluation of the equivalent of cyclic dinucleotides

(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) 食生活研究会研究助成

1. LC-MS/MSを用いたそば及び小麦アレルゲン同時検知法の検討 (食品)

Development of a method for determination of buckwheat and wheat allergens using LC-MS/MS

(公財) 大下財団

1. 低温加熱での危害微生物の挙動とその殺菌特性に関する研究 (食管)

Studies on the microbe behavior and bactericidal property for harmful bacteria using low-temperature thermal treatment

(公財) コスメトロジー研究振興財団

1. In vitro/in silico試験による皮膚感作性の毒性学的懸念の閾値 (TTC) コンセプトの確立 (評価)

Development of threshold of toxicological concern (TTC) concept with in vitro / in silico test for skin sensitization

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

(独) 環境再生保全機構 (ERCA) 環境研究総合推進費

1. 災害・事故に起因する化学物質リスクの評価・管理手法の体系的構築に関する研究 (生活)

Study on chemical risk assessment and management system as disaster and emergency response

神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究

1. ヒト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突然変異に関わるTLSポリメラーゼの解析 (病理)
Analysis of TLS polymerases involved in acrylamide-induced mutagenesis by using In Cell TLS assay

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. 熱ルミネッセンス (TL) 法の藻類加工食品への適用性の検討 (食品)
Applicability of thermoluminescence for irradiated algae products
3. 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 (医安)
Studies on drug safety information: research, analysis, assessment and dissemination
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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30年度行政試験等の処理状況

Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2018

平成30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（※）		
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	108
	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	32
	医薬品等GMP対策事業	1
	医薬品迅速分析法作成のための試験	6
	健康食品及び無承認無許可医薬品に係る成分分析	3,481
	危険ドラッグ買上調査における成分分析	94,296
	危険ドラッグ分析法等の調査	98
	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	111
	あへんのモルヒネ含有率試験（国産）	7
	水道水質検査に関する調査の実施	2,000
	化学物質に係る試験調査等	2,406
	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	20
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	132
	食品・添加物等の規格基準に関する試験検査等	11,523
	食中毒関連情報調査等	28,925
	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	108
	食中毒検体試験検査	68
	マリントキシン検査外部精度管理事業	120
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	54
	化学物質に係る調査等	14
	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	84
	指定薬物配布	14
	鑑識用麻薬標品配布	32

※ 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30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

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、平成31年2月1日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、異常発生時の警報機能の追加に係る検体保管庫の変更管理手順のプロセスや文書の配布管理に関する仕組みの構築等の軽微な指摘を受け、現在、改善作業中である。

平成30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、バルプロ酸ナトリウムを含有するシロップ剤、ピコスルファートナトリウム水和物を含有する内用液、ベラパミル塩酸塩を含有する錠剤、臭化ブチルスコポラミンを含有する注射剤、ニコランジルを含有する注射剤、ニトログリセリンを含有する注射剤、ベクロニウム臭化物を含有する注射剤、カンレノ酸カリウム臭化物を含有する注射剤、リドカインを含有する注射剤、オランザピンを含有する細粒及び錠剤、

ベラパミル塩酸塩を含有する注射剤の11品目143製剤について定量試験（試験数143）を実施した。さらに、アカルボースを含有する錠剤、オランザピンを含有する口腔内崩壊錠、オロパタジン塩酸塩を含有する錠剤、クロピドグレル硫酸塩を含有する錠剤、ジピリダモールを含有する散剤・錠剤、テルミサルタンを含有する口腔内崩壊錠、トフィソパム錠を含有する錠剤、メトホルミン塩酸塩を含有する錠剤、モンテルカストナトリウムを含有する細粒剤・口腔内崩壊錠、一硝酸イソソルビドを含有する錠剤の10品目157製剤について溶出試験（試験数157）を実施した。

また、生薬については、オウレン及びオウレンを含む漢方処方製剤（黄連解毒湯）について、重金属試験（試験数11）を実施した。医薬部外品・化粧品に関しては2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンまたはヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸及びその三水塩を含有する化粧品及び医薬部外品（つめ化粧品は除く）の定量試験（試験数11）を実施した。本年度は、上記の全ての検体が規格に適合した。

上記の試験とは別に、バルサルタン原薬におけるニトロソジメチルアミンの混入に係る緊急収去試験を、薬品部、食品部、生薬部、有機化学部の協力の下に実施した。また、薬品部、衛生微生物部、医療機器部、生物薬品部、生活衛生化学部の協力の下、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）。

令和元年度衛研報告第137号 人名索引リスト

A

Abe, Yasuhiro	(阿部康弘)	152, 232, 233, 271, 281, 282, 292, 310, 356, 358
Abe, Yutaka	(阿部裕)	178, 251, 275, 276, 312, 313, 364, 373
Adachi, Reiko	(安達玲子)	189, 277, 303, 307, 324, 325, 336, 355, 357, 365
Adachi, Rika	(足立利華)	189, 274, 307, 308, 309, 325, 336
Aida, Asako	(相田麻子)	278
Aisaki, Ken-ichi	(相崎健一)	198, 328, 329, 344, 360
Akagi, Jun-ichi	(赤木純一)	206, 209, 210, 279, 336, 337, 338
Akimoto, Satoshi	(秋本智)	324
Akiyama, Hiroshi	(穂山浩)	102, 171, 172, 173, 174, 175, 187, 189, 250, 251, 271, 273, 274, 275, 292, 307, 308, 309, 310, 327, 355, 356, 357, 360, 361, 363, 372, 373
Akiyama, Takumi	(秋山卓美)	273, 275, 302, 303, 304, 305, 307, 356, 360, 372
Amanuma, Hiroshi	(天沼宏)	253, 325
Aoki, Yoshiko	(青木良子)	326, 328, 366
Aoyama, Michihiko	(青山道彦)	154, 238, 243, 268, 287, 288, 289
Arai, Ryoko	(新井玲子)	292, 293, 310
Arai, Sakura	(新井沙倉)	318, 320, 364
Arakawa, Noriaki	(荒川憲昭)	194, 277, 326, 327
Asakura, Hiroshi	(朝倉宏)	108, 178, 179, 180, 181, 251, 269, 276, 277, 313, 314, 315, 349, 350, 355, 356, 359, 361, 364
Ashikaga, Takao	(足利太可雄)	229, 341, 342, 343, 352, 353, 354, 358, 360, 361, 375

C

Cho, Young-Man	(曹永晩)	206, 208, 209, 210, 279, 336, 337, 338
Chujo, Kaori	(中條かおり)	332

D

Demizu, Yosuke	(出水庸介)	113, 185, 186, 187, 202, 271, 279, 287, 292, 299, 310, 321, 322, 323, 351, 355, 358, 360
----------------	--------	--

F

Fujii, Ryuya	(藤居瑠彌)	204, 331, 332, 333, 334
Fujii, Uki	(藤井宇希)	187, 188
Fujiwara, Yumiko	(藤原由美子)	310
Fukuchi, Junichi	(福地準一)	219, 262
Fukui, Chie	(福井千恵)	32, 183, 250, 272, 300, 301, 302
Furihata, Chie	(降旗千恵)	164, 165
Furusawa, Hiroko	(古沢博子)	339, 340
Furusho, Noriko	(古庄紀子)	275, 310, 311
Furuta, Birei	(古田美玲)	164

G

Goda, Yukihiko	(合田幸広)	148, 150, 151, 157, 158, 232, 234, 235, 236, 271, 281, 282, 283, 286, 290, 291, 292, 293, 303, 307, 310, 321, 355, 356, 357, 358, 360, 361, 362, 366
Goto, Yuto	(後藤佑斗)	293
Grúz, Petr	(ピーターグルーズ)	214, 339, 340

H

Hachisuka, Akiko	(蜂須賀暁子)	252, 257, 274, 309, 323, 356, 358, 373
------------------	---------	---

Haishima, Yuji	(齧島由二)	32, 40, 96, 166, 167, 168, 169, 183, 250, 272, 273, 299, 300, 301, 302, 355, 356, 357, 358, 361, 371	Hiruma, Hitomi	(比留間瞳)	299, 300, 301
Hakamatsuka, Takashi	(袴塚高志)	85, 157, 158, 271, 272, 289, 290, 291, 292, 293, 310, 347, 348, 355, 356, 358, 360, 361, 362, 368, 369	Hiruta, Yoko	(蛭田葉子)	153, 271
Hara-Kudo, Yukiko	(工藤由起子)	52, 110, 181, 182, 251, 271, 276, 317, 318, 319, 320, 355, 357, 359, 361, 364	Honma, Masamitsu	(本間正充)	20, 135, 213, 214, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 223, 230, 231, 263, 270, 278, 279, 337, 339, 340, 343, 351, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 366
Harazono, Akira	(原園景)	153, 155, 238, 243, 268, 287, 288, 311, 358, 361, 367, 368	Horibata, Katsuyoshi	(堀端克良)	263, 279, 339, 340, 355, 357, 360
Hashii, Noritaka	(橋井則貴)	152, 153, 154, 155, 239, 268, 271, 286, 287, 288, 326, 327, 358, 361, 362, 368	Horiuchi, Shinichiro	(堀内新一郎)	204, 331, 332, 333, 334
Hattori, Takayuki	(服部隆行)	163, 164, 165, 185, 187, 249, 297, 298, 321	Hoshikawa, Kazue	(干川和枝)	201, 331, 332, 334, 335
Hayashi, Katsuhiko	(林克彦)	52, 276	Hyuga, Masashi	(日向昌司)	157, 158, 238, 268, 289, 290, 291, 293, 358, 362, 367, 368
Hayashi, Kyoko	(林恭子)	173, 277, 309	I		
Hayashi, Mariko	(林真理子)	216	Ide, Tetsuya	(井手鉄哉)	279, 338, 355
Hirabayashi, Keiji	(平林啓司)	219	Igarashi, Toshime	(五十嵐智女)	66, 224, 225, 230, 279, 316, 344
Hirabayashi, Yoko	(平林容子)	123, 125, 198, 199, 245, 252, 257, 258, 278, 297, 323, 328, 329, 330, 352, 355, 356, 357, 358, 360	Iiji, Ryota	(飯地亮太)	327
Hirai, Takamasa	(平井孝昌)	296	Ikarashi, Atsuko	(五十嵐敦子)	275, 310
Hirata, Naoya	(平田尚也)	186, 202, 331, 334, 335	Ikarashi, Yoshiaki	(五十嵐良明)	99, 169, 170, 171, 269, 270, 273, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 355, 356, 358, 360, 361, 363
Hirose, Akihiko	(広瀬明彦)	66, 140, 199, 200, 201, 216, 224, 225, 230, 266, 278, 279, 280, 303, 329, 330, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 366, 375	Imamura, Masataka	(今村正隆)	173, 274, 308, 309, 323
			Imatoh, Takuya	(今任拓也)	192, 196, 254, 277, 326, 327, 328, 358
			Inoue, Kaoru	(井上薫)	66, 166, 168, 177, 178, 210, 211, 224, 225, 279, 311, 336, 341, 343, 344, 345, 355
			Inoue, Kazuhide	(井上和秀)	166, 168, 177, 178, 210, 211, 224, 225, 311, 341, 343, 345
			Inoue, Takao	(井上貴雄)	162, 245, 246, 247, 248, 249, 269, 297, 298, 299, 328, 329,

		359, 363, 370, 371	Kato, Reiko	(加藤 怜子)	324
Irie, Tomohiko	(入江智彦)	168, 331, 332, 335	Kato, Reiko	(加藤 玲子)	167, 250, 272, 300, 301, 348, 349, 355, 361, 371
Ishida, Seiichi	(石田誠一)	191, 204, 205, 261, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 359, 366	Kawakami, Tsuyoshi	(河上強志)	166, 168, 169, 170, 226, 250, 269, 273, 300, 302, 304, 305, 306, 307, 355, 358, 363
Ishii, Yuji	(石井雄二)	208, 209, 211, 279, 290, 336, 337, 338, 356, 366	Kawamura, Maiko	(河村麻衣子)	289, 290, 291, 292
Ishii-Watabe, Akiko	(石井明子)	81, 152, 153, 154, 155, 156, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 268, 269, 271, 286, 287, 288, 289, 311, 325, 326, 327, 347, 355, 356, 357, 358, 360, 361, 362, 367, 368	Kawamura, Tomoko	(川村智子)	220, 224, 225, 230, 279, 341, 343, 344, 345
Ishiwata, Hajimu	(石綿肇)	276	Kawamura, Yoko	(河村葉子)	178, 312, 313
Ishizuki, Kyoko	(石附京子)	176, 275, 311	Kijima, Aki	(木島綾希)	208, 209, 211, 279, 336, 337, 338
Iso, Takako	(磯貴子)	66, 224, 225, 279, 344	Kikuchi, Hiroyuki	(菊地博之)	172, 273, 274, 308, 309, 356
Ito, Yusai	(伊藤裕才)	175	Kikuchi, Yutaka	(菊池裕)	52, 183, 276, 318, 319, 321, 358, 360, 361, 365
Izutsu, Kenich	(伊豆津健一)	78, 150, 232, 233, 268, 271, 281, 282, 285, 292, 307, 310, 356, 358, 362, 366, 367	Kikura-Hanajiri, Ruri	(花尻(木倉)瑠理)	159, 244, 271, 272, 289, 290, 291, 292, 355, 356, 358, 362, 368, 369
J			Kim, Su-Ryang	(金秀良)	216, 331, 332, 334
Jojima, Koji	(城島光司)	341, 343	Kimata, Shinya	(木俣真弥)	187, 188, 324
K			Kimura, Yoshie	(木村美恵)	189, 336
Kamada, Atsune	(鎌田敦音)	296	Kitajima, Satoshi	(北嶋聡)	125, 198, 277, 278, 279, 328, 329, 344, 355, 357, 358, 359, 366
Kamakura, Hiroyuki	(鎌倉浩之)	271, 290	Kitazawa, Airi	(北澤愛莉)	218, 219
Kanayasu-Toyoda, Toshie	(豊田淑江)	318	Kiyoshi, Masato	(木吉真人)	153, 155, 156, 238, 242, 243, 268, 286, 287, 288, 311
Kanda, Yasunari	(諫田泰成)	129, 186, 202, 203, 205, 206, 258, 259, 260, 278, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 343, 356, 358, 359, 360, 366, 375	Kobayashi, Norihiro	(小林憲弘)	171, 178, 179, 183, 184, 250, 273, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 320, 343, 345, 355, 357, 361, 363, 371, 372
Kaniwa, Nahoko	(鹿庭なほ子)	195	Kobayashi, Tetsu	(小林哲)	268, 287, 288
Kanno, Hitomi	(菅野仁美)	148, 271, 282	Kobayashi, Tomoko	(小林友子)	188
Kasuga, Fumiko	(春日文子)	325	Koide, Tatsuo	(小出達夫)	148, 149, 150, 236, 237, 268, 271, 284, 285, 356, 358, 367
Kataoka, Yohei	(片岡洋平)	173, 275, 309, 357			

Kojima, Hajime	(小島肇)	170, 226, 227, 228, 260, 265, 266, 270, 280, 341, 342, 343, 344, 345, 351, 352, 353, 354, 358, 359, 360, 361, 375
Kondo, Kazunari	(近藤一成)	115, 187, 188, 189, 276, 277, 319, 323, 324, 325, 355, 357, 361, 365, 373
Kono, Ken	(河野健)	161, 272, 294, 295, 296, 355, 358, 370
Kubosaki, Atsutaka	(窪崎敦隆)	182, 184, 319
Kubota, Hiroki	(久保田浩樹)	275, 310, 311, 364
Kubota, Kunihiro	(窪田邦宏)	253, 277, 325, 356, 365
Kubota, Reiji	(久保田領志)	273, 302, 303, 305, 307
Kuniyoshi, Kyoko	(國吉杏子)	315, 316
Kurimoto, Masayuki	(栗本雅之)	341, 343, 345
Kuroda, Takuya	(黒田拓也)	160, 161, 162, 294, 295, 296
Kuroda, Yukie	(黒田幸恵)	168, 204, 205, 330, 331, 332, 333, 334
Kusakawa, Shinji	(草川森士)	160, 294, 295, 296
Kuwagata, Makiko	(榎形麻樹子)	277, 278, 279, 355, 356, 357
Kyoko, Hayashi	(林恭子)	277, 309
M		
Maeda, Hatsuyo	(前田初代)	326, 328
Maeda, Tomomi	(前田朋美)	173, 192, 274, 308, 309
Maruno, Yuriko	(丸野有利子)	328
Maruyama, Takuro	(丸山卓郎)	157, 158, 271, 290, 291, 292, 293, 348, 356, 358, 361, 368
Masada, Sayaka	(政田さやか)	269, 271, 291, 292, 310, 347, 348, 357, 358, 361, 368, 369
Masumoto, Naoko	(増本直子)	175, 176, 275, 291, 292, 310, 311, 312, 338
Masumura, Kenichi	(増村健一)	212, 213, 221, 222, 279, 339, 340, 355, 356, 357, 358, 359

Matsuda, Rieko	(松田りえ子)	173, 309, 316, 323, 325, 360
Matsumoto, Mariko	(松本真理子)	66, 194, 212, 216, 221, 222, 224, 225, 262, 279, 329, 343, 344, 345
Matsushita, Kohei	(松下幸平)	206, 207, 210, 211, 279, 300, 302, 336, 337, 338, 355
Matsuyama, Satoko	(松山さと子)	160, 161, 294, 295, 296
Matsuzawa, Yumiko	(松澤由美子)	326, 328
Misawa, Takashi	(三澤隆史)	185, 186, 187, 202, 279, 287, 321, 322, 323, 358
Miura, Minoru	(三浦稔)	148, 341
Miura, Takumi	(三浦巧)	160, 162, 294, 295, 296, 311, 358, 361, 363, 373
Miyajima, Atsuko	(宮島敦子)	40, 167, 168, 274, 301, 302, 356, 358, 362, 372
Miyama, Chizuru	(宮間ちづる)	286, 288
Miyazaki, Tamaki	(宮崎玉樹)	148, 233, 271, 282, 303, 307, 356, 358, 361, 362, 367
Mizuta, Yasuko	(水田保子)	206, 210, 279, 336, 337, 338
Mizutani, Sakumi	(水谷佐久美)	289, 291, 292
Momose, Yoshika	(百瀬愛佳)	269, 314, 315, 316
Morikawa, Tomomi	(森川朋美)	166, 206, 207, 210, 279, 336, 338
Morimoto, Kazushige	(森本和滋)	178, 287
Morishita, Yuki	(森下裕貴)	32, 166, 168, 300, 301, 302
Morita, Takeshi	(森田健)	220, 221, 230, 279, 280, 302, 343, 344, 351, 355, 356, 358, 360, 361
Mutsuga, Motoh	(六鹿元雄)	178, 275, 276, 312, 313, 355, 356, 357, 364, 373
N		
Nabeshi, Hiromi	(鍋師裕美)	173, 274, 309, 323
Nagano, Ken-ichi	(長野健一)	276

Nagao, Nagisa	(長尾なぎさ)	275			279, 298, 300, 302,
Nagata, Fumihiro	(永田文宏)	181, 316, 317			336, 337, 338, 340,
Naito, Mikihiko	(内藤幹彦)	1, 93, 162, 163,			351, 355, 356, 357,
		164, 165, 185, 186,			358, 359, 360
		187, 246, 247, 248,	Ohashi, Fumiya	(大橋文哉)	162, 295, 296
		249, 296, 297, 298,	Ohata, Hideo	(大畑秀雄)	341
		299, 321, 322, 323,	Ohnishi, Takahiro	(大西貴弘)	185, 252, 270, 271,
		358, 363, 370, 371			276, 320, 355, 357,
Nakajima, Kaori	(中島馨)	176, 275, 310, 311			359, 365
Nakamura, Kenji	(中村賢志)	338	Ohno, Akiko	(大野彰子)	225, 340, 341, 342,
Nakamura, Kosuke	(中村公亮)	187, 188, 276, 277,			344, 358
		324	Ohoka, Nobumichi	(大岡伸通)	163, 165, 186, 246,
Nakamura, Ryosuke	(中村亮介)	196, 254, 256, 277,			247, 249, 297, 298,
		325, 326, 327, 328,			299, 321, 322, 323
		359, 365	Ohtsuki, Takashi	(大槻崇)	187, 310, 312
Nakano, Tatsuya	(中野達也)	190, 197, 358	Ohya, Kenji	(大屋賢司)	276, 364
Nakaoka, Ryusuke	(中岡竜介)	40, 167, 249, 272,	Okada, Yumiko	(岡田由美子)	180, 181, 269, 276,
		299, 300, 301, 348,			314, 315, 316, 350,
		355, 356, 358, 361,			355, 356, 357, 359,
		371			361
Nakayama, Tatsuya	(中山達哉)	276, 314, 315	Okamoto, Yoshihiro	(岡本吉弘)	169, 272, 300, 301,
Nawata, Hiromi	(縄田裕美)	273, 274, 309			327, 348, 355, 361
Nemoto, Satoru	(根本了)	171, 172, 273, 274,	Okamoto-Uchida, Yoshimi	(岡本(内田)好海)	195, 286, 325, 326,
		307, 308, 309, 310,			327
		355, 356, 363, 373	Okiyama, Yoshio	(沖山佳生)	190, 197, 327
Nishijima, Motohiro	(西島基弘)	276	Okuda, Haruhiro	(奥田晴宏)	73, 150, 232, 292,
Nishikawa, Kahoko	(西川可穂子)	296, 298			305, 310, 347, 355,
Nishimura, Kazuko	(西村和子)	156, 239, 286, 287,			356, 358, 359, 360,
		288			361
Nishizaki, Yuzo	(西崎雄三)	175, 176, 177, 178,	Okura, Tomoko	(大倉知子)	172, 273, 274, 308,
		275, 310, 311, 312			309
Noda, Mamoru	(野田衛)	180, 181, 269, 315,	Ono, Atsushi	(小野敦)	170, 224, 225, 226,
		316, 317			343, 344
Noguchi, Akio	(野口秋雄)	188	Ono, Ryuichi	(小野竜一)	198, 199, 264, 297,
Nohmi, Takehiko	(能美健彦)	212, 213, 221, 222,			299, 328, 329
		337, 339, 340	Ookubo, Yusuke	(大久保佑亮)	257
Nomura, Yusuke	(野村祐介)	32, 96, 250, 272,	Oshiro, Naomasa	(大城直雅)	251, 276, 310, 315,
		299, 300, 301, 302,			316, 350, 356, 357,
		355, 358, 361			359, 364
O			S		
Obama, Tomoko	(小濱とも子)	302, 305, 307	Sai, Kimie	(佐井君江)	192, 196, 254, 277,
Ogata, Jun	(緒方潤)	272, 291, 362			326, 327, 328
Ogawa, Kumiko	(小川久美子)	132, 164, 166, 168,	Saisho, Kazuhiro	(最所和宏)	271, 272, 290, 291,
		206, 207, 208, 209,			292, 362
		210, 211, 262, 278,	Saito, Kosuke	(齊藤公亮)	191, 193, 326, 327,

		328			363	
Saito, Yoshiro	(齋藤(斎藤)嘉朗)	120, 156, 191, 192, 193, 195, 196, 239, 240, 241, 253, 254, 255, 256, 270, 277, 287, 288, 289, 325, 326, 327, 328, 347, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 365, 366, 375		Sato, Yoji	(佐藤陽治)	89, 159, 160, 161, 162, 244, 245, 269, 272, 293, 294, 295, 296, 297, 329, 355, 357, 358, 359, 362, 369, 370
Saito-Shida, Shizuka	(志田(齊藤)静夏)	171, 172, 274, 307, 308, 309, 356, 357, 358		Satsuka, Ayano	(佐塚文乃)	259
Sakai, Shinobu	(酒井信夫)	170, 189, 269, 273, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 325, 356, 361, 363, 372		Sawada, Rumi	(澤田留美)	161, 245, 272, 294, 295, 296, 355, 358, 361
Sakai, Takatoshi	(坂井隆敏)	172, 273, 274, 308, 309, 349, 356, 359		Segawa, Katsunori	(瀬川勝智)	196
Sakai-Kato, Kumiko	(加藤くみ子)	150, 151, 236, 237, 268, 285, 286, 358, 359, 367		Sekino, Yuko	(関野祐子)	202, 203, 205, 206, 260
Sakamoto, Tomoaki	(坂本知昭)	234, 235, 236, 271, 282, 283, 355, 356, 357, 358, 359, 361, 367		Shibata, Hiroko	(柴田寛子)	153, 155, 156, 238, 239, 242, 243, 268, 269, 286, 287, 288, 326, 356, 358, 360, 361, 367, 368
Sakata, Kozue	(坂田こずえ)	324		Shibata, Norihito	(柴田識人)	163, 165, 248, 249, 298, 299
Sakoda, Hideyuki	(迫田秀行)	40, 166, 169, 272, 299, 300, 301, 348, 355, 361		Shigemoto-Mogami, Yukari	(最上由香里)	201, 331, 332, 334
Sano, Makoto	(佐野誠)	310		Shigeta, Yoshiyuki	(重田善之)	220, 230, 280, 302, 343
Sasaki, Kiyomi	(佐々木澄美)	162, 249, 297, 298, 299		Shimizu, Masatomi	(清水雅富)	214, 339
Sasaki, Yoshimasa	(佐々木貴正)	158, 180, 251, 269, 276, 314, 315, 349, 361, 364		Shiono, Koji	(塩野弘二)	171, 308
Sassa, Akira	(佐々彰)	263, 339, 340		Shoda, Takuji	(正田卓司)	185, 187, 299, 358
Sato, Kaoru	(佐藤薫)	175, 176, 177, 178, 201, 210, 260, 261, 310, 311, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 355, 358, 359, 360		Soga, Keisuke	(曾我慶介)	173, 187, 188, 276, 277, 323, 324
Sato, Kyoko	(佐藤恭子)	106, 175, 176, 177, 178, 210, 250, 271, 275, 276, 278, 310, 311, 312, 313, 338, 355, 356, 357, 358,		Sugimoto, Naoki	(杉本直樹)	170, 174, 175, 176, 177, 178, 271, 275, 276, 310, 311, 312, 321, 338, 349, 355, 358, 359, 364, 373
				Sugiyama, Kei-ichi	(杉山圭一)	212, 214, 279, 339, 340, 355, 356, 357, 358, 359, 366
				Sun, Yuchen	(孫雨晨)	190, 194, 241, 327, 328
				Suzuki, Hiroshi	(鈴木洋)	181, 224, 225, 279, 316, 344
				Suzuki, Ippei	(鈴木一平)	310
				Suzuki, Junya	(鈴木淳也)	152, 155
				Suzuki, Nao	(鈴木菜穂)	326, 328
				Suzuki, Takayoshi	(鈴木孝昌)	149, 152, 163, 164, 165, 213, 216, 248, 256, 296, 297, 298,

Suzuki, Takuo (鈴木琢雄) 303, 358, 371
152, 153, 238, 268,
271, 287, 288, 289,
358

Suzuki, Yoshinari (鈴木美成) 275, 330, 333, 334

T

Tada, Atsuko (多田敦子) 176, 275, 276, 310,
311, 357, 360, 364

Tada, Minoru (多田稔) 152, 153, 154, 238,
243, 268, 286, 287,
288, 289, 358

Taguchi, Takaaki (田口貴章) 271, 275, 310, 356

Tahara, Maiko (田原麻衣子) 170, 273, 302, 303,
304, 305, 306, 307,
372

Taira, Natsuho (平夏穂) 341

Takabayashi, Michiyo (高林三千代) 275

Takagi, Atsuya (高木篤也) 6, 328, 355, 356,
358

Takahashi, Haruo (高橋治男) 183, 282, 318, 339

Takahashi, Kanako (高橋華奈子) 332, 335

Takahashi, Yu (高橋雄) 184, 191, 328

Takasu, Shinji (高須伸二) 208, 209, 211, 262,
279, 336, 337, 338,
350, 355, 356, 359,
375

Takatsuki, Satoshi (高附巧) 173, 274, 308, 309

Takechi-Haraya, Yuki (原矢佑樹) 150, 151, 237, 285,
286

Takeyama, Mayu (竹山麻由) 196, 326

Tamehiro, Norimasa (為広紀正) 189, 277, 324, 325,
336

Tamura, Masaru (田村克) 325, 253, 277

Tanabe, Shihori (田邊思帆里) 66, 199, 223, 224,
225, 264, 270, 279,
341, 342, 343, 344,
345, 352, 360, 375

Tanaka, Kazusa (田中和沙) 294, 295, 296

Tanaka, Rie (田中理恵) 272, 289, 290, 291,
292, 355, 356, 362

Tano, Keiko (田埜慶子) 160, 269, 294, 295,
329

Taquahashi, Yuhji (高橋祐次) 200, 201, 257, 258,
277, 278, 303, 328,
329, 330, 350, 355,

356, 358, 359, 360,
375

Tatebe, Chiye (建部千絵) 210, 275, 310, 311,
364

Terami, Shoko (寺見祥子) 275, 310

Toda, Miou (登田美桜) 60, 251, 253, 277,
325, 361, 365, 374,
375

Tokumoto, Hiroko (徳本廣子) 157, 291, 293, 358

Tomaru, Akiko (都丸亜希子) 317, 318

Tosaka, Yoshiko (東阪嘉子) 153

Toyoda, Naomi (豊田尚美) 340

Toyoda, Takeshi (豊田武士) 164, 206, 207, 208,
209, 210, 279, 298,
300, 302, 336, 337,
338, 355, 356

Tsuchiya, Takuma (土屋卓磨) 208, 209

Tsuji, Genichiro (辻巖一郎) 271, 279, 291, 298,
299, 310, 321, 322

Tsujii, Shinji (辻井伸治) 341

Tsujimoto, Takashi (辻本恭) 158, 290, 291, 293

Tsukumo, Yoshinori (築茂由則) 248, 297

Tsutsumi, Tomoaki (堤智昭) 173, 274, 292, 307,
308, 309, 310, 323,
357, 359

U

Uchida, Eriko (内田恵理子) 162, 164, 245, 246,
247, 248, 249, 269,
297, 298, 299, 318,
329, 336, 355, 357,
358, 359, 363, 371

Uchino, Tadashi (内野正) 273, 303, 305, 355,
363

Uchiyama, Nahoko (内山奈穂子) 157, 158, 243, 271,
290, 291, 292, 293,
310, 347, 348, 356,
358, 359, 361, 368

Uema, Masashi (上間匡) 180, 181, 276, 277,
314, 315, 316, 317,
355, 356, 364

Uematsu, Miyuki (植松美幸) 40, 97, 249, 273,
299, 300, 301, 355,
356, 357, 359, 361,
371

Ukai, Akiko (鵜飼明子) 339, 340

Uneyama, Chikako (畝山智香子) 60, 117, 252, 253,
270, 277, 325, 355,
356, 365, 373, 374
Usami, Makoto (宇佐見誠) 15, 168, 355, 356
Ushida, Kazuo (牛田和夫) 225, 279, 344

W

Watanabe, Hidetoshi (渡邊英俊) 276
Watanabe, Maiko (渡辺麻衣子) 183, 184, 185, 191,
226, 251, 252, 318,
319, 320, 349, 355,
357, 361, 365, 373
Watanabe, Takahiro (渡邊敬浩) 173, 189, 253, 277,
294, 295, 309, 325,
350, 359, 360, 365,
374

Y

Yamada, Masami (山田雅巳) 214, 217, 222
Yamada, Shigeru (山田茂) 202, 203, 259, 286,
331, 332, 333, 334,
335
Yamada, Takanori (山田貴宣) 206, 336, 337, 338
Yamada, Takashi (山田隆) 276
Yamada, Takashi (山田隆志) 220, 224, 230, 266,
270, 279, 329, 341,
343, 344, 345, 353,
355, 357, 360, 375
Yamaguchi, Haruko (山口治子) 341
Yamaguchi, Miku (山口未来) 275, 312, 313
Yamaguchi, Teruhide (山口照英) 245, 290, 297, 298,
318
Yamamoto, Eiichi (山本栄一) 233, 271, 282, 307,
358, 362
Yamamoto, Shiori (山本詩織) 179, 180, 314
Yamamoto, Masaya (山本雅也) 330, 350, 355, 356
Yamazaki, Daiju (山崎大樹) 202, 203, 258, 259,
260, 331, 332, 333,
334, 335
Yasuda, Satoshi (安田智) 160, 161, 162, 194,
245, 294, 295, 296,
329, 358, 370
Yasuhara, Kazuo (安原加壽雄) 276
Yasuhiko, Yukuto (安彦行人) 198, 328, 329, 355,
356

Yasui, Manabu (安井学) 192, 263, 279, 337,
339, 340, 355, 356,
357
Yokota, Satoshi (横田理) 197, 198, 257, 328,
329, 330, 358
Yoshida, Hiroyuki (吉田寛幸) 207, 232, 233, 268,
271, 281, 282, 344,
358, 360
Yoshida, Kikuo (吉田喜久雄) 156, 159
Yoshida, Tokuyuki (吉田徳幸) 162, 245, 246, 249,
297, 298, 299, 328,
370, 371
Yoshinari, Tomoya (吉成知也) 183, 185, 276, 318,
319, 320, 357
Yoshitomi, Taichi (吉富太一) 158, 290, 291, 293
You, Xinyue (尤馨悦) 213
Yuan, Yuzhe (苑宇哲) 296
Yusa, Keisuke (遊佐敬介) 296, 370

Z

Zhong Xining (鐘熙寧) 310

国立医薬品食品衛生研究所報告第137号キーワード索引 (アルファベット順)

A

abdominal aortic aneurysm 194
acetaminophen 210
acetoxymethyl group 187
ADA assay 155
aDE 199
ADRA (amino acid derivative reactivity assay) 171
adverse effect 157
adverse event 40
adverse outcome pathway 230
adverse reactions 256
affinity 156
AgNP 204
agricultural chemical 171
AI 20, 261
airborne particles 222
alanine 199
aldehyde 170
allergen 190
allergic contact dermatitis 228
allergy 189
alternative approaches 227
alternative method 227
alternative plasticizer 166
alternative testing 167
alternative to animal testing 226
ambient particulate matter 163
Ames test 20, 214, 216
amino acid substitution 154
amlodipine 195
amphipathicity 151
analytical technique 237
Anaphylaxis 174
animal model 190
antagonist 186
antiarrhythmic property 206
antibody 156
anti-drug antibody 153
anti-drug antibody assay 157
antioxidant 176, 225
antisense oligonucleotides 162
apoptosis 210
arginine 238
arginine-rich peptide 151

aromatic amine 206
aseptic room 52
Aspergillus niger 184
Aspergillus section *Versicolores* 184
assay validation 256
astrocyte 193
ATM 163
atomic force microscopy 150, 152
autologous cells 160

B

bacterial reverse mutation test 213
ball-on-flat wear test 169
Basophils 174
BBB on a chip 260
BCR-ABL 164, 249
benchmark data set 20
benzotriazole UV absorber 170
bioanalysis 240, 241, 254
bioavailability 237
biological safety evaluation 32
biomarker 191, 240, 254, 256
biomarkers 194
biopharmaceutics classification system 237
biosimilar 243, 246
blood container 166
BODIPY 187
bovine tissue 172
bradycardia 159
breast milk 195
Buthus martensii 158

C

cadmium 174
cancer biomarker 191
cancer molecular network 265
cancer network 264
cancer stem cell 205, 265
cancer therapy 245
carbamazepine 192
carcinogenesis 208
carcinogenicity 262
cardiac safety 259

- cardiomyocytes 161
Carminic acid 174
carminic acid 175
CAR-T 246
cationic proline derivative 202
CD77 synthase 164
CDISC 258
cell manufacturing and processing 160
cell membrane penetration 151
cell membrane permeability 187
cell penetrating peptide 238
cell-based reporter assay 243
cell-penetrating peptide 202
central nervous system 193
cereal 185
Cervus nippon centralis 182
charged lipid 152
check-list 255
chelate 199
chicken 180
chimeric molecule 166
Chk2 163
chocolate 174
chromogenic medium 180
chromosome abnormality 221
chromosomes 230
Churg-Strauss syndrome 185
Cicer arietinum 188
CiPA 259
claudin-2 153
cleaning agent 199
clinical data registry 244
clinical safety 159
CML 249
c-Myc 165
CNT 201
Cochineal dye 174
cochineal extract 175
collagen vitrigel membrane (CVM) 204
combined effects 218
comercial farm 180
comet assay 217
comparability 243
comprehensive analysis 40
computational toxicology 215
contact angle 169
contact dermatitis 227
contrast media 248
cooking conditions 179
cosmetics risk assessment 266
countries/region 254
CRABP-II 186
cricket meal 189
CRISPR/CAS9 1
critical flicker-fusion frequency 198
Cronobacter spp. *Enterobacter sakazakii* 180
crustacean protein 189
Cryptosporidium 182
Ct-SLCO1B3 191, 195
cut point 155, 157
CXCL4/PF4 162
cyclic peptide 151
cyclosporine A 151
cytochrome P450 169
cytochrome P450 (CYP) 204
- ## D
- dasatinib 164
data validation 244
datasets 218
DDS 247
decorative soft contact lens 168
deep leaning 20
deer meat 179
delamination 169
denosumab 196
denosumab-induced hypocalcaemia 196
deoxynivalenol-3-glucoside 185
deoxyribonucleic acid (DNA) 190
designated additives 217
designated substance 244
detection 180
detergent builder 199
diarrhetic shellfish poisoning (DSP) toxin 181
dietary intake 173
differentiation propensity 162
DILI 191
dinophysistoxin-1 (DTX-1) 181
dioxin 173
dipeptidyl peptidase-4 193
dipstick DNA chromatography 187
dispersive-type Raman spectroscopy 235
disseminated intravascular coagulation (DIC) 200

dissolution testing 237
 distribution 184
 DNA damage 209, 263
 DNA extraction 188
 DNA oxidative damage 218
 DNA polymerase 263
 DNA polymerase zeta 214
 DNA repair 208, 263
 DNA repair pathways 264
 DNA-damaging agent 216
 DNA-repair-deficient TK6 cell 216
 dossier 66
 doxorubicin 205
 drinking water 171
 Drp1 161
 drug analysis 244
 drug delivery system (DDS) carrier 202
 drug development 193
 drug interaction 256
 drug label 195, 254
 drug metabolism 227
 drug metabolism and disposition 254
 drug release 233
 drug-induced skin rash 255

E

E3 ligase 166
 early clinical trial 255
 edible insect 189
 effector function 243
 efficacy 180, 193
 EFNA1 224
 EHEC O157 179
 EIC 177
 element analysis 169
 ELISA 189
 embryonic resorption 225
 enterotoxigenic *Escherichia coli* 182
 environmental stress cracking 40
 Ephedra Herb 157, 158, 159
 ephedrine alkaloid-free Ephedra Herb extract (EFE) 157
 ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract 159
 epidemiology 175
 epigenetic regulation 264
 epithelial-mesenchymal transition 223, 224, 264, 265
 ERBB 224

Escherichia coli 183, 189
 esophageal cancer 210
 estrogen receptor 186
 estrogen receptor alpha 197
 ethnic difference 256
 excipient 150
 existing food additive 176
 exosome 199
 extracellular vesicles 191

F

far-infrared spectroscopy 235, 236
 fatigue property 169
 Fc gamma receptor 243
 Fc-fusion protein 239
 Fc-mediated effector function 154
 fecal indicator 181
 fibroadenoma 208
 fingerprints 220
 first in human study 255
 fisetin 225
 flavoring agent 211
 florfenicol 172
 florfenicol amine 172
 fluorescence fingerprint 158
 flutolanil 172
 food additive 207, 210
 food additives 217
 food allergy 175, 190
 food analysis 188
 food chemical 60
 Food Safety Information 60
 foodborne outbreak 181, 182
 Fourier-transform Raman spectroscopy 235
 fragment molecular orbital (FMO) method 190, 197
 fumonisin B2 184

G

GABA 257
 gastric cancer 224
 gene expression 224
 gene therapy 245, 246
 general information 233
 genetic characteristics 181
 genetically modified 187

genetically modified food 188
 genetically modified rice 188
 genome editing 246
 genome instability 263
 genotoxicity 213, 220, 231
 genotoxicity test 217
Giardia 182
 GLP 15
 glucagon assay 153
 glucagon-like peptide-1 155
 glycosaminoglycan 238
 GMP 233
gpt delta transgenic mouse 213, 222
gpt delta transgenic rat 212, 222
 guidance 32
 guideline 246

H

habitat 158
 hand-foot skin reaction 193
 hazard assessment 66
 hazard class 225
 h-CLAT 228, 229
 hCTP 160
 health foods 256
 helical structure 186, 187
Helicobacter pylori 207
 hematopoiesis 200
 hemolysis test 32
 heparinoid oily cream 150
 hepatic steatosis 191
 hepatic stellate cells 204
 hepatocarcinogenesis 6
 hepatocellular adenoma 211
 hepatocellular carcinoma 193
 hepatocellular hypertrophy 212
 hepatocyte 227
 heterocycles 186
 hexavalent chromium 222
 hexazinone 171
 high pressure processing 181
 high-performance liquid-chromatograph photodiode array detector 170
 hiPSC 160, 161, 261
 hiPSC-CMs 202
 hiPSC-derived products 162

hiPSCs 162
 His-tag fused protein 186
 HLA 197
 human blood product 164
 human health 66
 human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes 206
 human pancreatic lipase 189
 human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes 205, 259
 hybrid assay 241
 hybrid liposomes 205
 hybridization 162

I

IARC 262
 ICH 232
 ICH-M7 20, 262
 IL-10 185
 IL-33 185
 image analysis 154
 Immediate allergy 174
 immune system 255
 immunogenicity 153, 155, 157, 241, 242
 impurities 223
 impurity 234
 impurity analysis 236
in chemico 229
 in chemico alternative to animal testing 171
in silico 262
in silico prediction 212
in silico toxicology 215
in vitro 229
 in vitro metabolism 169
in vitro micronucleus assay 216
in vivo diagnostics 248
in vivo gene mutation 263
 induced molting 180
 induced pluripotent stem cell 203
 induced pluripotent stem cells 204
 induced pluripotent stem cells neural induction 203
 industrial chemicals 231
 infectious disorders 200
 inflammasome 229
 infrared absorption spectrometry 234
 inhalation toxicity 201

INN 246, 247, 248, 249
insoluble particulate matter test 156
integrated testing strategy 230
integrating SAR and QSAR 216
interaction 40
International System of Units traceability 170
intra-tracheal intra-pulmonary spraying 200, 201
irritation 167
isoeugenyl methyl ether 210
isolator 52
IUCLID 66

J

JaCVAM 266
Japanese National Standard 164
JECDB 66
JiCSA 259

K

ketoprofen dermal patch 149
kinase inhibitor 246
King SkyFront 232
Kudoa 185, 252

L

L*a*b* color system 148
LAMP 179, 187
LAMP-DNA strip 179
Lattice vibration 235
law enforcement 244
LBA/cell-based assays 242
LC/MS 240
LC/MS/MS 171, 172, 173, 250
leaking 40
light obscuration 156
lipid peroxide 214
lipolytic activity 189
liposome 233
liposome stiffness 152
liquid chromatography 153
liquid chromatography/mass spectrometry 152
Listeria monocytogenes 179
liver 197
liver fibrosis. 204

livestock 171
LOAEL 251
low body weight 225
low-frequency Raman spectroscopy 149, 150, 235
lysine-specific demethylase 1 165

M

macrophage 201
mass spectrometry 250
medical device 167
MEK inhibitor 207
metabolism 255
metabolites 172, 173
metabolomics 158
methyl-2-mercaptobenzimidazole 169
mice 198
microelectrode array 202
micronucleus assay 217
micronucleus test 222
microphysiological Systems(MPS) 261
microRNA 264
microscopic morphology 158
microscopic NIR spectroscopy 234
mitochondrial fission 161
MLVA 183
modified mycotoxin 185
molecular dynamics 156
molecular epidemiology 183
molecular vibration 235
monitoring 149
monoclonal antibody 153, 243
monomolecular film 168
mouse bioassay 181
multichannel blocker 206
multi-electrode array 205, 259
multivariate analysis 158, 234
mutagenesis 263
mutagenic effect 218, 219, 220
mutagenicity 212, 222
mutagenicity prediction 223
mutagenicity tests 230
mutation 221
myocardial infarction 161
myosin heavy chain 194

N

N,N-bis (carboxymethyl) 199
nanocrystalline active ingredient 150
nano-drug delivery system formulation 237
NAT 164
near-infrared spectroscopy 150
negative control range 213
neural induction 203, 204
neural tube defect 225
new approach methodologies 266
new psychoactive substance 244
Next Generation Risk Assessment 266
next generation sequencer 165
nexus rules 221
N-glycosylation 152
NIR imaging 234
nitrobenzene 262
nitrofurantoin 209
nivalenol-3-glucoside 185
NMR 158
nodular regenerative hepatocellular hyperplasia 211
non-animal methods 227
Nonclinical data 258
nonporous column 151
non-proteinogenic amino acids 186, 187
norharman 207
norovirus 181
novel psychoactive substances 244
NRF2 209
NTA 187

O

obesity 210
OECD 266
OECD test guideline 226
off-target 162
O-glycosylation 155, 239
okadaic acid (OA) 181
oncolytic virus 245
Open TG-GATEs 165
operant behavior 198
organic pigment 250
origin plant 148
O-serogroup 182
osmotic nephrosis 211

overlapping impurity 177
oxidative stress 163, 209
oxides 220
oyster 181

P

p53 163
particle size 154
PBDEs 213
PCA 165
peel strength 148
pepper mild mottle virus 181
peptide 186, 187
Peroxisome proliferator 6
perspectives 254
pesticide 231
pesticides 220
pharmaceuticals 233
pharmacoepidemiological study 193
pharmacogenomics 192, 254, 256
pharmacokinetics 195, 221
phenytoin 197
Pig-a assay 263
pigment component 168
piperonyl butoxide 211
PK assays 242
points to consider 254
Poisson-Boltzmann implicit solvent model 190, 197
polymorph 150
polymorphs analysis 236
polyurethane fiber 170
positive control range 213
positive reference material 32
potassium octatitanate fibers 200, 201
PPAR α 6
practical threshold 214
prediction of mutagenicity 216
prediction power 20
pre-screening test 192
preset VECCELL® 204
prevalence 175
proarrhythmia 202, 205, 259
process analytical technology 149
processed food 189
PROTAC 1, 246, 250
PROTACs 248

proteasome 166
 protein aggregation 154
 protein degradation 1, 250
 protein knockdown 186
 prothrombin time 231
 PTCH1 223
 PXB-cells 204

Q

QiSS 257
 QSAR 215, 262
 (Q)SAR 223, 231
 (Quantitative) Structure Activity Relationship ((Q)SAR) 20
 quality by design 237
 quality control 233, 234, 235, 236
 quality test 234, 235
 quantitative ¹H NMR 177
 quantitative NMR 170
 quantitative structure activity relationship 264
 quantitative structure-activity relationship 218, 219
 questionnaire survey 256

R

radical-scavenging activity 225
 radiopharmaceutical 248
 Raman spectroscopy 149
 rat 208, 211
 read-across 267
 real-time PCR 188
 red blood cells 263
 reduced-volume method 156
 regenerative medicine 244
 regulatory acceptance 267
 relative molar sensitivity 175, 176, 178
 renal toxicity 211
 repeated dose toxicity 212
 repeated-dose toxicity 225
 Reproductive and developmental toxicity 15
 reproductive index 15
 reprogramming 264
 retinoid 198
 retinol 197
 retinyl palmitate 197
 ribonucleotide 263

risk factor 196
 rituximab 153
 RNA 247, 248
 RNA interference 1
 rosemary extract 176
Rosmarinus officinalis L. 176
 rule-based 20

S

safe and effective therapies 160
 safety 219
 safety evaluation 153
 safety pharmacology 261
Salmonella infantis 180
Sarcocystis 179
 semi-supercentenarian 152
 SEND 258
 sesamin 178
 severe cutaneous adverse reactions 195, 197
 Shiga toxin 164
 Shiga toxin receptor CD77 164
 simulators 220
 single reference standard 178
 siRNA 248, 249
 site-specific O-glycosylation analysis 239
 skin permeability 149
 skin sensitisation 171, 226, 227, 229, 230
 skin sensitization test 228
 skin sensitization testing 227
 Smad2 186
 SNIPER 1, 246, 247, 250
 SNIPERs 248, 249
 sodium carboxymethylcellulose 188
 space radiation 218
 special population 256
 spectroscopy 234
 spermatogenesis 198
 spermatogonial stem cells 198
 spliceosome-mediated RNA *trans*-splicing 195
 stability test 233
 standard value 234
 standardization 235
 starch 148
 statistical based 20
 STEC 179
 stem 246, 247, 248, 249

stem cell 223
 sterigmatocystin 184
 Sterility Test 52
 steroidal ointment 150
 stomach 207
 structural analysis 234
 structure-activity relationship 221, 230
 subchronic toxicity 210, 211
 suicide gene therapy 195
 surface roughness 169
 surrogate endpoints 221
 surveillance 174
 survival curve 181
 synthetic cannabinoid 159
 synthetic cannabinoids 244
 synthetic glucagon 153

T

tack 148
 TBT 203
 tdh 183
 technical requirement 234, 235
 temperature and humidity conditions 233
 terahertz spectroscopy 235, 236
 terpenoid 158
 test guideline 15
 textile 250
 The Cancer Genome Atlas (TCGA) database 165
 the Japanese the Pharmacopoeia 52
 therapeutic Fc-fusion protein 155
 thrashing hypermobile behavior 159
 tip culture method 184
 titanium dioxide nanoparticles 200
 total diet study 173
 total hip replacement 169
 touchscreen 198
 toxicity database 231
 toxicogenomics 165
 toxicoproteomics 163
 transdermal patch 148
 transgenic mutation assay 217
 transgenic silkworm 154
 translesion DNA synthesis 214
 transmission 150
 trh 183
 trichothecenes 185

triclabendazole 173
 TSCE / TSCER system 264
 tulathromycin 172
 tumorigenicity 160, 161, 162
 Twist1 208

U

ubiquitin-proteasome system 164, 186
 urinary bladder 206, 207
 urinary tract infections 193
 US FDA 195
 UV radiation 208

V

vaccine 180
 venison 179
Vibrio parahaemolyticus 183
 viral vectors 162
 vitamin A excess 197

W

wear 169
 wild deer 182
 Wnt signaling 264

X

xanthomonasin A and B 178
 X-ray diffraction 186, 187

Y

Y-family DNA polymerase 214
 young scientists 263

1,4-dioxane 165, 212
 2-ethylbutanal 211
 3D culture 227
 4,15-diacetoxyscirpenol 185
 4-benzylphenol 225
 4-cyclohexene-1,2-dicarboxylic acid dinonyl ester 166
 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate 210

- 5-FU 203
5-hexenyl isothiocyanate 207
8-hydroxydeoxyguanosine 6
- Codex委員会 253
ESBL産生菌 180
ESBL耐性菌 180
G20 クロマトグラフィー 238
ICH M10ガイドライン 239
in vitro 血液脳関門モデル 260, 261
in vitro評価法 233
RMAT指定制度 245
 γ -H2AX 206, 207
- アフラトキシン 252
アルファ線核医学治療 (TAT) 257
亜リン酸エステル類 250
安全性評価 252, 265
アンチセンス 247, 248, 249
移転 251
インパクター 233
栄養成分関連添加物 262
液体クロマトグラフィー 238
エンドトキシン試験法 183
オクラトキシンA 252
改正 242
ガイドライン 249
開発 239, 245
外用剤 233
外来患者 180
化学物質 265
核医学 252
核酸医薬 248
核酸医薬品 245, 246, 247, 248, 249
加工食品 190
カラーコンタクトレンズ 250
幹細胞 265
患者登録システム 245
カンピロバクター 180, 251
規格 236
規格化 261
規格基準 251
規格適合性試験 250
- 規制 245, 246
規制制度 253
規制整備 249
吸入剤 233
凝集体 243
空気力学的粒子径 233
空気力学的粒度分布 233
組換え試薬 183
化粧品 265
血液関連疾患治療薬 248
ケミカルプロテインノックダウン技術 248
健康食品 253
健康被害 253
減少 252
元素不純物試験法 237
顕微鏡観察 260
原薬出発物質 232
抗悪性腫瘍薬 246
高圧処理 180
抗菌薬 249
国際動向 243
後発医薬品 232
興奮性・抑制性スイッチ 257
抗薬物抗体 239
国際調和 232
国立医薬品食品衛生研究所 251
国立衛研 232
再生医療等製品 245
再生医療等 245
最大残留基準値 253
細胞培養 260
サンプリング 253
残留農薬 253
ジェネック医薬品 233
ジェネリック医薬品品質情報検討会 232
シガトキシン 251
実態調査 251
承認基準 250
食中毒 185, 251, 252
食中毒対策 252
食品安全 252, 253
食品健康影響評価 262
食品検査 253
食品添加物 190, 251
食品添加物公定書 251
食品用器具・容器包装 178, 251
植物油 178

- 新川崎庁舎 251
 新薬開発 260, 261
 水道水 250
 スクリーニング法 173
 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション 239
 性能基準 261
 生物活性 238
 生物薬品 242
 摂取量推定 253
 接触皮膚炎 250
 線量評価 252
 相対モル感度 177
 送達量均一性 233
 総溶出物試験 178
 第十七改正日本薬局方 237
 耐性遺伝子 180
 大腸菌 253
 中枢神経系作用薬 247
 腸炎ビブリオ 252
 腸管出血性大腸菌 251
 直腸内長期間保菌 180
 追加上限量 262
 定量NMR 232
 デオキシニバレノール 252
 てんかん発作 257
 同等性/同質性 238
 動物実験代替法 265, 266
 倒立位相差顕微鏡 260
 ドジメトリー 257
 ドラッグデリバリーシステム 237
 鶏肉汚染 180
 ナノDDS製剤の分析方法 237
 日米会議 251
 日本薬局方 233, 236, 237, 242
 日本薬局方標準品 232
 乳幼児用玩具 251
 粘液胞子虫 185, 252
 農薬 250
 バイオ医薬品 238, 239
 バイオシミラー 238, 243
 バリデーション 239
 非イオン界面活性剤 177
 比較試験 243
 ヒトiPS細胞 260
 ヒトiPS細胞由来肝細胞 262
 非動物実験 265
 標準化 260
 非臨床安全性 245
 非臨床安全性評価 257
 品質管理 237
 品質管理戦略 239
 品質情報 232
 品質評価 243, 250
 副作用予測 260
 不確かさ 177, 190
 不溶性微粒子 243
 フローイメージング法 243
 プロテアソーム 246, 247
 文献 233
 分析技術 239
 分析条件変更管理 238
 分析法 239
 ペプチド医薬品 248
 法医学 252
 放射性医薬品 252
 放射性セシウム 173
 母体免疫活性化 257
 ポリ塩化ビニル (PVC) 手袋 250
 マスバランス法 232
 免疫原性 239
 薬機法 (改正薬事法) 245
 薬剤師 253
 薬剤毒性評価 262
 薬物動態 261
 野菜 253
 薬局方 232
 有害元素 253
 有毒微生物 251
 ユビキチン 246, 247
 ライセート試薬 183
 ラマンスペクトル測定法 237
 ラマン分光法 236
 リウマチ 243
 理化学試験法 237
 リガンド・受容体のクラスター化 257
 リスクアナリシス 252, 253
 リスク管理 253
 リスクコミュニケーション 252
 リスクランキング 253
 リステリア 253
 流通食品 173
 リン酸 253
 レギュラトリーサイエンス 232, 246, 247

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31年 4月17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 合 <u>す</u>		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 合 <u>す</u>	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 <u>り</u> は使 <u>わ</u> ない ガ <u>ラ</u> ス 代 <u>わ</u> る 変 <u>わ</u> る カ <u>月</u> 10カ <u>所</u>	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 <u>月</u> 10ヶ <u>所</u> ，10箇 <u>所</u>	
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 <u>カ</u> 年 一 <u>層</u> 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 <u>分</u> 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 →希積する 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	超 <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 乳鉢
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 よいいに 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.		

令和元年度図書委員

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	*田 原 麻衣子	坂 井 隆 敏	*増 本 直 子
大 城 直 雅	*渡 辺 麻衣子	*辻 巖一郎	*曾 我 慶 介
渡 邊 敬 浩	青 木 良 子	*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137号

令和元年12月11日 印 刷

令和元年12月18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

○ Copyright, 2019, by National Institute of Health Sciences. Tonomachi 3-25-26, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa, Japan

○ 本紙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。