

国立医薬品食品衛生研究所報告

令和 3 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.139 2021



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 3 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.139 2021

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139号第一部

特論

天然物医薬品の標準化及び品質確保に資するレギュラトリーサイエンス	袴塚高志	1
機能性医用材料の未来 - 材料単独で達成する組織再建 -	配島由二	6
我が国の食物アレルギー表示のリスクアナリシスと国際的貢献への展望	穂山浩	10
食品添加物の変遷 ~1990年代以降の添加物の成分規格~	佐藤恭子	20
化学物質のリスクアセスメントにおける用量反応評価の現状と課題 - 動物実験データの適用を中心に -	広瀬明彦	29

研究に関する資料

新型コロナウイルス抗体検査キットの性能評価と標準品策定に関する海外動向	西村和子, 柴田寛子, 斎藤嘉朗, 石井明子	43
イオンクロマトグラフィーを用いた家庭用洗剤中の酸およびアルカリのイオン種確認方法に関する検討	田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明	51
国立医薬品食品衛生研究所 殿町新庁舎における室内空気質について (第2報)	大嶋直浩, 高橋夏子, 高木規峰野, 田原麻衣子, 酒井信夫, 五十嵐良明	59
「食品安全情報 (化学物質)」のトピックスについて - 令和2年度 (2020) -	登田美桜, 井上依子, 河恵子, 春田一絵, 与那覇ひとみ, 畝山智香子	64
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (Ⅶ)	磯貴子, 重田善之, 村田康允, 広瀬望, 井上薫, 山田隆志, 広瀬明彦, 松本真理子	71

国立医薬品食品衛生研究所報告第139号第二部

業務報告	79
令和2年度所外研究員等の受け入れ名簿	153
誌上発表 (原著論文)	157
誌上発表 (総説・解説)	256
単行本	294
行政報告	298
学会発表	308
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	353
各審議会, 委員会等について	360
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	368
特別講演会	375
令和2年度に行った主な研究課題	376
令和2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139号人名索引	396
国立医薬品食品衛生研究所報告第139号キーワード索引	404

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.139, Part 1**Special Reports**

Regulatory science for standardization and quality assurance of natural medicines Takashi Hakamatsuka	1
The future prospects of functional biomaterials – Tissue reconstruction achieved by materials alone – Yuji Haishima	6
Japanese Risk Analysis for Food Allergen Labeling Regulation and Prospects of the International Contribution Hiroshi Akiyama	16
The history of food additives – The specifications of food additives since 1990s – Kyoko Sato	20
Current issues of dose response assessment in chemical risk assessment – focusing on the application of animal data – Akihiko Hirose	29

Technical Data

International trends in evaluations of antibody tests and establishment of the reference standard for anti-SARS-CoV-2 antibody Kazuko Nishimura, Hiroko Shibata, Yoshiro Saito, Akiko Ishii-Watabe	43
Examination of confirmation method for ion species in acidic and alkaline household cleaners by ion chromatography Maiko Tahara, Tsuyoshi Kawakami and Yoshiaki Ikarashi	51
Indoor air quality of new office building of National Institute of Health Sciences in Kawasaki INnovation Gateway at SKYFRONT (KING SKYFRONT) (Part II) Naohiro Oshima, Natsuko Takahashi, Mihono Takagi, Maiko Tahara, Shinobu Sakai and Yoshiaki Ikarashi	59
Topics from “Food Safety Information (Chemical)” in 2020 Miou Toda, Yoriko Inoue, Keiko Kawa, Ichie Haruta, Hitomi Yonaha, Chikako Uneyama	64
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (Ⅶ) Takako Iso, Yoshiyuki Shigeta, Yasumasa Murata, Nozomu Hirose, Kaoru Inoue, Takashi Yamada, Akihiko Hirose, Mariko Matsumoto	71

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.139, Part 2

Annual Reports of Divisions	79
Researchers List in Fiscal Year 2020	153
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	157
Summaries of Papers Published in Other Journals (Reviews and Articles)	256
Title of Scientific Books	294
Scientific Reports to Governmental Agencies	298
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.	308
Meeting Reports Related to Regulatory Science	353
Committee Members List in Fiscal Year 2020	360
Other Relative Activities	368
Special Seminars	375
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2020	376
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2020	394
Annual Report of Official Medicines Control Laboratory	395
Author Index	396
Subject Index	404

天然物医薬品の標準化及び品質確保に資するレギュラトリーサイエンス

袴塚高志[#]

Regulatory science for standardization and quality assurance of natural medicines

Takashi Hakamatsuka[#]

Natural medicines are low-content and multi-component systems with large diversity. In consideration of this characteristic of natural medicines, Japan-specific policies for the standardization of natural medicines is to promote comprehensive standardization by reflecting the actual market situations. The Japanese Pharmacopoeia and the approval standards for over-the-counter drugs play a major role in the standardization of natural medicines in Japan. This article summarizes the contribution of regulatory science to the standardization of natural medicines in Japan.

Keywords: regulatory science, Kampo medicines, natural medicines, Japanese Pharmacopoeia, approval standard

はじめに

この数十年に我が国の天然物医薬品の標準化は顕著に進展し、天然物医薬品の品質確保に資する体制が強化され、医薬品開発に向けた基盤が整いつつある。本稿では、我が国の天然物医薬品の標準化がいかに進められてきたか、そこにレギュラトリーサイエンスがいかに貢献してきたかについて概説する。

1. 天然物医薬品の特徴

天然物医薬品は複雑系であり、すなわち多くの化学成分から構成され、かつ、多様性を有している。学術的には非常に魅力的な特性を持つが、標準化・規格化する立場からすれば極めて扱いづらい対象である。以下に、天然物医薬品に共通する特徴についてまとめる。

1-1. 多成分系としての天然物医薬品

天産物である生薬は数百から数千の化学成分から構成され、活性を発揮する有効成分が複数存在する。複数の

生薬の配合により製造される漢方製剤・生薬製剤であれば、さらに多くの化学成分から構成されることになり、多くの場合に単一の有効成分から構成される化学薬品と対照的である。概算すると、化学薬品と天然物医薬品の1日服用量中に含まれる化学成分の分子の数はほぼ変わらない桁数となるが、化学薬品においてはその分子数が単一の成分で構成されるのに対して、天然物医薬品はその分子数を数万種類の化学成分で分け合うことになるため、個々の化学成分あたりで考えると極めて低含量ということになる。後述するが、この低含量かつ多成分から構成されるという天然物医薬品の特徴が、その標準化、あるいは、承認審査における同等性評価を格段に難しいものとしている。

1-2. 天産物としての多様性

多成分系であることに加えて、天産物としての多様性（バラツキ）を有することが天然物医薬品の顕著な特徴である。同じ名称の生薬であっても、形状や含有する成分の組成（組み合わせと含量比）が完全に一致するものは存在しない。これらの多様性は、産地などの地勢的要因、土壌・気象などの環境的要因、収穫年・季節などの時間的要因、基原動植物の遺伝的要因、栽培条件・加工条件などにより生じるため、天産物である限り避けることができない。その中で、同一の生薬であると判定し得る範囲を規定することが公定書の役割であり、生薬の標準化作業の第一歩となる。

[#] To whom correspondence should be addressed:

Takashi Hakamatsuka; Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan
Tel.: +81-44-270-6518, Fax: +81-44-270-6519; E-mail: thakama@nihs.go.jp

1-3. 伝統的医薬品としての多様性

我が国における天然物医薬品の多くは伝統的医薬品であるため、古典に収載された処方先発品に該当し、一方、現在流通している製品はすべてが後発品ということになる。我が国の伝統医学である漢方医学が国内に普遍化していった数百年あるいは千年を超える歴史の中で、いくつかの流派が生まれ、同名の処方であっても流派毎に若干の多様性が生じている。現代の漢方製剤メーカーは、このいずれかの流派の処方内容に基づいて漢方製剤の薬事承認を得ているため、同名の漢方製剤であっても、原料生薬の配合割合が若干異なることは珍しくない。さらに、原料生薬の仕入れ先がメーカー毎に異なる可能性を考えると、前項で述べた天産物としての多様性がここに加わり、市場に流通する天然物医薬品は複合的な多様性を包含することになる。

2. 天然物医薬品の公定書における標準化

我が国における天然物医薬品に関する公定書は、日本薬局方（日局）及び日本薬局方外生薬規格（局外生規）である。以下に、我が国における天然物医薬品の公定書による標準化の考え方と日局及び局外生規の相違点について述べる。

2-1. 我が国における天然物医薬品標準化の考え方

一般に、化学薬品の日局収載は、先発医薬品に固有の規格が規定され、先発品メーカーを中心として収載原案が作成される。一方、漢方製剤の標準化においては、数百年の歴史の中で生じた諸派の多様性をいかに扱うかがポイントとなる。国により薬事承認されている諸派の処方内容は、長年の使用経験によりそれぞれに安全性と有効性が担保されているため、どれか1つの流派の処方内容に統一化することは難しい。そこで、漢方製剤の日局収載においては、市場実態を反映した包括的な標準化が進められる¹⁾。このため、特定のメーカーが主導して収載原案を作成するのではなく、業界団体が作成する形となっている。この標準化工程は、まさに社会の実態と規制・制度を橋渡しするレギュラトリーサイエンスと言える。漢方処方エキスが日局に収載されたのは第15改正日本薬局方（15局）からであるが、この様式の標準化方針を打ち立てたことは、15局当時の日局原案検討委員会の慧眼であり、最終的にそれを認めた厚生労働省の英断であると思われる。天然物医薬品であっても化学薬品と同様に統一的な標準化を目指す国もあり、これはその国の歴史、文化、政治に根差すものであるため、何が正解であるか議論しても結論を得ることは難しい。

2-2. 日局における天然物医薬品の標準化

薬機法の第8章「医薬品等の基準及び検定」に第41条として「日本薬局方等」の条項があり、その第1項に『厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、日本薬局方を定め、これを公示する』と規定されている通り、日局は、我が国の医薬品の品質を保証し、医薬品たる基準を明確化させた法令（厚生労働省告示）である。近年、日局は5年毎の大改正が通例となり、さらに、その間に2回の追補が公布される。最新版は2021年6月に公布された第18改正日局であり、生薬関連品目は326品目が収載されている。

現在の局方改正に係る審議体制は、厚生労働省薬事・食品審議会の日本薬局方部会と医薬品医療機器総合機構の日本薬局方原案検討委員会により構成されている。原案検討委員会には様々な専門性を持つ委員会が設置され、生薬、漢方製剤、生薬製剤等の局方収載に関する検討は生薬等委員会が担当する。生薬等委員会はさらに、新規収載品目に係る事項を主に扱う生薬等（A）委員会と、既収載品目の改正及び生薬総則や一般試験法等の生薬全体に関する方針等を扱う生薬等（B）委員会に分かれている。さらに、日本医療研究開発機構（AMED）の研究事業の一環として、原案検討委員会の枠外にいくつかの研究班・ワーキンググループが組織されている。これらの生薬等委員会及び研究班・ワーキンググループは、大学、研究機関、産業界の専門家により構成され、業界団体における専門委員会と緊密に連携しつつ日局の原案作成に向けた検討が進められている。国立衛研生薬部は、これら委員会及び研究事業に座長・専門委員及び代表研究者・分担研究者として参画し、天然物医薬品の日局における標準化を主導的に推進している。

また、日局各条の確認試験や定量法の設定においては、化学医薬品の場合は活性本体の理化学的特性に基づいた赤外吸収スペクトルや紫外可視吸収スペクトルで確認し、活性本体そのものを定量することが可能であるが、多成分系である生薬の場合は、多くの成分の中から当該生薬を代表し得る「指標成分」を選択し、その化合物を対象とした確認試験や定量法を行う。指標成分は、可能な限り当該生薬に特徴的な有効成分が選ばれるべきであるが、低含量の多成分系の中から目的成分を特異性高く検出できる分析法を確立すること自体が簡単ではなく、そもそも有効成分が特定できていない場合もあるため、特徴的でも有効性のマーカーでもなく、単に品質管理に資するマーカーが指標成分として選ばれる場合もある。

一方、指標成分を化学合成することも天然より単離することも難しく、あるいは、混合物の状態から単離して

しまうと不安定となる性質を持つ等の理由がある場合は、その指標成分を含有する生薬自体を試薬として設定することもある。現在のところ「シャゼンシ」及び「ゴシツ」が薄層クロマトグラフィー（TLC）用試薬として一般試験法に規定されている。ここでは、TLC用試薬としての生薬より調製した標準溶液と、被検体である生薬あるいは漢方処方エキスから調製した試験溶液の成分プロファイルをTLCにて比較し、標準溶液由来の指標成分のスポットと色調及びRf値が等しいスポットを試験溶液に検出することをもって確認する。

さらに、1-2項にて述べたように、天然物医薬品には天産物としての多様性があるため、日本薬局方における生薬の成分含量規格は、化学薬品に見られる狭い幅規格ではなく、「〇〇%以上」「〇〇mg以上」という形で下限値が設定されている。ただし、ブシにおけるアコニチンアルカロイドのように、安全性に特に配慮すべき成分については上限も設定されている。一方、原料でなく製品では、医薬品としての有効性及び安全性を確保するために、一定範囲内に有効成分を収めることが特に重要であることから、漢方処方エキスにおいては定量指標成分の含量規格が下限値ではなく、原則的に3倍幅の幅規格で規定されている。3倍幅は化学薬品の分野から見れば広いと感じるであろうが、原料である生薬における成分含量のバラツキが10倍を超えることもある天産物の特性を考慮するならば、十分に制御された規格幅と言える。

2-3. 局外生規における天然物医薬品の標準化

天然物医薬品に関する公定規格として、薬機法に基づいて医薬品の規格を定める日局のほか、厚労省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知により定められる局外生規がある。局外生規は、日局に収載されていない常用生薬の品質規格として、1978年に初めて発出された。1986年に大改訂されて以来、長らく目立った改訂は無かったが、2012年以降は改訂が再開され、3年毎のペースで大改訂が行われている。最新の改訂版は薬生薬審発1214第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知において2018年に発出された局外生規2018であり、83品目が収載され、後に、技術情報を付した和英対訳版も出版されている²⁾。局外生規の医薬品各条における設定項目は、基本的に日局と共通であるが、鏡検の記載と定量法及び成分規格の設定が必ずしも求められないところに相違点がある。局外生規における生薬の標準化における原則的な方針は日局と同様である。ただし、日局に収載されるものは「我が国における保健医療上重要な医薬品」とされているが、局外生規は医薬品としての流通がない品目も今後流通することが予測されるものと

して収載可能であり、日局レベルでの標準化が難しい品目の受け皿として重要な役割を担っている。局外生規の改訂を再開させた厚生労働省の決断は、我が国の天然物医薬品の標準化において画期的なことであったと言える。局外生規に関する審議の場は、医薬品審査管理課長が設置する日本薬局方外生薬規格検討連絡会議であり、そこでは、日本薬局方外生薬規格作成ワーキンググループにおいてあらかじめ検討された原案をもとに審議が行われる。国立衛研生薬部は、連絡会議及びワーキンググループに座長及び委員として参画して議論を主導すると共に、ワーキンググループでは事務局を担っている。

3. 天然物医薬品の承認基準等による標準化

概ね単一成分の化学薬品を想定して構築されている現在の薬事制度において、複雑系である天然物医薬品の新規承認を得ることは簡単ではない。一方、承認基準に収載された一般用医薬品の製造販売承認申請は、最も要求事項の少ない申請区分（8）において行われるため比較的ハードルが低く、勢い承認基準に収載された処方内容への収束が進み、市場の標準化が進むこととなる。ここでは、一般用の漢方製剤及び単味生薬製剤の承認基準の概要について述べる。

3-1. 一般用漢方製剤の承認基準

従来、一般用漢方製剤の承認審査は、1972年より1974年にかけて、当時の厚生省より公表された一般用漢方処方210処方の承認審査内規（旧基準）を基準とし、1975年にその解説書として厚生省薬務局監修のもとに出版された「一般用漢方処方の手引き」を参照しつつ行われてきた。これに対して、21世紀に入り、厚生労働科学研究班にて「一般用漢方処方の手引き」の見直し作業が進められ、参考文献の再調査、参考文献の記載に基づく成分・分量、用法・用量、効能・効果の変更あるいは追加、そして、疾病構造の変化等に対応した追加・削除処方の選定が行われた。研究班は、国立衛研生薬部が主導し、関連学会（日本東洋医学会、和漢医薬学会、日本生薬学会、日本薬剤師会）に所属する医師、薬剤師、及び、日本漢方生薬製剤協会から班員を迎えて開催された。その検討結果を受けて薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会における審議が進み、まず、旧基準収載の処方の見直しについて了承され、2008年9月30日の薬食審査発第0930001号通知において「一般用漢方製剤承認基準」が制定された。その後、計3回の改正を経て、最終的に2012年8月30日の薬食審査発第0830第1号通知において294処方からなる新基準が発出され、さらに、解説書の「新一般用漢方処方の手引き」³⁾も2013年9月に出版されている。

新基準は81品目の新規処方を含み、真武湯、四逆湯等の21処方の附子製剤が新たに記載されると共に、現代における疾病構造の変化に対応した、旧基準には無い効能・効果を有する処方が記載されている。例えば、目に関する効能・効果として、目のかゆみ・痛み（越婢加朮湯）、目の充血（梔子柏皮湯、洗肝明目湯、明朗飲）、目の乾燥（洗肝明目湯）、聴力低下（滋腎通耳湯）、耳閉感（柴蘇飲）、歯周病（甘露飲）、嗅覚異常・嗅覚障害（麗沢通気湯）、等の効能・効果が注目に値する。この一連の改正によって課長通知という正式な行政文書として一般用漢方製剤の承認基準が発出されたことは、薬事制度上の大きな進歩であり、数百年あるいはそれ以上の使用経験によってその安全性と有効性が担保されているものの、現代の薬事制度では簡単に承認を得ることができなかった処方について、新製品としての開発、あるいは、新しい効能を強調した製品を開発する道を開くこととなった。2017年3月には、薬生発0328第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知として「一般用漢方製剤製造販売承認基準について」が発出され、一部の漢方処方について製造販売承認の権限が都道府県知事に委任されることとなり、一般用漢方製剤が国民の健康の維持・増進に不可欠な医薬品として定着した査証が得られることとなった。

3-2. 一般用単味生薬製剤の承認基準

一般用の単味生薬製剤の承認審査においては、従来、1980年に発出された「局方医薬品承認申請の手引き」（局方手引き）が承認審査内規として扱われてきた。局方手引きには、煎じ薬あるいは末として服用する33品目の生薬が記載されていたが、現代の生薬製剤はエキス製剤としての流通が主流であるため、煎剤・末に関する承認内規をエキス製剤の承認審査に適用するためには、煎剤とエキス剤の同等性を示すためのブリッジングガイドラインが必要とされていた。そこで、国立衛生薬部が主導して、ヒューマンサイエンス財団の政策創薬総合研究事業において産官学共同研究班を組織し、後に厚生労働省研究班へと引き継ぎ、科学的エビデンスの調査結果を基礎とした局方手引きの見直し（効能効果の読み替え、新しい効能効果の追加、新規生薬の追加）とブリッジングガイドライン案の作成を行った。この研究成果を基礎として、2015年12月に薬生審査発1225第6号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知として「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンス」が発出された。本ガイダンスに従い、「中年期以降の物忘れの改善」を効能効果とするオンジ製剤が開発される等、天然物医薬品市場の活性化に貢献するものとなった。さらに、2017年12月には、薬生発1221第4号厚生労働省医薬・生

活衛生局長通知として「一般用生薬製剤製造販売承認基準について」が発出され、一部の単味生薬製剤について製造販売承認の権限が都道府県知事に委任されることとなった。

3-3. 医療用漢方製剤の承認申請に関するガイドライン

前2項において述べた一般用の天然物医薬品の承認基準は、伝統的使用により担保された有効性と安全性に基づき、長年使用されてきた処方内容を継承する方向で定められたものである。一方、本項で述べる承認申請の考え方は、長年使用されてきた処方内容を基礎として、現代のニーズに合致した剤形や配合へ発展させるためのガイドラインに相当する。

現在、148処方の漢方製剤が医療用医薬品として保険適用の対象となっているが、これは、1980年代に、長年の使用経験に裏打ちされた有効性及び安全性の保証を根拠として、品質確保のための承認書案件の整備を条件に、逆スイッチ（一般用から医療用へのスイッチ）の形で含有成分のADME（吸収、分布、代謝、排泄）や有効性の臨床試験の成績等の提出なしに医療用医薬品として承認されたものである。これ以降の承認申請については、化学薬品を想定した薬事承認制度において、化学薬品と同じ要件を課されることとなり、医療用医薬品として新たに天然物医薬品の承認を得る、あるいは、既承認の品目の承認要件を変更する（剤形変更、配合変更、用量変更など）という薬事手続きは極めて困難な状況となった。実際に、この30年以上、新規の医療用漢方製剤の薬事承認は生まれていない。しかし、嵩高い顆粒剤を錠剤やゼリー剤への変更する（剤形追加）、賦形剤の量を減らす（配合変更）、乳糖不耐性の患者に対して乳糖以外の賦形剤へ変更する（配合変更）などの強い要望が臨床現場及び患者より寄せられていることは事実である。また、現在付与されている効能・効果に対して、日々の臨床経験や現代科学的なエビデンスの集積、あるいは古典的な考察により新たな効能・効果を付与して、保健医療の範囲内で使用できるようになれば（効能追加）、漢方製剤の臨床応用の幅はさらに広がるものと思われる。

この現状を打破するには、天然物医薬品を既存の薬事承認制度の俎上に載せるまで導くガイドラインを策定することが肝要であり、この考え方の下、AMEDにおける研究事業の一環として、医療用漢方製剤の剤形追加に資する生物学的同等性評価に関するガイドライン案の策定が進められ、その研究成果を基にして、2021年7月に厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡として「医療用漢方製剤において剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性評価に関する基本的考え方」

が発出された。今後、この基本的考え方を基礎として、より使いやすい剤形の医療用漢方製剤の開発が進むことが期待される。また、引き続き、配合変更、効能追加に資するガイドラインの策定に関する検討が求められる。

4. おわりに

天然物医薬品は天産物由来であるため多成分系で多様性を有し、その品質確保を目的とした標準化は簡単なことではない。一方、漢方製剤はわが国の伝統医学の結晶であり、実際に我が国の医師の9割が臨床現場にて治療に適用している⁴⁾。天然物医薬品に特有の状況を十分に考慮し、化学薬品の扱いを想定している公定書や薬事制度の枠を逸脱することなく、現時点で可能な限りの標準化及び品質確保を進めることは、レギュラトリーサイエンスが果たすべき役割の最たるものと言える。天然物医薬品の有効成分の全貌や多成分の複雑系による作用機序

は、今後、徐々に解明されていくものと思われるが、科学技術の発展に伴い、その時代に実施可能な標準化と制度設計のあり方について検討し、社会に問うことが天然物医薬品のレギュラトリーサイエンスに携わる者に課された命題であり、今後のさらなる展開に期待する。

5. 引用文献

- 1) 袴塚高志：日本薬局方における生薬の標準化, YAKUGAKU ZASSHI, 140 : 783-788 (2020)
- 2) 局外生規2018出版検討会編：和英対訳日本薬局方外生薬規格2018 (付・技術情報), 薬事日報社, 東京, 2020.
- 3) 合田幸広, 袴塚高志編：新一般用漢方処方の手引き, じほう社, 東京, 2013.
- 4) 日本漢方生薬製剤協会：漢方薬処方実態調査2011, <https://www.nikkankyo.org/serv/serv1.htm>

機能性医用材料の未来 －材料単独で達成する組織再建－

齧島由二[#], 岸田晶夫^{*}

The future prospects of functional biomaterials －Tissue reconstruction achieved by materials alone－

Yuji Haishima[#], Akio Kishida^{*}

Biomaterials implanted in vivo interact with tissues and cells through a layer of adsorbed proteins formed on the surface of the material, and these proteins play an important role in the functional expression and biocompatibility of the material. Normally, protein adsorption on the surface of materials is passive, and the adsorption behavior is greatly influenced by the physicochemical properties of the material surface. On the other hand, if the composition of the adsorbed protein on the surface of a medical material can be artificially controlled, the intended function can be achieved. Therefore, research on the development of materials immobilized with bioactive substances such as growth factors and antibodies for the purpose of tissue regeneration is underway worldwide. Recently, an anti-CD34 antibody-modified endothelial progenitor cell capture coronary stent was approved in Japan. However, since these functional biomaterials fall under the category of combination medical devices that are used in combination with drugs or cell-derived products, there are high hurdles to their practical application due to manufacturing costs and regulatory application issues. In addition, their quality control and other aspects require significant costs. Therefore, novel creation strategies for functional biomaterials are eagerly awaited.

RNA aptamers, which are the third type of functional molecules to alternate antibodies and growth factors, have the ability to selectively capture arbitrary targets. In addition, they can be freely designed and chemically synthesized, which has the advantage of solving various problems that hinder the practical application of conventional technologies. In this paper, we outline the creation of novel functional biomaterials using RNA aptamer technology and their future prospects.

Keywords: Functional biomaterials, RNA aptamer, decellularized tissue, regenerative medicine replacement device

1. はじめに

生体内に埋植した医用材料は、材料表面に形成された吸着蛋白質層を介して組織・細胞と相互作用するため、

[#] To whom correspondence should be addressed:

Yuji Haishima: Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan.

Tel: +81-44-270-6540, Email: haishima@nihs.go.jp

^{*} Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

同蛋白質は材料の機能発現や生体適合性に大きく関与する。通常、材料表面への蛋白質吸着は受動的であり、その吸着挙動は材料表面の物理化学的特性に大きく影響される。一方、医用材料表面の吸着蛋白質組成を人為的に制御できれば、意図した機能を付与できることから、世界的にも組織再生等を目的として、成長因子等の生理活性物質や抗体を固定化した材料の開発研究が進められている¹⁾。近年、抗CD34抗体を修飾した血管内皮前駆細胞捕捉型冠動脈ステントが日本においても承認された。しかし、これらの機能性材料は、医薬品又は細胞由来製品を併用したコンビネーション医療機器に該当するため、

製造コストや薬事申請上の問題から、実用化に向けたハードルが高い。また、その品質管理等にも多大なコストを要することから、機能性材料の新たな創成戦略が待望されている。

抗体や成長因子等に代わる第3の機能性分子であるRNAアプタマーは任意の標的を選択的に捕捉する機能を有する。また、自在に設計できると共に、化学合成可能であるため、従来技術の実用化を妨げている諸問題を解決できる利点を有している。本稿では、RNAアプタマー技術を活用した新たな機能性材料の創成と将来的な展望について概説する。

2. 医用材料としてのRNAアプタマー

アプタマーは核酸（RNA及びDNA等）やペプチドからなる化合物であり、特定の蛋白質を捕捉して活性を阻害する核酸アプタマーが既に医薬品として上市化されている²⁾。一方、医薬品としての核酸アプタマーをSELEX法^{3,4)}により選定する際、活性を保持した状態で標的蛋白質と特異的に結合する捕捉型アプタマーも得られる。これらのアプタマーは阻害活性を示さないため、医薬品としての機能は発現しないが、医用材料としての用途は非常に広い。また、捕捉型アプタマーのほか、成長因子の機能を有する模倣型アプタマー⁵⁾も開発されている。

捕捉型アプタマーは、①短時間、安価に作成可能、②保存性が高く品質管理が容易、③生物試料の混入のリスクがない、④免疫原性がない、⑤薬事申請上の問題点（コンビネーション医療機器の大部分は、医療機器の承認審査と比較して多大な申請費用・時間が必要となる医薬品としての承認審査が必要）を回避し得る等、事業化する上での利点を数多く有している。医用材料に応用可能なFGF、BMP2及びVEGF捕捉型RNAアプタマーについては、設計開発、最適化、*in vitro*機能評価が終了している⁶⁾。BMP2捕捉型RNAアプタマーとコラーゲンの複合材料は、マウス頭蓋骨に形成した欠損部の骨再生を促進することも確認されている⁶⁾。模倣型アプタマーについては、増殖因子機能、肝疾患治療効果が確認されている⁷⁾。また、より小型で広範な応用が期待できる人工ペプチドアプタマーの合理的設計法も提案されている⁸⁾。

RNAアプタマーはヌクレアーゼによる分解作用を受け易いため、生体内での使用や生体試料に用いる場合は2'水酸基のメチル化やフルオロ化及びBridged Nucleic Acid / Locked Nucleic Acid (BNA/LNA)等の化学修飾を導入する必要がある。

3. 足場材料としての脱細胞化組織

近年、生体組織から細胞成分を除去して得られる脱細

胞化組織等を用いた革新的な医療機器の開発が進められており、米国を中心に多くの製品が上市されている。国内においても、異種動物やiPS細胞由来組織等の脱細胞化組織を利用した医療機器の開発研究が進んでいる。脱細胞化組織の骨格となる細胞外マトリクスに残存するサイトカイン及び細胞外小胞に類似したマトリクス結合ナノベシクル等がマクロファージの抗炎症性M2様表現型への分極や幹細胞の分化等、生体組織の再構築に多くの良好な影響を与えていることが報告されている。

従来、脱細胞化組織は界面活性剤を使用して作製されていたが、現在国内では高静水圧処理 (High Hydrostatic Pressure: HHP) 法や低温マイクロ波処理等の細胞除去技術が主流となっている⁹⁾。国内における開発研究では、これまでに脱細胞化大動脈、角膜、心臓等が生体内において優れた生体適合性と機能（抗血栓性、透明性、癒着防止）を発現することが確認されている¹⁰⁻¹⁴⁾。

脱細胞化組織は新しい足場材料として期待されているが、生体由来のため特性のバラつきが避けられない。RNAアプタマーは、脱細胞化組織を安定した足場材料とするための要素として非常に有用である。アプタマーの複合法としては、吸着法、化学固定法及びハイドロゲルに内包させる技術が既に開発されている。

4. 再生医療置き換えデバイスの創成戦略

図1に「再生医療置き換えデバイス」の機能発現機構を示した。医用材料が生体内で機能を発現するためには、初期炎症から長期移植に至るまでに克服すべき課題が複数存在する。それらのうち、最も重要な段階が初期炎症から治癒に移行するステップである。この段階を可能な限り速やかに経過させて治癒段階に移行しなければ長期着生は不可能である。従来の多くの医用材料は、この問題を解決できる機能を実装していなかった。そのため、治癒過程が遅延し、デバイス周囲にカプセル化組織が形成され、脱離、感染、慢性炎症等の問題を引き起こす要因となっていた。

これを可能にする解決法が、RNAアプタマーによる意図した機能の付加と優れた生体適合性を有する足場材料の組み合わせである。脱細胞化組織は、それ自身が非常に高い生体適合性（界面特性及び物理特性）を有しているが、生物由来組織であるため品質が一定せず、個別毎の品質保証に問題がある。ここにアプタマーを複合化することにより、高機能と安定した品質を実現することが可能となる。

骨や神経再生を目指す場合、利用する機能性分子としては、BMP及びNGFの活性を阻害しない捕捉型アプタマーと、それらの増殖因子の機能を代替する模倣型アプ

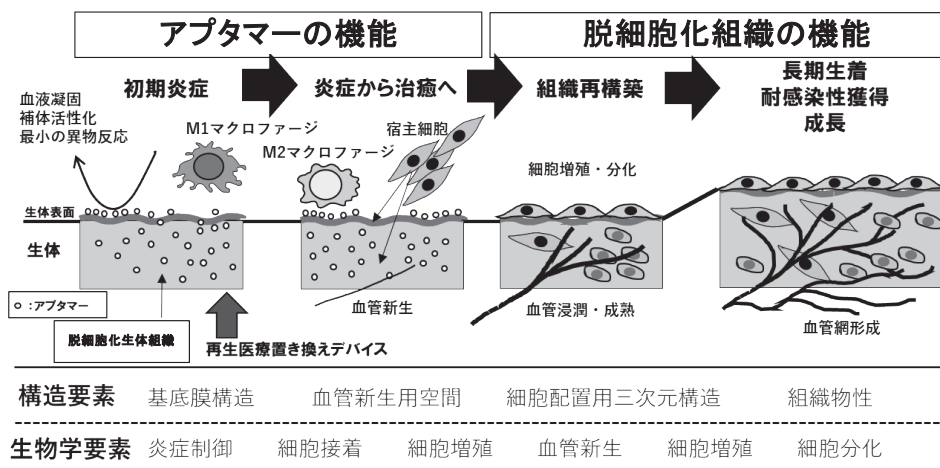
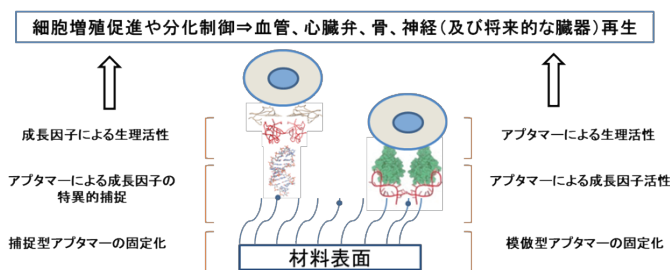
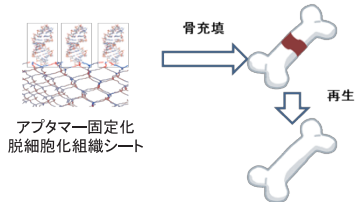


図1 再生医療置き換えデバイスの機能発現機構

<表面材料での作用>



<アプタマー固定化材料による骨再生>



<アプタマー固定化複合材料による神経再生誘導>

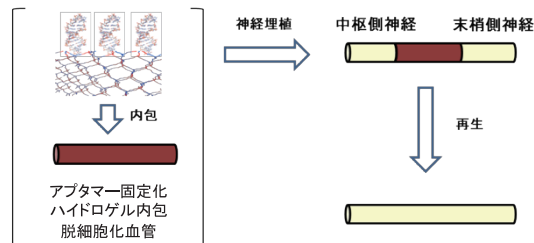


図2 RNAアプタマーの機能発現機構と材料開発への応用例

タマーが該当する。いずれにおいても材料と細胞の界面で機能を発揮し、接触する細胞に対してBMP及びNGFシグナルを伝達することで、周辺組織における骨や神経再生を促進することが可能となる。骨であれば、比較的自由度のある脱細胞化組織シートにアプタマーを固定化することにより、様々な形状の骨再生が期待できる。神経再生が目的の場合、脱細胞化血管を器として利用し、アプタマー固定化ゲルを内包することで実現が可能となる(図2)。また、核酸アプタマーは適切な修飾を施すことで長期間に渡り安定に機能を持たせることが可能であると共に、構造モチーフをパーツとして利用し、分子設計を行うことにより、様々な機能を有する配列が得られる。捕捉及び模倣する対象を時間と共に変える等の複雑な機能制御が可能である。このように再生の経過にお

いて、捕捉及び模倣する対象を変化させていくことにより、あらゆる組織の再生を実現可能な基盤技術となり得る。

5. 標準化戦略

「再生医療置き換えデバイス」は、患者の寿命が尽きるまで機能することが期待される。このような長期間埋植デバイスの治験方法は確立されていない。実時間で評価は現実的に困難であり、長期機能を予測する評価法が必要である。この評価法の確立にあたっては、社会実装に向けた課題としてレギュラトリーサイエンスに基づき、新規機能性医用材料の安全性・有効性を評価する新規試験法及びガイドラインの構築を進める必要がある。また、これらの試験法やガイドラインを国際標準化する

ことにより、世界をリードする体制を整えることも重要な課題となる。

6. おわりに

米国における再生医療の戦略は細胞、蛋白質、足場材料を適宜組み合わせることで目的の達成を図ることが一般的である。近年、細胞を用いずに人工材料のみで生体機能の再生を図る考え方が提唱され、「in situ tissue regeneration」と称される研究領域が形成されつつある。その多くは人工材料と成長因子等を組み合わせた研究であるが、生理活性物質の利用に伴って発生する負の側面が実用化の最大の課題となる。この問題を解決できるRNAアプタマーと脱細胞化組織から構成される複合材料は、未来医療における「再生医療置き換えデバイス」として、高機能で安全性も高く、安価でいつでもどこでも治療できる汎用性に富んだ製品の開発に繋がる。将来、細胞を利用せず、材料単独で組織再建を達成できる時代が到来することを期待する。

引用文献

- 1) Sethi R., Lee C.H. Endothelial progenitor cell capture stent: safety and effectiveness. *J Interv Cardiol.* (2012), 25, 493-500. doi: 10.1111/j.1540-8183.2012.00740.x
- 2) Eugene W.M.Ng., Shima D.T., Calias P., Cunningham E.T. Jr, Guyer D.R., Adamis A.P. *Nat. Rev. Drug Discov.* (2006), 5(2), 123-32. doi: 10.1038/nrd1955
- 3) Ellington A.D., Szostak J. *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature.* (1990), 346, 818-822.
- 4) Tuerk C., Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science.* (1990), 249, 505-510. doi: 10.1126/science.2200121
- 5) Ueki R., Atsuta S., Ueki A., Hoshiyama J., Li J., Hayashi Y., Sando S. DNA Aptamer Assemblies as Fibroblast Growth Factor Mimics and Their Application in Stem Cell Culture. *Chem. Commun.* (2019), 55, 2672-2675.
- 6) 野村祐介, 福井千恵, 森下裕貴, 靛島由二. RNAアプタマーを利用した新規機能性医用材料の創成. 「無機/有機材料の表面処理・改質による生体適合性付与 (監修:靛島由二)」, シーエムシー出版, 東京, 2019, pp.307-315.
- 7) Ueki R., Uchida S., Kanda N., Yamada N., Ueki A., Akiyama M., Toh K., Cabral H., Sando S. A chemically unmodified agonistic DNA with growth factor functionality for in vivo therapeutic application. *Science Advances.* (2020), 6, eaay2801.
- 8) Morimoto J., Hosono Y., Sando S. Isolation of a peptide containing D-amino acid residues that inhibits the α -helix-mediated p53-MDM2 interaction from a one-bead one-compound library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2018), 28, 231-234.
- 9) 岸田晶夫. 高静水圧処理による生物組織からの再生医療用材料の開発. *高圧力の科学と技術*, (2020), 30 (1), 36-46.
- 10) Negishi J., Funamoto S., Kimura T., Nam K., Higami T., Kishida A. Porcine radial artery decellularization by high hydrostatic pressure. *J. Tissue. Eng. Regen. Med.* (2015), 9(11), E144-151. doi: 10.1002/term.1662
- 11) Wu P., Kimura T., Tadokoro H., Nam K., Fujisato T., Kishida A. Relation between the tissue structure and protein permeability of decellularized porcine aorta. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* (2014), 43, 465-471. doi: 10.1016/j.msec.2014.06.041
- 12) Hashimoto Y., Funamoto S., Sasaki S., Honda T., Hattori S., Nam K., Kimura T., Mochizuki M., Fujisato T., Kobayashi H., Kishida A. Preparation and characterization of decellularized cornea using high-hydrostatic pressurization for corneal tissue engineering. *Biomaterials.* (2010), 31(14), 3941-3948. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.122
- 13) Funamoto S., Hashimoto Y., Kishida A., Negishi J. A fibrin-coated pericardial extracellular matrix prevented heart adhesion in a rat model. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* (2019), 107 (4), 1088-1094. doi: 10.1002/jbm.b.34201

我が国の食物アレルギー表示のリスクアナリシスと国際的貢献への展望

穂山 浩[#], 安達玲子

Japanese Risk Analysis for Food Allergen Labeling Regulation and Prospects of the International Contribution

Hiroshi Akiyama[#], Reiko Adachi

The Japanese ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) decided to improve the allergen labeling system by amending the Food Sanitation Law in 2001. The Japanese labeling was divided into two stages, mandatory and recommended, according to the number of cases of actual illness and the degree of seriousness. The food labeling system for 7 specific allergenic foods (egg, milk, wheat, buckwheat, peanuts, shrimp/prawn and crab) in Japan has been mandated. The allergenic foods require mandatory labeling by the ministerial ordinance. In addition, the ministerial notification recommends that the 21 ingredients (Abalone, Almond, Squid, Salmon roe, Orange, Cashew nut, Kiwifruit, Beef, Walnut, Sesame seed, Salmon, Mackerel, Soybean, Chicken, Banana, Pork, Matsutake mushroom, Peach, Yam, Apple, and Gelatin) are labeled. To monitor the validity of the labeling system, the MHLW announced the Japanese official methods for the detection of the allergenic foods in a ministry notification in November 2002. The Japanese official methods consisted of ELISA methods kit for screening for the allergenic foods, the western blot methods for egg and milk and the PCR methods for wheat, buckwheat, peanut, shrimp/prawn and crab as the confirmation tests. The ministry also set the trace amounts (a few mg/kg) as the threshold of labeling from the analytical standpoint of the detection method. The MHLW has allowed them to monitor the labeling system. The notification includes the description that any foods containing allergenic food protein greater than 10 ppm (mg/kg), which is the upper limit of the definition of "trace amounts", should be labeled. The MHLW also described the validation protocol criteria in the 2006 official guidelines to standardize the Japanese official method for AF detection. Since the risk management of the food labeling policy was transferred to the Japanese Consumer Affairs Agency (CAA) in 2010. The CAA has established the Food Labeling Law, which went into effect in 2015. The Japanese Food Safety Committee (FAA) conducted the risk assessment of eggs as an allergenic food and concluded that the risk management of Japanese labeling system should be appropriate and valid. While, in the countries of US, EU, Canada, and Australia-New Zealand et al, absence of agreement on what risk tolerable has made it difficult to set quantitative limits to manage that risk and protect allergic consumers effectively. The lack of regulatory risk management in these nations induce why allergic consumers find precautionary allergen labeling confusing and cannot rely on it. We expect that Japanese experience and knowledge for allergen labeling system would contribute to harmonize the international labeling guideline to world-wide protect the allergic consumers.

Keywords : 食物アレルギー, 特定原材料, ELISA, 表示

[#] To whom correspondence should be addressed:

Hiroshi Akiyama; Division of Foods, National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan, TEL: +81-44-270-6551; FAX: +81-44-270-6552; E-mail: akiyama@nihs.go.jp
present address; Department of Analytical Chemistry, Hoshi University, 2-4-41, Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan, TEL: +81-3-5498-5062; FAX: +81-3-5498-5765; E-mail: h-akiyama@hoshi.ac.jp

1. 緒言

食物アレルギーに関しては、乳児及び小児の際に発症し、小児の間で寛解するのが一般的であったが、近年では成人においても寛解せず、継続して症状を有し、患者数が増加している傾向が明らかとなっている¹⁾。食物アレルギーの症状で重篤な場合には、舐める程度でも引き起こされることから、表示による情報提供の必要性が高まった。先進国を中心に食物アレルギーは社会問題化しており、1999年にCODEXでも食物アレルギーを起こす原材料に関する表示のガイドラインを示した²⁾。我が国もそれに伴い、2001年に食品衛生法改正に伴い、2002年よりアレルギー誘発物質を含む食品の表示が本格的に義務付けられている¹⁾。2021年6月現在では、2015年より食品表示に関する行政の所管が厚生労働省（食品衛生法）から消費者庁（食品表示法）に移り、我が国の発症数と発症の重篤度から判断して、内閣府令で定める7品目（卵、牛乳、小麦、そば、落花生、えび、かに）については特定原材料と呼び、アレルギー危害回避の目的で、すべての流通段階での表示を義務付け、通知で定める特定原材料に準ずる21品目（アーモンド、あわび、いか、いくら、オレンジ、カシューナッツ、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、ごま、さけ、さば、大豆、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご及びゼラチン）については表示を推奨した。本論では、著者が検討した特定原材料等の検知法の開発に関する研究を中心に、我が国の食物アレルギー表示のリスクアナリシスと国際社会への貢献について概説する。

2. 食物アレルギー表示制度

食物アレルギーは、「食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象」と定義されている。そのため、非免疫学的機序による食物不耐症（代謝性疾患、薬理的な反応、毒性食物による反応など）は含まれない。食物アレルギーの症状としては、紅斑、蕁麻疹、湿疹のような皮膚症状、結膜充血、鼻汁、鼻閉、口腔や咽頭等の違和感のような粘膜症状、喉頭違和感・瘙痒感・絞扼感、咳嗽、喘鳴、呼吸困難のような呼吸器症状、悪心、嘔吐、腹痛のような消化器症状、頭痛、活気の低下、意識障害のような神経症状、血圧低下、頻脈、徐脈、不整脈のような循環器症状などを示す。乳児及び小児の際に発症し、小児の間で寛解するのが一般的であったが、成人においても寛解せず、継続して症状を有する患者数が増加している傾向が明らかとなっている³⁾。

表示制度開始時期では、食物アレルギーが発症すると、その食物アレルギーに対する有効な予防法はなく、アレルギーを誘発する原材料を含む食品を避けること

が、最も一般的な予防法となっていたが、現在の診療ガイドラインでは、食物アレルギーの発症予防のために妊娠中と授乳中の母親の食事制限を行うことを推奨されていない。医師の監視の下、積極的に摂取して緩解するような治療法も開始されている³⁾。

食物アレルギーの症状は、重篤な場合には舐める程度でも引き起こされることから、表示による情報提供の必要性が高まり、2001年4月からアレルギー物質を含む食品の表示制度が定められた。現在では、我が国の発症数と発症の重篤度から判断して、特定原材料7品目（卵、牛乳、小麦、そば、落花生、えび、かに）は、すべての流通段階での表示を義務付け、特定原材料に準ずる21品目（アーモンド、あわび、いか、いくら、オレンジ、カシューナッツ、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、ごま、さけ、さば、大豆、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご及びゼラチン）については表示を推奨している（食品表示法（平成25年法律第70号）第4条に基づく食品表示基準（平成27年内閣府令第10号））。

表示制度の変遷としては、1998-1999年の全国調査をもと、2001年に制度化され、2002年より本格的開始され、特定原材料5品目（卵、牛乳、小麦、そば、落花生）を、すべての流通段階での表示を義務付け、特定原材料に準ずる17品目（あわび、いか、いくら、オレンジ、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、さけ、さば、大豆、鶏肉、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご及びゼラチン）を通知で推奨した。その後、2004-2005年の全国調査をもとに、2006年に特定原材料に準ずる通知リストにバナナが追加された。また、2008年に、当初から患者症例数が多く、症状が重篤ということから、えびとかが特定原材料として義務化された。また2011-2012年の全国調査をもとに、2012年にはカシューナッツとごまが追加された。2019年には、2017-2018年の全国調査を根拠に、特定原材料に準ずる通知リストにアーモンドが追加された。この2017-2018年の調査において、くるみのアレルギーの頻度が多くなっていることから、今後はくるみの特定原材料として表示義務化が検討されている。

3. 我が国の特定原材料等の表示制度の特徴

我が国では、原則食品表示基準で定める特定原材料等の名称で表示しなければならないが、代替表記も定めている。特定原材料等を複合化した表記方法は認められない。代替表記の例としては、卵、玉子、たまご、タマゴ、エッグ、鶏卵、あひる卵、うずら卵等である。小麦、大豆を「穀類」と表示するような例や、牛肉、豚肉、鶏肉を「肉類」あるいは「動物性〇〇」と表示とする例のように複合化した表記方法は認められない。ただし、①たんぱく加水分解物、②魚醬、③魚肉すり身、④魚油、⑤

魚介エキスの5原材料に限っては、網で無分別に捕獲した魚介類をそのまま原材料として使用しており、どの種類の魚介類が入っているか把握できないため、例外的に複合化した表示方法（「(魚介類を含む)」と表示）が認められている。

特定原材料に由来する添加物にあっては、「食品添加物」の文字及び当該添加物が特定原材料に由来する旨を表示することとなった。また特定原材料に由来する添加物を含む食品にあっては、当該添加物を含む旨及び「添加物名(〇〇由来)」等当該食品に含まれる添加物が特定原材料に由来する旨を表示することになっている。

また我が国の食物アレルギー表示の特徴として「はいっているかもしれない」という可能性表示は禁止されている。この可能性表示に関しては欧米諸国では認められており、我が国の表示制度と異なっている。しかし欄外に次のような注意喚起表記は可能になっている。例えば、同一製造ライン使用によるコンタミネーションの際に、「本品製造工場では〇〇(特定原材料等の名称)を含む製品を生産しています。」、「〇〇(特定原材料等の名称)を使用した設備で製造しています。」等を表記し、原材料の採取方法によるコンタミネーションの際には「本製品で使用しているしらすは、かに(特定原材料等の名称)が混ざる漁法で採取しています。」等の表記を推奨している。

4. 表示の必要とする含量

表示を必要とする含量としては、筆者が関わった厚生労働科学研究食品表示研究班アレルギー表示検討会の報告書(2001年)の中で、「アレルギー症状を誘発する抗原量に関して、総タンパク質量として一般的にはmg/mL濃度レベルでは確実に誘発しうるといえるが、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度レベルではアレルギーの誘発には個人差があり、 ng/mL 濃度レベルではほぼ誘発しないであろうと判断された。これらのことから、特定原材料等の総タンパク質量として数 $\mu\text{g}/\text{g}$ 含有レベル又は数 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度レベル

以上含有する食品には表示が必要であり、同様に数 $\mu\text{g}/\text{g}$ 含有レベル又は数 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度レベルに満たない場合は、必ずしも表示は必要としない」とされた。以上の結果より、表示の必要性を判断する上で、数 $\mu\text{g}/\text{g}$ 含有レベル又は数 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度レベル以下まで検出可能な検出法が不可欠とされた。これがいわゆる“微量の定義”である¹⁾。

この報告を受け、発足時の検知法を開発する特定原材料検出法検討会では、表示をする必要があるかを判断するためには、上記のレベルまで特定原材料タンパク質を十分に“定量”できる検出法を確立することが必要であると考えられた。しかし、生産者の管理側からの視点では、特定原材料検出法の検出感度が重要になってくる。特定原材料タンパク質や遺伝子を測定する手法としては、酵素免疫測定法(ELISA法)⁴⁻¹²⁾、PCR法¹³⁻¹⁵⁾、動物抗体を用いたイムノクロマト法(ラテラルフロー法、ウェスタンブロット法等)が主な手法となっている。最も迅速に測定する手段としては、ELISA法あるいはラテラルフロー法であると考えられた。検討の結果、Fig. 1に示すようにELISA法の検出限界が $100\text{ ng}/\text{g}\sim 500\text{ ng}/\text{g}$ であったが、この周辺の値で表示の閾値を定めるのは、分析機関間での判定結果のばらつきが大きく、閾値として設定するのは非常に困難を有する。そのため、検出限界の50倍~100倍の値であれば、各機関が再現性よく検出できると判断された。また他のウェスタンブロット法、PCR法、ラテラルフロー法の検出限界が、タンパク質レベルで約 $5\text{ }\mu\text{g}/\text{g}$ 食品重量と判断された。以上の特定原材料検出法検討会による科学的検証結果と、表示検討会で決めた“微量の定義”とを鑑みて、行政による表示監視のための、特定原材料検出法(ELISA法)による測定結果により判断される表示の閾値を $10\text{ }\mu\text{g}/\text{g}$ 又は $10\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。現在の表示制度はこの原則に従って運用されており、後述する検査法により特定原材料等由来のタンパク質を 10 ppm 以上含有することが示された場合は、上記の数 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度レベルまたは数 $\mu\text{g}/\text{g}$ 含有

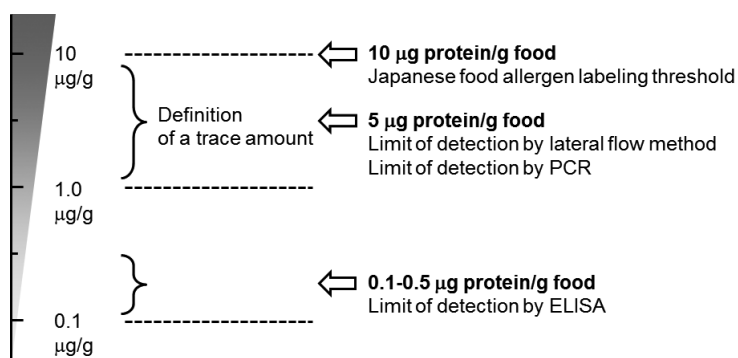


Fig. 1 Consideration of Japanese food allergen labeling threshold

レベルという「微量」を超える特定原材料が混入している可能性があるものと判断されることとなる。この食品中に特定原材料等由来のタンパク質を10 ppmが実質上の表示の閾値として国内外で知られている。当時としては、この判断は分析的な見地からのレギュラトリーサイエンス研究に基づく先駆的な行政判断のように考えられる。

5. 特定原材料等の検知法の開発

5.1 酵素免疫測定法 (ELISA法)

通知法に記載されている定量検知法は、特定原材料等のタンパク質を分析物質とし、その動物抗体を用いた酵素免疫測定法 (ELISA法) である。5品目 (卵、乳、小麦、そば、落花生) では、複合抗原を認識するポリクローナル抗体を利用したELISA法 (日本ハム (株) 製) と単一あるいは精製抗原を認識するポリクローナル抗体を利用したELISA法 ((株) 森永生科学研究所製)、モノクローナル抗体を利用したELISA法 (プリマハム (株) 製) の3種類の方法が一般に用いられている (Table 3)。すべてのキットとも原理はサンドイッチELISA法に基づいている。3種類のキットは各々抗体が異なるので、1種類のキットのみで表示を検証することは、加工食品によっては特定原材料タンパク質量を正しく評価できない可能性がある。そのため、複数のELISAを用いた検査法による定量検査が、表示を検証するために最も効率的であると考えられる。すべてのキットとも、5つのモデル加工食品を用いた複数機関による検証を行い評価され、真度及び精度ともに良好であった⁴⁾。2005年改正前には両検出法とも缶詰やレトルト食品等の加工度の高い食品では、抽出効率が悪く検出することが困難であったが、界面活性剤と還元剤を加え、抽出効率を高めた抽出液が開発された。その抽出液の開発を機に抽出操作の簡易化を行い、また両検出法を統一した⁵⁾。

えび・かにの検査法に関しては、えび・かにの主要アレルギーであるトロポミオシンを認識する定量検査法として柴原らが確立した方法 (日水製薬 (株) 製キット⁶⁾) と清木らが確立した方法 ((株) マルハニチロ食品製キット) の2種のELISAキットが開発され、市販されている⁷⁾ (Table 3)。えびとかにのトロポミオシンは相同性が非常に高く、抗体による区別が困難であるため、2種のELISA法は、えびとかにを区別せず甲殻類として検出するものである。両キットともえび類、かに類、やどかり類のトロポミオシンは、類似のタンパク質からの同様の反応性 (交差反応性) を示すが、いか類、たこ類、貝類のトロポミオシンとの反応性は低く、甲殻類に対する特異性は高い。日水キットでは、検出限界は甲殻類タンパク質として0.16 ppmであり、表示に求められる

数ppmレベルの測定に十分な感度である。またマルハニチロキットでも、検出限界は0.29 ppmと同じく十分な感度であり、モデル加工食品を用いた検討においても良好な希釈直線性が確認されている。両キットを5種類のモデル食品を用いて10機関によるバリデーション試験に供した結果、両キットとも、回収率50-150%、室間精度25%以下の基準を満たす良好な結果が得られた⁸⁾。このことから、両キットは甲殻類タンパク質を特異的かつ精度良く定量可能であり、加工食品中の甲殻類タンパク質の測定キットとして有用であることが示された⁸⁾。大豆は市販の海外のキットは既にあつたが、森下らは主要アレルギー (p34) を含む大豆特異的タンパク質に対する抗体を用いたELISA法を開発し、市販されている^{9,10)}。この方法による大豆タンパク質標準溶液に対する検出下限は、食品重量中の大豆タンパク質量の換算濃度として1 µg/gを示し、交差反応性はささげ豆を除いて多様な食品原材料に対して認められなかった。5種類のモデル加工食品を測定した検討では、すべての食品において60-120%の回収率を示し、測定値の希釈直線性も良好であった。また数種のモデル加工食品を用いて海外品の大豆検出ELISAキットと比較した結果、本大豆ELISA法が他のキットと比べて高い回収率を示している¹⁰⁾。クルミに関しては、土井らが2S-アルブミンの含有量が多いこと、熱安定性が高いこと、消化耐性があることから考えて2S-アルブミンを抗原としてポリクローナル抗体を調製した。またその抗体を用いたサンドイッチELISA法を開発した^{11,12)}。ナッツ類の特異性の検討では、最も反応したピーカンナッツでもクルミに対して0.1%以下の反応性であり、その他のナッツ類でも、0.001%以下の反応性であった。またローストした場合でも生のものと同程度の反応性を示したことから、熱加工による影響が少ないことが示唆された。160種類の加工食品を測定した結果、反応性を示したピーカンナッツ以外では、すべて検出感度以下となり、クルミに高い特異性を持つことが示された。

5.2 ウェスタンブロット法

ウェスタンブロット法は、特定原材料タンパク質をポリアクリルアミドゲル電気泳動法で分離し、PVDF膜に転写した後、膜上で抗原抗体反応を行い、タンパク質を検出する方法である¹⁾。上記のELISA法に関しては、定量法であり測定結果が数値として算出されるが、交差反応性がある場合、数値からは特異的な反応により算出したものかを確認することができない。また卵及び乳に関しては、鶏卵と鶏肉の遺伝子及び牛乳と牛肉の遺伝子は、同一であり、それらが混在している加工食品には後述する特異的なDNA領域を検出する方法 (PCR法) は

確認方法とはなりえない。ウェスタンブロット法は分子量に関する情報が得られるので、ELISA法よりも特異的な検出が可能である。ただし、卵の場合、卵白アルブミン及びオボムコイドは、卵白の特異的タンパク質であり、卵黄がかなり精製された状態で含まれる加工食品には適用できないので注意する必要がある。通知法では、卵及び乳についての確認試験法となっている。森永生科学研究所製ウェスタンブロットキットが市販されている (Table 4)。

5.3 Polymerase Chain Reaction (PCR) 法

PCR法は、試料中のDNAを精製し、特異的DNA領域をPolymerase Chain Reaction (PCR) 反応により増幅し、アガロースゲル電気泳動により分離し、DNA増幅バンドを検出する定性試験法である¹⁾。通知法では、小麦¹³⁾、そば¹⁴⁾、落花生¹⁵⁾、えび、かにの場合の確認試験法となっている (Table 4)。ELISA法やウェスタンブロット法はタンパク質を測定する方法であり、植物性食品では近縁種原材料との交差反応性は免れない¹⁶⁻¹⁹⁾。しかし、PCR法は、DNAを検出するため特異性が高く、小麦検知のためのPCR法では、ライ麦、オオツ麦及び大麦では検出されず¹³⁾、そば検知のためのPCR法では、小麦、ライ麦では検出されない¹⁴⁾。落花生検知のためのPCR法では、他のナッツ類や大豆では検出されない¹⁵⁾。

えびとかにを分別して表示するえび・かにの分別検知法としては、えびとかにをそれぞれ特異的に検出するPCR法が、田口らにより開発された。このPCR法では、えび、かにをそれぞれ10種類以上用いた検討により、えび、かにを特異的に分別検出できることが示された²⁰⁾。また、タンパク質10 ppm相当のえび抽出物、あるいは、かに抽出物を含むモデル加工食品を用いた場合も、それぞれ特異的にPCR産物を検出することが可能であった。ただし、えびPCR検出法の際にはシャンハイガニが、かにPCR検出法の際にはシャコが、それぞれ擬陽性となることが示されている。大豆に関しては、山川らは大豆PCR法を開発している²¹⁾。PCR法における標的DNA配列として、Glycine max repetitive sequence を選択し、その領域上で大豆検知用プライマー対としてGym81/82のプライマー対が設計された。PCR法のプライマー対はナタネ及び大豆以外の豆類10種、種実類8種とは交差反応性を示さない一方、大豆からのみ特異的に、予想サイズの増幅産物を生じた。また、検知感度は、大豆粉体の含有率として10 mg/kg (ppm) (大豆タンパク質量換算3.5 ppm) であった。くるみに関しては、矢野らがくるみPCR法を開発している²²⁾。くるみmatK遺伝子をターゲットとしてプライマー対を設計している。特異性では果実類など植物性食物との交差性は

確認されなかったが、同じくるみ科に属するピーカンナッツとの交差性があったが、制限酵素を用いたピーカンナッツとくるみの分別法も確立した。また検出感度は10 ppm以下と検知法として十分な感度を示すことが確認されている。キウイに関しては、田口らがキウイPCR法を開発している²³⁾。マタタビ属検知用プライマー対では、キウイ、サルナシ、掛け合わせ品種、マタタビから、キウイ・サルナシ検知用プライマー対では、キウイ、サルナシ、掛け合わせ品種からのみ、標的サイズの増幅産物が得られている。他の果物では、幾つかの非特異的産物が得られたものもあったが、標的サイズとは異なるため、二組のプライマーセットの特異性は高いと考えられた。検知限界は、キウイDNA量50-500 fgとなり、DNAレベルで1-10 ppmであった。肉類に関しては、田辺らが豚肉・牛肉・鶏肉・羊肉・馬肉を迅速に検出することが可能なりアルタイムPCR法を確立した²⁴⁾。各肉種のチトクロームbがコードされた遺伝子上でプライマー対及びTaqMan[®]プローブを設計し、特異性の高い検知法となっている。小麦DNAをマトリックスとして、各肉DNAを段階的に混入した試料を用いた試験 (擬似混入試験) の結果では、0.0001%までの微量検出が可能である。さらに、それぞれの混入濃度でのCt (threshold cycle) 値をプロットした結果、相関性の高い良好な検量線を示した。バナナに関しては特異的リアルタイムPCR法を開発した²⁵⁾。

5.4 イムノクロマト法

動物抗体を用いたイムノクロマト法 (ラテラルフロー法) も開発され市販されている。卵、乳、小麦、そば、落花生、甲殻類の6品目を対象にキットが市販されている。この方法は食品から抽出した溶液をテストストリップ上に滴下し、ELISA法やウェスタンブロット法と同様の抗原抗体反応により、10-20分後に陽性ならば目的のバンドが検出される方法で、充実した検査設備が必要なく、簡易で迅速に検査可能である²⁶⁻²⁸⁾。しかし、感度不足や夾雑物質による影響や標的タンパク質が過剰に存在する際のプロゾーン現象による偽陰性を生じる可能性があるため留意が必要である。

5.5 LC-MS/MS法

国際的にはLC-MS/MSを用いた食品中のアレルゲンの分析法の開発も多く報告されている。我が国でも、永井らはそばのアレルゲンをLC-MS/MS用いて分析する方法を開発した²⁹⁾。また、関らは小麦、ライ麦、大麦、燕麦を含めた麦類のグルテニンとそばの13Sグルテニンからトリプシン消化由来ペプチドのLC-MS/MSを用いた分析法を開発した³⁰⁾。LC-MS/MS法は、複数のアレ

Table 1 Raw materials and initial extraction methods

Allergenic food	Raw material (Ingredients)	Extraction method (preparation)*
Egg	Fresh eggs of white leghorn hen, homogenized and freeze-dried	0.2 g in 20 mL extraction solution** shaken overnight.
Milk	Fresh milk of cows, freeze-dried after defatting by churning	0.2 g in 20 mL extraction solution shaken overnight.
Wheat	Mixture of 14 species of wheat, pulverized	1.0 g in 20 mL extraction solution shaken overnight.
Buckwheat	Mixture of buckwheat produced in Ibaraki Prefecture and China, pulverized	1.0 g in 20 mL extraction solution shaken overnight.
Peanut	Virginia species produced in Chiba Prefecture, ground in a mortar	0.4 g in 20 mL extraction solution defatted by acetone and shaken overnight.
Shrimp/Prawn (Crustacean)	Fresh muscle of black tiger, homogenized and freeze-dried	0.1 g in 20 mL extraction solution shaken overnight.

*The protein content of the initial extract was determined using the 2-D Quant kit (GE Healthcare Bio-Sciences Co.). The initial extract was diluted 20 times to make up the calibration standard solution.

**Extraction solution: buffer containing 0.6% SDS and 0.1M sodium sulfite.

Table 2 Japanese guideline criteria for validation protocol of quantitative detection methods for food allergenic ingredients*

Number of laboratories:	≥8
Number of incurred samples:	≥5
Number of dose levels:	≥1 including 10 µg/g**
Recovery:	50-150%
RSD _R :	≤25%

*Based on Notification No.139 of March 3, 2015, from the Food Labeling Standards of Consumer Affairs Agency.

**The corresponding allergenic ingredient soluble protein weight/food weight.

ルゲンを特異的に同時に検出することが可能となり、確認手段としてはリアルタイムPCRと同様に有効な手段である。

6. 特定原材料等の表示のリスク管理

科学的検証面から特定原材料の表示制度を支えているのが、アレルギー物質を含む食品の検査法である。各地方自治体では加工食品の収去検査を行い、アレルギー物質を含む食品の表示が適切になされているかを製造記録の確認も併せて監視している。もし適切な表示がなされていないと判断された場合は、必要に応じて当該食品メーカーに行政指導あるいは行政措置することになる。以下に検査法について概説する¹⁾。

2001年度の厚生労働科学研究班では、当時の特定原材料5品目の表示を監視する目的で検査法の開発が行われた。その結果をもとに、2002年11月、厚生労働省の通知として「アレルギー物質を含む食品の検査方法について」（以下通知検査法）が公表され³¹⁾、その中で、検査

の手順や実際の検査方法（定量検査法、確認検査法）が定められた。その後、タンパク質抽出法の改良や標準品の規格化等に伴い、数回の改正が行われた。2008年に特定原材料に追加されたえび・かにについては、2005-2007年度の厚生労働科学研究班において検査法が開発され、2009年1月、改正通知検査法に収載された。また2010年9月10日には、定量検査法のキットが1種追加されたことを受け、消費者庁の内閣府通知として新たに検査法が示された³²⁾。

この通知検査法「アレルギー物質を含む食品の検査方法について」では、各特定原材料の検査方法の詳細が示されている（別添）。まず検査特性の異なる2種のELISA法による定量検査を実施し、食品1gあたり特定原材料由来のタンパク質を10µg以上含有する場合は、微量を超える特定原材料が混入している可能性があるものと判断する。ELISA法で得られた結果と製造記録の確認により、表示が適正であるかが判断される。判断が不可能な場合は、特異性の高い定性検査法であるウェス

Table 3 Japanese guideline criteria for validation protocol of qualitative detection methods for food allergenic ingredients*

Number of laboratories:	≥6
Number of incurred samples:	≥5
Number of dose levels:	≥2 including negative control (blank) and positive control (10 µg/g**)
Precision:	≥90%

*Based on Notification No.139 of March 3, 2015, from the Food Labeling Standards of Consumer Affairs Agency.

**The corresponding allergenic ingredient soluble protein weight/food weight.

タンブロット法（卵，乳）またはPCR法（小麦，そば，落花生，えび，かに）により確認検査を行う（通知別添1，2）。通知別添3では，上記の検査法に用いる標準品規格に関して示されており，検査法の標準溶液の統一の規格化がされている（Table 1）。

また定量検査法及び確認検査法（定性検査法）を開発する際には，試験室間バリデーションにより，その性能が通知に記載されている基準を満たすこと示し，結果を公表することとなっている³¹⁾（通知別添4）（Table 2，Table 3）。また検査法の性能が基準を満たしていることを既に確認している従来法の改良に関しては，アレルギー物質を含む食品の検査方法の改良法の評価に関するガイドラインに従って，従来法と改良法の同等性を評価する（通知別添5）³¹⁾。

別添1，別添2には，検査の判断樹（Fig. 2）及びその解説である「判断樹について」が示されている。*1は従来の5品目に対応する部分である。えび・かにでは，ELISA法でえびとかにを区別できないため，表示

がありスクリーニング検査で陽性となった場合であっても，製造記録の確認が必要となり，*2に従って判断することとなる。

7. 世界の表示制度の動向

1999年のCODEX規格ガイドラインでは，アレルギー誘発食品の表示の対象として，グルテンを含む穀類（麦類），甲殻類，魚類，ピーナッツ，大豆，乳，木の実の8種が定められている²⁾。食物アレルギー表示を実施している諸外国では，このCODEX規格ガイドラインを基に各国の制度を定めている。米国では，グルテンを含む穀類，卵，甲殻類（カニ，エビ，ロブスター等），ピーナッツ，大豆，木の实（アーモンド，マカダミア，くるみ，ヘーゼルナッツ，ピスタチオ等），乳，魚，亜硫酸塩，ごまが表示対象になっている³³⁾。EUでの表示対象は，グルテンを含む穀類，卵，甲殻類（カニ，エビ，ロブスター等），ピーナッツ，大豆，ごま，マスタード，木の实（アーモンド，マカダミア，くるみ，ヘーゼルナッツ，

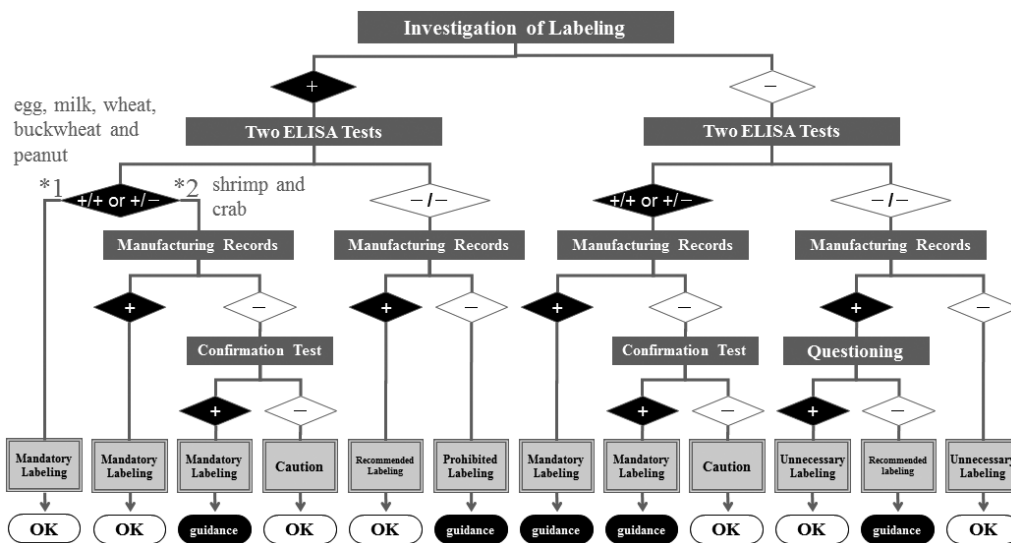


Fig. 2 Decision tree for the practical test used to monitor the allergy labeling system

ピスタチオ等), 二酸化硫黄 (亜硫酸塩), ルピナス, 乳, 魚, セロリ, 軟体動物 (カキ, イカ, ホタテ等) である。カナダでは, 木の実, ピーナッツ, ごま, グルテンを含む穀類, 卵, 牛, 大豆, 甲殻類, 貝類, 魚類, カラシナの種が表示対象になっている³⁴⁾。オーストラリア・ニュージーランドでは, 卵, 乳, グルテンを含む穀類, 甲殻類, ピーナッツ, 魚, 大豆, ナッツ類, ごま, ルピソ豆 (ハウチワマメ) が表示対象になっている³⁵⁾。また欧米諸国では, 小麦を含む穀類に対して消化器症状を呈するセリアック病対策のために「グルテンフリー」と表示できる制度を設定しており, その表示できる閾値として「20 ppm (mg/kg)」が設定されている。我が国はセリアック病患者が少ないことから, 行政上の対策はとられていないが, 食のグローバル化のため自主規制としてノングルテン表示として「1 ppm (mg/kg)」以下を表示可能としている。

8. 我が国の食物アレルギー表示の課題

我が国では, 食物アレルギー表示制度が浸透したことから, 表示を確認することにより, 特定原材料を徹底的に回避することが可能となっている。しかし, 近年, 乳幼児の食物アレルギーは, 発症頻度の高い食品を食べない期間が長びくほど発症リスクが高くなることが実証されている。既に食物アレルギーを発症した患者は当然摂取を回避することがリスク回避になるが, 発症前の乳幼児は摂取回避をすることが発症リスクを高め, 特に皮膚病変 (湿疹・アトピー性皮膚炎) を有する乳幼児の発症リスクは高く, 食品固有のリスク評価で高リスクとした食品を予防のために摂取回避を続けると, 発症リスクを高めることになる。それ故, 近年では, 食物アレルギーの食事療法は必要最小限の除去食指導に変更になっている³⁶⁾。

耐性獲得に至っていなくても, 少量の特定原材料等タンパク質量が食べられる患者に, 必要最小限の除去食を継続することは, 加工食品中の特定原材料等のタンパク質量が知ることができないので判断がつかない。そのため, 加工食品中の特定原材料等のタンパク質含有量がわかれば加工食品を利用でき, 食生活QOL向上が期待できる。

近藤らは, どこでも入手できる卵, 牛乳, 小麦の加工食品を選択し, 各食品中の各特定原材料タンパク質含有量を上記の検査法ELISA法の一部で測定し9段階の濃度に分類した加工食品のアレルゲン含有量早見表を作成している³⁷⁻³⁸⁾。同一商品における各アレルゲン含有量を検証したところ製造年が異なってもばらつきはほとんどなかった。一方, 同種食品間 (例, 食パン) の検討では, 食品メーカーが異なると (例, 乳) アレルゲン含

有量に最大100倍の開きがみられた。経口負荷試験の結果から求めた安全に食べられるアレルゲン含有食品量から早見表に移行する際の係数についても検討されている。経口負荷試験安全積算量と加工食品試食試験で, 経口負荷試験結果から求めた安全積算量に対し1/10量を含有する加工食品を試食した場合10~40%でアレルギー誘発を認めた。1/100以下にするとアレルギー誘発率は5%以下となった。そのため, 家庭で摂取することを想定し, 安全性を優先させて考えると安全係数は1/100が望ましいと考えた。利用する際の注意点として, 商品名が同じでも食品メーカーが異なると含有量が異なる場合があることから, 購入する際はメーカー名や規格まで確認させるよう指導する必要がある。義務または推奨表示が規定されている対象は加工食品に限定されており, ファーストフード, レストラン, ホテルなどの社会生活に深く浸透している外食産業が提供する食品に対して表示制度の対象外となっている。ファーストフードやレストランでは自主的な取り組みとしてアレルギー物質に関する情報提供が行われているが, 必ずしも遵守されていないことが多く, アレルギー事故が発生する報告がある³⁹⁾。

9. アレルギー表示の定量的なリスク評価の動向

欧米の国々では, 集団の閾値を推定するために最小発症量モデルの考え方を2002年から導入を開始している⁴⁰⁾。すべてのアレルギー患者におけるゼロリスクを達成するために開始されたが, 推定された最小閾値量のレベルが非常に低い値であったことから, 実際上の適用は困難を極めた。そのため, 意図しないアレルギー誘発原材料の存在の可能性を自主的に表記するprecautionary allergen labeling (PAL) を多くなるような影響になった。

Crevel et alは発症量 (ED) と呼ばれるアレルギー誘発原材料の総タンパク質量を定量する概念として, ベンチマークドーズ法を用いた参照用量の食物アレルギー患者の1%あるいは5%で惹起される確率の考え方を提唱した。その後, オランダの応用科学研究機関のTNOと米国ネブラスカ大学内研究機関のFood Allergy Research and Resource Program (FARRP) による共同作業により11の主要アレルギー誘発原材料に対して参照用量が掲載された^{41,42)}。この参照用量に基づくオーストラリア・ニュージーランドの業界団体であるthe Australia-New Zealand allergen BureauがVITAL (Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling) と呼ばれるリスク評価方法を採用している。欧米の多くの食品企業と所管官庁はこの考え方をリスク管理手法に容認している。しかし, このアプローチ方法以外の合意でき

た方法は欧米間では依然としてない。その後、さらなる参照用量の使用を開発するための追加データや手法が確立するようになった。シングルドーズ負荷試験をもちいたEDモデルのバリデーション研究も行われている⁴³⁾。

さらにTNOとFARRPは食物負荷試験データを収集し、モデル平均化アプローチを開発した。モデル平均化アプローチは、ベンチマーク値の偏差には適したアプローチであると考えられている。14のアレルギー誘発原材料の新しいED値を示した。その結果を、VITAL programの参照用量のVITAL 3.0 valuesとして公開した⁴⁴⁾。欧米諸国はリスクベースでの表示のアプローチをしているが、低い設定の閾値のため社会的には受入れ難い状況になっている。そのため、可能性表示の“may contain”であるprecautional allergen labeling (PAL) の表示が乱用されている。そのためアレルギー患者の食品の選択の幅を狭めて、PAL警告の価値を下げてしまっている。そのことからアレルギー患者は欧米の表示制度を信頼されていない状況になっている⁴⁵⁾。

我が国も2001年より表示によるリスク管理が先行したが、2016年より内閣府食品安全委員会において卵のリスク評価を行い、2021年に評価書案をまとめた⁴⁶⁾。その評価書では、我が国も欧米諸国と同様にEDモデルによる定量的な評価を試み議論した。定量的な評価の結論はできていないが、我が国の表示によるリスク管理手法は適正に機能しており、我が国のアレルギー表示はおおむね妥当性があると結論されている。欧米諸国の一部の研究者は日本のアレルギー表示によるリスク管理手法を評価し期待は大きい。しかしながら、我が国のアレルギー表示の科学的根拠が希薄であることは否定できない。国際的なリスク評価手法の考え方を受け入れて、今後は我が国のアレルギー表示の科学的根拠による妥当性を国際的に示していくことが重要と考えられる。

引用文献

- 1) Akiyama H, Imai T, Ebisawa M: *Adv. Food Nutr. Res.* 2011; 62: 139-71. doi:10.1016/B978-0-12-385989-1.00004-1
- 2) <http://www.foodallergens.info/Legal/CODEX.html> (令和3年6月1日現在)
- 3) 食物アレルギー診断の手引き2020: <https://www.foodallergy.jp/wp-content/themes/foodallergy/pdf/manual2020.pdf> (令和3年6月1日現在)
- 4) Matsuda R, Yoshioka Y, Akiyama H, Aburatani K, Watanabe Y, Matsumoto T, Morishita N, Sato H, Mishima T, Gamo R, Kihira Y and Maitani T: *J. AOAC Int.* 2006; 89: 1600-08. doi:10.1093/jaoac/89.6.1600
- 5) Ito K, Yamamoto T, Oyama Y, Tsuruma R, Saito E, Saito Y, Ozu T, Honjoh T, Adachi R, Sakai S, Akiyama H, Shoji M: *Anal. Bioanal. Chem.* 2016; 408: 5973-84. doi:10.1007/s00216-016-9438-7
- 6) 柴原裕亮, 岡道弘, 富永桂, 猪井俊敬, 梅田衛, 畝尾規子, 阿部晃久, 大橋英治, 潮秀樹, 塩見一雄: *日本食品科学工学会誌* 2007; 54: 280. doi:10.3136/nskkk.54.280
- 7) Seiki K, Oda H, Yoshioka H, Sakai S, Urisu A, Akiyama H, Ohno Y: *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55: 9345-50. doi:10.1021/jf0715471
- 8) Sakai S, Matsuda R, Adachi R, Akiyama H, Maitani T, Ohno Y, Oka M, Abe A, Seiki K, Oda H, Shiomi K, Urisu A: *J. AOAC Int.* 2008; 91: 123. doi:10.1093/jaoac/91.1.123
- 9) Morishita N, Kamiya K, Matsumoto T, Sakai S, Teshima R, Urisu A, Moriyama T, Ogawa T, Akiyama H, Morimatsu F: *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56: 6818-24. doi:10.1021/jf8007629
- 10) Sakai S, Adachi R, Akiyama H, Teshima R, Morishita N, Matsumoto T, Urisu A: *J. AOAC Int.* 2010; 93: 243-8. doi:10.1093/jaoac/93.1.243
- 11) Doi H, Shibata H, Shoji M, Sakai S, Akiyama H: *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56: 7625-30. doi:10.1021/jf801550h
- 12) Sakai S, Adachi R, Akiyama H, Teshima R, Doi H, Shibata H: *J. AOAC Int.* 2010; 93: 1255-61. doi:10.1093/jaoac/93.4.1255
- 13) Yamakawa H, Akiyama H, Endo Y, Miyatake K, Sakata K, Sakai S, Toyoda M, Urisu A: *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2007; 71: 2561-64. doi:10.1271/bbb.70251
- 14) Yamakawa H, Akiyama H, Endo Y, Miyatake K, Sakata K, Sakai S, Toyoda M, Urisu A, Teshima R: *Biosci. Biotech. Biochem.* 2008; 72: 2228-31. doi:10.1271/bbb.80237
- 15) Watanabe T, Akiyama H, Maleki S, Yamakawa H, Iijima K, Yamazaki F, Matsumoto T, Futo S, Arakara F, Watai M, Maitani T: *J. Food Biochem.* 2006; 30: 215-33. doi:10.1111/j.1745-4514.2006.00056.x
- 16) 穂山浩, 松田りえ子, 米谷民雄: *小児科診療* 2004; 7: 1075-81.
- 17) 穂山浩, 酒井信夫, 佐伯宏樹, 渡辺一彦, 赤澤晃, 宇理須厚雄: *小児内科* 2007; 39: 558-63.
- 18) 穂山浩, 佐伯宏樹, 渡辺一彦, 宇理須厚雄: *臨床免疫・アレルギー科* 2006; 46: 588-95.
- 19) 穂山浩, 安達玲子, 手島玲子: *臨床免疫・アレルギー*

- 科 2009; 51: 363-70.
- 20) Taguchi H, Watanabe S, Hirao T, Akiyama H, Sakai S, Watanabe T, Matsuda R, Urisu A, and Maitani T: *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55: 1649-55. doi:10.1021/jf0624446
- 21) Yamakawa H, Akiyama H, Endo Y, Miyatake K, Sakata K, Sakai S, Moriyama T, Urisu A, Maitani T: *Biosci. Biotech. Biochem.* 2007; 71: 269-72. doi:10.1271/bbb.60485
- 22) Yano T, Sakai Y, Uchida K, Nakao Y, Ishihata K, Nakano S, Yamada T, Sakai S, Urisu A, Akiyama H, Maitani T: *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2007; 71: 1793-96. doi:10.1271/bbb.70118
- 23) Taguchi H, Watanabe S, Hirao T, Akiyama H, Sakai S, Watanabe T, Matsuda R, Urisu A, and Maitani T: *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55: 1649-1655. doi:10.1021/jf0624446
- 24) Tanabe S, Hase M, Yano T, Sato M, Fujimura T, Akiyama H: *Biosci. Biotech. Biochem.* 2007; 71: 3131-35. doi:10.1271/bbb.70683
- 25) Sakai Y, Ishihata K, Nakano S, Yamada T, Yano T, Uchida K, Nakao Y, Urisu A, Adachi R, Teshima R, Akiyama H: *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58: 8145-51. doi:10.1021/jf100675c
- 26) 鈴木剛, 松浦健治, 前田守, 長崎俊夫, 瀬上幸子, 渡邊路子, 渡辺久美子, 白利江子, 西田佳奈子, 豊田正武: *日本食品科学工学会誌* 2004; 51: 691-7. doi:10.3136/nskkk.51.691
- 27) Koizumi D, Shirota K, Akita R, Oda H, Akiyama H: *Food Chem.* 2014; 150: 348-52. doi:10.1016/j.foodchem.2013.10.130
- 28) Koizumi D, Shirota K, ODA H, Adachi R, Sakai S, Akiyama H, Nishimaki-Mogami T, Teshima R: *J. AOAC Int.* 2018; 101: 798-804. doi:10.5740/jaoacint.17-0324
- 29) Nagai H: *J. AOAC Int.* 2017; 100: 1051-57. doi:10.5740/jaoacint.11-0214.
- 30) Seki Y, Nakamura K, Arimoto C, Kikuchi H, Yamakawa H, Nagai H, Ito T, Akiyama H: *J. Chromatogr. A* 2021; 1639: 461877. doi:10.1016/j.chroma.2021.461877
- 31) アレルギー物質を含む食品の検査方法について: https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/food_labeling_act/pdf/food_labeling_cms101_200720_01.pdf
- 32) Sakai S, Adachi R, Akiyama H, Teshima R: *J. Agric. Food Chem.* 2013; 61: 5675-80. doi:10.1021/jf3033396
- 33) USA: <https://www.fda.gov/food/food-allergens-gluten-free-guidance-documents-regulatory-information/food-allergen-labeling-and-consumer-protection-act-2004-falcpa>
- 34) EU: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/codex_ccfl_cl-2018-24_ann-02.pdf
- 35) FSANZ: <https://www.foodstandards.gov.au/consumer/labelling/Pages/allergen-labeling.aspx>
- 36) 松原優里, 阿江竜介, 大矢幸弘, 穂山浩, 今井孝成, 松本健治, 福家辰樹, 青山泰子, 牧野伸子, 中村好一, 斎藤博久: *アレルギー* 2018; 67: 767-73. doi:10.15036/arerugi.67.767
- 37) 高松伸枝, 村松毅, 近藤康人: *看護科学研究* 2014; 12: 38-43. doi:10.20705/jjnhs.12.1_38
- 38) 近藤康人: *食物アレルギー研究会会誌* 2014; 14: 94-9.
- 39) 穂山浩: *小児科臨床* 2017; 70: 1869-74.
- 40) Bindslev-Jensen C, Briggs M, Osterballe D: *Allergy* 2002; 57: 741-6. doi:10.1034/j.1398-9995.2002.23797.x
- 41) Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RWR, Houben GF, Brooke-Taylor S, Kruizinga AG, Taylor SL: *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 156-64. doi:10.1016/j.jaci.2013.06.042
- 42) Taylor SL, Baumert JL, Kruizinga AG, Remington BC, Crevel RW, Brooke-Taylor S, Allen KJ: Allergen Bureau of Australia & New Zealand, Houben G: *Food Chem. Toxicol.* 2014; 63: 9-17. doi:10.1016/j.fct.2013.10.032
- 43) Hourihane JO, Allen KJ, Shreffler WG, Dunngalvin G, Nordlee JA, Zurzolo GA, Dunngalvin A, Gurrin LC, Baumert JL, Taylor SL: *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 1583-90. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.030
- 44) VITAL 3.0: <http://allergenbureau.net/vital/vital-science/>.
- 45) Madsen CB, van den Dungen MW, Cochrane S, Houben GF, Knibb RC, Knulst AC, Ronsmans S, Yarham RAR, Schnadt S, Turner PJ, Baumert J, Cavandoli E, Chan CH, Warner A, Crevel RWR: *Regul. Toxicol. Pharm.* 2020; 117: 104751. doi:10.1016/j.yrtph.2020.104751
- 46) アレルゲンを含む食品(卵)のリスク評価書案: <https://www.fsc.go.jp/fscis/meetingMaterial/show/kai20210420fsc>

食品添加物の変遷 ～1990年代以降の添加物の成分規格～

佐藤恭子

The history of food additives - The specifications of food additives since 1990s -

Kyoko Sato

In Japan, food additives are defined as those additives used in the process of manufacturing food, or used in food for the purpose of processing or preservation, and are classified into the four categories of designated additives, natural flavoring agents, ordinary foods used as food additives, and existing food additives. In this review, we outline research related to the specifications of food additives since 1989, focusing on internationally commonly used food additives and existing food additives. In 2002, a procedure was initiated for the designation of internationally commonly used food additives, beginning with ferrocyanide. We were in charge of preparing specifications for such additives with reference to JECFA's specifications, but there were many cases where they could not be reflected as-is in Japan's specifications. Meanwhile, due to the revision of the Food Sanitation Act (FSA) in 1995, in addition to chemically-synthesized substances, naturally-derived substances also became subject to the food additives designation system, but naturally-derived substances used until that time were allowed to continue to be used as existing food additives. We analyzed the constituents of the existing food additives such as Monascus Color, Haematococcus Algae Color, etc., to clarify their components. Based on the componential analysis, the specifications of existing food additives will be prepared, and they will also be announced when Japan's Specifications and Standards for Food Additives (JSFA) are revised. The 10th edition of the JSFA Preparation Study Group is being held for the purpose of the timely publication of the official announcement of food additives. The deliberation results of the first meeting were announced in 2020 as Supplement 1 of the 9th JSFA. As there are still some existing food additives that are difficult to standardize, further studies including new test methods are required.

Keywords: designated additive, existing food additive, internationally commonly used food additive, Japan's Specifications and Standards for Food Additives

1. はじめに

食品添加物（以下、添加物と略す）とは、食品の製造過程において使われるものや食品の加工あるいは保存の目的で、食品に使用されるものをいい、指定添加物、天然香料、一般飲食物添加物、既存添加物に分類される。

指定添加物は、食品衛生法（以下、法と略す）第12条に基づいて、安全性と有効性が確認されて厚生労働大臣により指定されたものである。指定された添加物は食品衛生法施行規則の別表第1に記載されている。その品目数は昭和40～60年代には350品目前後で推移していたが、平成に入り、国際的に安全性が確認され、汎用されてい

る添加物（以下、国際汎用添加物と略す）の指定が国主導によって進められたこと等から、添加物の指定要請が増加し、令和3年（2021年）10月現在、472品目となっている。指定添加物数の推移を図1に示す。なお、別表第1には、類または誘導体として指定されている18項目の香料（以下、18類香料と略す）が含まれており、18類香料は、3,150品目が通知されている。

天然香料は、動植物から得られたものまたはその混合物で食品の着香の目的で使用される添加物、一般飲食物添加物は、食品として用いられるが添加物として使用されるものであり、これらは法第12条において、指定の対

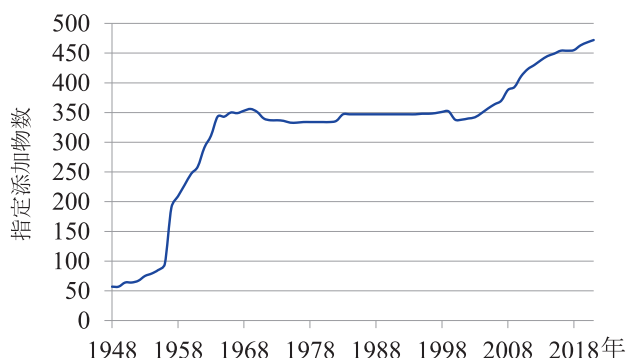


図1 指定添加物数の推移

象外とされている。また、天然香料の基原物質名は、通知「食品表示基準について」(平成27年3月30日消食表第139号)の別添 添加物2-2)に例示として約600品目が示されており、一般飲食物添加物は、同別添 添加物2-3)に例示として約100品目が示されている。

既存添加物は、平成7年(1995年)の法改正により、指定の対象が、化学的合成品から、天然物を含む全ての添加物に拡大された際に設けられたもので、当時、使用されていた実績があるものとして「既存添加物名簿」に記載された。平成15年(2003年)に「食品安全基本法」が公布されたのを受け、法改正が行われ、安全性に疑問が生じた品目及び製造、使用等がなされていない品目については、名簿から削除することができることになり、平成8年には489品目であった既存添加物数は、現在、357品目となっている。

添加物については、法第13条の規定により、厚生労働大臣はその製造、使用もしくは保存の方法につき基準を定め、または成分規格を定めることができるとされていることから、食品添加物部では、新規指定添加物や既存添加物の成分規格の作成等を行い、使用基準が設定される場合には食品中の分析法を設定している。

本稿では、国際汎用添加物及び既存添加物を中心に、平成以降の添加物の成分規格に関連した研究を紹介する。

1. 国際汎用添加物

1.1 未指定添加物から国際汎用添加物へ

平成14年(2002年)、未指定添加物(香料を含む)の報道事例が相次ぎ、当時、未指定添加物であったフェロシアン化物が、諸外国では固結防止目的で食塩に使用されていることが明らかとなり、フェロシアン化物含有食塩が使用された食品に対する食品衛生上の対応が検討された。その中で、添加物の規制に関し、国際的に安全性評価が確立して広く使用されているものについては国際的な整合性を図る方向で、我が国の指定制度のあり方が見直された。具体的には、(1) FAO/WHO合同食品添

加物専門家会議(JECFA)で一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、(2) 米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて、国際的に必要性が高いと考えられる添加物については、企業からの要請がなくとも、指定に向け、個別品目毎に安全性及び必要性を検討していくとの方針が、平成14年7月26日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において了承された。この方針に基づき、42品目の添加物(表1)及び54品目の香料(表2)について、厚生労働省において関係資料の収集・分析や必要な追加試験の実施等を行い、食品安全委員会の評価等を経て、順次指定を行うこととなった。なお、当初、添加物として、46品目がリストアップされたが、このうち、 β -カロテン(*Blakeslea trispora*由来)は、既に指定されている品目に該当するとして、平成17年にリストから削除された。また、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカルシウム及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムの3品目については、アルミニウム摂取量の低減が国際的に進められている状況を踏まえ、必要性が認められなくなったと考えられたことから国際汎用添加物に該当しないものとして、平成30年(2018年)に指定に向けた取り組みが中断された。95品目は平成27年(2015年)までに指定され、カルミンのみが残されている。

1.2 国際汎用添加物の成分研究

1.2.1 ポリソルベート類

ポリソルベート類については、米国及びEUの両方で使用が認められているポリソルベート20、60、65及び80のみが指定された。米国での使用が認められていないポリソルベート40は、指定に向けた検討の対象外となり、現在も、使用禁止となっている。

ポリソルベート類の成分規格は、当時のJECFA規格及び米国のFood Chemical Codex(FCC)規格を参考とし、欧州連合(EU)食品添加物規格、医薬品添加物規格2003、米国のNational Formulary(NF)24及び欧州薬局方(EP)5.0規格も参考に設定された。JECFA規格の確認試験では、ポリソルベート間の区別ができなかったため、EUの確認試験について検討した。また、ポリソルベート類の純度試験に「酸化エチレン 1.0 $\mu\text{g/g}$ 以下」が設定されたが、酸化エチレンは、有毒な無色の気体であり、試験者が標準液を調製することは困難であった。そこで、市販されていた1.0 mol/Lテトラヒドロフラン溶液を試液として設定し、その定量法として、核磁気共鳴スペクトル測定法(NMR)を用いた定量法を採用し、一般試験法にNMRを導入した。

また、食品安全委員会の食品健康影響評価において、ポリソルベート20、同60、同65及び同80の一日摂取許容

表1 国際汎用添加物 (香料以外)

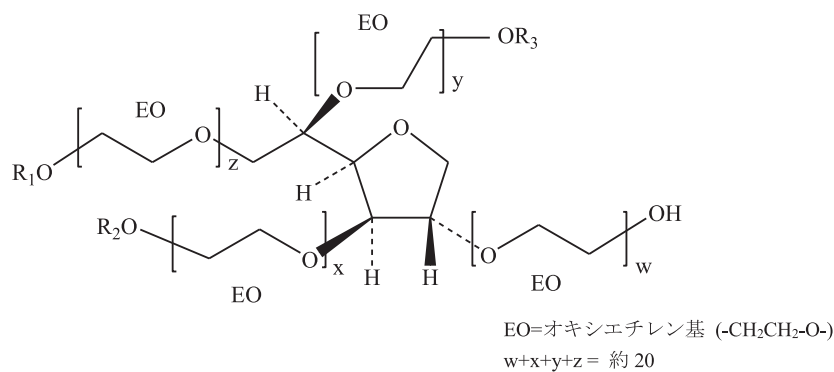
	添加物名	指定年月
1.	ステアリン酸カルシウム	2004年12月
2.	亜酸化窒素	2005年3月
3.	ヒドロキシプロピルセルロース	2005年8月
4.	ナタマイシン	2005年11月
5.	アルギン酸アンモニウム	2006年12月
6.	アルギン酸カリウム	〃
7.	アルギン酸カルシウム	〃
8.	L-アスコルビン酸カルシウム	2008年4月
9.	ケイ酸カルシウム	〃
10.	ポリソルベート20	〃
11.	ポリソルベート60	〃
12.	ポリソルベート65	〃
13.	ポリソルベート80	〃
14.	水酸化マグネシウム	2008年7月
15.	アセチル化アジピン酸架橋デンプン	2008年10月
16.	アセチル化酸化デンプン	〃
17.	アセチル化リン酸架橋デンプン	〃
18.	オクテニルコハク酸デンプンナトリウム	〃
19.	酢酸デンプン	〃
20.	酸化デンプン	〃
21.	ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン	〃
22.	ヒドロキシプロピルデンプン	〃
23.	リン酸架橋デンプン	〃
24.	リン酸化デンプン	〃
25.	リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン	〃
26.	ナイシン	2009年3月
27.	ステアロイル乳酸ナトリウム	2010年5月
28.	ソルビン酸カルシウム	〃
29.	L-グルタミン酸アンモニウム	2010年10月
30.	ケイ酸マグネシウム	〃
31.	リン酸一水素マグネシウム	2012年11月
32.	サッカリンカルシウム	2012年12月
33.	乳酸カリウム	2013年5月
34.	硫酸カリウム	〃
35.	酸化カルシウム	2013年10月
36.	(イソプロパノール 規格基準改正)	2013年12月
37.	酢酸カルシウム	〃
38.	ポリビニルピロリドン	2014年6月
39.	β -アポ-8'-カロテナール	〃
40.	カンタキサンチン	2015年2月
41.	クエン酸三エチル	2015年5月
42.	カルミン	指定に向けた検討を継続

量 (ADI) をグループとして10 mg/kg体重/日と設定されたことから、使用基準が設定された。そのため、食品中のポリソルベートの分析法及び同定法を検討した^{1,2)}。なお、図2に示すように、未指定添加物のポリソルベート40の主成分は、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノパルミテートであるが、ポリソルベート60は、ポリ

オキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレートとポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノパルミテートの混合物であることから、食品中からポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノパルミテートが検出されても、即、未指定添加物が使用されているということにはならない。

表2 国際汎用添加物（香料）

	添加物名	指定年月
1.	イソブタノール	2004年12月
2.	2-エチル-3,5-ジメチルピラジン及び 2-エチル-3,6-ジメチルピラジンの混合物	〃
3.	2,3,5,6-テトラメチルピラジン	〃
4.	プロパノール	2005年2月
5.	イソプロパノール	2005年4月
6.	アミルアルコール	2005年8月
7.	イソアミルアルコール	〃
8.	2,3,5-トリメチルピラジン	〃
9.	アセトアルデヒド	2006年5月
10.	2-エチル-3-メチルピラジン	〃
11.	5-メチルキノキサリン	〃
12.	ブタノール	2006年9月
13.	イソブチルアルデヒド	2007年8月
14.	2-メチルブタノール	〃
15.	ブチルアルデヒド	2007年10月
16.	イソバレルアルデヒド	2009年6月
17.	2,3-ジメチルピラジン	〃
18.	2,5-ジメチルピラジン	〃
19.	2,6-ジメチルピラジン	〃
20.	バレルアルデヒド	〃
21.	2-エチルピラジン	2010年5月
22.	5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン	〃
23.	プロピオンアルデヒド	〃
24.	2-ペンタノール	〃
25.	6-メチルキノリン	〃
26.	2-メチルピラジン	〃
27.	3-メチル-2-ブタノール	〃
28.	2-メチルブチルアルデヒド	〃
29.	2-エチル-5-メチルピラジン	2010年10月
30.	イソペンチルアミン	〃
31.	フェネチルアミン	2010年11月
32.	ブチルアミン	〃
33.	ピペリジン	2010年12月
34.	ピロリジン	〃
35.	2,6-ジメチルピリジン	2011年3月
36.	5-エチル-2-メチルピリジン	〃
37.	2,3-ジエチル-5-メチルピラジン	2011年6月
38.	2-(3-フェニルプロピル)ピリジン	〃
39.	5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 <i>H</i> -シクロペンタピラジン	〃
40.	ピラジン	2011年7月
41.	1-ペンテン-3-オール	〃
42.	3-メチル-2-ブテナール	〃
43.	3-メチル-2-ブテノール	〃
44.	イソキノリン	2011年12月
45.	ピロール	〃
46.	<i>trans</i> -2-ペンテナール	2012年11月
47.	(3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物	2012年12月
48.	2-エチル-6-メチルピラジン	〃
49.	トリメチルアミン	〃
50.	<i>trans</i> -2-メチル-2-ブテナール	〃
51.	3-エチルピリジン	2013年8月
52.	2,3-ジエチルピラジン	2014年11月
53.	アンモニウムイソバレレート	2015年7月
54.	1-メチルナフタレン	2015年9月



化合物名	構成脂肪酸	分子式
ポリソルベート20	R ₁ =ラウリン酸 (CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO-), R ₂ =R ₃ =H	C ₅₈ H ₁₁₄ O ₂₆
ポリソルベート40	R ₁ =パルミチン酸 (CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO-), R ₂ =R ₃ =H	C ₆₂ H ₁₂₂ O ₂₆
ポリソルベート60	R ₁ =ステアリン酸 (CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-), R ₂ =R ₃ =H またはR ₁ =パルミチン酸 (CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO-), R ₂ =R ₃ =H	C ₆₄ H ₁₂₆ O ₂₆
ポリソルベート80	R ₁ =オレイン酸 (CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ CO-), R ₂ =R ₃ =H	C ₆₄ H ₁₂₄ O ₂₆
ポリソルベート65	R ₁ =R ₂ =R ₃ =ステアリン酸 (CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-) またはR ₁ =R ₂ =R ₃ =パルミチン酸 (CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO-)	C ₁₀₀ H ₁₉₄ O ₂₈
ポリソルベート85	R ₁ =R ₂ =R ₃ =オレイン酸 (CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ CO-)	C ₁₀₀ H ₁₈₈ O ₂₈

図2 ポリソルベート類の構造式

1.2.1 ナイシン

ナイシンは、ラクトコッカス属細菌 (*Lactococcus lactis subsp. lactis*に限る。)の培養液から得られた抗菌性ポリペプチドであり、主たる抗菌性ポリペプチドは、34アミノ酸残基からなるナイシンA (C₁₄₃H₂₃₀N₄₂O₃₇S₇)である。ナイシンの成分規格は、JECFA規格及びFCC規格を参考とし、EUの食品添加物規格も参考に設定した。JECFA規格に準じ、微生物限度を設定することになったが、ナイシンは抗菌活性を持つため、試験法の設定に苦慮した。なお、当時の第8版食品添加物公定書の一般試験法 微生物限度試験法は、日本薬局方を基に設定され、JECFAの試験法と異なっていたことから、第9版食品添加物公定書では、微生物限度試験法が改正されることになった。

また、食品安全委員会の食品健康影響評価において、ナイシンのADIは0.13 mg/kg 体重/日と評価されたことから、使用基準が設定された。そのため、食品中のナイシンの分析法及び同定法を検討した。なお、ナイシンAを主成分とするナイシンが指定されたが、ナイシンAのN末端から27番目のヒスチジンがアスパラギンで置換されたナイシンZも報告されており、ナイシンZの使用が懸念されたことから、ナイシンAとナイシンZを分離同定する方法も検討した³⁾。

1.3 国際汎用香料

国際汎用添加物の香料については、JECFAで設定された成分規格をもとに、日本香料工業会で測定を行い、当部で成分規格を作成していた。アンモニウムイソバレートの成分規格については、JECFA規格では、含量のみが規定されており、定量法の記載はなかったため、まず、当部においてNMRで定量したところ、アンモニウムとイソ吉草酸の1:1の化合物として、110%近い値となった。そこで、さらに、複数機関における電位差計を用いた滴定、元素分析、X線構造解析、固体NMR等が行われ、最終的にアンモニウムとイソ吉草酸の1:3の化合物と推定し、CAS番号(1449430-58-3)の取得も行われた。なお、この他にもJECFA規格に問題のある品目が複数確認されたため、厚生労働科学研究において、香料化合物の規格値に関する実態調査を行い、JECFA規格の検証及び修正案の作成を行うこととした⁴⁾。

2. 既存添加物

2.1 化学的合成品以外の添加物から既存添加物へ

平成7年(1995年)の法改正以前は、化学的合成品のみが指定の対象であったが、平成元年(1989年)には、天然由来の添加物も食品表示の対象とすることとなり、表示のためのリスト「第一版 化学的合成品以外の食品添加物リスト」(以下、リストと略す)が作成され

た。このリストは、A. 化学的合成品以外の食品添加物リスト、B. 食品添加物としても使用される品目から構成され、A. には1,051品目が記載されていた。平成3年(1991年)7月には、添加物の全面表示が実施され、その後も、リストへの新規品目の追加、記載品目の名称や内容の妥当性などの検討が行われ、平成6年(1994年)には第二版が取りまとめられた。第二版は公表されなかったが、第二版の品目が、既存添加物、一般飲食物添加物、天然香料基原物質等に振り分けられた。さらに、既存添加物名簿については、訂正の申出が受け付けられ、平成8年(1996年)に、既存添加物は489品目となり、既存添加物名簿記載品目リスト(以下、既存リストと略す)、天然香料基原物質リスト及び一般に食品として飲食に供されている物であって添加物として使用される品目リストが、「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」(平成8年5月23日 衛化第56号 厚生省生活衛生局長通知)の別添1～3として通知された。

2.2 既存添加物の成分研究

我が国の食品添加物の指定制度は、かつては対象を化学的合成品に限っており、天然由来の抽出物等からなる食品添加物は対象外となっていた。しかし、2.1のように平成7年の法改正において、天然由来の添加物を含む全ての食品添加物を指定することとなった。この際、それまで使用してきた天然由来の添加物を例外的に認めることとし、これらの品質及び化学的安全性を確保するために、成分規格、基準を後追いで定めることとされた。

そこで、既存添加物の規格基準設定のため、まず、社会的に関心の高い着色料から成分研究が行われた。既存添加物記載品目リストにおいて、ベニコウジ色素の本質は、「主色素はモナスコルブリン及びアンカフラビン等である。」とされていたが、モナスコルブリン等は水に溶けにくく、着色料の主成分は別の化合物と考えられた。7製品について高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行った結果、5製品には明瞭なピークは認められなかったが、2製品に4本ずつ明瞭なピークが認められた。そこで、2製品の8色素成分を単離精製し、高分解能高速原子衝撃法質量分析(FAB-MS)及びNMRによる構造決定等により、1製品の4つの主色素成分は、ルプロパンクタチンまたはモナスコルブリンのピラン環の酸素がL-アラニンまたはD-アラニンの窒素と置換したもの、もう1つの製品の4つの主色素成分は、同様の構造で、アミノ酸部分がアスパラギン酸であることを明らかにした⁵⁾。また、本質において、アスタキサンチンを主成分とされていた、ファフィア色素及びヘマトコッカス藻色素の主成分について検討した。その結果、ファフィア色素は、非エステル体の(3*R*, 3*R'*)

all-*trans*-アスタキサンチンであり、ヘマトコッカス藻色素は、(3*S*, 3*S'*) all-*trans*-アスタキサンチンのモノ脂肪酸エステル体であった^{6,7)}。これにより、既存リストのヘマトコッカス藻色素の本質は、アスタキサンチンの脂肪酸エステルに変更された。さらに、トウガラシ色素⁸⁾、ウコン色素⁹⁾、酵素分解ハトムギ抽出物¹⁰⁾等も研究により本質の記載が変更された。また、酵素反応を用いて合成分解してられる既存添加物の化学構造についても、多くの研究がなされた¹¹⁾。これらの研究結果は、既存添加物の化学的安全性を確保するだけでなく、それぞれの品目の成分規格を設定するための基礎情報として用いられている。

2.3 既存添加物の安全性の見直し

既存添加物については、平成7年(1995年)の衆参両院の厚生労働委員会での附帯決議により、安全性の見直しが求められ、平成8年度厚生科学研究報告書「既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究」(主任研究者 林裕造)において、国際的な評価結果、欧米での許認可状況、安全性試験成績結果等から、既存添加物の基本的な安全性について検討された。その中で「今後、新たな毒性試験の実施も含め、安全性について検討することが必要であるもの」とされた139品目及び「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」とされた109品目について、平成11年(1999年)より、国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長を主任研究者とする研究班により、その安全性の評価を目的とした調査研究が行われている。

また、生物試験等の科学的な根拠に基づく基本的な安全性評価及び品質規格の設定が求められている品目につき、それらに必要なデータを得るために、平成14年(2002年)から平成16年(2004年)の厚生労働科学研究において、毒性試験と成分・品質に関する試験を連携して実施された。この研究において、8品目の90日間反復投与毒性試験、9品目の変異原性試験が行われるとともに、毒性試験の対象とした品目に加え、当時、毒性試験の行われ、同じロットあるいは同じ製法で調製された試料が入手可能であった20品目の成分・品質に関する研究が、多くの研究者の協力により行われた¹²⁻¹⁸⁾。本研究により、既存添加物の安全性評価及び規格基準設定のための基礎データが得られた。なお、既存リストの記載事項(成分、学名等)に合致しない試料もあり、規格化のためには、より幅広く詳細な検討が必要と考えられた。また、成分組成の分析結果から、既存添加物と判断しかねるものもあった。グレープフルーツ種子抽出物は、「グレープフルーツの種子から得られた、脂肪酸及びフ

ラボノイドを主成分とするものをいう。」と定義されているが、変異原性試験に供された試料から、アルキル鎖がC8-C18のベンザルコニウムが検出された。その後の市場流通品の調査でも、ベンザルコニウムあるいはベンゼトニウムが検出された¹⁹⁾。このため、グレープフルーツ種子抽出物については安全性評価及び成分規格作成の対象とされず、保留されたままとなっている。

2.4 既存添加物の消除

既存添加物は、安全性に問題があると判明した場合、または既に使用実態のないことが判明した場合に既存添加物名簿から消除され、使用禁止となる。平成16年(2004年)には、安全性に問題があるとしてアカネ色素が消除され、さらに、第1次消除(2004年)により38品目が、第2次消除(2007年)により32品目が、第3次消除(2011年)により55品目(2品目はスフィンゴ脂質及びタンニン(抽出物)の一部のため、既存添加物としては、53品目)が、第4次消除により9品目(1品目は香辛料抽出物の一部)が消除され、計132品目が消除された。既存添加物の消除は、厚生労働科学研究の流通実態調査の結果²⁰⁾等を元に消除予定添加物名簿が作成され、公示され、申出がないものについては、消除添加物名簿に記載され、消除される。今後も、使用実態のないことが判明したものについては、消除に向けた手続きがとられることになる。

3. 食品添加物公定書と既存添加物

3.1 食品添加物公定書

「食品、添加物等の規格基準」(昭和34年(1959年)厚生省告示第370号)第2 に記載された添加物の規格基準は、法第21条により、添加物の表示基準とともに、食品添加物公定書に記載され、公表される。食品添加物公定書は、食品添加物の製造・品質管理技術の進展及び分析技術の進歩等に対応するため、おおむね5年ごとに、改正を実施することとされている。なお、改正の際には、「食品、添加物等の規格基準」の改正が告示され、その内容を反映した食品添加物公定書が作成される。なお、第8版までは、本として出版されたが、第9版はWeb上での公開(日本語版及び英語版)のみとなっている。

既存添加物の成分規格は、食品添加物公定書の作成に合わせて作成される。第7版(平成11年(1999年))には60規格(一般飲食物添加物を含む)、第8版(平成19年(2007年))には64規格(製剤及び一般飲食物添加物を含む)、第9版(平成30年(2018年))には89規格(既収載品目を含む)が新設されたが、未だ、135品目(枝番を入れると152品目)が残されている。

3.2 第10版食品添加物公定書作成検討会

時宜を得た実用的な食品添加物公定書としての整備を目指すために、第10版食品添加物公定書作成検討会(以下、検討会と略す)を開催し、未収載の既存添加物の成分規格設定等について検討し、結論が得られたものから「食品、添加物等の規格基準」の改正の手続きを行い、第9版食品添加物公定書の追補とすること、通則、一般試験法、試薬・試液等、第9版食品添加物公定書全体に影響する改正の必要が生じた場合に、第10版食品添加物公定書を作成することとされた。

検討会は、委員20名及び厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課担当官を含むオブザーバーからなる。初めて国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部が事務局となり、平成30年より、年3回開催されている。改正の手続きは、まず、検討会の報告を元に、食品添加物公定書追補の作成のための「食品、添加物等の規格基準」の改正に係る意見募集を行う。次に、食品安全委員会に食品健康影響評価についての意見を求め、結果の通知を受けた後、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会及び同分科会において審議される。さらに、消費者庁との協議、事務手続きの後、「食品、添加物等の規格基準」の改正として告示される。その後、公定書未収載の新規指定添加物等とともに、追補として公表される。第1回検討会の審議結果は、新規指定添加物の成分規格等とともに、令和2年(2020年)に第9版食品添加物公定書追補1として公表された。

3.3 一般試験法

一般試験法は、成分規格に共通な試験法及び関連する事項をまとめたものである。

近年、食品添加物の成分規格の設定において、試験法そのものだけでなく、試験法を実施したときの結果の信頼性の確保が求められている。また、食品、食品添加物の国際化により輸出入の増加に伴い、成分規格の整合性と試験成績の同一性が一層重要視されるようになってきている。このため、一般試験法には、試験者にとっての実用性と試験法の精度のバランスを考えつつ、最新の知見より可能な限り最新の試験法又は改良法を採用している。例えば、成分規格の定量法には、分離分析及び定量分析に優れたHPLCやガスクロマトグラフィー(GC)を導入する機会が多いが、相対分析法の一種であることから精度の高い定量値を求めるには、純度既知の定量用試薬の設定が必要である。医薬品等の場合はその高純度の原薬が定量用試薬として流通することが多いが、添加物は多くの場合、定量用試薬の流通が期待できないという問題があった。そこで、添加物の定量用試薬については、NMRによる絶対定量法を確立し、一般試験法に

導入し、定量用試薬の定量法に採用することでこの問題を解決した。さらに、既存添加物の場合、被検成分と同一化合物の定量用試薬の確保や安定供給が困難な場合もあり、成分規格作成のネックとなっていた。そこで、この問題を解決するため、被検成分とは異なる化合物を定量用標準物質として用い、この化合物に対する被検成分の正確な相対モル感度を用いる分析法を新たに提案した²¹⁾。既存添加物5品目の成分規格案に採用され、一般試験法のHPLC及びGCに追記される予定である。現在、元素分析法の設定、NMR、赤外吸収スペクトル測定法及び窒素定量法等、新たな分析法の導入と最新の知見と技術に基づく改正が検討されている。

おわりに

化学的合成品を対象とした添加物の指定制度は昭和23年(1948年)に始まったが、昭和30年(1955年)のヒ素ミルク中毒事件を契機に製造用剤も添加物の指定の対象となり、添加物の成分規格を収載した食品添加物公定書が作成されるようになった。以来、成分規格は、添加物の安全性確保の一翼を担っている。平成7年(1995年)に、化学的合成品以外の品目も指定の対象となり、それまでに使用されていた化学的合成品以外の添加物は、既存添加物、天然香料、一般飲食物添加物として引き続き使用が認められている。既存添加物については、安全性の見直しとともに、成分規格の作成が続けられているが、規格化が難しいものが残されているため、更なる新規試験法も含めた検討が必要となっている。

平成14年(2002年)より国際汎用添加物の指定に向けた検討を行ったが、添加物の成分規格を作成する中、海外の成分規格を国内にそのまま受け入れることができない事例も少なくなかった。国際汎用添加物を契機として、事業者からの指定や使用基準拡大等に関する相談が増加し、海外から食品添加物の新規指定や使用基準改正の手続きを迅速に行うことが求められるようになっていた。そこで、平成26年(2014年)には、厚生労働省の行っている指定等要請者からの事前相談等の一部の業務を担う、食品添加物指定等相談センター(相談センター)²²⁾が国立医薬品食品衛生研究所に設置された。近年は、日EU経済連携協定発効により、おどろ酒の製造に用いる添加物の指定に向けた動きが本格化し、相談センターでの事前相談を経て、厚生労働省に提出された要請資料を基に、新たな添加物の成分規格作成を行っている。

時宜を得た食品添加物公定書の整備を目指して平成30年に設置された検討会では、既存添加物の成分規格の新規設定、既取藏品目の成分規格の改正を検討し、現在、今年度中に第10版案をとりまとめることを目標に、既存添加物の成分規格の新規設定等に加え、一般試験法の導

入と改正の検討が進められている。また、新規指定添加物及び既存添加物の成分規格の増加により、ますます食品添加物公定書の品目の管理が負担となることが予想されたため、第9版のデータベースを構築し、Web上で公開している。

既存添加物については、規格化が難しいものが残されているため、更なる検討が必要となっている。これまでの検討においてご協力いただいた皆様に感謝を申し上げますとともに、引き続きのご協力をお願いいたします。

引用文献

- 1) 建部千絵, 河崎裕美, 杉本直樹, 佐藤恭子, 棚元憲一: *日本食品化学学会誌* 2008; 15: 129-34. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.15.3_129
- 2) 河崎裕美, 建部千絵, 高木繁行, 川崎有記, 原貴彦, 飯塚太由, 杉本直樹, 佐藤恭子, 棚元憲一: *日本食品化学学会誌* 2008; 15: 122-8 doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.15.3_122
- 3) 伊藤裕才, 堀江正一, 佐藤恭子: *食品衛生研究* 2009; 59: 15-25.
- 4) 彌勒地義治, 齊藤憲二, 岸本一宏, 高木成典, 土屋一行, 鈴木紀生, 満月眞寿, 和田善行, 渡邊武俊, 阿部国広, 佐野恵右, 笠原陽子, 東仲隆治, 久能靖, 佐藤恭子: *日本食品化学学会誌* 2019; 26: 1-10. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.26.1_1
- 5) Sato K, Goda Y, Sasaki Sakamoto S, Kubota H, Maitani T, Yamada T: *Chem. Pharm. Bull.* 1997; 45: 227-9. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.45.227>
- 6) 佐藤恭子, 杉本直樹, 坂元(佐々木)史歩, 安井義徳, 山田隆, 米谷民雄: *食品衛生学雑誌* 1998; 39: 368-374. doi: https://doi.org/10.3358/shokueishi.39.6_368
- 7) 佐藤恭子, 杉本直樹, 山田隆, 米谷民雄: *食品衛生学雑誌* 2000; 41: 44-7. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.41.44>
- 8) 合田幸広, 中西俊元, 坂元史歩, 佐藤恭子, 米谷民雄, 山田隆: *食品衛生学雑誌* 1996; 37: 20-8. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.37.20>
- 9) 坂元(佐々木)史歩, 佐藤恭子, 阿部雅美, 杉本直樹, 米谷民雄: *日本食品化学学会誌* 1998; 5: 57-63. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.5.1_57
- 10) Sugimoto N, Fukuda J, Takatori K, Yamada T, Maitani T: *J. Food Hyg. Soc. Japan* 2001; 42: 309-15. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.42.309>
- 11) 米谷民雄, 秋山卓美, 佐藤恭子: *食品衛生学雑誌* 2001; 42: 343-53. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.42.343>

- 12) 杉本直樹, 佐藤恭子, 山崎壯, 棚元憲一: *食品衛生学雑誌* 2003; 44: 328-31. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.44.328>
- 13) Yashiro T, Sugimoto N, Sato K, Yamazaki T, Tanamoto K: *Jpn. J. Food Chem.* 2004; 11: 86-90. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.11.2_86
- 14) 磯朝枝, 杉本直樹, 佐藤恭子, 山崎壯, 石橋邦子, 潮見重毅, 棚元憲一: *日本食品化学学会誌* 2005; 12: 23-7. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.12.1_23
- 15) 金哲龍, 多田敦子, 杉本直樹, 佐藤恭子, 山崎壯, 棚元憲一: *日本食品化学学会誌* 2005; 12: 85-7. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.12.2_85
- 16) Tada A, Jin,Z-L, Sugimoto N, Sato K, Yamazaki T, Tanamoto K: *J. Food Hyg. Soc. Japan* 2005; 46: 198-204. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.46.198>
- 17) Sugimoto N, Kuroyanagi M, Kato T, Sato K, Tada A, Yamazaki T, Tanamoto K: *J. Food Hyg. Soc. Japan* 2006; 47: 76-9. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.47.76>
- 18) 金哲龍, 多田敦子, 杉本直樹, 佐藤恭子, 増田愛乃, 山形一雄, 山崎壯, 棚元憲一: *食品衛生学雑誌* 2006; 47: 167-72. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.47.167>
- 19) 杉本直樹, 多田敦子, 黒柳正典, 米田祐子, 尹永淑, 功刀彰, 佐藤恭子, 山崎壯, 棚元憲一: *食品衛生学雑誌* 2008; 49: 56-62. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.49.56>
- 20) 上田要一, 脊黒勝也, 岡野秀夫, 佐藤恭子: *JAFAN* 2020; 40: 93-113.
- 21) Masumoto N, Ishizuki K, Nishizaki Y, Ohtsuki T, Kuroe M, Yamazaki T, Numata M, Matsufuji M, Sugimoto N, Sato K: *Chem. Pharm. Bull.* 2020; 69: 18-25. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.c20-00245>
- 22) 穂山浩, 佐藤恭子: *国立医薬品食品衛生研究所報告* 2015; 133: 8-12.

化学物質のリスクアセスメントにおける用量反応評価の現状と課題 －動物実験データの適用を中心に－

広瀬明彦[#]

Current issues of dose response assessment in chemical risk assessment －focusing on the application of animal data－

Akihiko Hirose[#]

The primary objective of a dose-response assessment in chemical risk assessment is to provide a quantitative risk assessment for endpoints identified in the hazard characterization. The risk assessment includes establishing a health-based guidance value such as acceptable daily intake (ADI) or tolerable daily intake (TDI). A typical approach is to derive ADI/TDI by applying safety factors or uncertainty factors to a NOAEL from a toxicity study or an epidemiological research, but the application of these factors is not harmonized internationally. In this paper, at first, problems for applying uncertainty factors are picked up, and the appropriate application procedures are proposed. The usefulness of benchmark dose approach and probabilistic approach is also explained. In addition, I propose subacute reference doses that can be applied specifically to subacute exposure scenario and point out the problems of the TTC approach applied to substances for impurities in drug chemicals. Through these discussions, I would like to highlight the importance of the problem formulation in chemical risk assessment.

Keywords: dose response assessment, uncertainty factors, benchmark dose, tolerable daily intake, subacute reference dose

はじめに

リスクアセスメントにおける用量反応評価では、有害性評価で同定されたエンドポイントに対して定量的なリスク評価を行い許容一日摂取量等の許容値を求めることが主要な評価目的となる。標準的な評価プロトコルとしては、実験動物を用いた長期の慢性毒性試験や疫学調査などの報告結果から、感受性の高い毒性影響に対する無毒性量 (NOAEL) を不確実係数 (安全係数や修正係数として扱われることもある。以下ことわりの無い限り不確実係数を使用する) で除することにより、許容量を求めることになる。しかし、医薬品や農薬など当局への申請時に慢性毒性を含むあらゆる毒性データが必要とされ

る物質や、社会的関心の高い環境汚染物質や重金属化合物を除いて、多くの化学物質において慢性曝露試験データは存在せず、上記のような標準的プロトコルでリスク評価を行うことができないのが実状である。その為、一般的な工業化学物質の評価では不確実係数は種差や個体差といった通常の不確実係数だけでなくNOAELの無いデータを用いる場合や短期のデータを用いる場合に対応した追加の係数を適用することが多い。本稿では、無毒性量などから許容摂取量を求める際に使われる様々な不確実係数に関する教科書レベルの説明に対して、追加で考慮すべき課題や問題点に焦点を当て、許容量等を実際に設定する際に考慮すべき因子や不確実性についての解説を試みる。尚、不確実係数の基本的使用方法や遺伝毒性発がん性物質の評価法、ベンチマークドース (BMD) 法や毒性学的懸念の閾値 (TTC) の適用に関する現状や基本的概念については、毒性学の教科書¹⁾や総説²⁻⁵⁾を参照していただきたい。

[#] 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

不確実係数適用の原則

不確実係数を（安全係数として）最初に公的に適用したのは、1950年代半ばに米国食品医薬品局（FDA）が食品添加物および環境汚染物質に関する法的ガイドラインを定義するためであった。Lehman and Fitzhugh (1954)⁶⁾により、食事中の濃度に対して100倍のデフォルト係数を適用することが提案された。彼らは、それがいくつかの不確実性領域（Lehman and Fitzhugh (1954)⁶⁾, Doursonら, (1996)⁷⁾, Vermeireら, (1999)⁸⁾）を許容すると推論し、その後JECFAにより長期動物試験に基づいて許容一日摂取量（ADI）を設定する際に、無作用量（NOEL）を安全係数100で割って添加物のADIを計算するという手法として国際的にも標準的に用いられるようになった⁹⁾。その際100の意義付けとしてはヒトの感受性が被験動物の10倍であり、ヒト集団内の感受性の差も10倍の範囲にあると仮定することにより、十分な安全域を提供することを意図しているものと解釈されて使用されるようになった。その後、ADIを算出する際の指標となる毒性試験の指標の定義は、毒性学的な意義を考慮したNOAELの方がより適切であるとされ、近年ではNOAELを使うことが一般的となっている（後述するICHの不純物のガイドラインでは現在でもNOELを使用している）。NOELあるいはNOAELは通常、mg化合物/kg体重/日（mg/kg/day）で表されるため、ADIも同じ単位で表される。本来、不確実係数は、化学物質の安全性を定量的に担保するためにNOAELに対して適用される係数であり、それは現在でも基本的に同じ概念であると考えられるが、種差や個体差、更にそれ以外の最小毒性量（LOAEL）しか得られない場合や投与期間が短いときに対しての不確実性も包含するものとしての解釈がその係数に付け加えられてきた結果、毒性試験や疫学研究で観察された影響（エンドポイント）が高感受性のヒトに対しても現れない用量を求めるための外挿の係数として科学的に捉えられるようになってきた。その為、この係数が上記のような不確実性の因子に分解することになった時点で、種差や個体差等の各因子に関する不確実係数は、NOAELを求めた際のエンドポイントに特異的な属性として検討する必要がでてきた。つまり、種差や個体差を規定する因子はエンドポイント毎に異なる可能性があるため、許容摂取量を求めるために使用されるNOAELの根拠となる毒性や重要なエンドポイントが複数ある場合には、エンドポイント毎に不確実係数を検討する必要があることを意味している。言い換えれば、毒性試験としては一つのNOAELが選定されとしても、毒性学的に重要なエンドポイントが複数ある場合には、エンドポイント毎に異なった許容摂取量が算定される可能性があることを示している。そして、安全性を考

慮した許容摂取量を設定するという原則にたてば、複数の許容摂取量が算定される場合には、もっとも低い値を採用することになる。ところで、このような許容摂取量の算定手法は、多くのリスクアセスメントのガイダンスには明示的に示されておらず、NOAELから許容摂取量を算定する用量反応評価を行う前に、ヒトへの外挿性に適したエンドポイントを同定することになっており、単一のエンドポイントを選定するとは明示していないが、複数の許容摂取量を算定してから判断するという手順までは示されていない。しかし、実際の用量反応評価では、複数のエンドポイントを検討することは多く、さらに原則であるとはいえ、必ずしも常に最も低い値を採用するとは限らない。現実には不確実係数を適用する毒性情報の信頼性や再現性なども考慮し、総合的な判断がケースバイケースで行われており、その理由は個々の化学物質の評価書に記載されてはいるものの、共通の手順として評価手法のガイダンスに落とし込むのが困難である為であると考えられる。また、昔は単一の慢性毒性試験から単純に一つのNOAELを設定すれば評価できたが、近年は複数の毒性試験から、生殖影響や神経影響などの複数のエンドポイントを同時に評価することが増えてきており、今後は、複数のエンドポイントから算定される複数の許容摂取量からどのように適切な許容摂取量を選択するかという観点も含めた評価ガイダンスを整備する必要があると思われる。

化学物質特異的調整係数とPBPKモデルによる調整

化学物質曝露による毒性発現が、体内への吸収、標的組織や臓器への分布、および標的細胞における有害反応という過程を経て生じると考えると、この一連のプロセスのうちで、有害性を引き起こす際の実験動物とヒトとの違いを説明する因子は、大きく薬物動態学的（pharmacokinetics, PK）パラメータ及び薬物動学的（pharmacodynamics, PD）パラメータに分けることができる。この概念に基づいて、種差や個体差に適用される不確実係数を、PK及びPDパラメータに分割して、化学物質固有の実験データ等で置き換えることにより、より科学的妥当性を加味した外挿係数を導き出せるという考えが、WHO/IPCS (1994)^{10,11)}により導入された。Renwick (1993)¹²⁾による解析に基づいて、種差の不確実係数10はPKに対応するデフォルト値（ AK_{UF} : 4.0）とPDに対応するデフォルト値（ AD_{UF} : 2.5）に分割し、個体差の不確実係数10はPKに対応するデフォルト値（ HK_{UF} : 3.2）とPDに対応するデフォルト値（ HD_{UF} : 3.2）に分割することができ、それぞれの分割係数について実験データあるいはPBPKモデルがある場合は、それらに基づいて算出する補正係数で代用し、データがな

い部分についてはデフォルト値を用いる。PKパラメータとしては、理想的には標的組織における化学物質の濃度等に関する種間あるいは個体間の変動に関するデータが用いられるべきであるが、現実的には化学物質曝露後の血中濃度やAUC、血中クリアランスなどの変動に関する解析データが用いられる。また、PDパラメータとしては、標的組織や細胞を用いた*in vitro*試験の用量反応データや、*in vivo*試験でも薬理的な治療反応の範囲に対する解析データなどが適用できると考えられるが、一般的な化学物質の場合には、医薬品など標的組織や薬理反応作用が明確に特定されていない場合が殆どであり、特定の受容体への結合や特定の酵素阻害等が直接有害性反応とリンクしている等、標的分子の明らかな化学物質に限られる。この概念が提唱されて以降の化学物質特異的調整係数（Chemical-Specific Adjustment Factors, CSAF）の国際的な適用状況については、Bhatら（2017）¹³⁾により取り纏められており、その中では種差のPKパラメータについてPBPKモデル等を用いて解析しているケースが最も多い。疫学調査などでヒトの血中濃度や尿中濃度など曝露状況の推移を解析できるデータが得られやすいというのが背景にあると考えられる。Bhatら（2017）の調査報告にはCSAFを化学物質のリスク評価書で直接使用していない例も含まれているが、このような例では、NOAELから許容摂取量に換算する過程で、摂取量の単位（mg/kg/day等）を毒性反応と直接相関する血中濃度（mg/L等）などの体内負荷量に換算していた。このように摂取量を負荷量や血中濃度に換算することは、結果的にPKパラメータの係数を求めるのと同じであると考えられる。CSAFの初期の概念は、殆どの化学物質の種差の不確実係数は10でカバーできるという原則で構築されているが、一方でヒトにおける体内の蓄積性が著しく高い物質については、10では足りないことも明らかである。国際的に標準的な評価法として初めてPKパラメータをTDIの導出に用いたのは1998年にWHOがダイオキシン類を再評価¹⁴⁾した際であった。1997年以前は、我が国を含め各国の規制当局では動物試験における発がん性や生殖毒性のNOAELに不確実係数として100を用いていた。しかし、実験動物における2,3,7,8-ジベンゾダイオキシンの体内からの消失半減期が数週間レベルであるのに対して、ヒトの半減期は平均で7.5年もあることから、種差を補正するためには、ヒトと実験動物では毒性が発現すると考えられる体内負荷量に達するまでに毎日摂取量する曝露量に100倍以上の違いがあることを補正する必要があると考えられた。この評価手法は我が国のダイオキシン類の耐容一日摂取量を算定する指標としても用いられており¹⁵⁾、根拠となった動物試験のLOAELが100 ng/kg/dayであったが、耐

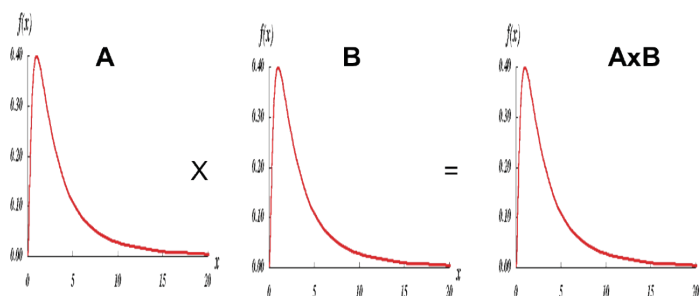
容一日摂取量としては4 pg/kg/dayと算定され、見かけ上の不確実係数は25,000に相当する。このとき実際に適用された不確実係数は10であるので、CSAFの概念に基づくPKパラメータの係数としては2,500に相当する。この評価で根拠となった動物試験で認められた影響は妊娠中の単回投与であったため、実験動物の体内半減期は摂取量への換算の計算に含まれないこととなり、PKパラメータの100倍近くの種差にさらに20倍近くの上積み分が加算されることとなった。因みに、ダイオキシン類の標的分子であるAhレセプターの感受性については、ヒトと実験動物で殆ど違いがないという解釈が行われており、明示的な説明はないがCSAFの概念に基づく種差のPDパラメータの係数は1として評価していることになる。この様に、種差や個体差に関して特にPKパラメータは、不確実係数の科学的な説明を補強するために有用なツールであることは明らかである。しかし、規制当局における許容値等の設定におけるCSAF概念の適用は、その用語の説明も含めてまだ十分ではないというのが現状である。ダイオキシン類のような国際的な評価の関心が高いような場合はともかく、長年にわたって使用してきた不確実係数としての100を変更するには、まず様々な評価機関におけるリスク評価者や評価会議等に参加する専門家への周知が必要であると考えられる。一方で、用量反応評価へのPBPKモデルの適用に対しても、さらなるデータの集積や新たな解析手法の開発が必要となっている。例えば動物のPBPKモデルをヒトに外挿する場合にモデルの計算に使用するヒトの速度定数など各種の係数が得られない時には、生物のサイズと基礎代謝量の間の相関性を示すアロメトリックスケール則に基づいて、アロメトリックスケール係数（体重の3/4乗の比率を用いた係数がよく使われる）を用いた種間補正を利用しているが、そもそも実験動物におけるパラメータの実測値も不足している。また、ヒトにおける血中濃度の測定や血中消失半減期はヒトにおけるPKパラメータの解析として重要であることがダイオキシン類などの研究で示されており、最近国際的に関心の高いペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）やペルフルオロオクタン酸（PFOA）における用量反応評価においても、ヒトの消失半減期の解析が重要なパラメータとして注目されている。しかし、その値はダイオキシン類における解析のように化学工場における事故などの単一の曝露源からの高濃度曝露群における血中消失速度の解析で求められたわけではなく、工場周辺において高濃度に汚染された飲料水を摂取していた地域住民の血中濃度の解析に基づいている。当初、PFOSやPFOAの主要な曝露源は飲料水であるという仮定で解析された研究が多かったが、実際には食品中への汚染や使用している生活用品からの

曝露量も無視できない量であることが明らかになりつつあり、これまでに報告されている半減期は見直す必要のあることが指摘されている¹⁶⁾。したがって、正確な半減期の算定とそれに基づいた許容値等の設定に際しては、詳細な曝露情報の収集や生物学的なパラメータに関する情報収集が必要となっている。

確率論的アプローチの適用

種差と個体差に関しての物質特異的な情報が得られる場合は上記の手法を適用できるが、多くの化学物質の毒性データにおいては、一般的な毒性試験データしか得られないことが殆どであり、必然的に不確実係数100（種差10と個体差10）を適用せざるを得ない。しかし、評価機関によっては種差に関してNOAELの根拠となった動物試験の動物種に特異的な係数を用いる。例えば、ICHの不純物ガイドラインであるQ3C（残留溶媒ガイドライン）¹⁷⁾およびQ3D（元素不純物ガイドライン）¹⁸⁾における種差の係数は、動物種間の毒性の感受性が体表面積に相関しているという解析結果から体重の2/3乗を用

いたアロメトリックスケーリング係数を用いて種差の修正係数を設定している。米国EPAにおける動物の曝露量からヒト曝露量への変換係数（種差に相当する係数）としては、カロリー需要（caloric demand）の統計解析に基づいて体重の3/4乗を用いて種間補正を行うアロメトリックスケーリング係数を用いている¹⁹⁾。いずれも過去の様々な薬理学的あるいは生理学的データの統計的解析の結果を用いたものとなっている。我々は、NOAEL等の反復毒性のパラメータに的を絞った論文を解析した場合でも種差の感受性は体重の3/4乗に相関することを明らかにしたが、不確実係数を一つの値に固定するのではなく、統計解析で得られた分布データを用いて種差だけでなく個体差や曝露期間が短い場合の補正係数に関する分布データを分布データのまま積算して総合的な不確実係数を算出する手法を提案した^{20,21)}。動物実験データが豊富な化学物質を調査対象とし種差や実験期間の違いによるNOAELの違いなどの分布を解析すると、その分布が対数正規分布に従うことが示されている。総合的な不確実係数としては、その分布の95%を



$$95\%ile(AxB) = \text{Exp} [\text{LN}(MA) + \text{LN}(MB) + 1.65 \times ((\text{LN}(GSDB))^2 + (\text{LN}(GSDB))^2)^{0.5}]$$

(Kodell and Gaylor, 1999 より)

図1 確率論的にアプローチによる2種類の不確実性係数の分布の積の概念

表1 6種の動物の実験結果をヒトに外挿する際の確率論的アプローチ（95%タイル値）：まとめた不確実係数

動物種	F (A)	F (AH)	F (AHS)	F (AHL)	F (AHSL)
マウス	48.2	155:150	589	684	2440
ハムスター	34.4	111:100	421	488	1740
ラット	27.5	88.7:100	337	391	1400
ウサギ	13.8	44.3:40	168	195	698
サル	11.7	37.7:40	143	166	593
イヌ	9.63	31.0:40	118	137	488
Monte C	10	51	234	234	1040
Default	10	100	1000	1000	10000

F (A) : 実験動物からヒトUF, H: ヒトでのばらつき, S: 投与期間の不十分さ, L: LOAELからNOAEL, Monte C:モンテカルロシミュレーションを用いた計算値

食品健康影響評価技術研究報告書 (2010) より引用

カバーできる値をUFとして適用する手法が提案されており、各種不確実性因子の分布の中央値 (M) と幾何標準偏差 (GSD) を用いて概算できることが知られている²²⁾。詳細な解説は省くが、不確実係数100 (種差10と個体差10) の代替案として、マウスは150, ラットとハムスターは100, ウサギ, サル, イヌは40が妥当であるとしている。90日試験から2年間の慢性試験の補正についても、中央値が1.7, 幾何平均が3.3という解析結果になり単一のUFとしては設定していないが、上記の種差と個体差を合わせた不確実係数に追加する場合は、見かけ上約4倍の追加係数を適用した値と同等になることが示されている (表1)。

この研究では、LOAELしか得られなかった場合の外挿係数についても統計分布解析を行い、表1に示す様に概ね4倍の追加係数を適用することが妥当であるという結果が得られているが、このケースの場合はベンチマークドース (BMD) 手法が適用できれば、NOAELの代用となる値を個別に算出できるので、BMD法を優先するのが妥当であるとしている。尤もBMD法も広義には確率論的アプローチとして捉えることができる。

ベンチマークドース法は、LOAELしか得られていない実験でもNOAELに相当するBMDLを求めて、許容摂取量等を求める際の出発点となる参照用量であるPOD (Point of departure) を実験データの数理モデルへのフィッティングにより算出する方法として開発された (図2)²³⁾。伝統的には、上述したようにPODとしてはNOAEL (あるいはLOAEL) を用いるのが通常の手順であるが、NOAELもLOAELも動物実験を計画した際に実験責任者が予備試験などの情報を基に本試験用に設定した人為的な用量に依存する値であり、理論的に想定されている有害影響が現れないと考えられる閾値を示した用量ではない (図3参照)。その為、近年、欧州のリスク評価機関やWHO/FAO合同専門家会議ではNOAELが設定できるような実験結果であっても、データを数理モデル化することが可能な場合は、NOAEL/LOAEL法よりベンチマークドース法を優先的に適用する方向になって

きている。BMD法では、特定の健康影響のリスク発生率又は特定の生物学的反応の変化 (ベンチマーク反応: BMR) に関連する用量に対する95%信頼限界の用量下限値をBMDL (benchmark dose lower confidence limit) として算出しPODとして用いることになる (図2)。しかし、理想的なPODと考えられる真の有害性反応の閾値を求めることは理論的に不可能なので、経験的にNOAELに近いBMDLが算出されるようにBMRの条件を設定することとなり、動物実験における有害性の誘発率の有無を示す2値データについては、BMRとして10%の動物に有害反応を誘発する用量に対応するBMDL₁₀がPODとして妥当であると考えられた。BMDLの計算には、一通りの標準的な統計モデル (Gamma, Logistic, Probit, Weibull, Hill等) を利用できるソフトウェアとしてEPAが開発したBMDSとオランダ公衆環境衛生研究所 (RIVM: National Institute for Public Health and the Environment in the Netherlands) が開発したPROASTが国際的に標準的なソフトウェアとして使用されているが、最適なBMDLを求めるためのポリシーとしてのモデル選択規準や各モデルのパラメータ制限の取扱いについて、国際的に統一された基準はない²⁴⁻²⁷⁾。そこで、我々は平成23-24年度の食品健康影響評価技術研究において、モデル選択規準や各モデルのパラメータ制限に関して実データを用いた検証を行い、独自のBMD

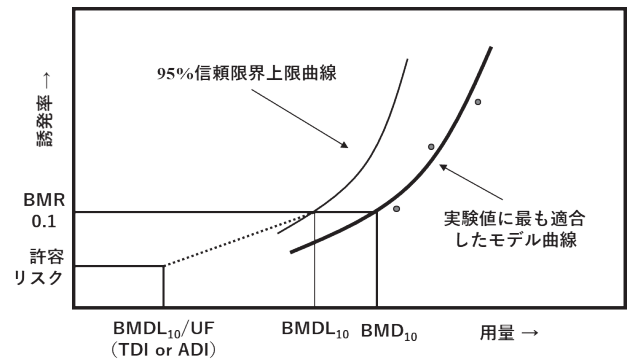


図2 ベンチマークドースの概念図

• NOAEL is dependent on study design

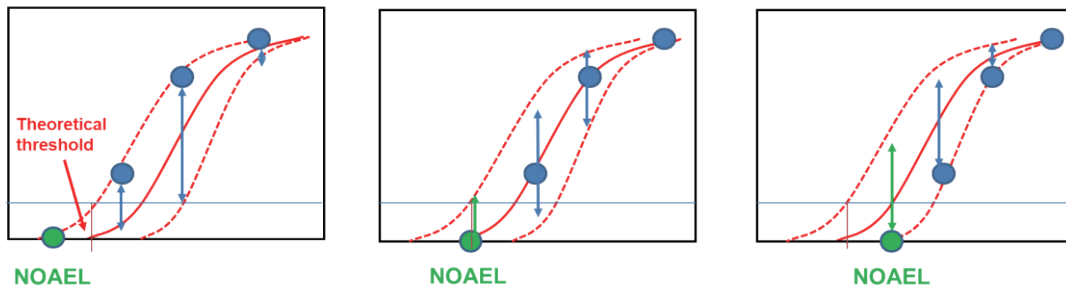


図3 真の用量相関性 (赤線) に対して実験用量を変えたときのNOAELの違い

法の適用基準を確立した^{28,29)}。しかし、この適用基準は単一の適切な統計モデルを選択してBMDLを算定する手法として最適化を試みたものであったが、データによってはAkaike's Information Criterion (AIC) により適合性の高いモデル (AICの幅が3以内) であっても選択したモデルに依存してBMDLの値が大きく異なるというモデル不確実性を内在することが指摘されており (図4)、この不確実性に対処するための方法としてモデル平均化手法がより適切であると考えられるようになってきている。最新のIPCSのガイダンス³⁰⁾や我々の最新の研究^{31,32)}では、モデル平均化手法をBMD法のデフォルト手法として位置づけることが妥当であるとしている³⁰⁾。さらに観測データから固定値を推定するという頻度論的アプローチよりもベイズ推定法を用いた区間推定によりBMDLを算出する手法が推奨されている。尤もこのベイズ手法にも課題のあることが指摘されており、食品健康影響評価技術研究ではさらなる研究が行われているところである。このようにBMD法を取り巻く状況は新たな局面を迎えつつあり、上記の経緯やモデル適用基準に関する課題等の詳細は総説⁵⁾を参照されたい。

毒性の重篤性に対する不確実係数

TDIを算出するためのNOAEL/LOAELの根拠とした毒性影響が神経影響など重大な影響であり、かつ回復性がないような影響である場合には、毒性の重篤性に対する追加の係数の適用が検討される^{1,2)}。例えば、発がん性物質を評価する際にその発現メカニズムに遺伝毒性による関与がないと考えられる場合は、閾値のある毒性評価としてTDIを算出するが、この場合に毒性指標としての発がんの誘発率や重篤な前がん病変の誘発率をNOAELの根拠として採用した場合、ヒトへの外挿性等を総合的に評価して1-10の追加の係数を検討する。実施例としては、WHOの飲料水ガイドラインやJMPRで約20化合物の評価において発がん性の懸念を理由として不確実係数10が採用されている。また、発がん性以外の影響でも、ICHのQ3C及びQ3Dの不純物ガイドラインで

は器質の変化を伴う神経毒性や母毒性の現れない用量での催奇形性などの場合に適用を検討するとされている^{17,18)}。しかし、評価機関や評価会議毎に一定の傾向やルールが設定されているものの、この種の係数の適用については専門家による高度な毒性学的判断に委ねられることとなり、客観性のある標準的な基準は設定できずケースバイケースの対応が行われているのが現状である。さらに、その他の係数が定量的な観点でその適用が議論されているのに対して、重篤性という定性的な評価に対して適用していることもあり、定量的にはNOAELが求められているのに更に追加の係数を適用することは、全ての専門家や評価機関にその適用が一律に受け入れられているわけではない。そこで、この定性的な評価に対して定量的な不確実係数をどう捉えれば良いかについての説明として、通常の実験手法におけるエンドポイントの検出感度に伴う不確実性 (毒性兆候の検出感度の限界) や統計学的分散性を考慮して以下の様に考察してみた。

図5には、個体毎の重篤度と有害性を示した個体の頻度の用量相関性を同じグラフ上で比較した例を示している。上段のグラフも下段のグラフも、有害性を示した個体数の頻度 (太い実線) は、同じ用量相関性を示しているが、上段の図は毒性試験における各個体にとってはそれほど有害性の強くない (例えば回復する可能性のある病理学的変化や血液学的マーカー) 指標が有意になる個体数を反映した結果であるのに対して、下段の図は、重篤度が強い場合に初めて検出できるエンドポイントの個体数を反映した結果の頻度グラフを表している。下段の図では、有害性の検出レベルが (例えば発がんという) 最終段階である場合に、通常の毒性試験では検出できないレベルの有害反応が、各動物個体レベルより低い用量で起きている可能性を評価できていない可能性があることを示している。尤も各個体の用量反応曲線がもっと急峻なものである場合には、追加のマーzinはそれ程必要ないかも知れないが、個体レベルの有害反応は評価するエンドポイントの特性によって異なると考えられ、最終的な追加の係数の大きさは専門家の高度な専門性に依存

• Model uncertainty (even if the range of AICs < 3)

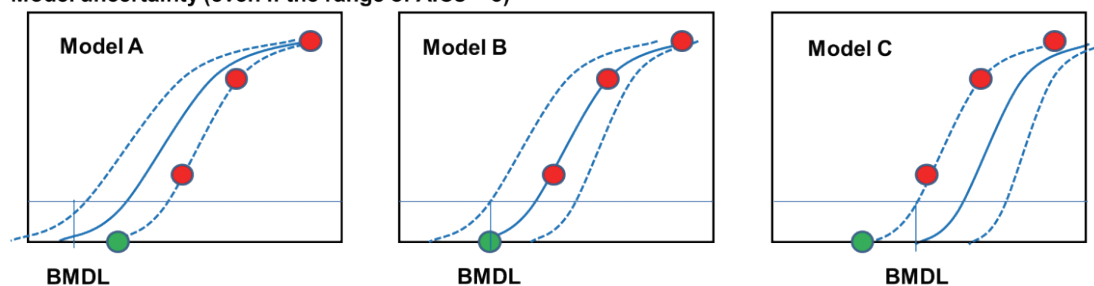


図4 実験データから予想される数理モデルの違い

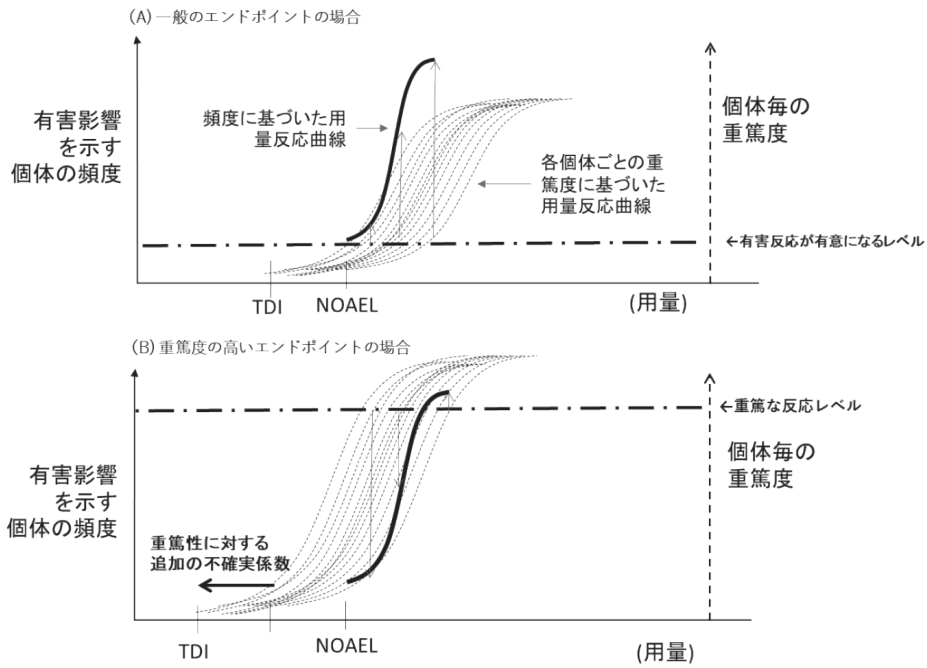
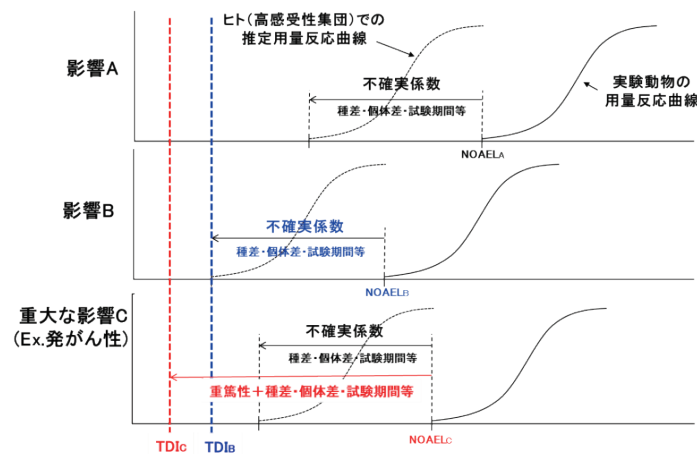


図5 個体ごとの重篤度と有害性を示した個体頻度の用量相関性の比較

・ NOAEL_CがNOAEL_Bよりも僅かに高い場合



・ NOAEL_CがNOAEL_Bよりも十分に高い場合

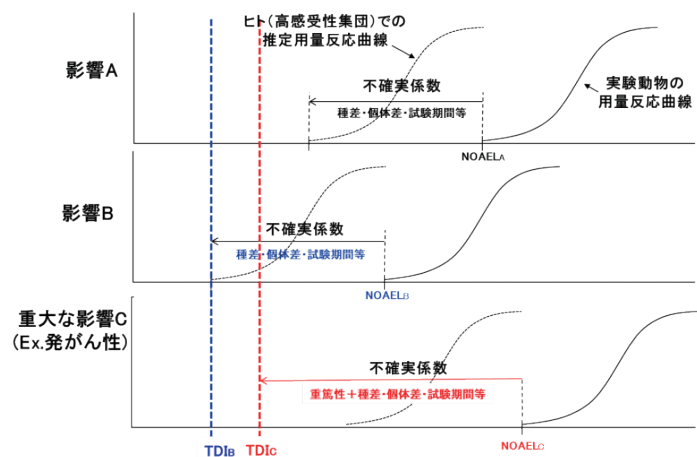


図6 エンドポイント毎の用量反応曲線と不確実係数 (UF) の設定

することになると考えられる。主観的要素の大きな重篤性に対する不確実の評価の一部は、この様な考え方を導入することにより定量的に扱うことが可能になるかもしれない。また、この考え方に基づけば、重篤性に対する不確実係数は上述した不確実係数適用の原則に従い、エンドポイント特異的に適用した方が論理的に妥当であることを示すこともできる。図6では、ある物質の毒性試験において得られた3つのエンドポイントに対するNOAELが求められたときに、各々のエンドポイントに基づいてTDIを算出する過程を図示したものである。エンドポイントCは重篤な毒性影響の、AとBは一般的な毒性影響の用量相関性を示しており、エンドポイントBがもっとも低いNOAELを示した場合となっている。上段の図では、もっとも低いNOAELに基づいて許容値を設定した場合には、 TDI_B が得られるが、エンドポイントBより少し高いエンドポイントCのNOAELから許容値を設定すると、重篤性に基づく追加の係数のために、 TDI_B より低い TDI_C がより安全側の評価となる可能性を示しており、許容値の選定基準は必ずしももっとも感受性の高いNOAELを選ぶという基準だけでなく、各々のエンドポイントの不確実性を考慮して選定すべきであることを説明している。一方、下段の図のように、もしエンドポイントBによる $NOAEL_B$ が $NOAEL_C$ に比べて十分に低い値であった場合、あるいは $NOAEL_C$ が $NOAEL_B$ よりも十分に高用量であった場合には、重篤性の不確実係数を加味した TDI_C よりも TDI_B の方が安全側の許容値を導き出す可能性がある。このような場合は、 $NOAEL_B$ に対してエンドポイントCに対応する重篤性に基づく追加の係数を適用する必要はないと考えることができる。

曝露期間が短い場合の不確実係数と亜急性許容量

TDI設定の根拠となった毒性試験の曝露（投与）期間がエンドポイントの用量依存性を評価するのに不十分な場合には、調整するための不確実係数を適用することがある^{1,2)}。一般的に短期曝露NOAELから長期曝露NOAELへの外挿係数として最大10を用いるとされており、慢性影響を評価するための反復投与毒性試験の十分な期間はげっ歯類では2年とされており、3ヶ月の亜慢性試験からの評価では通常10を用いている。生殖発生毒性については、世代試験を除いて曝露期間は短期間であるが影響を検出するには十分な期間がガイドライン等で設定されていることもあり、これらの試験のNOAELを許容値等の設定根拠となる場合には曝露期間の短いことによる不確実係数は通常適用しない。慢性試験と亜慢性試験とのNOAELの比に関して、同じ物質で両方の試験結果がある例を解析した結果では、90%程度の物質において10倍以内に分布していることで妥当性が担保されて

いるものの、平均的な比としては2～3倍程度であることも示されている³³⁾。このような解析結果をもとに欧州のREACH登録の際のDNEL（TDIに相当する許容値）の設定のガイダンス³⁴⁾では、げっ歯類の試験において90日試験と28日間試験の係数はそれぞれ2と6にすることが示されている。日本の化審法のスクリーニング評価においても同様の考え方が導入されている³⁵⁾。一方、前述したICHのガイドライン^{17,18)}ではげっ歯類の3ヶ月間試験には5、より短期間の試験には10とされており、このように評価機関によって異なる値が採用されている。しかし、これらの値は、曝露期間の違いによるエンドポイントの感受性の違いを説明する知見が不足している場合やスクリーニング評価のように一律的な評価手法が必要な場合のデフォルト値であり、特定の物質について専門家による詳細に評価が行われる場合には、化学物質の体内からの消失が早いことが示唆されるかどうか、慢性曝露では重篤化しないと考えられるような毒性影響であるかどうか等についての検討も考慮されることとなり、場合によっては不確実係数を3あるいは追加の係数なしと判断する場合もある。

一方、TDIなどの許容一日摂取量はその曝露量で生涯曝露しても有害な健康影響を引き起こさない曝露量を前提として設定されているが、短期間に許容量を多少超えた曝露が生じたとしても通常は有害影響が認められることはない。行政側が許容値越えに関する安全性の説明を行う際に、安全性の根拠としてNOAELに対して不確実係数が適用されていることで保証されているということを使う場合があるが、理論的には不確実係数は動物からヒトへの外挿性と感受性の高い集団へのリスクの可能性を不確実係数として担保するものであり、許容摂取量を超えた曝露のリスクを担保しているわけではないので、論理的な理由であるとは言い難い。一方で、曝露期間が短い場合のNOAELは一般的に慢性曝露のNOAELより高い値となるが、そのようなエンドポイントを許容摂取量の根拠としている場合は、慢性影響に基づく基準値より高い曝露による短期間の安全性を説明できる可能性がある。一般に急性毒性の現れる用量は、反復投与毒性の現れる用量より高いことが知られており、単回曝露に対して急性参照用量という許容量が農薬の管理値として設定されている。急性参照用量は急性毒性に認められる影響のNOAELを基に設定されており、同様の概念を用いれば短期間の反復曝露に対するNOAEL等を用いれば、亜急性曝露に対する参照用量あるいは許容摂取量を設定することも可能であると考えられる。平成24年に利根川水系の水道水においてホルムアルデヒドが高いところで基準値（0.08 mg/L）の3倍程度まで上回る値が検出されたという水質事故が発生し、配水地域一帯に配水

表2 亜急性参照用量とその設定根拠

項目	saRfD	試験法(動物種)	エンドポイント	Point of Departure	UF
ホウ素及びその化合物	96 µg/kg/day	発生毒性試験(ラット)	胎児重量低下, 骨格変異増加	NOAEL 9.6 mg/kg/day	100
四塩化炭素	7.1 µg/kg/day	12週間強制経口投与試験(ラット)	肝臓: 小葉中心性空胞変性等	NOAEL 0.71 mg/kg/day	100
1,4-ジオキサン	22 µg/kg/day*	2年間飲水投与試験(ラット)	肝細胞腫瘍	-	-
シス-1,2-ジクロロエチレン及びトランス-1,2-ジクロロエチレン	170 µg/kg/day	90日間飲水投与試験(マウス)	血清中ALP上昇	NOAEL 17 mg/kg/day	100
ジクロロメタン	60 µg/kg/day	104週間飲水投与試験(ラット)	変異肝細胞巣	NOAEL 6 mg/kg/day	100
テトラクロロエチレン**	4 µg/kg/day*	78週間強制経口投与試験(マウス)	肝細胞癌	-	-
トリクロロエチレン	12 µg/kg/day	生殖発生毒性試験(ラット)	胎児の心臓異常	BMDL ₁₀ 0.146 mg/kg/day	100
ベンゼン	4 µg/kg/day*	職業暴露における疫学研究	白血病	-	-
塩素酸	300 µg/kg/day	90日間飲水投与試験(ラット)	甲状腺のコロイド枯渇	NOAEL 30 mg/kg/day	100
クロロ酢酸	40 µg/kg/day	90日間強制経口投与試験(ラット)	血中クレアチニン, ALT, BUN増加	LOAEL 12 mg/kg/day	300
クロロホルム	71 µg/kg/day	3週間経口投与試験(マウス)	肝臓: 肝細胞空胞変性・好酸性増加	NOAEL 7.1 mg/kg/day	100
ジクロロ酢酸	13 µg/kg/day*	90~100週間飲水投与試験(マウス)	肝細胞癌及び肝細胞腺腫	BMDL ₁₀ 12.5 mg/kg/day	1000
		90日間経口投与試験(イヌ)	肝臓の肝細胞空胞変性, 精巣変性等	LOAEL 12.9 mg/kg/day	
ジプロモクロロメタン	170 µg/kg/day	多世代生殖毒性試験(マウス)	肝臓の変化, 胎児数の減少など	NOAEL 17 mg/kg/day	100
臭素酸	3.6 µg/kg/day*	100週間飲水投与試験(ラット)	精巣の中皮腫	-	-
トリクロロ酢酸	6 µg/kg/day	104週間飲水投与試験(マウス)	肝臓: 変異細胞巣の増加	LOAEL 6 mg/kg/day	1000
プロモジクロロメタン	41 µg/kg/day	2世代生殖試験(ラット, 飲水投与)	飲水量低下, 体重低下, 児の脳重量低下, 性成熟遅延	NOAEL 4.1 mg/kg/day	100
プロモホルム	180 µg/kg/day	13週間強制経口投与試験(ラット)	肝細胞空胞形成	NOAEL 17.9 mg/kg/day	100
ホルムアルデヒド	500 µg/kg/day	90日間飲水投与試験(ラット)	体重増加抑制	NOAEL 50 mg/kg/day	100

停止措置がとられた。原因は短期間のうち特定されこともあり、事故発生後1-2日程度で断水から復旧することとなったものの、そもそも基準を超過したから即座に断水という管理措置をする必要性があったかどうかについての議論がおきた。飲料には適しなくても生活用水としての利用は可能であったとも考えられる他、そもそも慢性影響を基にした基準値をごく短期間ある程度の範囲

において超えた場合に健康影響を引き起こす可能性は低いことが想定され、時に短期間で原因特定と対策が講じられて場合は配水を継続することは可能であったかもしれない。しかし、基準超過の許容できるレベルや、配水を継続可能な許容期間についての基準や考え方についてはケースバイケースの対応が必要となり、事例に応じた専門家への相談などが必要となってくると思われる。こ

ういった一時的な飲料水汚染の際に参考とすべき値として、米国では、数多くの水道汚染物質について急性/亜急性評価値が設定されている³⁶⁾。専門家の判断を待つ余裕がなく緊急に対応の判断を要する場合に有用な値であると考えられる。そこで、我々はこの考え方に基づき、ヒトがおよそ1ヶ月間曝露した場合を想定して許容できる評価値として亜急性参照用量 (Subacute Reference dose: saRfD) を設定し、短期間の異常値に対応できる許容値の根拠とできることを提案した (表2)³⁷⁾。非発がん影響に関しては、げっ歯類に対する90日間曝露試験などから短期間曝露のNOAELを求め、曝露期間が短い場合の不確実係数を適用せず、通常は不確実係数100を適用してsaRfDを求めた。90日間曝露試験を用いたのは、ICH反復投与毒性試験に係るガイドライン (M3 (R2))³⁸⁾において、1ヶ月の臨床適用の医薬品に対する非臨床的安全性毒性試験の投与期間として3ヶ月が推奨されていることを参考とした。因みに発がん影響に関しては 10^{-4} リスクに相当する値をsaRfDとして提案した。この基準もICHの「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン」(M7)³⁹⁾において、臨床適用期間が1ヶ月から12ヶ月までの場合の不純物の許容摂取量として、生涯曝露の許容摂取量の13倍高い値が提案されていることを参考として設定した。この考え方でsaRfDを設定すると慢性影響にもとづくTDIまたは実質安全量 (VSD) の数倍から10倍程度高い許容値の導出が可能となった。しかし、TDIが生殖発生毒性に基づく場合や適切な亜急性曝露試験情報が得られないときは、基準値の根拠となったNOAELと同じ値を変更せずにsaRfDとして用いることとした。また、短期間曝露の影響でも回復性の見込めない毒性に対しては、そのNOAELをsaRfDの根拠としない方針とした。

毒性学的懸念の閾値 (TTC) の概念と微量不純物や微量曝露物質の許容値の考え方

TDIを設定するには少なくとも短期間の反復投与毒性試験のデータが必要であるが、製品中に含まれる微量の不純物や、微量の曝露しか想定されないような少量生産の工業用化学物質などのほとんどは毒性情報が得られない。類似物質を利用したカテゴリー評価や構造活性相関を利用したアプローチや*in vitro*のデータを利用できたとしてもその数には限界があり、毒性データの収集に当てるリソース (予算や時間) も限られている中では、包括的なリスク管理を行う為のアプローチが必要であり、そのためにTTCを用いた管理アプローチが開発された³⁾。TTCの基本的概念として、TTCの値は過去の毒性試験データの統計学的解析により発展し

てきたものである。この手法は、香料や食品包装材料物質のような多くの物質で毒性学的情報は極めて限られているが、曝露量が極めて低く、かつ多くの機能的に同類の物質を含む化学物質群を包括的に評価するのに有用であると考えられている。しかし、TTCの根本的な課題は、導き出された値は統計学的データに基づく値であり生物学的な論理から検証された値でないため、その適用にあたってはある程度の割り切りを前提とする必要性があると共に、TTCを補完するシステムがリスク管理上必要となってくる。規制当局による最初の適用例としては、FDAの食品包装材料物質に対する閾値規制として知られており、最も感受性の高い毒性エンドポイントである発がん性についてGoldらのcarcinogenic potency database (CPDB) データベースをもとにTD₅₀値を直線外挿によりVSD変換した値の度数分布を統計学的に解析することで、食品への溶出濃度閾値: 0.5 ppb (摂取量として1.5µg/human/day) が規制閾値 (Threshold of Regulation, TOR) として設定された。Munroら⁴⁰⁾の解析からの推定によると、化学物質群の20%が発がん性物質であると仮定すると、0.5 ppbという食事の閾値濃度を設定することにより、93%以上の化合物が 10^{-6} 以下のリスクとなり、97%以上の化学物質が 10^{-5} 以下のリスクとなることが示されている。しかし、強い発がんリスクの可能性を伴う変異原性発がん物質グループとしてアフラトキシン様化合物、N-ニトロソ化合物及びアルキルアゾキシ化合物で構成される「cohort of concern」と呼ばれる一連の化学物質はTTCよりも低い曝露で 10^{-5} 以上のリスクのあることが知られておりTTCの除外規定となっているが、もしこの様な化合物が検出された場合は独自のリスク評価を行う必要があることも意味している。最近の話題では、高血圧薬の中に含有していることが明らかとなったN-ニトロソ化合物であるN-ニトロソジメチルアミン (NDMA) やN-ニトロソジエチルアミン (NDEA) はICH M7のTTCより2桁低い許容値が設定され、製品回収などの問題にまで拡大した。さらにN-ニトロソ化合物は他の医薬品中にも検出されるという事態にも拡がっているほか、毒性データの無いN-ニトロソ化合物の存在も明らかとなり、一連のN-ニトロソ化合物の管理方法は国際的な課題となっている。非発がん影響に対するTTCも香料物質や食品器具・容器包装の溶出評価に適用されているが、Cramer分類による3つの化合物群に対するTTCはそれぞれ化合物群のNOAELの分布の95パーセンタイル値を閾値として設定しており、潜在的に5%の例外化合物が存在するというリスクとして上記と同様の課題をはらんでいる。例外となる物質には、有機塩素系や有機リン系農薬類や金属化合物が殆どであり、例外物質の管理は類似構造による検索が有

用であるように思われたが、このアプローチを医薬品製剤の溶出物評価に適用する段になって、最もリスクの高い製品が吸入・点眼・注射剤として直接体循環に取り込まれるという観点から経口や経皮曝露とは異なった感作性物質の評価法を開発するという必要性が顕在化することとなった。一般に、アレルギー有症患者の惹起反応においては、感作性物質には閾値が設定できないと考えられており、より厳しい管理閾値が必要となるため感作性物質をどのように検出し、評価すべきかについて大きな課題となっている。いずれも本稿の執筆時点では課題解決には至っていないが、厳しく評価し過ぎれば際限の無いリスク管理が必要となるという可能性もあり、単に生物学的な理論に基づく毒性学の観点からだけでは解決はできない。現実的な解決法を模索する為には利害関係者の間で許容できるリスクの大きさを（可能であれば国際的に）共有し、許容できるリスクを合意することが重要となってきている。

おわりに

本稿では、リスク評価における様々な不確実性の適用法や、十分情報が得られない場面で利用できる評価手法において、教科書レベルでは詳しく書かれていない課題や問題について焦点を当て解説したところであるが、論理的な原則を採用できず専門家のケースバイケースの判断に依存する評価手法は、リスク管理のポリシーにも大きく依存することが浮き彫りになってきたと考えられる。毒性学的な評価に必要な知識がもし十分に利用可能（有害性の定義や生理学的モデルが確立すること）になれば、理論的にはNOAELやBMDLは同じ実験結果を使う限りにおいて常に一定になると考えられるが、たとえば同じ症状を根拠にNOAELを設定したとしても、慢性曝露試験で得られたNOAELと短期曝露試験のNOAELではリスク評価上の意義付けが変わることがあり、NOAELは必ずしも毒性学的な観点だけで定義できない可能性がある。このことは、亜急性参照用量の設定時において考慮する必要があった。また、例えば短期曝露の情報しか得られずに慢性影響が不明な場合において、長期間曝露で認められる可能性がある毒性影響の有害性を短期曝露の結果だけから評価することはできないために、通常は有害性とするまでもないような影響について、リスク管理上の観点から、短期曝露試験では有害性有り判断する必要が出てくるかもしれない。あるいは長期影響を見据えた短期試験の結果からPODを設定する場合においてはNOAELよりNOELが適切である場合も考えられる。一方、回復性のある毒性はしばしば医薬品の評価においては適用性の変化として有害影響と評価しない場合もあるが、リスクベネフィットの評価

を別にしても、症状が改善すれば摂取を止めることができる医薬品とは異なり、一生涯曝露する可能性のある食品や環境化学物質に関しては曝露が生涯にわたって続く可能性を考慮すると、回復する可能性のある症状であっても長期曝露によって有害影響とならないかについて検討する必要がある。さらに、BMD法において適切なBMDLを算出する場合の数理モデルの選択基準に関しても、予防原則的にモデルを選択するか、あるいはより確率的に確からしいモデルを選択するかについての選択規準はリスク管理戦略の影響を受けられると思われる。つまり、NOAELやBMDLの選択規準は、単に毒性学的な判断だけではなくリスク評価ポリシーに依存することは明らかである。また、一律的な管理に必要な基準値を設定する必要性はなくても、行政政策上の優先順位付け等が目的である場合には、確率論的アプローチを用いれば許容レベルを確率的な分布として表現することが可能となり、同時に曝露情報も確率論的に扱うことが可能である点を考慮すると、リスクの大きさを有害性と曝露の両方の観点から確率として評価することができると考えられる。さらに、毒性情報が得られない場合の包括的なリスク評価法も、毒性学的に閾値が設定できるわけではなく、例外として検出される可能性のある懸念のある毒性物質がどの程度まで管理施策として許容できるかに応じてTTCのレベルを決めることが重要であることが明らかとなった。以上の考察から言えることは、リスク評価でもっとも重要なことは、リスク評価を行う前にProblem formulation（問題の定式化）を行い、リスク評価のゴールを設定することが最も重要なことであることが明らかとなった。Problem formulationでは、まずリスクを評価できる情報レベルはどの程度まで詳細な情報が利用できるかについて、事前に調査しておく必要がある。リスク管理の目的や目標に対して定量評価の精度はどの程度まで必要かについても設定しておく必要がある。さらにリスク評価の精度のレベルに応じて使用できる資源（労力と時間等）を予め見積もっておき、適切な資源の配分を行っておくことも現実的に重要な観点となっている。今後は、許容量等の設定手法に関する技術的なガイダンス作成による国際調和に加えて、リスク管理が必要な課題に応じてどの程度までのリスク評価を行うべきであるかという、Problem formulationに関するガイダンスを整備することが必要になってくると考えられる。

謝辞

本稿で紹介したこれまでの研究に対し多大なご指導およびご助言を頂いた江馬眞・元総合評価室長、長谷川隆一・元医薬安全科学部長にこの場を借りて深く感謝します。また、総合評価室から安全性予測評価部の期間に

わたって、データ解析や議論を共に行うことで研究の達成にご協力頂いた小野敦，井上薫，山田隆志，松本真理子，平田睦子，川村智子，鎌田栄一，櫻谷佐和子，高橋美加の元及び現職員の皆様に感謝致します。

参考文献

- 1) 日本毒性学会教育委員会 編 トキシコロジー (第三版) 朝倉書店 (東京), 2018, pp.404.
- 2) 広瀬明彦: 許容一日曝露量の基本的な考え方. 製剤機械技術学会誌 2019; 28: 365-370.
- 3) Barlow S: Threshold of Toxicological Concern (TTC), ILSI Europe (Belgium), 2015, pp. 30.
- 4) 広瀬明彦, E&L不純物の安全性評価の考え方. 医薬品不純物における評価及び管理戦略・運用の実際. サイエンス&テクノロジー (東京), 2020, pp.165-179.
- 5) 広瀬明彦, ベンチマークドース手法の適用の現状と課題-動物実験データへの適用を中心に, 産業医学レビュー, 2021, 34巻1号, 1-16.
- 6) Lehman AJ, Fitzhugh OG. 100-Fold margin of safety. *Assoc Food Drug Officials US Q Bull.* 1954; 18: 33-35.
- 7) Dourson ML, Felton SP, Robinson D. Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1996; 24: 108-120.
- 8) Vermeire T, Stevenson H, Peiters MN, Rennen M, Slob W, Hakkert BC. Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. *Crit Rev Toxicol.* 1999; 29: 439-490.
- 9) WHO, Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Environmental Health Criteria. 1987, 70, 174 pp., International Programme on Chemical Safety, World Health Organisation, Geneva.
- 10) WHO. International Programme on Chemical Safety: Assessing human health risks of chemicals: Derivation of Guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria, 1994. 170, 73 pp., International Programme on Chemical Safety, World Health Organisation, Geneva.
- 11) WHO/IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety). 2005. Chemical-Specific Adjustment Factors (CSAF) for interspecies differences and human variability: guidance document for the use of data in dose/concentration-response assessment. (IPCS harmonization project document no. 2). WHO/IPCS/01.4, 1-96. Geneva, Switzerland. available at <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj2.pdf> (July, 2021)
- 12) Renwick, A. G.. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. *Food Addit. Contam.* 1993; 10: 275-305.
- 13) Bhat VS, Meek MEB, Valcke M, English C, Boobis A, Brown R. Evolution of chemical-specific adjustment factors (CSAF) based on recent international experience; increasing utility and facilitating regulatory acceptance. *Crit Rev Toxicol.* 2017 Oct; 47(9): 729-749.
- 14) Assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI). Geneva, Switzerland, 25-29 May 1998. *Food Addit Contam.* 2000 Apr; 17(4): 223-369. PMID: 10960271.
- 15) 環境省中央環境審議会環境保健部会, 厚生省生活環境審議会, 厚生省食品衛生調査会, ダイオキシンの耐容一日摂取量 (TDI) について (平成11年6月), 1999, (Available from: https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1106/h0621-3_13.html)
- 16) Brown JB, Conder JM, Arblaster JA, Higgins CP. Assessing Human Health Risks from Per- and Polyfluoroalkyl Substance (PFAS)-Impacted Vegetable Consumption: A Tiered Modeling Approach. *Environ Sci Technol.* 2020 Dec 1; 54(23): 15202-15214.
- 17) ICH HARMONISED GUIDELINE, IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS Q3C(R8) (Current Step 4 version dated 22 April 2021) available at https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3C-R8_Guideline_Step4_2021_0422_1.pdf (July, 2021)
- 18) ICH HARMONISED GUIDELINE, GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES Q3D(R1) (Final Version Adopted on 19 March 2019) available at https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf (July, 2021)
- 19) U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Recommended Use of Body Weight^{3/4} as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose, EPA/100/R-11/0001, 2011, Washington, DC. 39 pp. available at <https://>

- www.epa.gov/sites/production/files/2013-09/documents/recommended-use-of-bw34.pdf (July, 2021)
- 20) 長谷川隆一. 食品健康影響評価技術研究研究成果報告書「毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究 (研究課題番号0704) (研究期間:平成19年度～平成20年度)」2009.
 - 21) Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson ML, Parker A, Sweeney LM, Nishikawa A, Yoshida M, Ono A, Hirose A. Proposal of new uncertainty factor application to derive tolerable daily intake. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010 Nov; 58(2): 237-42.
 - 22) Kodell RL, Gaylor DW. Combining uncertainty factors in deriving human exposure levels of noncarcinogenic toxicants. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 895: 188-95.
 - 23) Crump K. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundament Appl Toxicol.* 1984; 4(5): 854-71.
 - 24) U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Benchmark Dose Technical Guidance. Washington DC: United States Environment Protection Agency; 2012. pp. 99.
 - 25) U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Benchmark Dose Software (BMDS) 3.2 - User Guide. Washington DC: United States Environment Protection Agency; 2020. pp.118.
 - 26) European Food Safety Authority (EFSA). Guidance of the scientific committee on a request from EFSA on the use of benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA J.* 2009; 1150: 1-72.
 - 27) European Food Safety Authority (EFSA). Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA J.* 2017; 15(1): 4658.
 - 28) 広瀬明彦. 食品健康影響評価技術研究研究成果報告書「用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究 (課題番号:1007) (研究期間:平成22年度～平成24年度)」2013.
 - 29) Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Kawamura T, Sakuratani S, Ono A, Hirose A. Validation of the statistical parameters and model selection criteria of the benchmark dose methods for the evaluation of various endpoints in repeated-dose toxicity studies. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2019; 6(4): 125-136.
 - 30) International Programme on Chemical Safety (IPCS). Chapter 5 “Dose-response assessment and derivation of health-based guidance values (second edition)” in Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food (Environmental Health Criteria (EHC) 240). Geneva: World Health Organization; 2020. pp. 115.
 - 31) 広瀬明彦. 食品健康影響評価技術研究研究成果報告書「用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究 (課題番号:1007) (研究期間:平成22年度～平成24年度)」2013.
 - 32) Yoshii K, Nishiura H, Inoue K, Yamaguchi T, Hirose A. Simulation-based assessment of model selection criteria during the application of benchmark dose method to quantal response data. *Theor Biol Med Model.* 2020 Aug 5; 17(1): 13.
 - 33) Dourson ML, Stara JF, Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1983; 3: 224-238.
 - 34) European Chemical Agency (ECHA), Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, 2012, available at <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach> (July, 2021)
 - 35) 厚生労働省・経済産業省・環境省, 化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス II. 人健康影響に関する有害性評価 Ver. 1.1 (平成30年1月) 2018, available at https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/ra_1406_tech_guidance.html (July, 2021)
 - 36) U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Drinking Water Standards and Advisory Tables. 2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories Tables, 2018, available at <https://www.epa.gov/sdwa/2018-drinking-water-standards-and-advisory-tables1> (July, 2021)
 - 37) 国立医薬品食品衛生研究所, 平成28年度第1回水質基準逐次改正検討会 資料2「亜急性参照値について」(2016) available at <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000136174.pdf> (July, 2021)
 - 38) ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS M3(R2) (Current Step 4 version dated 11 June

- 2009) available at https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf (July, 2021)
- 39) ICHM7 ICH HARMONISED GUIDELINE, ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK M7(R1) (Current Step 4 version dated 31 March 2017) available at https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf (July, 2021)
- 40) Munro I. C. Safety assessment procedures for indirect food additives: An overview. Report of a workshop. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1990; 12: 2-12.
- 41) Munro, I.C., Ford, R.A., Kennepohl, E. and Sprenger, J.G. Correlation of a structural class with noobserved-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem Toxicol.* 1996; 34: 829-867.

新型コロナウイルス抗体検査キットの性能評価と標準品策定に関する海外動向

西村和子, 柴田寛子, 斎藤嘉朗, 石井明子[#]

International trends in evaluations of antibody tests and establishment of the reference standard for anti-SARS-CoV-2 antibody

Kazuko Nishimura, Hiroko Shibata, Yoshiro Saito, Akiko Ishii-Watabe[#]

Antibody tests for SARS-CoV-2 can be used to identify people who were previously infected by SARS-CoV-2, and useful to elucidate the relationship between antibody titer and infection protective function if the test is quantitative. Antibody tests have some unique characteristics; e.g., the limit of detection and the characteristics of antibodies to be detected differ depending on the type of antigen (Nucleocapsid protein or Spike protein) and its domain used, host cell, immobilization method and detection method of the bound antibody etc. In addition, antibody having cross reactivity with coronavirus strains other than SARS-CoV-2 may exist in human samples. These characteristics affect the analytical performance of antibody tests, and thus some tests that will not work as expected may be distributed. Standardized performance criteria and the reference standard for the evaluation of the antibody test are required. In this paper, we investigated and summarized the activities about evaluations of antibody tests and establishments of the reference standards for anti-SARS-CoV-2 antibody in the US, UK and WHO in order to cope with next spread of emerging and re-emerging infectious diseases.

Keywords: Anti-SARS-CoV-2 antibody, antibody test, reference standard

はじめに

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の感染拡大に伴い、感染の有無等を調べる検査薬の整備が求められてきた。新型コロナウイルス感染症の検査には、被験者の鼻咽頭拭い液や唾液中のウイルスRNAを検出するPCR検査等の核酸増幅検査、被験者の鼻咽頭拭い液や唾液中のウイルスタンパク質を検出する抗原検査がある。体外診断用医薬品として用いられているこれらの検査薬の他、薬事承認の対象ではないが、被験者の血液中のウイルスに対する抗体を検出する抗体検査キットも開発されている。抗体検査は、ウイルスに対して免疫が応答して誘導される抗体を検出するもので、核酸増幅検査や抗原検査

のように感染症罹患の診断に使うことはできないが、感染履歴の把握や抗体保有と感染防御能の関連の解明、ワクチンの有効性の評価等の研究的な利用での役割が期待されている。

新型コロナウイルスを構成する主なタンパク質として、ウイルス内部でゲノムRNAと結合するNucleocapsidタンパク質 (N protein)、それらを包むエンベロープには、Eタンパク質、Mタンパク質、ヒト細胞表面の受容体と結合するSpikeタンパク質 (S protein) がある。抗体検査では一般的に、S proteinやN proteinが抗原として使用され、これらの抗原に結合するIgM、IgG、IgAあるいはTotal Igを検出する。

抗原との結合性に基づいて抗体を検出する抗体検査には、イムノクロマト法、ELISA法の他、自動分析装置を利用した測定に用いられる電気化学発光免疫測定法 (ECLIA) 等の様々な分析原理のものがある。イムノクロマト法は、毛細管現象を利用して、試料中に含まれる抗体を分離・検出する方法であり、多くの場合10~15分程度で目視により結果を判定でき、特別な装置を用いる

[#] To whom correspondence should be addressed:

Akiko Ishii-Watabe; Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 3-25-6, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6512; Fax: +81-44-270-6513; E-mail: watabe@nihs.go.jp

ことなく測定が可能である。ELISA法は、試料中に含まれる抗体を抗原で捕捉するとともに、検出試薬として酵素標識体を利用し、捕捉された抗体を検出・定量する方法であり、通常研究室にある装置のみで測定可能であることから、比較的汎用されている。その他に、種々の自動分析装置を利用する抗体検査キットに用いられている測定法としては、ECLIAの他化学発光免疫測定法 (CLIA)、蛍光酵素免疫測定法 (FEIA)、化学発光微粒子免疫測定法 (CMIA) 等がある。これらの他に、ウイルス感染を阻害できる中和活性を測定するキットも開発されているが、本研究では抗原との結合性に基づいて抗体を検出する抗体検査キットを主な対象として調査を行った。

これまで国内外で抗体検査キットが多数開発・販売されているが、抗体検査では、抗体の補足のために使用されている抗原 (N proteinあるいはS protein) の種類や使用された抗原タンパク質上の部位、発現細胞、固定化や標識方法等により、検出される抗体の特性や検出下限が異なるという特徴がある。加えて、抗SARS-CoV-2以外のコロナウイルスに対する抗体との交差反応性などの課題もあり、期待されるような性能が発揮できない検査キットもあることが報告されている。したがって、抗体検査の信頼性確保のためには、検査キットの評価に必要な標準品の整備や、標準化された性能基準が必要である。

これらの課題を踏まえ、本研究では、新型コロナウイルス感染症のパンデミックが生じた当初から2021年3月までの間に、海外で行われた抗体検査キットの性能評価および標準品の策定に関する取り組みについて調査し、整理した。

1. 海外公的機関における新型コロナウイルス抗体検査の性能評価試験

抗体検査の性能の評価指標のひとつとして、PCR検査等で感染が確定診断され、抗体を保有すると想定される患者の検体 (血液、血漿、血清) を「陽性」と判断できる割合を評価する「感度」と、新型コロナウイルス流行前検体など非感染が明確な検体を「陰性」と判定できる割合を評価する「特異度」がある。

米国食品医薬品局 (FDA) では、2020年5月に緊急時の対応として通常の審査を経ていない未承認の検査キットの中で、一定の水準を満たすと判断されたものに緊急使用許可 (EUA) を与えることとされた。満たすべき水準については、抗体検査キットに関するFDAガイダンスに付随するテンプレート¹⁾において表1-1のように示され、この水準はテンプレートの改定に伴って更新されてきている。しかしながら、感度・特異度の評

価に基づく臨床性能は、評価に用いる臨床検体中の抗体価 (タイター) によって変動する数値であるため、2020年7月以降、政府研究機関において、それぞれ陽性検体 (30検体) と陰性検体 (80検体) から成る数種の検体パネルを用いた感度及び特異度の評価が行われ (表2)²⁾、イムノクロマトキット、ELISAキットおよびCLIA法など自動分析装置を用いた試薬キットの評価結果を随時、発表している。

図1 (A) に示すように、2021年3月時点で72品目の抗体検査キットがEUAを取得していた。同時点で、これらEUA取得品目のうちの28キット、及び、EUAを取得できていない61キット、計89キットについて政府研究機関による評価がなされ、結果が発表されていた (図1 (B))。EUAを取得したイムノクロマトキット20キット中18キットが評価対象となり、ELISAキットは13キット中7キットが評価対象となっていた。これに対し、自動分析装置用キットはEUAを取得した34キットのうち3キットのみが評価対象となっていた。評価対象となったイムノクロマトキットの多くがEUAを取得できていない製品であり、一度EUAが付与された後、政府研究機関による評価で性能が不十分とされ、EUA取り消しとなったイムノクロマトキットも2例報告されている²⁾。

FDAがホームページ²⁾に掲載している評価結果データを用いて、検査キットの検出対象別に感度と特異度の関係を図2に示した。EUA取得キットは、ほとんどが感度は90%以上、特異度は95%以上と高い結果である一方、EUA非取得キットは、感度・特異度ともにEUA取得キットに劣るものが多く、特にIgMの検出については特異度も低いキットが多かった。全般的に各キットの添付文書に記載の感度・特異度より低いものが多く、表1-1に示した臨床性能の基準を満たさないキットも多かった。

またイングランド保健省 (Public Health England: PHE) は、2020年4月から7月の間に、代表的な市販抗体検査キット (ELISAキット: 1キット、自動分析装置用キット: 7キット) について陽性検体 (100検体)、陰性検体 (400検体)、交差反応性検体用検体 (100検体) を共通試料に用いた性能評価を行い発表した (表3)³⁾。この評価結果データを用いて、感度と特異度を図3に示した。評価された8キットの添付文書によれば、いずれも感度は90%以上、特異度は99%以上であったが、PHEの評価では特異度は100%近いが、英国の医薬品・医療製品規制庁 (MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) から示されている基準 (表1-2)⁴⁾と比較すると、感度が不十分なキットもあった。

表 1-1 FDAガイドンス付属テンプレートにおいて新型コロナウイルス抗体検査キットの性能に求められる基準

テンプレート 発出日	臨床性能	交差反応性
2020.5.11版	RT-PCR陽性患者（30人）からの少なくとも30検体と、 RT-PCR陰性確定75検体あるいは2019年12月以前に収集した 75検体について ・感度：90%以上 ・特異度：95%以上 ・IgMのみの感度：70%以上 ・IgGのみの感度：90%以上	2019年12月以前に米国で収集した75検体以上など、 多数の陰性既知検体を用いて特異度の評価を行い、 特異度が98%以下であった場合、あるいは多数の検体を用いた 特異度の評価が出来なかった場合は、その他のウイルス12種類 について、交差反応性を試験。
2020.6.26版～ 2021.3.17版	RT-PCR陽性患者（30人）からの少なくとも30検体と、 RT-PCR陰性確定75検体あるいは2019年12月以前に収集した 75検体について IgGとIgMを区別して検出する検査 ・IgMとIgGを併せた感度：90%以上 ・IgMのみの感度：70%以上 ・IgGのみの感度：90%以上 ・IgMとIgGを併せた特異度：95%以上 Total Ig, IgGのみ、あるいはIgMのみを検出する検査 ・感度：90%以上 ・特異度：95%以上	2019年12月以前に米国で収集した75検体以上など、 多数の陰性既知検体を用いて特異度の評価を行い、 特異度が95%以上であり、別に交差反応性の試験を行わない 場合は、特異度の評価に用いた試料の特性について説明すること。 多数の陰性既知検体を用いた特異度の評価が出来なかった 場合は、その他のウイルス12種類について、交差反応性を 試験すること。

表 1-2 MHRAガイドンスにおいて新型コロナウイルス抗体検査キットの性能に求められる基準

ガイドンス 発出日	臨床性能	交差反応性
2021.5.25版	感度 ：発症後20日以降に収集した陽性確定検体を少なくとも 200検体用い、98%以上が陽性（95%信頼区間：96-100%） 特異度 ：新型コロナウイルス出現より6カ月以上前に収集した 検体あるいは陰性確定検体を少なくとも200検体用い、98% 以上が陰性（95%信頼区間：96-100%）	望ましい性能 ・他の既知のコロナウイルスおよび一般的な呼吸器疾患の 病原体と交差反応性がない（0.1%以下） 許容可能な性能 ・他の既知のコロナウイルスあるいはリストに示される 一般的な呼吸器疾患の病原体との交差反応性が最小（1%以下）

表 2 FDAによる新型コロナウイルス抗体検査キットの性能評価試験（Independent Evaluations of COVID-19 Serological Tests）の概要

試験実施機関 および 評価キット数	米国 政府研究機関 ・ National Cancer Institute (NCI) 86キット ・ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2キット ・ National Institutes of Health (NIH) 1キット
評価対象キット	コロナ抗体検査キット：89キット（2021.3.8現在） 内訳 イムノクロマトキット 76キット ELISAキット 10キット 自動分析装置用キット 3キット
使用した試料	「Panel 1」, 「Panel 2」, 「Panel 3」 各パネルは、以下から成る 陽性血清試料（30検体）…核酸増幅検査で陽性確定検体 陰性血清・血漿試料（80検体）…2020年より前に収集された検体
評価項目	IgM, IgG, IgA, Total Igについて、感度と特異度 ⇒抗体保有率5%における陽性的中率、陰性的中率を計算
評価時期	2020年7月～

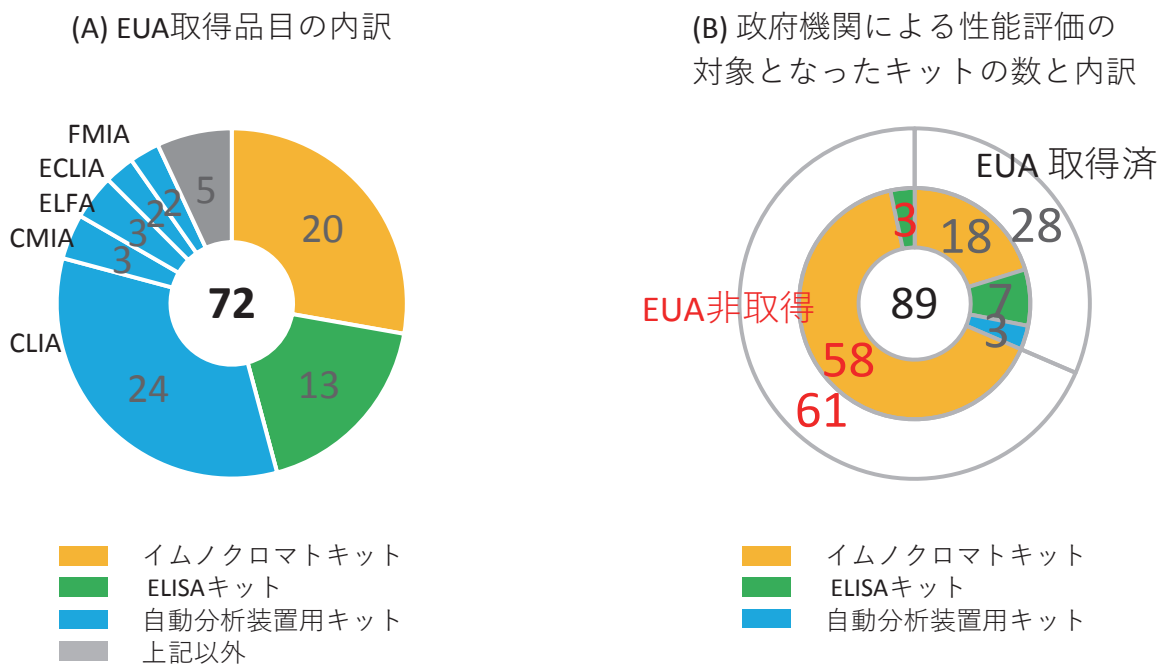


図1 FDAがEUAを与えた品目の内訳 (A) および政府研究機関における評価対象となった抗体検査キットの数と分類 (B) (2021年3月8日時点)

(A) のEUA取得72キットのうちの28キットに加えてEUA非取得の61キットが評価対象となった。

- CLIA: Chemiluminescence immunoassay
- CMIA: Chemiluminescent microparticle immunoassay
- ELFA: Enzyme-linked fluorescence immunoassay
- ECLIA: Electrochemiluminescence immunoassay
- FMIA: Fluorescent microsphere immunoassay

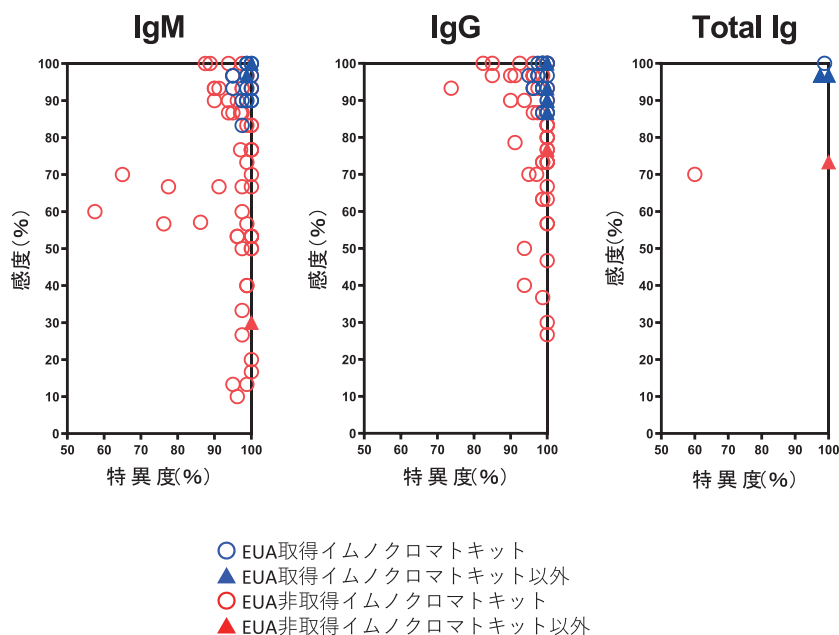


図2 FDAによる抗体検査キットの性能評価結果

公表されているデータを用いて、検査キットの検出対象 (IgG, IgM, Total Ig) 別に感度と特異度をプロットした。

表3 PHEによる新型コロナウイルス抗体検査キットの性能評価試験 (PHE commercial serology assay evaluations) の概要

試験実施機関	PHE Porton Down laboratory (Abott社以外の7キット) PHE Colindale laboratory (Abott社のキット)
評価対象キット	ELISAキット…1キット 自動分析装置用キット…7キット
使用した試料	陽性検体…PCRで陽性確定した回復期患者からの100検体 陰性検体…2019年12月以前に収集した400検体 交差反応性検討用検体 (Confounder samples) 50検体 …季節性コロナウイルス, リウマチ因子, EBウイルス, サイトメガロウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイルス陽性でSARS-CoV-2陰性検体 RIPL*) ライム病検体 (SARS-CoV-2陰性) 50検体 ※ キットによって評価に使用した検体パネルに一部違いがある
評価項目	感度 特異度 ⇒抗体保有率5%における陽性的中率, 陰性的中率を計算 精度評価…5濃度のプール試料を1日に5回, 5日間測定して日内変動と日間変動を評価
評価時期	2020年4月～7月

*) Rare and Imported Pathogens Laboratory

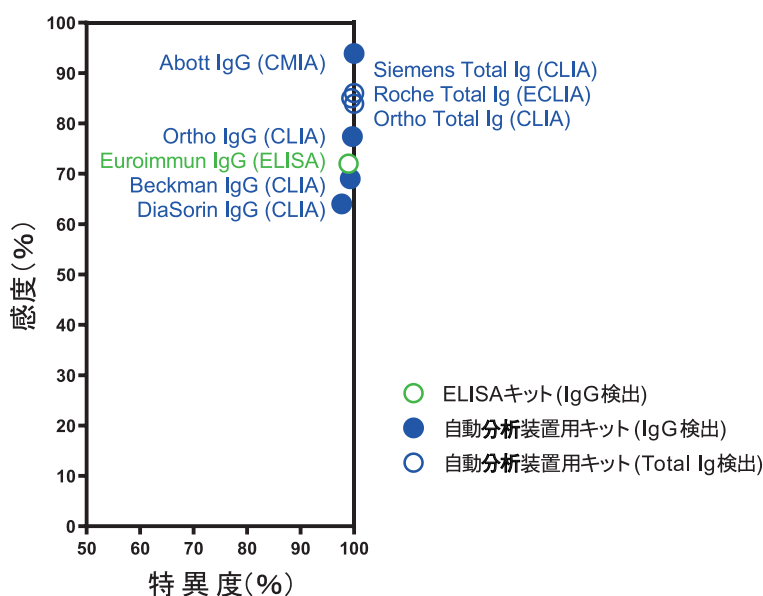


図3 PHEによる抗体検査キットの性能評価結果
公表されているデータを用いて, 検査キットの感度と特異度をプロットした。

2. 新型コロナウイルス抗体検査の評価に使用する国際標準品の整備状況

新型コロナウイルス感染症の診断に用いられる核酸増幅検査では, 測定対象が新型コロナウイルスのRNAであり, RNA標準品のコピー数あるいはウイルス標準品の粒子数を定量的指標として, 検査手法の性能評価を行うことが可能である。一方, 新型コロナウイルス感染により誘導される抗体は, 様々な抗原に対する抗体の混合物であり, 抗体の構造にも大きな多様性がある。また, 患者によっても抗体のプロファイルは異なる。

したがって, 抗体検査では, 核酸増幅検査におけるウイルスRNAコピー数のような, 定量的ための明確な指標となるものが存在しない。そのため, 抗体を含む患者の血清や血漿から標準品の候補となる試料を調製し, 標準品候補品に含まれる抗体の測定が可能であることを確認後, 標準品候補品の抗体価として, 1バイアルあたり1000単位, のようにある値を付与し, 以降はその値を基準に定量的な評価を行う, という方法がとられる。WHOは, 抗体検査を含め様々な分析において基準となる標準品設定に関する取り組みを行っ

ており、標準品のうち特に重要性の高いものに対して国際標準品 (International Standard), 国際参照パネル (International Reference Panel), あるいは国際参照試薬 (International Reference Regent) を策定しており、英国のNIBSC (National Institute of Biological Standards and Control) が製造、管理、分与などを行っている。

抗SARS-CoV-2抗体検査キットの開発および評価に必要な標準品についても、表4に示すように新型コロナウイルス感染症回復患者検体から調製した抗SARS-CoV-2抗体の陽性対照や抗体パネルがNIBSCから頒布されてきた⁵⁾。患者個別血漿から調製された20/130は、感染拡大初期の2020年4月には頒布が開始され、2021年6月末までに頒布終了となった。2021年7月時点で、患者プール血漿から調製された抗体検査用のキャリブレーションや品質管理用試料が3種類、複数の患者血漿と新型コロナウイルス陰性検体からなる2種類の抗体パネルが頒布されている。

抗SARS-CoV-2抗体検査に用いる国際標準品や国際参照パネルの策定に際して、WHOは、NIBSCが調製し

たキャリブレーションや抗体パネル等 (表4) を試料として、2020年7月から10月の期間に15ヶ国44機関による国際共同検定を行った。この国際共同検定の概略を表5に示す⁶⁾。共同検定において標準品20/136は複数のアッセイ法で評価され、国際標準品として使用できることが確認され、中和活性として「1000 international units (IU)/mL」の値が付与された。結合活性は、同じ抗原に対する同じクラスの抗体 (例えば、抗RBD protein IgG, 抗N protein IgMなど) を検出するアッセイ法の比較に用いることとされ、「1000 binding antibody units (BAU)/mL」の値が付与された。即ちBAUは、同じ抗原に対する同じクラスの抗体の比較に限って用いることができる。また、この標準品20/136を用いて参照パネル20/268を構成する各プール血漿について、抗体価 (IUおよびBAU) の比較がなされた。最低抗体価の試料 (20/140) を検出できなかった少数の例外を除いて、すべてのアッセイ法においてパネルを構成する各標準品の抗体価の順序が一致しており、参照パネルとしての目的にかなっていることが示された。WHOはこの共同検定結果を2020年12月に公表し⁶⁾、プール血漿20/136を国際

表4 NIBSCが頒布している新型コロナウイルス抗体の標準品

タイプ	用途	NIBSC code	名称	内容
患者 プール血漿	抗体検査におけるキャリブレーション	20/136	First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin, human 【WHO 国際標準品】	COVID-19回復期患者11名に由来するプール血漿 (高タイトーの抗SARS-CoV-2抗体を含む)
	抗体検査の相対的感度の評価と比較に使用するキャリブレーション	20/162	Anti-SARS-CoV-2 Antibody Diagnostic Calibrant	COVID-19回復期患者3名に由来するプール血漿 (高タイトーの抗SARS-CoV-2抗体を含む)
	診断機関における検査性能モニター用の外部QC試料	20/B764	External Quality Control reagent for anti-SARS-CoV-2 antibody	COVID-19回復期患者2名に由来するプール血漿
抗体パネル	抗体検査の開発および評価、ワクチン評価、研究用、抗SARS-CoV-2抗体パネル	20/268	First WHO International Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin, human 【WHO 国際参照パネル】	5種類のプール血漿で構成したパネル ・ COVID-19回復期患者に由来するプール血漿4種 抗SARS-CoV-2抗体価：高 抗SARS-CoV-2抗体価：中 抗SARS-CoV-2抗体価：低 抗S抗体は低いが抗N抗体が比較的高い ・ 陰性対照 2019年以前に収集した健康人ドナー由来プール血漿
	抗体検査評価用の抗SARS-CoV-2抗体パネル	20/B770	Anti-SARS-CoV-2 Verification Panel for Serology Assays	反応性と抗体組成の異なる23本の陽性検体と14本の陰性検体
患者 個別血漿	抗体検査の開発及び評価における陽性対照	20/130	Research reagent for anti-SARS-CoV-2 Ab	COVID-19回復期患者の血漿 (高タイトーの抗SARS-CoV-2抗体を含む)

表5 WHOが行った新型コロナウイルス抗体国際標準品および参照パネル策定のための国際共同研究の概要

試料		試料の内容	共同検定参加機関	評価に使われたアッセイ法	評価項目
NIBSC Code: 20/136	WHO 国際標準品の候補品	COVID-19回復期患者11名に由来するプール血漿 (高タイター)	15カ国44機関 オーストラリア (4) ブラジル (1) カナダ (1) 中国 (1) ドイツ (3) インド (1) イタリア (1) 日本 (1) ケニア (1) オランダ (2) サウジアラビア (1) シンガポール (1) 韓国 (3) イングランド (11) アメリカ (12)	のべ125アッセイ ・中和アッセイ ・in house ELISA ・commercial ELISA ・自動分析装置によるイムノアッセイ ・フローサイトメトリー ・イムノクロマト法 ・その他	陽性タイター 機関間の陽性タイターのばらつき (アッセイ別) 20/136 の安定性 (保存温度/保存期間)
20/150	参照パネル候補品【高タイター】	COVID-19回復期患者に由来するプール血漿 (高タイター)			
20/148	参照パネル候補品【中タイター】	COVID-19回復期患者に由来するプール血漿 (中程度のタイター)			
20/144	参照パネル候補品【S:低, N:高】	COVID-19回復期患者に由来するプール血漿 (S抗体:低タイター, N抗体:高タイター)			
20/140	参照パネル候補品【低タイター】	COVID-19回復期患者に由来するプール血漿 (S抗体:低タイター, N抗体:低タイター)			
20/142	参照パネル候補品【陰性対照】	2019年以前に収集した健康人由来プール血漿			
NIBSC Code: 20/130	回復期1患者血漿	COVID-19回復期患者1名の血漿 (比較的高タイター)			
回復期患者プール血清		COVID-19回復期患者由来プール血清 (陽性)			
回復期患者プール血清		COVID-19回復期患者由来プール血清 (微弱陽性)			
回復期1患者血漿		COVID-19回復期患者1名の血漿 (弱陽性)			

標準品として設定した⁷⁾。また、抗体パネル20/268を国際参照パネルとして設定し、20/136の抗体価をもとにパネルを構成する各標準品に抗体価が付与された⁸⁾。同時に20/130にも改めて抗体価が付与された⁹⁾。

このように患者検体から標準品を調製することにより、早期から標準品を設定・頒布でき、異なる抗原に対する抗体を含み、抗体価に差のある標準品を複数作成することが可能であった。しかしながら、患者検体の量には限りがあり、同一ロットの標準品を大量に作成できず、標準品のロット更新時には標準品に含まれる抗体の特性が変動すると考えられ、国際標準品を用いて抗体検査の性能を評価する場合、標準品が変われば異なる結果が得られる可能性があることに留意が必要である。この点を補完するには、抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体を用いた性能評価も有用であると考えられ、抗体検査キットの信頼性確保には、国際標準品や適切なモノクローナル抗体等の種々の自家標準品を組み合わせる対応が必要と考えられる。

まとめ

SARS-CoV-2感染拡大に伴い海外の規制当局やWHOによって、抗体検査キットの性能評価および標準品の策定に関する速やかな対応がなされてきた。これらの取り組みにより、抗体検査キットの性能評価が適切に行われ、臨床情報と合わせて、適切な陽性判定基準や抗体検査キットに求められる分析性能が定まっていくと考えられる。

新興感染症の感染拡大時における検査キットの品質の担保には、共通試料を用いた公的機関でのキットの性能評価や、性能評価に用いる公的標準品策定等に早期から取り組むことが有用である。

引用文献

1) FDA Serology Template for Test Developers in “Policy for Coronavirus Disease-2019 Tests During the Public Health Emergency (Revised)”;
<https://www.fda.gov/medical-devices/>

- coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas#individual-serological
- 2) FDA Independent Evaluations of COVID-19 Serological Tests; <https://open.fda.gov/apis/device/covid19serology/>
 - 3) PHE COVID-19: laboratory evaluations of serological assays; <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-laboratory-evaluations-of-serological-assays>
 - 4) MHRA Guidance: Target Product Profile: antibody tests to help determine if people have recent infection to SARS-CoV-2: Version 2; <https://www.gov.uk/government/publications/how-tests-and-testing-kits-for-coronavirus-covid-19-work/target-product-profile-antibody-tests-to-help-determine-if-people-have-recent-infection-to-sars-cov-2-version-2>
 - 5) Coronavirus (COVID-19)-related research reagents available from the NIBSC; https://www.nibsc.org/science_and_research/idd/cfar/covid-19_reagents.aspx
 - 6) WHO/BS.2020.2403 Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody; <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403>
 - 7) First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human) NIBSC code: 20/136, Instructions for use; <https://www.nibsc.org/documents/ifu/20-136.pdf>
 - 8) First WHO International Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin NIBSC code: 20/268. Instructions for use; <https://www.nibsc.org/documents/ifu/20-268.pdf>
 - 9) Data Sheet, Research reagent for anti-SARS-CoV-2 Ab, NIBSC code 20/130; <https://www.nibsc.org/documents/ifu/20-130.pdf>

イオンクロマトグラフィーを用いた家庭用洗剤中の酸およびアルカリのイオン種確認方法に関する検討

田原麻衣子[#], 河上強志, 五十嵐良明

Examination of confirmation method for ion species in acidic and alkaline household cleaners by ion chromatography

Maiko Tahara[#], Tsuyoshi Kawakami and Yoshiaki Ikarashi

Amounts of acids such as hydrogen chloride and sulfuric acid, or alkalis such as sodium and potassium hydroxide in liquid cleaners for residential use or household use are restricted as harmful substances by the Act on Control of Household Products Containing Harmful Substances. However, the official analytical method using titration is not able to quantify these substances accurately when present in mixtures with other acids and alkalis that are not designated as harmful substances. Therefore, herein, a novel analytical method based on ion chromatography was proposed for identifying ion species. The proposed method has qualitative ability for the acid and alkali components of 23 targeted cations, anions, and organic acids, although peaks were not completely separated in some cases. The analysis of five commercial detergents by the proposed method showed that acid and alkali components could be easily quantified. Moreover, the analytical results for acidic cleaners confirmed the presence of phosphoric acid in addition to hydrogen chloride, indicating that the currently used titration method could be unreliable. Therefore, the proposed analytical method based on ion chromatography can be utilized as a confirmation method for harmful substances in household cleaners.

Keywords: acid, alkali, household cleaner, ion chromatography, confirmation method

1. はじめに

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（以下、家庭用品規制法）¹⁾では、住宅用洗剤に含まれる塩化水素または硫酸の含有量は酸の量として10%以下並びに家庭用洗剤に含まれる水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの含有量はアルカリの量として5%以下とされており、本基準値を超過すると毒物及び劇物取締法における劇物の扱いとなる^{2,3)}。現行の家庭用品規制法における試験法は、洗剤のpHを酸・塩基中和滴定法によって測定する方法である⁴⁾。この方法では、有害物

質に指定されていない酸またはアルカリが使用されている場合に、有害物質に指定されている塩化水素または硫酸並びに水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの含有量が基準値内であっても、基準値を超える結果が得られることがある⁵⁾。実際、自治体が実施している家庭用品に含まれる有害物質による健康被害を防止するための試買検査において、家庭用洗剤の基準違反が疑われたが、有害物質に指定されていない酸による誤判定であった事案もある⁶⁾。そのため、以前より洗剤中の酸およびアルカリに対する確認試験が求められており、イオンクロマトグラフィーやキャピラリー電気泳動法等が検討されている⁶⁻¹⁰⁾。しかしながら、それらは数種のイオンを対象としており、より多成分を同時分析できる確認方法は検討されていない。そこで、イオンクロマトグラフィーを用いて複数の陽イオンや無機陰イオンに加え、有機酸が分離、定量可能かを検討した。

[#] To whom correspondence should be addressed;

Maiko Tahara; Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel./Fax: +81-44-270-6550; E-mail: tahara@nihs.go.jp

Table 1 Household-use cleaners investigated in the study

Sample	Ingredients	Property	Use
A	hydrogen chloride (9.5%), surfactant, auxiliary agent	Acid	Toilet cleaner
B	hydrogen chloride 9.5% (w/v), inorganic acid, surfactant	Acid	Residential toilet cleaner
C	hydrogen chloride 9.5% (w/v), inorganic acid, surfactant	Acid	Commercial toilet cleaner
D	sodium hydroxide (2%), hypochlorite, surfactant	Alkali	Drainage port / pipe cleaner
E	surfactant, sodium hydroxide (1.4%), hypochlorite	Alkali	Toilet cleaner

2. 研究方法

2.1 試料

洗浄剤は、小売店やインターネットで購入が可能な酸性3製品A-Cおよびアルカリ性2製品D, Eの計5製品を選定した (Table 1)。Cは業務用と記載されているが、一般消費者も購入可能であるため測定対象とした。

2.2 試薬

0.1 w/v%プロモチモールブルーエタノール (50) 溶液, 0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液, 30%過酸化水素水, 0.1 mol/L塩酸, 陰イオン混合溶液, グリコール酸, DL-リンゴ酸, コハク酸およびクエン酸は富士フィルム和光純薬株式会社製を, メチルオレンジ, モノエタノールアミン, 酢酸, ギ酸およびシュウ酸は和光純薬工業株式会社製を, 陰イオン混合溶液, 陽イオン混合溶液およびスルファミン酸は関東化学株式会社製, L (+) - 乳酸はACROS ORGANICS製を用いた。精製水はミリポア社製超純水製造装置Milli-Q Advantage A10で製造した水を使用した。

30%過酸化水素水は精製水で10倍に希釈して3%過酸化水素水とし, メチルオレンジは0.1 gに精製水を加えて溶かし100 mLとし, それぞれ用事調製して用いた。アルカリ性市販洗浄剤2製品には, 消泡剤としてダウ・東レ株式会社製DOWSIL FS Antifoam AFEを1試料当たり約0.2 gを使用して滴定した。

2.3 滴定法 (現行試験法) ^{4,11)}

酸性の試料は10.0 mLを量り, 精製水を加えて100.0 mLとした。この液10.0 mLを量り, 精製水20 mLを加え, プロモチモールブルー溶液二滴を指示薬として0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液で滴定した。このとき, 滴定に要した0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液の消費量 (mL) に0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液の力価を乗じた数値を, 0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液の消費量の数値 (mL) とした。

アルカリ性の試料は約5 gを精密に量り採り, 50 mLのメスフラスコに入れ, 精製水を加えて正確に50 mLと

した。その10 mLを正確に採り, かき混ぜながら3%過酸化水素水10 mLを滴下した後, 直火で2分間煮沸し, これを試験溶液とした。試験溶液を, メチルオレンジ試薬2滴を指示薬として0.1 mol/L塩酸で滴定した。滴定に要した0.1 mol/L塩酸の消費量をV (mL) とした。別に3%過酸化水素水10 mLを採り, 直火で2分間煮沸した後, 同様に操作したとき滴定に要した0.1 mol/L塩酸の消費量をV₀ (mL) とした。このとき, 次式により計算した試料1 g中の水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムを中和するのに要する0.1 mol/L塩酸消費量を求めた。

式: 試料1 g中の水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムを中和するのに要する0.1 mol/L塩酸消費量 (mL) = (V - V₀) F × 5 × (1 / 試料採取量 (g))

ただし, F: 0.1 mol/L塩酸の力価

2.4 pHメーター

HORIBA社製 pH/ION METER F-72 LAQUAおよびガラス電極, 比較電極, 温度補償電極を一体化した複合電極であるマイクロToupH電極を用いてpHの測定を行った。

2.5 イオンクロマトグラフィー

2.5.1 測定対象物質

測定対象物質は, リチウムイオン (Li⁺), ナトリウムイオン (Na⁺), アンモニウムイオン (NH₄⁺), カリウムイオン (K⁺), マグネシウムイオン (Mg²⁺), カルシウムイオン (Ca²⁺) の6種のカチオンにモノエタノールアミン (MEA) を加えた7種の陽イオン, 並びにフッ素イオン (F⁻), 塩化物イオン (Cl⁻), 臭化物イオン (Br⁻), 亜硝酸イオン (NO₂⁻), 硝酸イオン (NO₃⁻), 硫酸イオン (SO₄²⁻), リン酸イオン (PO₄²⁻) の7種のアニオンに乳酸 (Lac), グリコール酸 (Gly), 酢酸 (AA), スルファミン酸 (Sul), ギ酸 (For), リンゴ酸 (Mal), コハク酸 (Suc), シュウ酸 (Oxa), クエン酸 (Cit) の9種の有機酸を加えた16種の陰イオンの計23種とした。

2.5.2 測定

試料を精製水で正確に20,000倍に希釈し、ポアサイズ0.20 μm のメンブランフィルター (ADVANTEC社製 DISMIC-13HP, 以下DISMIC) でろ過もしくはポリジビニルベンゼンを充填した固相カートリッジ (Dionex社製 OnGuard II RP, 以下OnGuard) で抽出したものを測定試料とした。

装置にはThermo Scientific社製のAS-AP, 電気伝導度検出のイオンクロマトグラフIntegrion RFICおよびICS-2100, UV検出器VWD-ICを用いた。分離カラムはDionex社製IonPac CS12AおよびAS19 (いずれも 4×250 mm), ガードカラムはDionex社製IonPac CG12AおよびAG19 (いずれも 4×50 mm), 希薄電解質溶液として陽イオン分析にはEGC500 MSA, 陰イオン分析にはEGC III KOH カートリッジ (いずれもDionex社製) を用いた。

3. 結果および考察

3.1 滴定法 (現行試験法) による測定

市販洗剤5製品について、酸・塩基中和滴定法によるpHの測定を行った。現行試験法の基準では中和に要する酸・塩基消費量を、酸性洗剤は30 mL以下、アルカリ性洗剤は13 mL以下としているが²⁾、酸性市販洗剤のBおよびCについては42 mLとなり基準に適合していないと判定された (Table 2)。ただし、製品BおよびCのいずれの成分表示にも酸として使用しているのは塩酸でその含有量は9.5%と表示されており、規制対象の酸を限度付近まで加えた上に、さらに洗浄効果を期待して規制対象外の酸を添加している可能性が考えられた。このように、現在でも市場流通品において、現行の滴定によるアルカリの消費量では、家庭用品規制法に適合しているかどうかを判定できない場合があることを確認した。

また、アルカリ性洗剤の滴定法の工程では、試料に3%過酸化水素水を滴下した後、直火で2分煮沸したものを

試験溶液とする。しかし、本法で対象とした製品DおよびEは煮沸時に含有する界面活性剤の影響と考えられる気泡が生じ、そのままでは滴定を実施することができなかったため、消泡剤を使用して滴定を行った。その結果、酸の消費量はそれぞれ12.4 mLおよび8.6 mLと基準の13 mL以下であった。ただし、現行試験法には消泡剤の使用は記載されておらず²⁾、消泡剤の添加が酸消費量に及ぼす影響も不明である。界面活性剤を含有する製品は多く、消泡剤の添加は有効と考えられるが、消泡剤添加による酸消費量への影響等についてさらに検討する必要がある。

3.2 pHメーターによる測定

pHメーターによる測定の結果、酸性3製品のpHは、-0.40, -0.38, -0.36とすべてマイナス値を示し、アルカリ性2製品は13.11, 13.01であった (Table 2)。pHの定義は、 $\text{pH} = -\log [\text{水素イオン濃度 (mol/L)}]$ であるので、水素イオン濃度が2.3~2.5 mol/Lであれば、pHは-0.36~-0.40を示すことがある。また、pHメーターに一般的に用いられているガラス電極は、強酸および強アルカリ性溶液を測定すると発生起電力がpHに比例せず、直線性が成り立たない。これを酸誤差およびアルカリ誤差と呼び、ガラス膜の組成によってその誤差が異なるばかりでなく、被検液の中に存在する陽イオンの種類と濃度によっても著しく異なる¹²⁻¹⁴⁾。酸では塩酸が、アルカリではナトリウムイオンやリチウムイオンが存在する場合は特に大きな誤差を持ち、これらのイオンの濃度が増すほど増大する性質がある。これらのことから、pHメーターでは、強酸および強アルカリ性であるほど正確に測定できないため、pHメーターによる測定は参考にはなるが、酸およびアルカリ量の違反判定には適していないと考えられた。

3.3 イオンクロマトグラフィーによる測定

イオンクロマトグラフィーはイオン交換カラムと希薄電解質溶液を用いてイオン性を有する成分を分離する。本法では、カラムのイオン交換基と反対の電荷を持つイオン種を分離モードとする。カラムの担体にはジビニルベンゼン・エチルビニルベンゼン共重合体を、陽イオン分析の希薄電解質溶液にはメタンスルホン酸を、陰イオン分析には水酸化カリウムを用い、検出器は電気伝導度検出器を用いて、7種の陽イオンおよび16種の陰イオンの分離条件をそれぞれ検討した。

陽イオン分析においては、メタンスルホン酸の濃度を20, 15, 10, 5 mmol/Lとして、それぞれアイソクラティックによる溶離を行った結果、20 mmol/Lおよび15 mmol/Lでは、最後に溶出する Ca^{2+} の保持時間がそれぞれ11.5 minおよび18.9 minと短時間での分析が可能で

Table 2 Results of titration measurement and pH of the household-use cleaners

	Titration (n=3)				pH meter
	NaOH or HCl consumption volume (mL)				
	1	2	3	Average	
A	27.7	27.7	27.7	27.7	-0.40
B	42.1	42.2	42.3	42.2	-0.36
C	42.2	42.4	42.4	42.3	-0.38
D	12.7	12.9	12.4	12.6	13.11
E	8.7	8.5	8.6	8.6	13.01

あったが、 NH_4^+ とMEAが共溶出して分離しなかった。10 mmol/Lおよび5 mmol/Lでは、 NH_4^+ とMEAのピークの間隔はそれぞれ0.50および0.70と多少改善したが、 Ca^{2+} の溶出が40.4 minおよび90 min以降と測定時間が長くなるため、グラジエント分析を検討した。 NH_4^+ とMEAのピークの間隔が0.91となった3 mmol/Lを初期濃度とし、溶離液のグラジエント条件を検討した結果、Table 3に示す条件において NH_4^+ とMEA以外のピークの間隔が1.5以上となり最適であった。最適条件により得られたクロマトグラムをFig. 1 (a)に示す。MEAは解離定数が低く、水溶液中では NH_4^+ と似た性質を持つ陽イオンとして存在するため NH_4^+ とMEAの完全な分離が難しいが、ピークトップは分離しており、定性分析は可能と考えられた。

陰イオン分析において、アイソクラティックによる溶離では多数のピーク (Lac・Gly・AA, Sul・For,

Mal・Suc・Oxa) が分離しなかったため、グラジエント分析を検討した。水酸化カリウムの初期濃度を15, 10, 5, 3, 1 mmol/Lとした結果、3 mmol/LでLac・Glyのピークの間隔が0.78, Gly・AAのピークが0.74と最も分離した。これを初期濃度とし、溶離液のグラジエント条件を検討した結果、Table 3に示す条件が最適となった。クロマトグラムをFig. 1 (b)に示す。

本研究により、測定対象とした陽イオン7種、陰イオンおよび有機酸の16種がそれぞれ同時分析可能となった。ただし、 NH_4^+ とMEA, LacとGly, GlyとAA, SulとFor, SucとOxaについては、完全にはピークが分離しないため、定性分析は可能であるが、各組合せのイオン種の酸およびアルカリが同時に使用された場合の定量は難しいと考えられた。

測定対象の標準溶液を段階的に希釈し、絶対検量線を作成した (Fig. 2およびFig. 3)。いずれのイオン種で

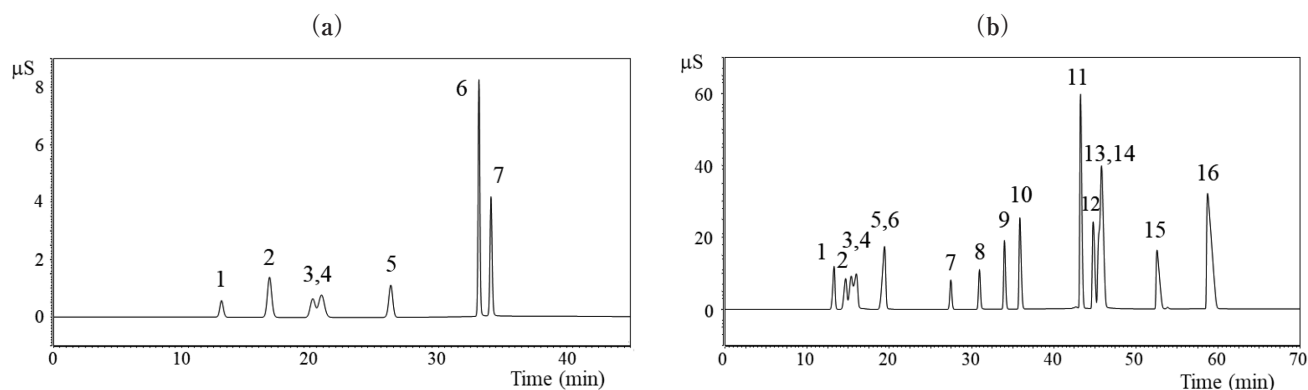


Fig. 1 Representative chromatograms under optimum conditions (The concentration of each standard in parentheses)
 (a) Cations [Peak 1: Li^+ (0.25 mg/L), 2: Na^+ (1), 3: NH_4^+ (1), 4: MEA (5), 5: K^+ (2.5), 6: Mg^{2+} (2.5), 7: Ca^{2+} (2.5)]
 (b) Anions [Peak 1: F^- (2), 2: Lac (10), 3: Gly (10), 4: AA (20), 5: Sul (10), 6: For (10), 7: Cl^- (2), 8: NO_2^- (10), 9: Br^- (10), 10: NO_3^- (10), 11: SO_4^{2-} (10), 12: Mal (30), 13: Suc (50), 14: Oxa (25), 15: PO_4^{2-} (20), 16: Cit (100)]

Table 3 Optimal analytical conditions

	Cation	Anion
Instrument	Integrion RFIC	ICS-2100, VWD-IC
Injection volume	25 μL	100 μL
Eluent	Methanesulfonic acid 3 mM (0-23 min), 3-30 mM (23-30 min), 30 mM (30-40 min)	Potassium hydroxide 3 mM (0-21 min), 3-40 mM (21-50 min), 40-45 mM (50-55 min), 45 mM (55-70 min)
Flow rate	1 mL/min	1 mL/min
Analytical column	IonPac CS12A, 4 \times 250 mm	IonPac AS19, 4 \times 250 mm
Guard column	IonPac CG12A, 4 \times 50 mm	IonPac AG19, 4 \times 50 mm
Column temperature	35°C	35°C
Detection	Suppressed conductivity	Suppressed conductivity, UV 210 nm
Cell temperature	35°C	35°C

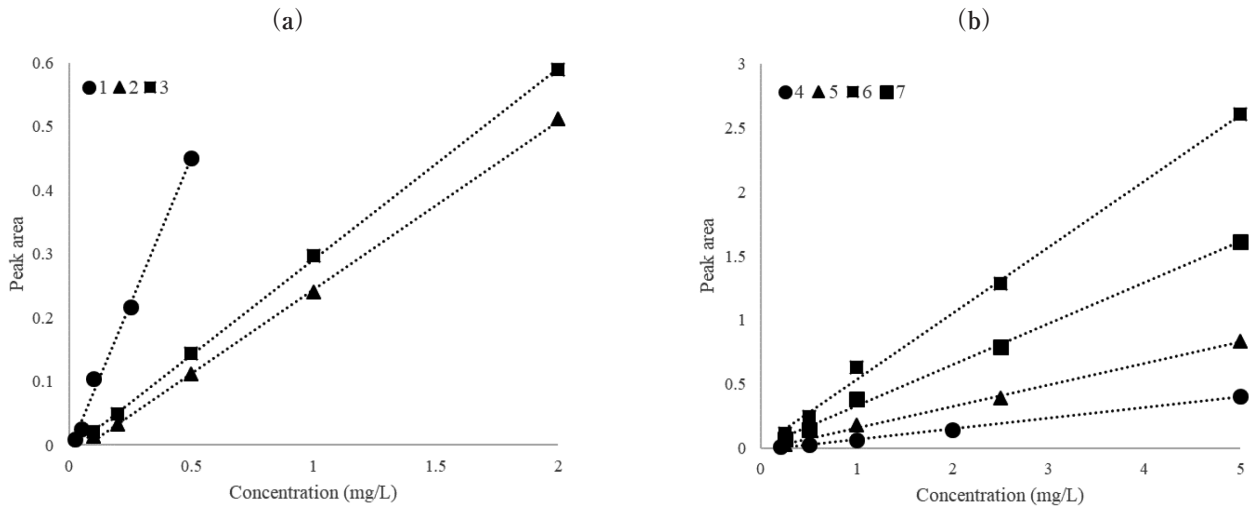


Fig. 2 Calibration curves of each cation

(a) 1: Li⁺, 2: Na⁺, 3: NH₄⁺, (b) 4: MEA, 5: K⁺, 6: Mg²⁺, 7: Ca²⁺

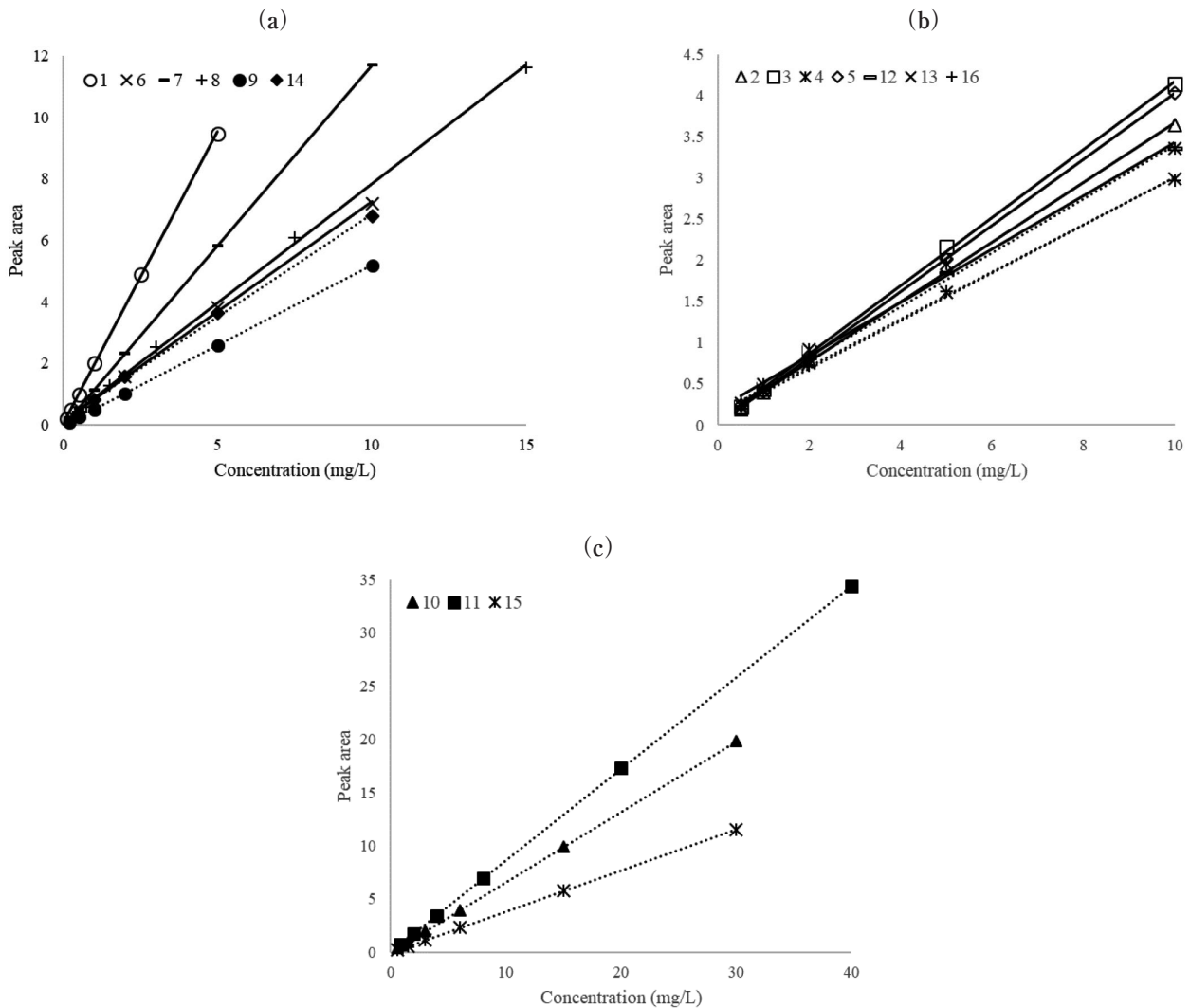


Fig. 3 Calibration curves of each anion (1-8: solid line, 9-16: dotted line)

(a) 1: F⁻, 6: For, 7: Cl⁻, 8: NO₂⁻, 9: Br⁻, 14: Oxa, (b) 2: Lac, 3: Gly, 4: AA, 5: Sul, 12: Mal, 13: Suc, 16: Cit, (c) 10: NO₃⁻, 11: SO₄²⁻, 15: PO₄²⁻

も相関係数0.997以上の良好な直線性が得られた。各測定対象の検量線の一番下の濃度における5回測定の相対標準偏差 (Relative standard deviation, RSD) はすべて2.5%以下であった。検出下限値 (Limit of detection, LOD) および定量下限値 (Limit of quantification, LOQ) については、検量線の一番下の濃度を5回分析した際の標準偏差の3倍および10倍とした。その結果、LODは0.25~21 µg/L, LOQは0.84~69 µg/Lであった。各測定対象の検量線範囲、相関係数、RSD、LOD、LOQについてはTable 4に示す。

また、NO₂⁻、Br⁻、NO₃⁻の3種は紫外領域に吸収を有しており、紫外吸光光度検出器で測定可能である。そこで、陰イオン測定を行ったところ、NO₂⁻、Br⁻、NO₃⁻の3種は妨害も認められず良好に分離し、電気伝導度より紫外吸光光度の方が5倍以上感度よく検出された (データ未掲載)。NO₂⁻、Br⁻、NO₃⁻の3種については、電気伝導度で十分な感度が得られない場合は、紫

外吸光光度による検出が有用と考えられた。

3.4 イオンクロマトグラフィーによる市販洗浄剤の測定

市販洗浄剤には、カラムやサプレッサー等を劣化させる成分や測定対象の分離や検出に影響する妨害成分が含まれる可能性があるため、試料の前処理としてDISMICによるろ過、もしくはOnGuardによる固相抽出を行った。空試験の結果、DISMICでは測定対象の定量に影響する大きなピークは見られなかったが、OnGuardでは16.8 minに夾雑ピークが見られ、Na⁺の定量に影響を及ぼすため、定量にはDISMICのろ過による前処理を用いた (データ未掲載)。

精製水に標準物質を低濃度と高濃度 (低濃度の5倍量) の2濃度で添加した試料について、DISMICを用いた際の添加回収試験を行った。その結果、低濃度試料は調製濃度の96.5~117%、高濃度試料は99.2~102%となり、すべてのイオン種はいずれの濃度でも良好な回収率

Table 4 Performance of the proposed method

Peak		Range (mg/L)	Correlation coefficient	RSD (% , n=5)	LOD (µg/L)	LOQ (µg/L)
1	Li ⁺	0.025-0.5	0.998	0.79	0.25	0.84
2	Na ⁺	0.1- 2	1.000	0.80	0.34	1.1
3	NH ₄ ⁺	0.1- 2	1.000	0.70	0.45	1.5
4	MEA	0.2- 5	0.999	0.57	1.3	4.3
5	K ⁺	0.25- 5	0.999	0.57	0.44	1.5
6	Mg ²⁺	0.25- 5	0.999	0.75	0.62	2.1
7	Ca ²⁺	0.25- 5	0.999	0.40	1.5	4.9
1	F ⁻	0.1- 5	1.000	0.44	3.4	11
2	Lac	0.5-10	1.000	0.52	3.0	9.9
3	Gly	0.5-10	1.000	2.5	16	52
4	AA	0.5-10	0.997	0.93	7.2	24
5	Sul	0.5-10	1.000	0.50	3.0	9.8
6	For	0.5-10	1.000	0.35	4.0	13
7	Cl ⁻	0.2-10	1.000	1.5	13	45
8	NO ₂ ⁻	0.3-15	1.000	0.12	1.2	4.0
9	Br ⁻	0.2-10	1.000	0.38	1.5	4.8
10	NO ₃ ⁻	0.6-30	1.000	1.2	18	60
11	SO ₄ ²⁻	0.8-40	1.000	0.52	14	45
12	Mal	0.5-10	0.999	0.66	4.4	15
13	Suc	0.5-10	0.999	1.8	12	40
14	Oxa	0.5-10	0.999	1.7	21	69
15	PO ₄ ²⁻	0.6-30	1.000	0.61	5.4	18
16	Cit	0.5-10	0.999	0.66	3.9	13

Table 5 Recovery of ion species from water (n=5)

Peak		Low		High	
		Concentration (mg/L)	Recovery (%)	Concentration (mg/L)	Recovery (%)
1	Li ⁺	0.05	99.6	0.25	101
2	Na ⁺	0.2	102	1	100
3	NH ₄ ⁺	0.2	100	1	100
4	MEA	1	100	5	100
5	K ⁺	0.5	99.7	2.5	99.2
6	Mg ²⁺	0.5	100	2.5	99.2
7	Ca ²⁺	0.5	101	2.5	99.9
1	F ⁻	0.5	100	2.5	100
2	Lac	1	101	5	100
3	Gly	1	99.6	5	100
4	AA	1	102	5	100
5	Sul	1	117	5	102
6	For	1	101	5	100
7	Cl ⁻	1	103	5	100
8	NO ₂ ⁻	1.5	100	7.5	99.7
9	Br ⁻	1	99.9	5	100
10	NO ₃ ⁻	3	102	15	100
11	SO ₄ ²⁻	4	96.5	20	99.2
12	Mal	1	99.6	5	99.6
13	Suc	1	99.4	5	99.9
14	Oxa	1	99.9	5	99.7
15	PO ₄ ²⁻	3	104	15	100
16	Cit	1	98.5	5	99.5

が得られ、ろ過フィルターへの吸着ロスなく定量できることがわかった (Table 5)。

本法による市販洗剤5製品の定量の結果、全て製品でCl⁻が、製品A、D、EでNa⁺が、製品BおよびCでPO₄²⁻が検出された (Table 6 および Fig. 4)。現行の滴定法で適合しなかった製品BおよびCについては、塩酸の使用量は9.3%および9.4%と違反ではなかったが、リン酸を9.7%併用していたため、違反の誤判定となり得る製品であった。

本法は製品のマトリックスの影響を受けることなく、製品を希釈するのみで簡便に定量可能であった。

4. まとめ

住宅用洗剤および家庭用洗剤中の有害物質に指定されている塩化水素または硫酸並びに水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムに対して、現行の家庭用品規制法

Table 6 Concentration of ion species in household-use cleaners determined by the proposed method

Sample	Na ⁺	Cl ⁻	PO ₄ ²⁻
A	1.1	12	ND
B	ND	9.3	9.7
C	ND	9.4	9.7
D	2.6	1.5	ND
E	3.9	3.3	ND

Unit: w/v %, ND: Not detected

の滴定法やpHメーターによる測定では、有害物質に指定されていない酸またはアルカリが使用されている場合に、塩化水素または硫酸並びに水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの含有量が基準値内であっても、基準値

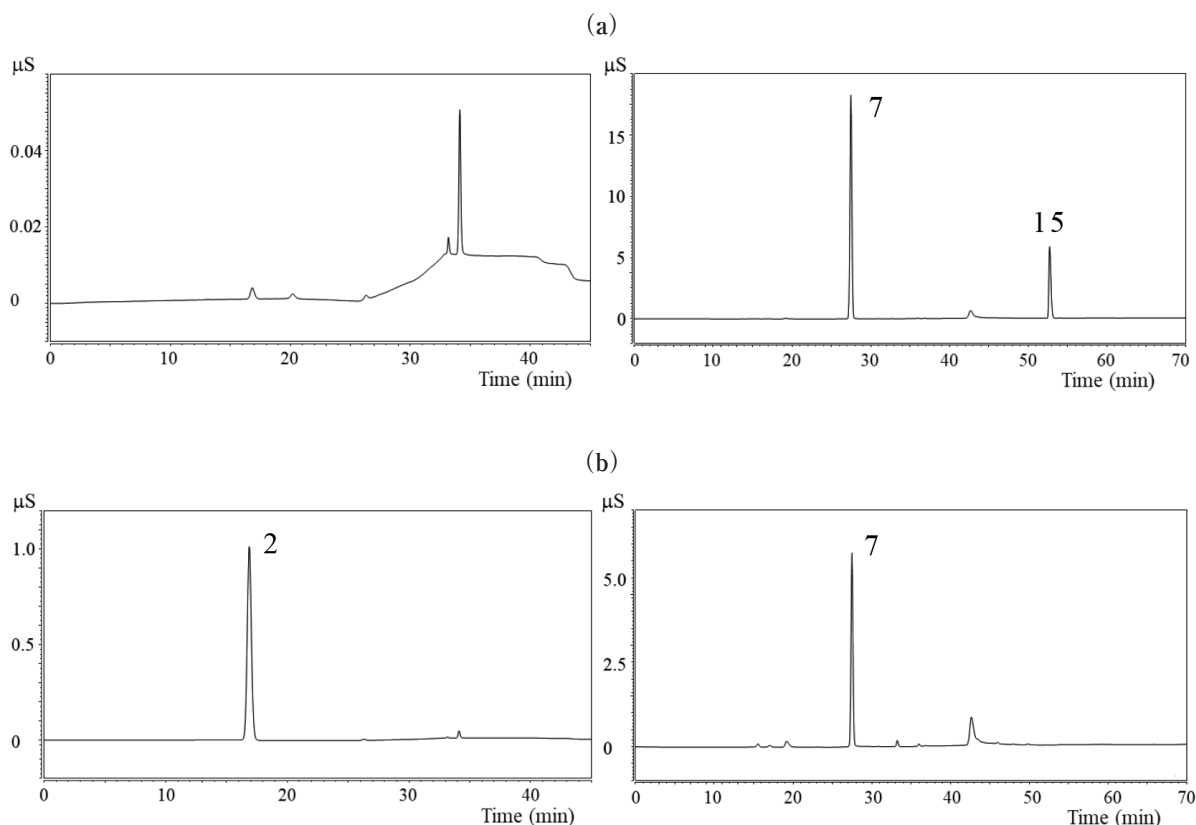


Fig. 4 Chromatograms of (a) product B and (b) product E

Left figure: cations, light figure: anions

を超える結果が得られることがあり、違反判定が困難なものがあることがわかった。本研究で検討したイオンクロマトグラフィーを用いた分析法は、陽イオン7種、陰イオンおよび有機酸16種の計23種を簡便に分離、定量可能であり、確認方法として有用であった。今後、家庭用品規制法における酸およびアルカリの基準値および試験法の改正を検討するための資料とすることができた。

謝辞

本研究は厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）「家庭用品中有害物質の試験法及び基準に関する研究」（H29-化学-指定-002）により行われた。

文献

- 1) 昭和四十八年法律第百十二号：有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律。
- 2) 昭和二十五年法律第三百三号：毒物及び劇物取締法第二条（定義）別表第二。
- 3) 昭和四十年政令第二号：毒物及び劇物指定令 第二条（劇物）（令和二年官報号外第百二十六号による改正）
- 4) 昭和四十九年厚生省令第三十四号：有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律施行規則別表第1（第1条関係）（令和元年厚生労働省令第二十号による改正）。
- 5) 厚生省環境衛生局 家庭用品安全対策研究会：保健衛生安全基準 家庭用品規制関係実務便覧第一法規出版 1975; 3511.
- 6) 大嶋智子, 萩原拓幸：第38回全国衛生化学技術協議会年会講演集 2001; 192-3.
- 7) 佐藤洋子, 矢沢篤子, 北爪稔：第23回全国衛生化学技術協議会年会講演集 1986; 152-3.
- 8) 大嶋智子：生活衛生 2007; 51: 11-8. doi: 10.11468/seikatsueisei.51.11
- 9) 伊佐間和郎, 鹿庭正昭, 土屋利江：国立医薬品食品衛生研究所報告 2008; 126: 71-5.
- 10) 西條雅明, 長谷川貴志, 高橋和長, 吹譯友秀, 元木裕二：千葉県衛研報告 2012; 61: 56-63.
- 11) 昭和四十七年厚生省第二十七号：家庭用品に含まれる劇物の定量方法及び容器又は被包の試験方法を定める省令 別表第一。
- 12) 岡田辰三, 西朋太, 高橋寛：工業化学雑誌 1958; 61: 931-5.
- 13) 菊池実：計測 1961; 11: 670-672.
- 14) 西尾友志：BUNSEKI KAGAKU 2020; 69: 385-397. doi: 10.2116/bunsekikagaku.69.385

国立医薬品食品衛生研究所 殿町新庁舎における室内空気質について (第2報)

大嶋直浩, 高橋夏子, 高木規峰野, 田原麻衣子, 酒井信夫[#], 五十嵐良明

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

Naohiro Oshima, Natsuko Takahashi, Mihono Takagi, Maiko Tahara, Shinobu Sakai[#] and Yoshiaki Ikarashi

The committee on indoor air pollution, established by the Ministry of Health, Labour and Welfare, has selected three candidate substances [2-ethyl-1-hexanol (1), 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (2), and 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (3)] for indoor-air-quality guidelines. However, to set guideline values for these candidate substances, exposure assessment studies are required. The indoor air concentration of these candidate substances was investigated at the building of the National Institute of Health Sciences from April 2018 to March 2020. The results showed that compounds 1 and 3 show a seasonal periodicity, with low values in winter and high values in summer. In particular, this is the first study reflecting the seasonal periodicity of compound 3. The indoor air concentration of all compounds decreased year-by-year over time. The results provide valuable scientific evidence for stipulating new indoor-air-quality guidelines.

Keywords: indoor air, volatile organic compounds, National Institute of Health Sciences, periodicity

1. はじめに

シックハウス症候群は、建築物等から放散した化学物質が原因として引き起こされる頭痛、鼻炎、咽頭炎、閃輝暗点、喘息、皮膚炎及び眩暈等の症状である¹⁻⁴⁾。化学物質による室内空気の汚染は、以前から比較的滞在時間の長い小児、妊婦、高齢者等に注意が向けられてきたが、加えて最近では新型コロナウイルス感染拡大による室内滞在時間の延伸によって、幅広い年齢層への悪影響も懸念される。

厚生労働省は室内空気汚染による健康被害の発生防止を目的に、ホルムアルデヒド等の13化学物質の室内濃度指針値と総揮発性有機化合物 (Total Volatile Organic Compounds; TVOC) の暫定目標値を設定し、改正建築基準法では当該化学物質が使用される建材、換気設備の規制が行われた^{5,6)}。これによって当該化学物質の室内空気汚染防止対策は進んだが、代替化学物質によ

る汚染が新たな問題として顕在化している。シックハウス問題に関する検討会では2-エチル-1-ヘキサノール (1)、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチラート (2)、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチラート (3) を室内濃度指針値新規策定候補物質 (候補3物質)⁷⁾として挙げており (Fig.1)、これらの継続的な実態調査が求められている。

候補3物質は可塑剤及びその分解物に多く含まれており、国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部が継続的に実施している室内空気汚染化学物質全国実態調査においても比較的高濃度、高頻度で検出されている⁸⁾。特に、化合物1は1年を通して冬季に室内濃度が低く、夏季に高い傾向が報告されているが⁹⁾、このような季節性の経時変化に関する報告は限られており、更なる知見の集積が必要である。

国立医薬品食品衛生研究所は、2017年度に東京都世田谷区用の賀旧庁舎から神奈川県川崎市の殿町新庁舎への移転を完遂した。これまでに2017年1月から2018年4月の期間において殿町新庁舎の主要な揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds; VOC) による室内空気汚染状況を報告した¹⁰⁾。本稿では、候補3物質を測定対象とし、2018年4月から2020年3月までの期間における

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

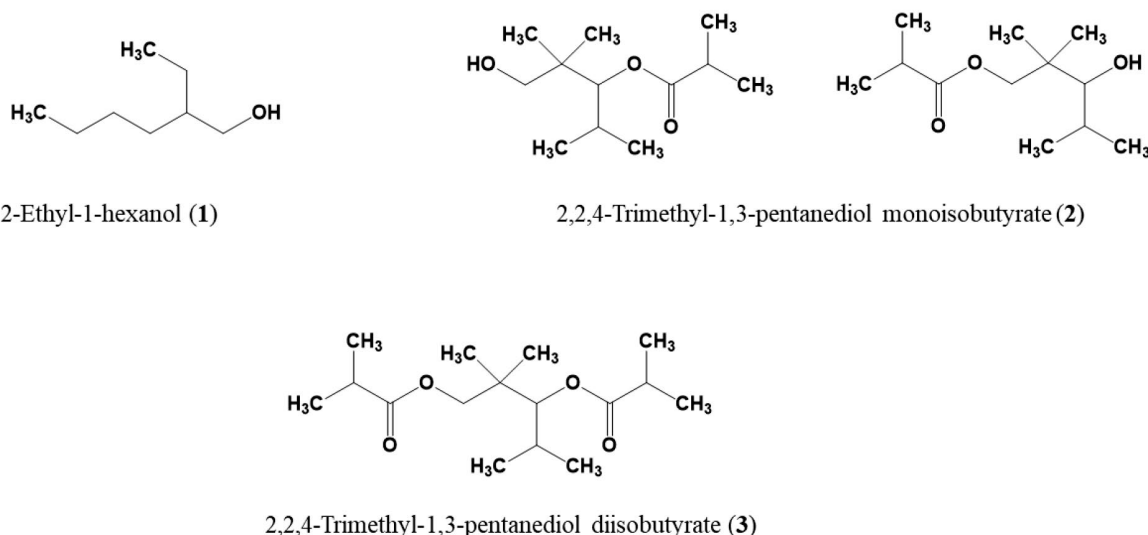


Figure 1 Structures of candidate substances for indoor-air-quality guidelines

室内濃度を継続的に調査・分析し、それらの季節性の経時変化を明らかにしたので報告する。

2. 調査方法

2.1 調査対象地点及び調査期間

国立医薬品食品衛生研究所殿町新庁舎（神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目）は、室内3か所〔管理・研究棟3階 生活衛生化学部微量揮発性有機化合物分析室（E-17室、陽圧制御特別仕様実験室）、生活衛生化学部実験室1（F-18室、一般実験室）、生活衛生化学部事務室（G-18室、居室）〕、屋外1か所〔管理・研究棟東側スペース〕において室内空気のサンプリングを行った。殿町新庁舎における調査期間は、2018年4月～2020年3月とした。

2.2 調査対象化合物

室内濃度指針値新規策定候補物質（2-エチル-1-ヘキサノール（1）、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート（2）及び2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート（3））について定量した（Fig.1）。

2.3 空気のサンプリング方法

調査にあたっては「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会 室内空気中化学物質の測定マニュアル」⁹⁾に準じ、室内及び屋外の空気をアクティブサンプリング法により捕集した。空気の捕集には、Tenax TA単層充填の捕集管（Markes社製SafeLokTM仕様ステンレス製捕集管）を使用した。なお、捕集管はTC-20コンディショナー（Markes社製）に装着し、窒素を約50 mL/minで通気しながら100℃で1時間、300℃で2時間加熱してドライパージ（清浄化）したものをを用いた。

空気の捕集はGSP-400FT（ガステック社製）を用いて50 mL/minの流速で58分間（2.9 L）、床上（地上）1.2～1.5 mの空気を1検体捕集した。サンプリングの様子をFig.2に示す。空気サンプリング時間帯は規定しなかった。

2.4 分析方法

捕集管にサンプリングした空気はTD-20及びGCMS-QP2010 Ultra（島津製作所）を使用した加熱脱離-GC/MSにより測定した。主要な測定条件を以下に記した。室内濃度指針値の候補3物質に関してScanおよびSIMモードを高速にスイッチするFASST（Fast Automated Scan/SIM Mode）で測定し、toluene-*d*₈を用いた内部標準法によって定量した。なお、定量下限値未満（<LOQ=0.17 µg/m³）の数値については0として集計した。

[加熱脱離]

Desorption: 280℃, 8 min, 50 mL/min

Cold trap: -20℃

Trap desorption: 280℃, 5 min

Line and valve temperature: 250℃

[GC]

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

Carrier gas: He, 40 cm/sec

Split ratio: 1 : 20

Oven temperature: 40℃ - (5℃/min) - 280℃ (4 min)

[MS]

Interface temperature: 250℃

Ion source temperature: 200℃

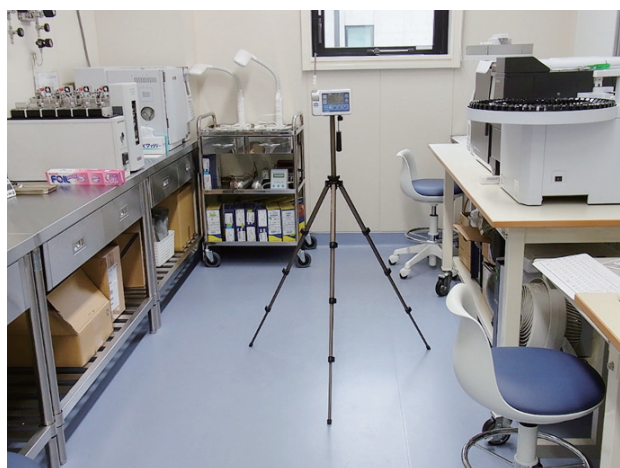


Figure 2 Air sampling at the new building of the National Institute of Health Sciences
Left: Trace volatile organic compounds analysis room, E-17; Right: Outdoor

Table 1 Target ions and qualifier ions of compounds 1-3

Compounds		Target ion	Qualifier ions	
1	2-Ethyl-1-hexanol	57	41	43
2	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentenediol monoisobutyrate	71	43	56
3	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentenediol diisobutyrate	71	43	56

Scan range (m/z): 35-400

Scan rate: 10 Hz

定量イオン及び確認イオンはTable 1のとおりである。

3. 結果と考察

化合物 1-3 の2018年4月から2020年3月までの間の濃度変化をFig. 3に示す。いずれの化合物も屋外ではほとんど検出されなかったことから、屋外から室内への空気移行に伴う化学物質の影響は無視できるものと考えた。E-17室は他の室内と比べて全体的に低い傾向を示した。これは、E-17室が微量揮発性有機化合物分析室であり、陽圧制御特別仕様の換気システムを取り入れているためと考えられる。

いずれの室内においても化合物 1 は夏季に高値を示し、冬季に低値を示した。酒井らの報告⁹⁾によると、化合物 1 が夏季に高い放散量を示すことから、本結果は酒井らの報告を支持する結果となった。化合物 1 は、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) やアジピン酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸エステル、界面活性剤等の中間原料として用いられる化学物質である。室内における化合物 1 の検出に関しては床材の裏打ち材中のDEHPや接着剤中の2-エチルヘキシルアクリレートなど、2-エチルヘキシル基をもつ化合物が、コンクリート中のpH12~13の強アルカリ性水分と接触し、夏季の構造躯体の温度や湿度上昇に伴って分解と放散が促進された可能性が

考えられる。

化合物 3 についても、夏季に比較的高値を示す季節周期性が初めて明らかとなった。化合物 3 はポリ塩化ビニル製 (PVC) のフローリングや床材に含有されることから、建築物の構造躯体の温度上昇が季節変動の一因と考えられた。他方、造膜助剤、浮遊選鉱剤の添加材、紙処理剤の添加材等に用いられる化合物 2 については室内濃度が低く、季節周期性に関する知見は得られなかった。いずれの化合物も経年的な減少傾向が示唆されたことから、今後も継続して調査を行う予定である。

室内濃度指針値は、原則として全ての室内空間を対象とするものであり、「現時点で入手可能な毒性に係る科学的知見から、ヒトがその濃度の空気を一生涯にわたって摂取しても、健康への有害な影響は受けないであろうと判断される値を算出したもの」と定義される¹¹⁾。また、室内濃度指針値は、それ自体が法的な拘束力をもつものではないが、波及効果の大きい規格基準として「建築物における衛生的環境の確保に関する法律 (建築物衛生法)」、「住宅の品質確保の促進等に関する法律 (住宅品質確保法)」、「学校環境衛生基準」等、室内空気質を確保するための行政施策に幅広く参照されている。今回の分析対象物質である化合物 1~3 は、室内濃度指針値見直しスキームに準じて、諸外国の空気質ガイドライン等における指針値、居住環境内における揮発性有機化合物の実態調査、家庭用品等からの化学物質の放出量の検

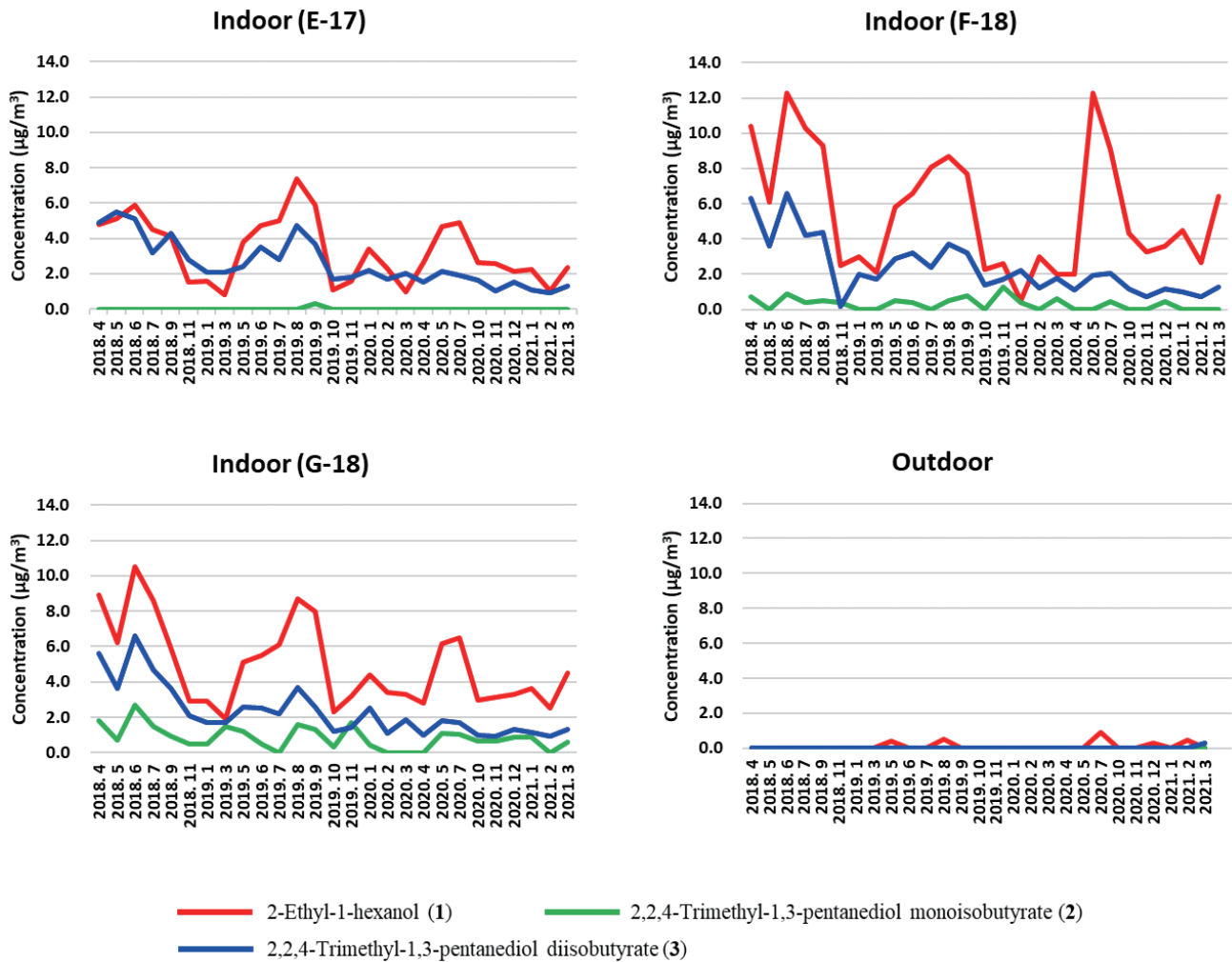


Figure 3 Seasonal variation of the three candidate substances detected in each room (April 2018~March 2020)

討結果, シックハウス関連研究の知見等から新たに室内濃度指針値を設定すべき候補物質として提案された。シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会 中間報告書-第23回までのまとめ¹²⁾では, 関係者が対策を講ずるに当たり, 科学的知見のさらなる収集が必要であり, また技術的観点から実効性に疑義のある値が提案されている可能性があるとのパブリックコメント等の意見を踏まえ, 「ヒトへの安全性に係る情報」, 「代替物の情報」等を引き続き集積し, 国際動向も踏まえながら, 指針値について再検討することとされている。本調査結果については, 室内濃度指針値を新規設定する際に有用な資料として活用する。

4. おわりに

本研究で, 室内濃度指針値候補物質である2-エチル-1-ヘキサノール (1), 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 (2), 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタジオールジイソブチレート (3) の室内濃度を3年間追跡調査した。その結果, 化合物1, 3は冬季に

低値を示した後, 夏季に高値を示す季節周期性が認められた。特に化合物3の季節周期性を示した報告は今回が初めてである。いずれの化合物も経年的減少傾向が示唆され, 引き続き調査を行う予定である。

参考文献

- 1) World Health Organization. 1989. "Indoor air quality: organic pollutants." Report on a WHO Meeting, Berlin, 23-27 August 1987.
- 2) Onuki A, Saito I, Seto H, Uehara S, Suzuki T: *Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.*, 2002; 53: 206-210.
- 3) Tateno H, Ebana T, Hatakeyama A, Yamamoto M, Urashima Y, Kozuka S, Mukaiharu N, Fujita K: *Sapporoshi Eiken Nenpou*, 2001; 28: 64-72.
- 4) Morita Y, Sakai T, Nakajima Y, Kawaguchi Y, Yokozawa F, Nishinakagawa S, Yoshida T, Nagata N: *Japanese Journal of Occupational Medicine and Traumatology*, 2003; 51: 437-441.
- 5) 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測

定方法等について、厚生労働省医薬局長通知 医薬発第0207002号（平成14年2月7日）

6) シックハウス対策に係る法令等（平成15年7月1日施行）

- ・ 建築基準法第28条の2（居室における化学物質の発散に対する衛生上の措置）
- ・ 建築基準法施行令第20条の5（居室において衛生上の支障を生ずるおそれがある物質）
- ・ 建築基準法施行令第20条の6（居室を有する建築物の建築材料についてのクロルピリホスに関する技術的基準）
- ・ 建築基準法施行令第20条の7（居室を有する建築物の建築材料についてのホルムアルデヒドに関する技術的基準）
- ・ 建築基準法施行令第20条の8（居室を有する建築物の換気設備についてのホルムアルデヒドに関する技術的基準）
- ・ 建築基準法施行令第20条の9（居室を有する建築物のホルムアルデヒドに関する技術的基準の特例）
- ・ 平成14年国土交通省告示第1112号「クロルピリホスを発散するおそれがない建築材料を定める件」
- ・ 平成14年国土交通省告示第1113号「第一種ホルムアルデヒド発散建築材料を定める件」
- ・ 平成14年国土交通省告示第1114号「第二種ホルムアルデヒド発散建築材料を定める件」
- ・ 平成14年国土交通省告示第1115号「第三種ホルムアルデヒド発散建築材料を定める件」
- ・ 平成15年国土交通省告示第273号「ホルムアルデヒドの発散による衛生上の支障がないようにする

ために必要な換気を確保することができる居室の構造方法を定める件」

- ・ 平成15年国土交通省告示第274号「ホルムアルデヒドの発散による衛生上の支障がないようにするために必要な換気を確保することができる換気設備の構造方法を定める件」

- 7) 第21回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（平成29年4月19日），資料1-1 室内空気汚染に係るガイドライン案について－室内濃度に関する指針値案－，<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000166137.pdf>
- 8) 第20回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（平成28年10月26日），資料2 平成27年度室内空気環境汚染化学物質調査，<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000141175.pdf>
- 9) Sakai K, Kamijima M, Shibata E, Ohno H, Nakajima T: *J Environ. Monit.* 2009; 11; 2068-2076
- 10) Sakai S, Tahara M, Takagi M, Yoshino Y, Toyama Y and Ikarashi Y: *Bull. Natl Inst. Health Sci.* 2018; 136; 40-51
- 11) 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法について，厚生省生活衛生局長通知 生衛発第1093号（平成12年6月30日）
- 12) 第23回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会（平成31年1月17日），中間報告書－第23回までのまとめ
<https://www.mhlw.go.jp/content/000470188.pdf>

「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて — 令和2年度（2020）—

登田美桜[#], 井上依子, 河 恵子, 春田一絵, 與那覇ひとみ, 畝山智香子

Topics from “Food Safety Information (Chemical)” in 2020

Miou Toda[#], Yoriko Inoue, Keiko Kawa, Ichie Haruta, Hitomi Yonaha, Chikako Uneyama

The variety and volume of internationally traded food has increased, and the food safety issues occurred in other countries immediately become global and/or national issues. The division of food safety information have published biweekly bulletins named “Food safety information” for risk manager and public since 2003. These bulletins introduce the latest official news released from international organizations and food safety authorities in foreign countries. The present paper provides overview of some topics selected from these bulletins in 2020 (e.g. COVID-19 pandemic, New Era of Smarter Food Safety, perfluoroalkyl substances, edible insects, cultured meat).

Keywords: Food safety information, food chemical

1. はじめに

現代は世界中の国々が貿易を行い、国境を越えて流通する食品の種類も量も多くなった。そのため一国で生じた食品安全に関する問題であっても、食品の流通とともに瞬く間に世界規模へと拡大するようになり、それらの問題に迅速に対処するには海外で起きている問題を常に把握しておく必要がある。また、我が国も含め、国による食品安全に係わる問題への行政措置は、世界貿易機関（WTO）のSPS協定（衛生と植物防疫のための措置）に基づき国際的に調和することが求められている。

安全情報部では、海外における食品安全に関する動向把握の一環として、国際機関や諸外国の公的機関から発信される最新情報をまとめた「食品安全情報」を、微生物分野と化学物質分野に分けて隔週で発行している¹⁾。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、令和2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. COVID-19パンデミック関連

令和2年度は、言うまでもなく世界中がCOVID-19パンデミックへの対応に追われた一年であり、特に上半期に海外で発信された食品安全に関する情報の大半がCOVID-19パンデミック関連であった。それらの概要を昨年度の国立医薬品食品衛生研究所報台138号にも簡単に記したが²⁾、この年の状況を現す重大な問題であることから改めて本稿にまとめておく。

- 食料安全保障への対策：移動制限やロックダウンにより食品の輸出入や国内流通が混乱したことから、多くの国で食品サプライチェーンを維持するための対策が最優先事項になった。世界的には特に、貧困地域や、収入の大部分を食料の一次生産とその販売に依存している途上国への影響が計り知れないとして、国連食糧農業機関（FAO）が中心となって国際的な協力が何度も呼び掛けられた³⁾。
- 消費者の行動変化と不安への対応：移動制限により皆が家にこもるようになり、食事スタイルが変化し、家庭での調理、テイクアウトやデリバリーの利用が急増した。そのため、家庭での衛生的な食品の取扱いに関する注意喚起のほか、営業が縮小・停止した飲食店によるテイクアウトやデリバリーなどへの食品の提供様式の変更等に関連した一時的な規制緩和と、それに伴う衛生管理に関するガイダンス等が発表された。また、食品やその容器・包装を介し

[#] To whom correspondence should be addressed:

Miou Toda; Division of Food Safety Information, National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan; Tel: +80-44-270-6600 ext.2530; Fax: +81-44-270-6594; E-mail: miou@nihs.go.jp

てCOVID-19が伝播するのではないかという消費者の不安に対し、世界保健機関（WHO）や各国政府が、現時点でそのような根拠はなく、通常の食品衛生管理を行うことが重要であると説明した⁴⁾。

- 詐欺製品への注意喚起：科学的根拠もなく、金儲けのために、COVID-19の予防や治療ができるというウソの宣伝で様々な製品（サプリメント、ハーブ製品、エッセンシャルオイル、静注用製品、消毒剤など）が販売されているため、各国政府が注意喚起や販売業者への警告を行った。警告の件数は米国だけでも数百件に及び、二酸化塩素製品「ミラクルミネラル溶液（Miracle Mineral Solution）」のように健康に有害な製品の販売もあった⁵⁻⁷⁾。
- 規制手続きのデジタル化：規制当局への各種登録申請、食品施設の査察や証明書発行、輸出認証などの手続きのデジタル化が一気に進んだ。
- 国際会議の延期やバーチャル形式による開催：COVID-19が世界的なパンデミックになった2020年3月以降、予定されていたコーデックス委員会の個別部会や食品に関する国際的な専門家会合は延期を余儀なくされた。徐々にバーチャル形式での会合が導入されるようになり、コーデックス委員会の総会はFAO/WHO本部の所在地（ローマとジュネーブ）で開催するという手続き上の決まりがあるが、メンバー国の承認のもと、9～10月に初めてバーチャル形式で開催された。
- 消毒剤への注意喚起：COVID-19対策として、ハンドサニタイザーなどの消毒剤が店舗や公共施設などいたるところに設置されるようになったが、それに伴った事故が発生し各国で注意喚起が出された。特に問題になったのが粗悪品の販売であり、原料として正規のエタノールではなく、使用が認められていないメタノールや1-プロパノールを含む製品が出回り、致命的な事例も含め、それらの粗悪品を飲んだことによる中毒が多数報告された⁷⁻⁹⁾。また、新規参入の事業者が、飲料水やジュース、ワイン、ビールなどの飲料品の容器を使用したり、キャンディやチョコレートのような甘い香りをつけた製品を販売したため、子どもが興味を持ちやすく誤飲につながるなどの注意が呼び掛けられた¹⁰⁾。そのほか、子どもにおける被害については、ハンドサニタイザーのボトルが設置される高さがちょうど子供の目の高さと同じであるため、子供が誤って中身のアルコール溶液を眼に吹きかけてしまう事故も発生した¹¹⁾。

3. 米国食品医薬品局（FDA）の「よりスマートな食品安全の新時代（New Era of Smarter Food Safety）」の青写真

米国食品医薬品局（FDA）は、2011年1月4日に施行された食品安全に関する法律「Food Safety Modernization Act（FSMA）」のもと、食品分野における新しい技術やツールの活用とデジタル化によって追跡可能な食品システムを構築し、安全性を強化するための革新的アプローチ「よりスマートな食品安全の新時代（New Era of Smarter Food Safety）」の青写真を2020年7月に公表した¹²⁾。当初はもっと早い時期に発表される予定であったが、COVID-19パンデミックにより直面した課題を反映させるために延期されていた。この青写真は、FSMAの理念である「科学とリスクに基づく予防」の実現に向けてFDAが今後10年にわたり取り組む予定の作業計画であり、次の4項目がコアエレメントとして提示されている。

1) 技術が可能にするトレーサビリティ

トレーサビリティの強化を目的とした、対象範囲の拡大や手続きの標準化（例：用語の統一）、生産者や業界への技術導入の推進、デジタル技術の活用、など。

2) 予防とアウトブレイク対応のためのより賢いツールとアプローチ

ビッグデータ及び人工知能（AI）を利用したアウトブレイクの根本原因解析や予測解析の強化、国内の関係者（連邦政府と州、官民など）との相互的な信頼の構築と情報・データの共有、オンライン技術を利用した査察やトレーニング、リコールの実施・通知方法の近代化、など。

3) 新しいビジネスモデルと小売りの近代化

新しいビジネスモデルを利用して生産・配送される食品の安全性の確保（例：電子商取引等の新しい方法を導入した食品配達、細胞培養製品などの新規食品の製造）、従来型の小売り食品の安全性に係わるアプローチの近代化（例：管理者認定及び食品取扱者の教育・トレーニング要件の強化、リスクに基づく査察方法の利用の増加）、など。

4) 食品安全文化

食品システム全般における食品安全文化の推奨、食品安全についての教育の強化、など。

コアエレメントの一つとして掲げられた「食品安全文化」は、数年前から利用されるようになった比較的新しい用語であり、コーデックス委員会でも2020年に改訂された「食品衛生に関する一般原則（CXC 1-1969）」に記載された。「食品安全文化」は、食品の安全性を確保するために、食品に携わる人々、特に食品関連事業におい

て全従業員の食品安全への意識を向上させ、価値観を共有し、行動を改善できるような組織的な文化をつくることを意味しており、その熟成と定着が求められている。

この青写真に盛り込まれた計画は、COVID-19パンデミックで浮き彫りになった課題も含め現代の食品を取り巻く様々な状況が反映されており、米国に限らず、日本を含めた各国の食品安全行政にとっても実現していかなければならない将来像と言える。

4. 農場から食卓まで戦略 (Farm to Fork Strategy)

欧州委員会 (EC) は、2050年までに温室効果ガスの排出を実質ゼロにして最初の「気候中立な大陸」になることを目標に掲げた気候変動対策「欧州グリーンディール (European Green Deal)」に取り組んでいる。その中核となる「農場から食卓まで戦略 (Farm to Fork Strategy)」が、2020年5月に発表された¹³⁾。この戦略は、政府、民間部門、非政府機関、学会、消費者といった食品に係わる全ての関係者が協力して、より健康的でより持続可能なEU食品システムへの移行を目指しており、「持続可能な食料生産」「持続可能な食品加工と流通」「持続可能な食品消費」「食品ロスと廃棄の防止」の4分野の取り組みからなるEUの将来構想である。2030年までの具体的な数値目標として以下を掲げている¹⁴⁾。

- 化学農薬の総合的な使用量とリスク、及びより有害性の高い農薬の使用量をそれぞれ50%まで低減する
- 土壌肥沃度を減らさずに栄養損失を最低50%まで低減する
- 肥料の使用量を最低50%まで低減する
- 家畜と水産養殖への抗菌剤の販売量を50%まで低減する
- 全農場のうち25%を有機農業にする

EUは「農場から食卓まで戦略」を推進するために、助言サービスや金融支援、研究への資金援助など、様々な支援を行っている。しかし、化学農薬や肥料の使用を大幅に減らすといった戦略は、農業生産性を低下させ生産者の収入減少につながりかねないとの懸念が生じている。

5. パーフルオロアルキル化合物

パーフルオロアルキル化合物 (PFAS) は、撥水・撥油性などの特殊な特性から、織物やカーペット、皮革の処理、界面活性剤、消泡剤、塗料や金属メッキ、食品用の器具や包装剤など、多種多様な用途に使用されてきた人工のフッ素化合物である。炭素鎖の長さに基づいて短鎖PFASと長鎖PFASに分類され、中でも炭素鎖8のパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) とパーフルオロオクタノ酸 (PFOA) が最も多く生産・利用されて

きた。しかし、難分解性で環境中やヒトの体内に残留することから、2009年にPFOS及びその塩は、残留性有機汚染物質 (POPs) の製造及び使用の廃絶・制限などを規定する国際条約「ストックホルム条約」の付属書B (制限) に追加され、2019年にはPFOA及びその塩について付属書A (廃絶) への追加が決定された。そのため、現在はPFOS及びPFOAを主としたPFASの使用の制限や禁止に向けた取り組みが世界的に進められている。

その一環として米国では、2021年1月に環境保護庁 (EPA) が、安全飲料水法のもとで規制する汚染物質候補リスト (CCL 4) を最終化し、PFOSとPFOAを規制対象とすることを決定した¹⁵⁾。更に米国FDAが、製造業者との食品接触物質への長鎖PFASの使用禁止の合意に加えて、2020年7月には、それらの代替品として使用されてきた短鎖PFASの6:2フッ素テロマーアルコール (6:2 FTOH) の使用についても3年間で段階的に廃止していくことを合意した¹⁶⁻¹⁷⁾。これは、FDAによる動物試験で新たに6:2 FTOHの体内残留性が確認され、ヒトにおける慢性暴露においても同様の可能性が示唆されたことによる。

一方、PFASのリスク評価についても進展が見られた。2020年8月に欧州食品安全機関 (EFSA) が長鎖PFASの再評価を行い、PFOS、PFOA、パーフルオロノナン酸 (PFNA)、パーフルオロヘキサンスルホン酸 (PFHxS) のグループ耐容週間摂取量 (TWI) として4.4 ng/kg体重/週を設定した¹⁸⁾。EFSAはPFASに関する最初の評価を2018年にPFOSとPFOAのみを対象に実施し、血清中総コレステロール値の上昇をクリティカルエンドポイントとして個々にTWIを設定していた。2020年の再評価では、評価対象をほかのPFASにも拡大し、幼児におけるワクチン接種に対する免疫反応の低下をクリティカルエンドポイントに選択して非常に保守的な評価を行い、4化合物のグループTWIの設定に至った。これまで公表されてきた他国のリスク評価でもPFOSとPFOAのみ対象にしていたが、今後はEFSAと同じように評価の対象がほかのPFASにも広がり、更には規制の対象も拡大されていくと予測される。

6. 新興リスクに関するEFSAの年次報告書

消費者の行動や嗜好の変化、気候変動を含む環境の変化、そして新しい技術の食品への利用などが影響して、食品に関連した新たな問題が絶え間なく発生している。EFSAは食品安全上の新興リスクに関する報告書を毎年発表しており、その対象範囲はEU域内に限定されているが、中には我が国にとっても新興リスクとなり得る問題もあり、将来への備えとして有用な情報となっている。

2019年次報告書では17の候補が検討され、うち13が新興リスクの問題として同定された¹⁹⁾。そのうち主な化学物質ハザードとその理由は次の通りである。ほかに、生物学的ハザードも同定されている。

- ・ ダニ媒介赤肉アレルギー：オリゴ糖エピトープのガラクトース- α -1,3-ガラクトース (α -gal) へのアレルギー（アルファガル症候群）が報告されている。ダニに咬まれることでその唾液に含まれる α -gal へのIg E抗体が産生され、その後 α -gal を含む赤肉（牛、豚、羊、鹿）やプロテインパウダー、乳製品、ゼラチンなどを食べると3～8時間後にアレルギーを発症する。アルファガル症候群は、米国の南・東・中部地域、オーストラリア、欧州とアジアの一部で報告されていて、全大陸で発生数が増えており世界的な問題になりつつある。
- ・ 卓上塩に含まれるマイクロプラスチック及びナノプラスチック：環境汚染に由来するフードチェーンへの汚染が懸念される。
- ・ カンナビジオール及びカンナビジオール含有製品：カンナビジオール（CBD）は、アサ（*Cannabis sativa* L.；大麻草）のうちカンナビノイド含量が少なく工業用に栽培される種類である「ヘンプ」の成分であり、EUでは天然のCBDを含むヘンプ種子オイルがフードサプリメントとして販売されている。CBDに精神活性作用はないが、一部の学術文献において、*in vivo* 遺伝毒性試験におけるDNA障害などの毒性学的に有害な影響の可能性が懸念されている。
- ・ ターメリック（ウコン）含有フードサプリメントによる肝臓毒性：イタリアでは2018年12月から2019年6月の間にクルクミン含有サプリメントの摂取に関連した肝臓毒性が27件報告されている。摂取していた製品は多様で、多くはクルクミン濃度が高く（50～1500 mgターメリック抽出物、75～95%クルクミン含む）、ピペリンや吸収を促進する他の物質も関係していた。
- ・ 食品や飼料中の花による健康上の懸念：花を食材にすることが人気となっているが、一部の種について有毒物質の含有に関するデータがないことが懸念される。野生植物の誤認による中毒の可能性もある。そのため、新たな花の商業利用を監視する必要がある。

7. GalSafe[®]ブタに含まれる意図的ゲノム改変の認可

米国FDAが2020年12月、 α -galの産生を担う α -1,3ガラクトシルトランスフェラーゼ（GGTA1）遺伝子がノックアウトされた家畜ブタ系統（*Sus scrofa domesticus*）

であるGalSafe[®]ブタのpPL657 rDNA構成を認可したと発表した²⁰⁾。これは、ヒトの食品用として、FDAが初めて認めた動物の意図的ゲノム改変（IGA）となる。GGTA1 遺伝子のノックアウトは、その動物の細胞や組織、臓器で α -galが検出されなくなることを意図したもので、先述のEFSAが同定した新興リスクの一つである「アルファガル症候群」への対策につながる。GalSafe[®]ブタは、アイオワ州北部の1施設において通常のブタ飼育よりも遙かに厳しい飼育条件下で年間1,000頭未満が生産され、まずは通信販売での提供が予定されている。

またFDAは、GalSafe[®]ブタのIGAを医療用製品の素材とすることについても認可した。将来的に、 α -galフリーの血液凝固剤ヘパリンの製造や、 α -galが拒絶反応の原因と信じられている異種移植を受けた患者の免疫拒絶反応の緩和につながる可能性をもっている。ただし、今回は医療用製品としての評価は行われなかったため、GalSafe[®]ブタ由来の医療用製品を開発しヒトに使用するには、改めてFDAによる評価と認可を受ける必要がある。

米国では、Veterinary Innovation Program (VIP) のもと、企業による革新的な動物バイオ技術製品の研究・開発をFDAが推進しており²¹⁾、GalSafe[®]ブタの開発者もVIPに参加するスポンサー企業の一つであった。今後も他社によるさらなるIGA開発や、認可を取得したIGAを利用した製品の開発が進められていくだろう。

8. 食用昆虫

2013年に国連食糧農業機関（FAO）が将来的な食料・飼料不足の問題の解決に昆虫の利用を推奨したことを受けて、近年、昆虫の食品としての利用に関心が持たれている²²⁾。EUでは、域内において相当量の食経験がないものは「新規食品」と見なされ、その製造・販売を行うにはリスク評価の実施と認可の取得が必要になる。そのため、これまでに食経験のない昆虫は新規食品に該当し、その認可申請に関連した最初のリスク評価の結果をEFSAが科学的意見として2021年1月に発表した²³⁾。新規食品として申請されたのは乾燥イエローミールワーム（*Tenebrio molito* larva；チャイロコメノゴミムシダマシ幼虫）であり、乾燥させた昆虫全体をスナックとして使用する、あるいは多くの食品の素材として使用することが提案された。EFSAは、甲殻類とチリダニにアレルギーのある人々にアレルギー反応を起こす可能性、及び昆虫に与えられた飼料由来のアレルゲンが含まれる可能性が示唆されたものの、申請時に提案された使用条件では栄養学的及び毒性学的に安全上の懸念はないと結論した。この評価結果をもとに欧州委員会が新規食品として認めると、EUで公式に認可された昆虫由来食品の第一

号となる。

一方、韓国では既に、ミールワームを含む9種の昆虫（ミールワーム幼虫、シラホシハナムグリ幼虫、フタホシコオロギ、カブトムシ幼虫、ハネナガイナゴ、白蠶蚕、食用蚕、ツヤケシオオゴミムシダマシの幼虫、ミツバチのさなぎ）について食用への利用が認められている。2020年12月、韓国食品医薬品安全処と農村振興庁は、食用にする昆虫のさらなる安全性の向上を目的に、9種のうちツヤケシオオゴミムシダマシ幼虫とミツバチのさなぎを除く7種について、鉛、カドミウム、無機ヒ素の基準値を従来よりも厳しく全て0.1 mg/kg以下とすることを発表した²⁴⁾。ただし、飼育環境改善研究が進行中であるシラホシハナムグリ幼虫、カブトムシ幼虫に対しては例外的に従来の基準値0.3 mg/kgを維持するとしている。

このように、諸外国では新しいタンパク質源としての昆虫の利用が進みつつある。昆虫についてはEUのように新規食品の制度に従って扱う国が多く、今後もそれに伴うリスク評価や規制の策定が行われていくものと考えられる。

9. 培養肉の初認可

食品の大部分を輸入に依存しているシンガポールでは、革新的な技術を用いた持続可能な食料生産を目指して代替タンパク質の開発への投資と規制整備が急速に進められてきた。ここで言う「代替タンパク質」とは、従来から流通していた大豆や小麦タンパク質を原料に製造された植物性の疑似肉のほか、管理された状況下で育てられた培養細胞に由来する培養肉や、藻類、菌類、昆虫など、これまで食品として消費されたことのない製品も含まれる。シンガポールではEUと同じく食経験のない代替タンパク質は「新規食品」と見なされ、ヒトが摂取することによる毒性やアレルギー性などを製造業者が確認し、それをもとに科学的な評価によって安全であると判断された後でなければ市場への販売は認められない²⁵⁾。そのため新規食品の制度や安全性に関する科学的助言をシンガポール食品庁（SFA）に提供するための専門家作業グループが設置され、2020年12月1日、培養肉として世界で初めてとなるEat Just社の培養鶏肉がSFAによって認可された²⁶⁻²⁷⁾。

10. メラミンホルムアルデヒド樹脂への竹繊維の使用

EUにおいて、食品容器に含まれるプラスチック素材の割合を減らすために、増量剤として竹繊維を加えた製品の輸入や販売が問題になっている²⁸⁾。特に、食品容器の材料としてよく使われる熱硬化性プラスチックのメラミンホルムアルデヒド樹脂に添加した製品が多い。しか

しEUでは、委員会規則（EU）No. 10/2011のもと、食品と接触することを意図したプラスチック素材（プラスチック食品接触物質）に使用できる物質は限定されており、竹繊維は認められていないため、それを含むプラスチック製の食品容器の販売は規則違反となる。一方、竹そのものを加工して製造された製品はその対象ではない。

また、これまでプラスチック食品接触物質に竹繊維を加えることによる健康への影響を評価した報告はないが、ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR）²⁹⁾は、委員会規則（EU）No. 10/2011に従った溶出試験によると、従来型のメラミンホルムアルデヒド樹脂の製品よりも、竹繊維を加えた製品の方がメラミンとアルデヒドの溶出量が多くなるという結果が得られたとして、食品容器を繰り返し使うことによるホルムアルデヒドとメラミンへの暴露量の増加の可能性について注意を呼び掛けている。

竹繊維を使用したプラスチック製品は、「生分解性」、「エコフレンドリー」、「天然」であると宣伝され、昨今のエコ志向とプラスチック製品の使用削減に向かう風潮も影響して今後も流通量が増えると考えられ、EUでは引き続き監視が行われていくだろう。

11. 最後に

以上、令和2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。これらのほかに、気候変動と食品との関係に言及したFAO報告書、数年にわたり論争が継続しているグリホサート問題、食品への液体窒素の利用による健康被害、2020年世界食品安全デー、EUに輸出されたインド産ゴマ種子のエチレンオキシドの残留、米国FDAによる乳児用コメシリアル中の無機ヒ素に関するアクションレベルの設定と事業者向けガイダンスの最終化などの記事も取り上げた。また、2021年1月1日に英国がEUから離脱（ブレグジット）したことに伴い、食品安全制度の手続き上の変更に関する記事も多かった。EUから離脱したものの、現在のところはEUの制度がほぼ引き継がれており、これから徐々に英国独自の制度に変更されていくものと予測される。

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、安全情報部では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) Food safety information (in Japanese)
<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/>

- index.html
- 2) Topics from “Food Safety Information (Chemical)” in 2019
<http://www.nihs.go.jp/library/eikenhoukoku/2019/060-065.pdf>
 - 3) Novel Coronavirus (COVID-19)
<http://www.fao.org/2019-ncov/en/>
 - 4) Coronavirus disease (COVID-19): Food safety and nutrition
<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-food-safety-and-nutrition>
 - 5) Fraudulent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Products
<https://www.fda.gov/consumers/health-fraud-scams/fraudulent-coronavirus-disease-2019-covid-19-products>
 - 6) FTC Coronavirus Warning Letters to Companies
<https://www.ftc.gov/coronavirus/enforcement/warning-letters>
 - 7) Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Warns Seller Marketing Dangerous Chlorine Dioxide Products that Claim to Treat or Prevent COVID-19 (08 Apr. 2020)
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-warns-seller-marketing-dangerous-chlorine-dioxide-products-claim>
 - 8) Is Your Hand Sanitizer on FDA’s List of Products You Should Not Use?
<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/your-hand-sanitizer-fdas-list-products-you-should-not-use>
 - 9) Yip L, Bixler D, Brooks DE, et al: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1070-3.
 - 10) COVID-19 Update: FDA Warns Consumers About Hand Sanitizer Packaged in Food and Drink Containers (27 Aug. 2020)
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/covid-19-update-fda-warns-consumers-about-hand-sanitizer-packaged-food-and-drink-containers>
 - 11) Hand sanitiser: take care to protect young children from accidentally splashing their eyes (30 Aug. 2020)
<https://www.anses.fr/en/content/hand-sanitiser-take-care-protect-young-children-accidentally-splashing-their-eyes-0>
 - 12) New Era of Smarter Food Safety
<https://www.fda.gov/food/new-era-smarter-food-safety>
 - 13) Farm to Fork Strategy – for a fair, healthy and environmentally-friendly food system
https://ec.europa.eu/food/farm2fork_en
 - 14) From Farm to Fork
https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/european-green-deal/actions-being-taken-eu/farm-fork_en
 - 15) EPA Delivers Results on PFAS Action Plan (19 Jan. 2021)
<https://www.epa.gov/newsreleases/epa-delivers-results-pfas-action-plan>
 - 16) Authorized Uses of PFAS in Food Contact Applications
<https://www.fda.gov/food/chemicals/authorized-uses-pfas-food-contact-applications>
 - 17) FDA Announces the Voluntary Phase-Out by Industry of Certain PFAS Used in Food Packaging (31 July 2020)
<https://www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/fda-announces-voluntary-phase-out-industry-certain-pfas-used-food-packaging>
 - 18) PFAS in food: EFSA assesses risks and sets tolerable intake (17 Sep. 2020)
<http://www.efsa.europa.eu/en/news/pfas-food-efsa-assesses-risks-and-sets-tolerable-intake>
 - 19) EFSA; *EFSA Journal* 2020; 17(9): EN-1924. doi: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1924>
 - 20) FDA Approves First-of-its-Kind Intentional Genomic Alteration in Line of Domestic Pigs for Both Human Food, Potential Therapeutic Uses (14 Dec. 2020)
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-its-kind-intentional-genomic-alteration-line-domestic-pigs-both-human-food>
 - 21) VIP: Veterinary Innovation Program (15 Apr. 2020)
<https://www.fda.gov/animal-veterinary/animals-intentional-genomic-alterations/vip-veterinary-innovation-program>
 - 22) Edible insects. Future prospects for food and feed security. FAO Forestry Paper 171; 2013
<http://www.fao.org/docrep/018/i3253e/i3253e00>

- htm
- 23) EFSA; EFSA Journal 2021;19(1):6343. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6343>
- 24) Edible insects: Setting the lower standards for heavy metals to control safer. (in Korea; 04 Jan. 2021)
https://www.mfds.go.kr/brd/m_99/view.do?seq=44928
- 25) Requirements for the Safety Assessment of Novel Foods, Version dated 23 November 2020
https://www.sfa.gov.sg/docs/default-source/food-import-and-export/Requirements-on-safety-assessment-of-novel-foods_23-Nov-2020.pdf
- 26) Safety of Alternative Protein (10 Dec. 2020)
<https://www.sfa.gov.sg/food-information/risk-at-a-glance/safety-of-alternative-protein>
- 27) Singapore: Alternative Proteins - 9 December 2020
<https://www.mfat.govt.nz/en/trade/mfat-market-reports/market-reports-asia/singapore-alternative-proteins-9-december-2020/>
- 28) Plastic Food Contact Materials Containing Substances Derived from Bamboo (04 Feb. 2021)
https://www.fsai.ie/faq/bamboo_contact_materials.html
- 29) Fillable articles made from melamine formaldehyde resin, such as coffee-to-go cups sold as 'bambooware', may leak harmful substances into hot foods (25 Nov. 2020)
<https://www.bfr.bund.de/cm/349/fillable-articles-made-from-melamine-formaldehyde-resin.pdf>

(最終アクセス：2021年5月31日)

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

磯 貴子, 重田善之, 村田康允, 広瀬 望, 井上 薫, 山田隆志, 広瀬明彦[#], 松本真理子

Takako Iso, Yoshiyuki Shigeta, Yasumasa Murata, Nozomu Hirose, Kaoru Inoue, Takashi Yamada, Akihiko Hirose[#], Mariko Matsumoto

Under the Japanese Chemical Substances Control Law (CSCL), toxicological information for existing chemical substances has been collected by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). We have reviewed the collected information and taken the initiative to disseminate information via the Japan Existing Chemical Database (JECDB). We have reviewed the toxicological studies and presented a summary of our evaluation of the following five substances: 2,4-dimethylbenzenesulfonic acid (CAS: 88-61-9), 4-methylpyridine (CAS:108-89-4), 4,4'-bis(chloromethyl) biphenyl (CAS: 1667-10-3), 2,2'-[ethylenebis(oxymethylene)] bisoxirane (CAS: 2224-15-9), and 1,4-bis(isopropylamino)-9,10-anthraquinone (CAS: 14233-37-5). The International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) dossiers created for these five chemical substances are available at the JECDB.

Keywords: existing chemical substance, toxicological assessment, JECDB, IUCLID

Introduction

The Chemical Substances Control Law (CSCL), was enacted in 1973 to prevent environmental pollution by chemical substances that pose a risk to human health or the environment in Japan. Chemical substances that were already in the market before 1973 are designated existing chemical substances. The Japanese CSCL requires the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) to collect information on human health, including data on acute toxicity, repeated-dose toxicity, genotoxicity, and reproduction/development toxicity, with respect to existing chemical substances¹⁾. Thus far, the MHLW has gathered information on nearly 450 existing chemical substances. We have assessed these existing chemical substances for health risks and provide information through the

Japan Existing Chemical Database (JECDB)²⁻⁷⁾. Our previous contribution to the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) Cooperative Chemicals Assessment Programme (CoCAP) or the OECD High Production Volume Chemicals Programme (former CoCAP) is also publicly available in the OECD Existing Chemicals Database⁸⁾ as we have repeatedly mentioned here. In this seventh report, we present a summary of the toxicological studies conducted for the following five substances: 2,4-dimethylbenzenesulfonic acid (CAS: 88-61-9), 4-methylpyridine (CAS:108-89-4), 4,4'-bis(chloromethyl) biphenyl (CAS: 1667-10-3), 2,2'-[ethylenebis(oxymethylene)] bisoxirane (CAS: 2224-15-9), and 1,4-bis(isopropylamino)-9,10-anthraquinone (CAS: 14233-37-5). Considering the absence of previous toxicological studies on these chemicals, each study was conducted following the OECD Guidelines⁹⁾ for the Testing of Chemicals for combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422), bacterial reverse mutation test (OECD TG 471), or *in vitro* mammalian chromosomal aberration test (OECD TG 473) and in accordance with Good Laboratory Practice

[#] 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

Standards. The International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) dossiers created for these five chemical substances and our series of human health hazard assessments of existing chemical substances²⁻⁷⁾ are accessible through the JECDB. These challenges require initiative in the field of risk assessment of chemical substances.

(1) **2,4-Dimethylbenzenesulfonic acid (CAS: 88-61-9)**

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test was performed in accordance with OECD TG 422 (adapted in 1996). Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 2,4-dimethylbenzenesulfonic acid by gavage at 0 (vehicle: sterile distilled water), 20, 100 and 500 mg/kg bw/day. Males were treated for 42 days, which included a 14-day pre-mating period, 14-day mating period, and subsequent 14-day period, whereas females were treated for 41–46 days, which included a 14-day pre-mating, mating, and gestation periods and through day 4 of lactation. Five males dosed at 0 and 500 mg/kg bw/day were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period. Ten additional females at 0 and 500 mg/kg bw/day were allocated to a satellite group and dosed with 2,4-dimethylbenzenesulfonic acid for 42 days without mating. Five females from each satellite group were maintained and examined after a 14-day recovery period.

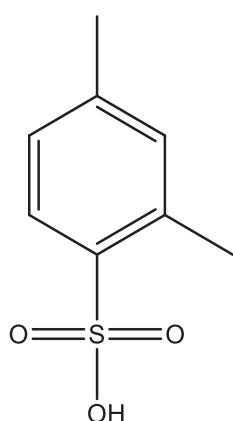


Fig. 1. Structure of 2,4-dimethylbenzenesulfonic acid (CAS: 88-61-9)

Irregular respiration, deep respiration, and dyspnea, which were considered to represent major toxic effects, were observed in all treatment groups at the 500 mg/

kg bw/day dose. No deaths were observed in males. One satellite female died at the 500 mg/kg bw/day dose on day 10 of administration, showing erosion and inflammation in the larynx through the upper part of the trachea. Obstruction in the upper trachea by pus and congestion/edema of the lung were also observed, suggesting that the cause of death was suffocation in this female. To investigate obstruction in the nasal cavity, a detailed histopathological examination in the nasal mucosa of all animals was conducted; however, there were no lesions causing obstruction in any animal. An intubation error could not be excluded as the cause of death. Therefore, this death was treatment-related but was not toxicologically relevant. A significant decrease in mean corpuscular hemoglobin levels was observed in males at the 500 mg/kg bw/day dose. A significant decrease in total protein (TP) and albumin levels were observed in males. Significant decreases in TP and increases in aspartate aminotransferase levels were observed in satellite females at a dose of 500 mg/kg bw/day. These hematological and clinical biochemical findings were not associated with other signs, organ weight changes, or histopathological alterations and were confined to the highest dose and no longer apparent after the recovery period. These changes may be treatment-related but were not necessarily adverse. Significant decreases in blood urea nitrogen, creatinine, and phosphorus levels without any other accompanying effects were observed in dams at 500 mg/kg bw/day. These changes were considered treatment-related resulting from pregnancy but were not toxicologically significant.

The no-observed adverse effect level (NOAEL) for the repeated-dose toxicity was 100 mg/kg bw/day based on abnormal respiration at 500 mg/kg bw/day.

In a bacterial reverse mutation assay with *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) TA100, TA1535, TA98, and TA1537 and *Escherichia coli* (*E. coli*) WP2uvrA/pKM101 (OECD TG 471), 2,4-dimethylbenzenesulfonic acid was negative with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster (CHL/IU) cells (OECD TG 473), 2,4-dimethylbenzenesulfonic acid was also negative with and without metabolic activation. Based on these results, 2,4-dimethylbenzenesulfonic acid was considered non-genotoxic *in vitro*.

In the combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, no treatment-related effects were observed on reproduction/developmental parameters, such as estrous cycle, reproductive performance, implantation index, index, birth index, and external/clinical/gross observation of pups.

The NOAEL for the reproduction/developmental toxicity was 500 mg/kg bw/day (highest dose tested).

(2) 4-Methylpyridine (CAS: 108-89-4)

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test was performed in accordance with OECD TG 422 (adapted in 1996). Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 4-methylpyridine by gavage at 0 (vehicle: sterile distilled water), 5, 20, and 80 mg/kg bw/day. Males were dosed for 28 days, including a 14-day pre-mating period and a subsequent 14-day period. Females were dosed for 42–46 days, including a 14-day pre-mating, mating and gestation periods, and until day 4 of lactation. Six males from each group were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period. Ten additional females were treated at 0 and 80 mg/kg bw/day, and five additional females were treated with 5 and 20 mg/kg bw/day as a satellite group. These females were dosed with 4-methylpyridine for 28 days without mating, and five were treated at 0 and 80 mg/kg bw/day, allocated to a recovery group, and maintained for 14 days after the administration period.

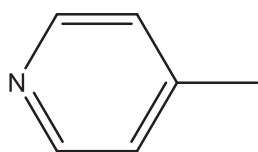


Fig. 2. Structure of 4-methylpyridine (CAS: 108-89-4)

No deaths were observed in the males and satellite females. Transient salivation was observed in all treatment groups at a dose of 80 mg/kg bw/day. This finding was considered to be treatment-related resulting from a substance stimulus property but was not adverse. Significant changes in motor activities, such as decreased vertical counts at a dose of 80 mg/kg bw/day and ambulatory counts at a dose of 20 mg/

kg bw/day and above, were recorded in males at the end of the administration period. There were no effects on body weight, food consumption, and clinical chemistry in males and satellite females. Water consumption was significantly higher in parental females during pregnancy at a dose of 80 mg/kg bw/day. Dark red spots in the stomach glandular mucosa were observed by gross pathology in one satellite female at the 80 mg/kg bw/day dose. At the end of the administration period, slight erosion in the glandular stomach was observed in one of six males and one of five satellite females at a dose of 80 mg/kg bw/day. Minimal centrilobular cell infiltration in the liver was observed in one of six and three of six males at 20 and 80 mg/kg bw/day doses, respectively. The absence of these gross or histopathological changes at the end of the recovery period suggests that these changes in the liver and stomach are reversible. These findings in the stomach and liver were treatment-related but were of unknown toxicological significance.

The NOAEL for the repeated-dose toxicity was 5 mg/kg bw/day based on the lower motor activity at a dose of 20 mg/kg bw/day in males.

In a bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537 and *E. coli* WP2uvrA (OECD TG 471), 4-methylpyridine was negative with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473), 4-methylpyridine was also negative with and without metabolic activation. Based on these results, 4-methylpyridine was considered to be non-genotoxic *in vitro*.

In the combined repeated-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, two parental females died on gestation days 23 and 24 at the 80 mg/kg bw/day dose.

Histopathological changes observed in dead parental females included centrilobular hepatocyte necrosis, apoptosis in the thymus cortex, decreased density of lymphocytes in the spleen and mandibular and mesenteric lymph nodes. Two cases showed a significant deterioration in the whole body during late pregnancy. Five dams delivered only stillbirths or dead pups and were euthanized on days 0 and 1 of lactation at the 80 mg/kg bw/day dose. Treatment-related reduced food consumption and body weight

gain were observed in dams during lactation at the 20 mg/kg bw/day dose. Absolute and relative uterus weights were significantly higher in dams at the 80 mg/kg bw/day dose. For fertility parameters, significant decreases in the number of estrous cases before pairing and significant increases in the length of gestation were observed at the 80 mg/kg bw/day dose. Prolonged delivery period, cannibalism, and faulty nest-building were observed in dams at 80 mg/kg bw/day. In offspring, a significant large number of stillborn pups, reduced number of live pups, and lower survival rates of pups during lactation were observed at the 80 mg/kg bw/day dose. A slight trend toward a decreased number of live pups and viability index on day 4 of lactation at the 20 mg/kg bw/day dose were considered to be toxicologically relevance.

The NOAEL for maternal toxicity was 5 mg/kg/day based on reduced food consumption and body weight gain in the dams during lactation at the 20 mg/kg/day dose. The NOAEL for reproduction/developmental toxicity was 5 mg/kg bw/day based on the decreased number of live pups and viability index observed on day 4 of lactation at the 20 mg/kg bw/day dose.

(3) 4,4'-Bis (chloromethyl) biphenyl (CAS: 1667-10-3)

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test was performed in accordance with OECD TG 422 (adapted in 1996). Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 4,4'-bis(chloromethyl) biphenyl by gavage at 0 (vehicle: 0.5 w/v% methylcellulose in water), 62.5, 250, and 1,000 mg/kg bw/day. Males were dosed for 28 days, including a 14-day pre-mating period and a subsequent 14-day period. Females were dosed for 42-46 days, including a 14-day pre-mating, mating, and gestation periods and until day 4 of lactation. Six males from each group were allocated to a recovery group and maintained 14 days after the administration period. Ten additional females treated at a dose of 0 and 1,000 mg/kg bw/day and five additional females at 62.5 and 250 mg/kg bw/day were treated as a satellite group. These females were dosed with 4,4'-bis(chloromethyl) biphenyl for 28 days without mating, and five of the females at the 0 and 1,000 mg/kg bw/day dose were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

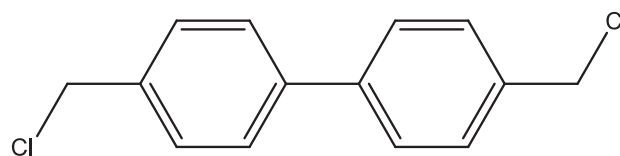


Fig. 3. Structure of 4,4'-bis(chloromethyl)biphenyl (CAS: 1667-10-3)

There were no treatment-related effects on mortality, clinical or functional observation battery (FOB) signs of toxicity, body weight, food consumption, urinary parameters, or hematology in all treatment groups. There were alterations in blood clinical chemistry parameters consisting of a significant increase in alanine aminotransferase (ALT), significant decrease in triglycerides (TG) in males at the 1,000 mg/kg bw/day dose, and significant increases in the albumin/globulin ratio in satellite females at the 250 mg/kg bw/day dose and above at the end of the administration period. A significant increased absolute and relative thyroid weights were observed in satellite females at the 1,000 mg/kg bw/day dose. There were neither histopathological change in the thyroid nor T3/T4/TSH levels in the high-dose female group; therefore, it was considered to be marginal.

According to these results, the NOAELs for the repeated-dose toxicity were 250 mg/kg bw/day in males based on increased ALT and decreased TG at the 1,000 mg/kg bw/day dose and 62.5 mg/kg bw/day in females based on an albumin/globulin ratio change at doses of 250 mg/kg bw/day and above.

A bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537 and *E. coli* WP2uvrA (OECD TG 471) was performed with and without metabolic activation. 4,4'-bis(chloromethyl) biphenyl showed positive results in TA100, TA1535, TA98, and WP2uvrA regardless of metabolic activation. As for TA1537, positive results were obtained with metabolic activation. An *in vitro* chromosomal aberration test using OECD TG 473 in CHL/IU cells showed positive results for structural aberrations with and without metabolic activation. Based on the positive results in both studies, 4,4'-bis(chloromethyl) biphenyl was considered genotoxic *in vitro*.

In the combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test described above, no treatment-related effects were

observed on reproduction/developmental parameters. The NOAEL for reproduction/developmental toxicity was 1,000 mg/kg bw/day (highest dose tested).

(4) 2,2'-[Ethylenebis (oxymethylene)] bisoxirane (CAS: 2224-15-9)

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test was performed in accordance with OECD TG 422 (adapted in 1996). Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 2,2'-[ethylenebis (oxymethylene)] bisoxirane by gavage at 0 (vehicle: sterile distilled water), 12.5, 50, and 200 mg/kg bw/day. Males were dosed for 28 days, including a 14-day pre-mating period and a subsequent 14-day period. Females were dosed for 42–46 days, including a 14-day pre-mating, mating, and gestation periods and until day 4 of lactation. Six males from each group were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period. Ten additional females at doses of 0 and 200 mg/kg bw/day and five additional females at doses of 12.5 and 50 mg/kg bw/day were treated as a satellite group. These females were treated with 2,2'-[ethylenebis(oxymethylene)] bisoxirane for 28 days, without mating, and five of the females at doses of 0 and 200 mg/kg bw/day were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

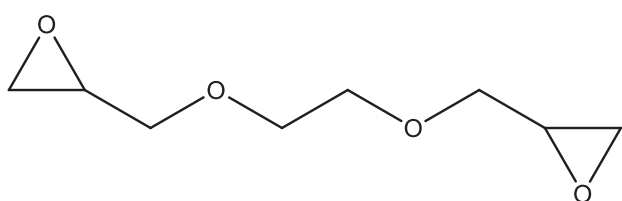


Fig. 4. Structure of 2,2'-[ethylenebis (oxymethylene)] bisoxirane (CAS: 2224-15-9)

No deaths were observed during the study. Salivation after gavage was observed during exposure in all treatment groups at the 200 mg/kg bw/day dose. These findings were transient and considered to be a response to a substance stimulus property. No treatment-related effects were observed on mortality, locomotor activity, or urinary parameters. Significant low body weights were observed in males at doses of 50 mg/kg bw/day and above and in satellite

and parental females at a dose of 200 mg/kg bw/day. Significant decreases in food consumption were observed in all treatment groups at 200 mg/kg bw/day during the administration period. Significant increases in water consumption in satellite females were observed at the 200 mg/kg bw/day dose throughout the treatment period and on day 2 of the recovery period. Significant increases in reticulocytes and prolonged prothrombin time at the 200 mg/kg bw/day dose and significant increases in platelets and differential lymphocyte/neutrophil counts at doses of 50 mg/kg bw/day and above were observed in satellite females at the end of the administration period. Although the toxicological meanings of these changes in blood were unclear, we conservatively considered these changes as adverse effects. Significant decreases in ALT at the 200 mg/kg bw/day dose and in TG at doses of 50 mg/kg bw/day and above were observed in males at the end of the administration period. A significant decrease in absolute uterus weight was observed in satellite females at the 50 mg/kg bw/day dose but was not considered to be treatment-related because of a poor dose dependency and within the range of historical control data provided by the facility. During the histopathological examination, mild squamous epithelium hyperplasia of the forestomach at the 200 mg/kg bw/day dose in both sexes and slight ulcer of the glandular stomach at a dose of 50 mg/kg bw/day in females was observed. The lesions in the forestomach and glandular stomach remained slight at the end of the recovery period in the high-dose group for both sexes.

The NOAEL for the repeated-dose toxicity was 12.5 mg/kg bw/day for both sexes based on low body weight and decreased TG in males, increased platelets, differential lymphocyte/neutrophil count, and glandular stomach ulcers in females at doses of 50 mg/kg bw/day and above.

A bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537 and *E. coli* WP2uvrA (OECD TG 471) was performed with and without metabolic activation. The results were positive in TA100, TA1535, and TA98 regardless of metabolic activation. Positive results were obtained for TA1537 without metabolic activation, and for WP2uvrA with metabolic activation. An *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells

(OECD TG 473) was conducted, and the incidence of structural aberration was elevated with and without metabolic activation. Based on the positive results in both studies, 2,2'-[ethylenebis(oxymethylene)] bisoxirane was considered genotoxic *in vitro*.

In the combined repeated-dose toxicity study using the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, no treatment-related effects were observed on the number of estrous cases before pairing and copulation index. A markedly decreased fertility index was observed at the 50 mg/kg bw/day dose described next. The number of pregnant females was 0 out of 12 at the 200 mg/kg bw/day dose and 7 out of 12 in the 50 mg/kg bw/day dose. Significant increases in the length of gestation, decreased number of corpora lutea, implantation scars, implantation index, and gestation index were observed in dams at the 50 mg/kg bw/day dose. Moreover, a significant decrease in the relative uterus and ovary weights at the 50 mg/kg bw/day dose and a significant decrease in absolute and relative ovary weights were recorded at the 12.5 mg/kg bw/day dose in dams. The toxicity for dams occurred at a lower dose compared with the dose that induced a repeated-dose toxicity in females described above. No treatment-related effects on the testes, epididymis, ventral prostate, or seminal vesicles were detected in males. A significant decrease in pups born and the number of live pups on postnatal day (PND) 0 and 4 were observed at the 50 mg/kg bw/day dose in offsprings.

The lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) for maternal toxicity was identified as 12.5 mg/kg bw/day based on the treatment-related ovary weight change in dams occurring at the lowest dose tested. The NOAEL for reproduction/developmental toxicity was also 12.5 mg/kg bw/day based on the reproductive/developmental parameter changes and decreased pup viability at the 50 mg/kg bw/day dose.

(5) 1,4-Bis (isopropylamino)-9,10-anthraquinone (CAS: 14233-37-5)

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test was performed in accordance with OECD TG 422 (adapted in 1996). Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 1,4-bis(isopropylamino)-9,10-anthraquinone by gavage at 0 (vehicle: 0.5 w/v%

methylcellulose in water), 12, 60, and 300 mg/kg bw/day. Males were dosed for 42 days, which included a 14-day pre-mating period, a 14-day mating period, and a subsequent 14-day period. Females were dosed for 41–46 days, which included a 14-day pre-mating, mating, and gestation periods and until day 4 of lactation. Five males at the 0 and 300 mg/kg bw/day doses were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period. Ten additional females at the 0 and 300 mg/kg bw/day doses were treated as a satellite group. These females were dosed with 1,4-bis(isopropylamino)-9,10-anthraquinone for 42 days, without mating, and five females from each group were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

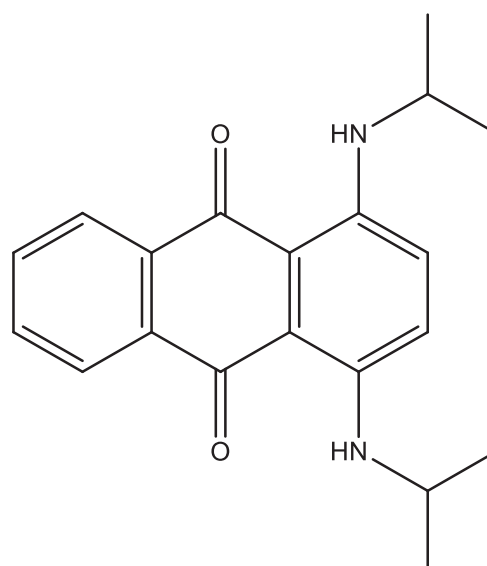


Fig. 5. Structure of 1,4-bis(isopropylamino)-9,10-anthraquinone (CAS: 14233-37-5)

No treatment-related effects were observed with respect to mortality, FOB findings, urinary parameters, hematology, or clinical biochemistry in all treatment groups. Body weight and food consumption was unchanged in males and satellite females during treatment. During the administration period, blue feces/purplish urine in treatment animals at and above the 60 mg/kg bw/day dose and blue-colored skin in males at and above the 60 mg/kg bw/day dose and in dams at and above the 12 mg/kg bw/day dose were observed. After the recovery period, the colored urine or skin were rarely observed. Those color changes reflected the test substance, a blue dye, and

were treatment-related but of dubious toxicological relevance. Significant increases in relative liver weight at the 300 mg/kg bw/day dose and absolute and relative liver weights at the 60 mg/kg bw/day dose in males were observed at the end of the administration period. There were significant increases in absolute/relative liver and adrenal glands in satellite females at the 300 mg/kg bw/day dose and significant decreases in absolute/relative spleen and absolute ovary weight in satellite females at the 300 mg/kg bw/day dose at the end of the administration period. After the recovery period, no relevant differences in organ weight were observed. Blue discoloration in the adipose tissue/skin in both sexes for the treatment animals were observed in gross pathology at the end of the administration period and disappeared after the recovery period, except in high-dose animals, indicating that the reversible effects were not clearly toxicologically relevant. A dose-dependent increased incidence of minimal/mild hepatocyte centrilobular hypertrophy was observed in both sexes at doses of 60 mg/kg bw/day and above at the end of the administration period. However, the lesions disappeared in males, and minimal lesion remained in satellite females after the recovery period following a dose of 300 mg/kg bw/day.

The NOAEL for the repeated-dose toxicity was 12 mg/kg bw/day based on weight and histopathological changes in the liver for both sexes at a dose of 60 mg/kg bw/day.

A bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537 and *E. coli* WP2uvrA (OECD TG 471) was performed with and without metabolic activation. 1,4-bis(isopropylamino)-9,10-anthraquinone showed positive results in TA98 and TA1537 with metabolic activation. An *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) showed positive results for numerical aberrations with and without metabolic activation. Based on the positive results in both studies, 1,4-bis(isopropylamino)-9,10-anthraquinone was considered genotoxic *in vitro*.

In the combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, treatment-related decreases in nursing behavior were observed in dams and were dose-dependent. Also, body weights

on lactation day 4 at the 300 mg/kg bw/day dose and food consumption at doses of 12 mg/kg bw/day and above during lactation were significantly lower. Atrophy of the thymus occurred in a dose-dependent manner in dams including controls, which may be associated with the stress of pregnancy. The thymus alterations in high-dose dams were considered to be treatment-related because of the increased incidence and grade. No treatment-related effects were observed on estrous cycle, mating/fertility index, or delivery data. Among the offspring, there were no treatment-related changes in external abnormalities or sex ratio. All pups died during the lactation period in 11, 2, 1, and 1 litters at the 300, 60, 12, and 0 mg/kg bw/day doses, respectively. Pup viability was statistically lower at doses of 60 mg/kg bw/day and above and was considered to be toxicologically relevant. A markedly low body weight of pups was observed at doses of 12 mg/kg bw/day and above. The gross pathological findings of the pups of both sexes were skin/adipose tissue discoloration to blue on PND 4 in all treatment groups, but no treatment-related histopathological changes were observed in the liver, kidney, skin, or adipose tissue.

The LOAEL for the maternal and reproductive/developmental toxicity was determined to be 12 mg/kg bw/day based on decreased nursing behavior and food consumption in dams during lactation, low body weight, and low viability of pups at the 12 mg/kg bw/day dose, which was the lowest dose tested. Reproductive/developmental effects observed at the lower dose induced systemic toxicity.

References

- 1) Japan Existing Chemical Data Base (JECDB) available at https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp (February, 2021)
- 2) 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
- 3) Takahashi M, Matsumoto M, Yamada T, Ono A, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical

- substances (II), *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2016; 134: 79-83
- 4) Matsumoto M, Iso T, Yamaguchi H, Igarashi T, Yamada T, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (III), *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2017; 135: 39-44
- 5) 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 Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2018; 136: 108-113
- 6) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (V), *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2019; 137: 66-72
- 7) Shigeta Y, Iso T, Inoue K, Yamada T, Hirose A, Matsumoto M: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VI), *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2020; 138: 33-39
- 8) OECD Existing Chemicals Database available at <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/Search.aspx> (February, 2021)
- 9) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals available at https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788 (February, 2021)

令和2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 合田幸広

令和2年度は全世界がこれまでに人類が経験したことがない世界史に残る非常事態の中で幕が開けた。

令和元年の年末に中国武漢市で初めて報告された新型コロナウイルス感染症は世界各地に拡大し、令和2年1月30日、WHOは「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を、3月11日には「パンデミック」宣言を行った。我が国においても令和2年1月中旬に国内初の輸入症例が見つかって以来、新型コロナウイルスは日本中に感染が急速に拡大した。2月26日、首相は感染拡大防止のため、全国小中学校の一斉休校や大型イベント等の開催自粛を要請したが、4月以降も感染拡大は収まらず、4月7日、7都道府県に対して1ヶ月の「緊急事態宣言」を発令し、4月16日にはその対象を全都道府県に拡大した。その後、新型コロナウイルス感染者数は令和2年度に3回の感染拡大のピークを繰り返し増え続け、令和2年度終了時（令和3年3月末）には国内患者数は累計約48万人、死者数は約9千人に達した。

このような状況の中、国立衛研は職員に時差出勤、ローテーション勤務、テレワーク等を勧告し、感染拡大の防止に努めた。このため、例年行ってきた所内行事の多くは取りやめか縮小、もしくはWebを使ったオンライン等での対応を余儀なくされた（後述）。

一方、新型コロナウイルスの感染により多くの国民が生命と健康を脅かされ、日常生活に支障をきたしている非常事態の中で、レギュラトリーサイエンス研究の実践を標榜する国立衛研が何をすべきか、その真価が問われた。日本政府は「新型コロナウイルスの感染拡大防止策と医療提供体制の整備及び治療薬の開発」を目的として、令和2年度に大型の補正予算を組み、国立衛研は約13.8億円の研究費を獲得した。これを受け、令和2年4月に各研究部を横断した新型コロナ対策研究プロジェクトを組織し、その対応を行った。本研究プロジェクトは、①新型コロナ感染拡大防止チーム、②新型コロナ診断薬評価チーム、③新型コロナ治療薬開発・情報発信チームからなり、令和2年度のわずか1年間で大きな研究成果を挙げた。各研究チームの研究成果は以下の通りである。

①新型コロナウイルス感染拡大防止チーム（衛生微生物部、食品衛生管理部、生活衛生化学部）：新型コロナウイルスの食品包装等環境表面における残存性の感染拡大影響を評価するためモデル評価系を作出し、表面特性

や材質が異なる種々の試料片上でのウイルス力価を経時的に確認した。その結果、ウイルスの残存性は、表面の平滑性よりも材質に影響されることが示された。また、簡便な新型コロナウイルス検出法を開発するため新型コロナウイルスタンパク質由来ペプチドをMALDI-ToF/MSで解析する系を確立し、患者鼻咽頭スワブ検体での検出を確認した。

②新型コロナウイルス診断薬評価チーム（遺伝子医薬部、生物薬品部）：国内で用いられている新型コロナウイルス診断用核酸増幅検査薬（PCR検査薬等）の信頼性を確認するため、コピー数を規定した同一のウイルス試料（ウイルスRNAおよび模擬ウイルス）を用いて一斉試験を実施し、機器とキットの組み合わせで十分な性能が出ない場合があることを事前に指摘し、市販製品において良好な性能を有することを示した。また、核酸増幅検査薬に含まれるプライマーの交差性（他の病原体の核酸配列との相補性）を正確、迅速、簡便に確認するための「新型コロナウイルス診断用プライマー交差性解析システム」を独自に構築し公開した。抗体検査については、国内で開発中あるいは既に市販されているキット計57品目を対象に、新型コロナウイルス感染症患者血清から調製した標準品を用いて一斉評価を実施し、陽性判定となる抗体価（抗体の性質と量）がキットにより異なることを明らかにした。

③新型コロナ治療薬開発・情報発信チーム（薬品部、生薬部、医薬安全科学部、毒性部、病理部）：新型コロナウイルス感染症治療薬の迅速な開発に資するため、呼吸器系への効率的な薬物投与手段となる吸入剤の評価法等について研究を行った。品質分野では、短時間で多種類の不純物の含有を評価しうる簡易迅速分析法を開発した。非臨床分野では、ラット吸入曝露装置を開発し、肺深部への薬物送達を評価しうる画像診断法を確立した。臨床分野では、吸入補助具5種の有用性を確認した。また感染時の重症度マーカーを、患者血清を用いて探索した。さらに治療薬・ワクチンの開発状況を調査し、ホームページ等で定期的に情報提供を行った。

また、国立衛研のコロナ関係の研究成果については、論文等の報告、ホームページ、記者発表等で継続的に公表している。

一方、国立衛研の本来の使命は医薬品・食品・化学物質等の人間への影響について、品質・安全性・有効性を科学的に正しく評価するための試験研究（レギュラトリーサイエンス）を実施することであり、このような非常事態の中でもこのミッションを揺るぎなく推進した。すなわち中期目標として掲げている①先端的医薬品・医療機器・再生医療等製品等の開発の支援（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遂行である。

①は主に国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の予算で実施された。国立衛研はAMEDのリサーチレジデント制度などを活用し、人材の育成を含め、本研究業務を遂行し、医薬品・医療機器・再生医療等製品等の開発及び生産並びに臨床使用の各プロセスを高品質化・低コスト化し、国民の最先端医療へのアクセスを容易にすることを目指している。また、インハウス研究の1つである「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」では、ゲノム編集に用いる製品(遺伝子治療用製品)の品質や安全性確保に関する研究を行うと共に、ゲノム編集に特化した開発・審査のためのガイドラインの整備を行っている。令和2年度は主にゲノム編集技術を用いた*in vivo*遺伝子治療用製品のオフターゲット変異及びオンターゲットサイトの目的外のゲノム変異の予測・評価法を検討した。

②の食品分野では平成30年に食品衛生法の大改正、令和2年に「農林水産物及び食品の輸出の促進に関する法律」が施行され、国立衛研はその趣旨に対応した研究に一層取り組んだ。具体的には、広域食中毒事案への対応、特別の注意を必要とする成分を含む健康食品等への対応、国際整合的な食品用器具・容器包装の衛生規制の整備、輸出先国で使用が認められていない食品添加物の規格や安全性評価への対応等である。また、先に述べたインハウス研究である「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」ではゲノム編集技術によって生み出された新規農産物食品に対して必要な安全性評価手法の開発と整備に取り組んだ。令和2年度は主にゲノム編集食品中のゲノム配列や成分を解析し、塩基配列や代謝成分の意図しない変化と、それに起因する毒性・アレルギー性などについて検討を行った。

③では令和2年12月にあるジェネリックメーカーが製造販売する経口抗真菌薬にベンゾジアゼピン系睡眠薬が通常臨床用量を超える量で混入する事例が発生し、深刻な健康被害を引き起こした。原因は製造工程の不備と作業ミスであることが確認されたことから全ロットが自主回収となった。製造工程の不備は別のジェネリックメーカーでも発覚し、そのメーカーが製造販売する75品目の医薬品が自主回収された。このため、多品目の医薬品の供給停止により医療現場に大きな混乱をもたらした。社会問題となった。国立衛研は医療用医薬品の試験法や公的基準の作成及び流通品検査などを通じて、医薬品の品質確保策を技術面で支える主要な機関である。品質課題の発生を防ぎ、後発・長期収載医薬品を安心して使用でき

る環境を構築するため、行政当局と一体となってメーカーによる製品開発・生産体制を改善するとともに、薬事行政としてGMP規定や監視体制の整備、流通品の品質把握など総合的な医薬品の品質確保に取り組んだ。

④では国立衛研で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を構築し、それを基に人工知能による医薬品・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を目的として、平成30年度よりインハウス研究として本研究プロジェクトを開始した。データベースの構築に加え、医薬品・食品・化学物質3分野の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、人工知能や深層学習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行っている。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。令和2年度は、深層学習に基づく変異原性および反復投与肝毒性予測モデルの開発その予測精度の検証と、安全性評価支援のための文書分類モデルの構築とその分類性能の評価を行った。

以上のような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、令和2年度、3年度とも4名の削減が求められた。一方、増員に関しては、令和2年度は4名、3年度は5名の増員が認められた。このため、国立衛研の定員は、令和2年度は200名、3年度は201名となり、平成30年度には198名にまで落ち込んだ定員はここ数年でプラスに転じている。それでも、慢性的な人員不足は解消されず、特に室長不在で部長が併任している室は7室、一人室長の室は20室近くあり、非常勤職員、リサーチレジデント、派遣研究員、大学等からの研究生や実習生の協力が研究の遂行に不可欠となっている。

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できたことから、円滑に運営することが可能になった。また、共通経費の大部分を占める光熱水費、メンテナンス・機械設備管理費等に関しても、殿町の新庁舎に移転後は安定した支出となっている。

令和2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14大学院と連携協定を締結し、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レギュラトリーサイエンス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AMED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名）。

(3) 所員研修：国立衛研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、および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ことを目的とする研究教育セミナーを開催した（4月）。また、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た（4月）。ただし、新型コロナ感染拡大防止のため、対面での研修は新人職員に限定して実施した。尚、コンプライアンス研修ならびに情報セキュリティ研修は職員全員が研修の義務があるため、新人以外の職員に対しては資料を用いて書面で研修・確認を行った。

(4) 研究活動の広報：①例年夏に実施していた国立衛研シンポジウムは新型コロナ感染拡大防止のため開催を断念した。②小学校の夏休み期間中に川崎市の「キングスカイフロント夏の科学イベント」と同時開催してきた国立衛研の一般公開も中止となった。川崎市は代替企画としてキングスカイフロントのホームページ上に科学やキングスカイフロントにまつわるクイズを出題する「キングスカイフロントクイズ」を公開し、国立衛研もこれに協力した。国立衛研は自身のホームページ上にも「国立衛研クイズ」を独自に企画・公開し、子供がサイエンスに触れる機会を創出した。③これを機会に国立衛研のホームページもリニューアルし、新たに新型コロナウイルスに関する情報提供サイトを開設した。ここでは、国際機関や各国政府機関が発信する新型コロナウイルスに関する情報だけでなく、先に述べた国立衛研の新型コロナ対策研究プロジェクトの研究成果も紹介した。④キングスカイフロントネットワーク協議会を介した研究発表の場も著しく制限されたが、国立衛研の主催で2回の特別講演会を開催した。

(5) 機関評価：令和2年3月に開催予定であった令和元年度の国立衛研の機関評価委員会は対面での会議を中止し、6月に書面審査を行った。また、令和2年度の機関評価委員会は令和3年3月にWebを使ったオンラインで実施した。

(6) 令和2年度の第57回全国衛生化学技術協議会は宮崎市で開催される予定であったが、新型コロナウイルス感染症の状況を鑑み、書面及びWebで開催した（11月9、10日）。このような状況にもかかわらず115題の演題が集まり、活発な議論が行われた。国立衛研の職員も食品衛生、環境衛生、薬事衛生等のすべての分野で大きな

活躍をした。

新型コロナウイルス感染防止のため海外への渡航は厳しく制限されたため令和2年度の所員の海外出張は、長期留学者を除きゼロであった。

令和2年度もAMED、内閣府食品安全委員会（食安委）への出向や、厚生労働省、環境省、農林水産省、経済産業省、国土交通省、人事院、内閣府、消費者庁、医薬品医療機器総合機構、食安委等の専門委員、WHO、FAO、OECD、ICH、ICPS、ICCR、ISO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。尚、海外は元より国内での移動も制限されたことから、ほとんどの会議はWebを使ったオンラインで実施された。

このような状況にもかかわらず、学会等の学術活動は規模の縮小や開催方法等の変更は余儀なくされたが、その多くは例年通り開催されたことは喜ばしいことであった。この学術活動についても令和2年度も国立衛研の職員の功績が認められた。学会賞等の受賞としては、合田が日本食品衛生学会・学会賞を、医療機器部の中岡竜介室長が国際バイオマテリアル学会連合・フェロー賞を、衛生微生物部の大西貴弘室長と食品部の堤智昭室長が日本食品衛生学会・学術貢献賞を、安全性予測評価部の小島肇室長が日本動物代替法学会・功労賞を、食品添加物部の西崎雄三主任研究官が日本食品衛生学会・奨励賞を、衛生微生物部の吉成知也主任研究官が日本マイコトキシン学会・学術奨励賞を受賞した。また、学会での研究発表や論文に関しては、本間副所長がMutagenesis（英国環境変異原学会）・年間論文賞を、薬理部の諫田泰成部長が第63回日本神経化学学会大会・ポスター賞と第6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・優秀研究発表賞を、病理部の小川久美子部長が2020年JPT学術賞・JPT業績賞を、遺伝子医薬部の大岡伸通室長が第24回日本がん分子標的治療学会学術集会・優秀演題賞を、食品部の中村公亮室長が日本食品化学学会第26回総会・学術大会・若手最優秀発表賞を、安全情報部の渡邊敬浩室長が第61巻食品衛生学雑誌・論文賞を、病理部の石井雄二室長が第47回日本毒性学会学術年会・優秀研究発表賞、日本環境変異原学会第49回大会・ベストプレゼンテーション賞、及び第37回日本毒性病理学会学術集会・食品安全優秀発表賞を、医療機器部の加藤玲子主任研究官がLUSH PRIZE Award 2020（ロビー活動部門）・論文賞を、毒性部の齊藤洋克研究員が第47回日本毒性学会学術年会・優秀研究発表賞を、それぞれ受賞した。

また、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、食品部、生化学部が中心となり、放射線物質汚染のモニタリングと汚染の軽減化に関する研究を

行っているが、未だ放射線物質に汚染された食品に対する国民の不安や風評被害、また諸外国が設けている日本産食品の輸入制限は続いている。従って、食品を中心として放射性物質汚染のモニタリングは今後も継続的に実施する予定である。

以上、令和2年度は、新型コロナウイルスに対する緊急対応に加え、これまで同様、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品質、有効性、安全性確保のためのレギュラトリーサイエンス研究に全力で取り組んだ。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も常に視野に入れながら、国民の期待を裏切ることないように、所員一体となってレギュラトリーサイエンス研究に真摯に取り組んでいきたい。

(令和3年2月末には1日の新規感染者数が千人を切り、収束の気配を見せていた新型コロナウイルス感染症は、新たに出現した変異株により4度目の感染拡大が起り、4月25日東京都を含む4都道府県に緊急事態宣言が発令された。令和3年5月25日の国内での累計感染者数は約72万人、累計死者数は約1万2千人と報告された。)

総務部

部長 山口 貴久

1. 組織・定員

令和元年度末定員は、200名であったが、令和2年度においては、①医療機器開発・審査の迅速化に資する新規安全性評価手法の開発・標準化に係る研究業務の強化に伴う増として1名(研究員・研2級)、②シックハウス等の室内空気汚染に係る健康リスク管理に関する研究業務の強化に伴う増として1名(研究員・研2級)、③医薬品による副作用の個体差予測技術の開発と製造販売後安全対策に係る研究業務の強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)、④小児用医薬品早期承認のための非臨床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)が認められた。

一方、4名の削減が行われた結果、令和2年度末定員は指定職2名、行政職(一)27名、研究職171名、計200名となった。

2. 人事異動

令和3年3月31日付けで亀山浩食品部長が退職し、同日付けで本間正充副所長が食品部長に併任となった。

3. 予算

令和2年度予算の概要は、別紙のとおりである。

令和2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2億円が認められた、非裁量的経費は「世田谷庁舎の処分に要する費用」等により、19億6千9百万円の増額が認められた。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」については、2課題が令和元年度で終了し、2課題が令和2年度新規要求で認められたため、計4課題が実施された。

また、新型コロナウイルス感染症緊急経済対策を実施するための令和2年度第一次補正予算において、「新型コロナウイルス感染症治療薬の迅速開発等のための体制整備等事業」として、

- ①新型コロナウイルス感染症に係る治療薬の安全性評価等高度化事業(4.9億円)
 - ②新型コロナウイルス感染症に係る体外診断薬の信頼性確保事業(4.1億円)
 - ③新型コロナウイルス等による食品汚染等に対する調査体制整備事業(4.8億円)
- の13.8億円が認められた。

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。

令和2年度は、厚生労働科学研究費補助金630,840千円(165課題)、文部科学省所管の研究費110,615千円(89課題)及び日本医療研究開発機構(AMED)補助金1,178,490千円(156課題)等、総計1,919,945千円(410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、毎年度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。

令和2年度は新型コロナウイルス感染症の影響により外国出張が不可能だったため、Web会議形式で国際協力をを行った。

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、令和2年度は11名に対し、計246,897千円を配分した。

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。また、一般市民を対象とした一般公開を毎年1回実施しているが、令和2年度は新型コロナウイルス感染症の影響により残念ながら実施を見送った。

一般公開の代替イベントとして、子どもたちに科学の楽しさを身近に学んでもらえるように、小学生向けの「国立衛研クイズ」を作成し、当所ホームページに公開した。

令和2年度予算額

事 項	令和元年度	令和2年度	対前年度差
	(A)	(B)	引増△減額
	(千円)	(千円)	(千円)
一般会計			
(組織)			
厚生労働本省試験研究機関	3,070,297	5,057,117	1,986,820
うち裁量的経費（施設整備関係経費、競争的資金間接経費見合いを除く）	939,017	972,225	33,208
(項)			
厚生労働本省試験研究所共通費	2,064,186	4,033,100	1,968,914
うち裁量的経費	148,476	147,979	△ 497
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,064,186	4,033,100	1,968,914
既定定員に伴う経費	1,903,193	1,950,804	47,611
定員削減に伴う経費	0	△ 26,771	△ 26,771
増員要求に伴う経費	0	17,380	17,380
振替定員に伴う経費	0	△ 2,621	△ 2,621
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	47,281	1,980,596	1,933,315
安全性生物試験研究センター運営費	58,380	58,380	0
施設管理事務経費	28,590	28,590	0
移転調査検討費	355	355	0
研究情報基盤整備費	26,387	26,387	0
(項)			
厚生労働本省試験研究所試験研究費	995,875	1,013,781	17,906
うち裁量的経費（競争的資金間接経費見合いを除く）	780,305	814,010	33,705
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	995,875	1,013,781	17,906
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	68,962	68,962	0
基盤的研究費	123,050	123,039	△ 11
安全性生物試験研究センター運営費	73,302	73,302	0
施設管理事務経費	21,835	21,835	0
受託研究費	97,523	97,388	△ 135
総合化学物質安全性研究費	53,766	53,766	0
共同利用型高額研究機器整備費	144,973	144,973	0
研究情報基盤整備費	19,888	19,888	0
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	3,782	3,782	0
競争的研究事務経費	274,391	258,591	△ 15,800
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	10,071	10,071	0
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	15,270	15,234	△ 36
医薬品等規制行政に直結する政策研究費	89,062	122,950	33,888
(項)			
血清等製造及検定費	10,236	10,236	0
うち裁量的経費（施設整備関係経費を除く）	10,236	10,236	0
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,236	10,236	0
一般事務経費	1,834	1,834	0
事業費	8,402	8,402	0

* 予算額については両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。令和2年度は計画していた試験・研究とともに、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療薬候補に関する評価等の業務を行った。

令和2年4月1日付で非常勤職員として菅野仁美氏が採用された。派遣職員として令和2年6月30日付で南條邦江氏が任期を終了し、令和2年8月3日付で稲垣葵氏及び令和2年12月7日付で富永憲子氏が採用された。

海外研究留学として、原矢佑樹主任研究官は、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の推進に寄与する技術習得のために、米国・メリーランド州の米国衛生研究所における1年間の活動を開始した（令和2年10月）。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験（41件）：カルシトリオールを含有する注射剤4製剤、シチコリンを含有する注射剤8製剤、フルスルチアミン塩酸塩を含有する注射剤10製剤、マキサカルシトールを含有する注射剤19製剤。

溶出試験（113件）：アトモキセチン塩酸塩を含有する錠剤・カプセル剤40製剤、バルサルタン・ヒドロクロロチアジドを含有する錠剤18製剤、ミルタザピンを含有する錠剤・口腔内崩壊錠46製剤、ラロキシフェン塩酸塩を含有する錠剤9製剤。

2. 後発医薬品品質情報に関する検討

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。9成分の血管収縮剤等について地方衛生研究所10機関と共に溶出性の評価を行い、結果について標準製剤との類似性を解析・判定した。以上の評価および調査の結果をジェネリック医薬品

品質情報検討会に報告した。医療機関における後発医薬品の品質情報の有効利用を目的に、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）収載品目の拡充を進め、229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. 薬機法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

医薬品医療機器法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち、66機関につき、外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験をシロスタゾール錠を用いて実施した。なお、PIC/S申請に対応した公的認定試験検査機関33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運営委員を担当した。当該コースの令和2年度の開催は新型コロナウイルス感染症の流行拡大を鑑みて中止された。

5. その他

睡眠導入剤成分（リルマザホン塩酸塩水和物）の混入が疑われた抗真菌薬であるイトラコナゾール錠の特定ロットを対象に、混入成分の確認および含有量について検討し、結果を厚労省へ報告した（医薬品安全対策等推進費）。医薬品等の公的認定試験検査機関（OMCL）業務について、教育訓練および認定査察対応を担当した。

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。

COVID-19に係る治療薬等の安全性評価等の高度化事業として、新型コロナウイルス感染症に係る治療薬等の安全性評価等の高度化を目的として、吸入剤投与後のラット肺中の薬物及び代謝物の分布評価法を開発した。また、オルベスコ吸入剤（シクレソニドを含有する吸入エアゾール剤）使用時における、5種の吸入補助具の有

用性を検証した。

研究実績

1. 医薬品の分析法に関する研究

研究班で輸入・備蓄する稀少疾病（抗トキソプラズマ症薬）用の国内未承認医薬品であるスルファジアジン製剤の主薬成分及び類縁物質についてHPLCを用いて含量計測を行った。また近赤外及びラマンイメージングを用いて分布を調べ、製造国が異なる4製剤について錠剤中の有効成分の分散状態を調べた。（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、近赤外イメージング（NIR-CI）法、ラマン分光法等を用いた製剤の物性評価ならびに連続生産におけるProcess Analytical Technology（PAT）の開発及び標準化研究として、減衰全反射（ATR）THz分光法を用いた水和転移、溶媒残存量のリアルタイム計測法の開発、溶媒媒介による非晶質の結晶化過程における結晶化率の計測手法の開発、でんぶん糖化過程等の連続モニタリング手法の確立ならびに工程解析用小型ラマン分光器の開発を行った。透過ラマン分光法を用いた製剤内主薬の定量において、主薬の分布が偏る条件下で作製した製剤では、従来のUV法との定量値の乖離が生じる傾向があることを示した。（AMED／創薬基盤推進研究事業）。製造工程中の主薬成分の分子間相互作用の時間的変化を検出するために開発したセンシング条件を行って、晶析工程における結晶物中の不純物の経時解析を行った。（文部科学省／革新的イノベーション創出プログラム）。

近赤外分光法、ラマン分光法及びNIR-CI法により製造条件を変えて製したモデル錠剤を用いて条件の違いに由来する分布特性の違いを評価した。格子振動を用いてアミノ酸に含まれる微量不純物の定量手法の開発を行った。工程管理手法に適用される分析法の適用例及び技術的要件を纏め、成果物として公表した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

溶出性に問題のある低品質医薬品について、近赤外イメージング技術を用いて解析を行ったところ、混合不十分と思われる含有成分の凝集が確認され、これが溶出不良の原因と考えられた。（文部科学省）

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ヒルスチン、リンコフィリン、エフェドリン塩酸塩及びプソイドエフェドリン塩酸塩、アルブチン、アトラクチレノリドⅢについて、qNMR測定対象条件及び測定対象シグナルを決定し、純度の値付けのための

バリデーションを行った。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。化学医薬品における局方標準品の純度値付けのための絶対定量法へのqNMR法の導入について、¹H-qNMRの適用が難しい場合があることから、³¹P-qNMRを用いた検討を行った。日本薬局方記載の有機リン化合物であるシクロホスファミド水和物を用いて、³¹P-qNMR用基準物質等の条件について基礎的な条件検討を行い、外部機関と共同検定を実施することによりその有用性を示した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）②ケミカルイメージングを用いた成分分散性における均質性指標について、複数の医薬品を用いて検証を行った（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）。③日本薬局方記載医薬品を中心に200品目超の標準的スペクトルを開発し、データベース化した。（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）。④低波数領域のラマンスペクトルを用いることにより、製剤中の化合物複合体の定量が可能であることを示した。（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日本薬局方での新参考情報に向けて注射剤用⑤バイアル及びアンプル容器に関する規定と技術動向を調査した。包装完全性等の参考情報の技術解説を作成した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。⑥日本薬局方の注射用ガラス容器試験法について、1～100mLの小型ガラス容器を対象としたアルカリ溶出試験（表面法）の導入に向けた課題を整理した。（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団／日本薬局方の試験法等に関する研究）。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

塩基性医薬品の医薬品を対象に消化管内移行に伴う溶出と再結晶化過程の評価法を検討した。（AMED／創薬基盤推進研究事業）

医療用医薬品の生物学的同等性評価手法の開発及びガイドライン案の作成に関して、下記の検討を行った。①ICH-M9について、サイエンスベースで議論すべき課題を整理し、和文総説として取りまとめた。②外用剤に係る生物学的同等性試験ガイドラインについて、皮膚薬物動態学（DPK）試験及び臨床試験を中心に、各種試験をする上での課題を整理し、総説を執筆した。③複雑な医薬品の生物学的同等性に関して、各国の規制と課題について和文総説として発表した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

新規製剤技術評価法として、放出制御製剤における生体高分子の混合性評価法について検討し、凍結溶液の熱測定が既存技術と相補的に活用可能な事を示した。

(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

中分子を中心とした合成ペプチド医薬品の物理化学的評価法を検討し、ICHガイドラインとの関係から評価・管理に必要な要素を検討した。(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

分子運動性に基づく非晶質医薬品製剤の安定性予測法を開発すべく、モデル薬物6種につき、モデル薬物に高分子を添加した固体分散体の保存安定性試験を開始した。分子運動性の評価手法として熱刺激電流(TSC)測定の適用を検討した。また、示差走査熱量計(DSC)によるエンタルピー緩和時間の測定を行った。TSCは、DSCよりも詳細な分子運動の解析が可能であった。(AMED/創薬基盤推進研究事業)

低分子医薬品の保存中における安定性研究として、貼付剤基剤中の有効成分の結晶化について、製剤間の比較検討を行った。また、長期試験、加速試験、苛酷試験の条件下における結晶化の進行と製剤物性との関連を考察した。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)

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法等開発に関する研究として、米国薬局方ならびに欧州薬局方における、添加剤の機能性関連特性に関する収載状況及び収載に至る背景等を調査した。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)

多様な創薬モダリティに対応する人工知能等の情報処理技術を駆使した品質評価法の開発に関する研究として、1) HPLCで分離が困難な有効成分や類縁物質の定量法の開発：モデル試料の実データを取得した。また、目的成分を含むピーク画分のスペクトルの差異を基に、ベイズ推論を用いて目的成分の定量値の信頼区間を算定するアルゴリズムを開発した。2) 短時間の評価と予測技術を用いた医薬品の安定性予測法の開発：短期苛酷安定性データ及び長期安定性データを収集した。また、分解曲線モデルとアレニウス則を用いて、短期間の安定性データから長期保存時の安定性とその推定保管期間の信頼区間を算出するアルゴリズムを開発した。3) 人工知能等の情報処理技術を利用する医薬品の品質試験法に関する調査・検討：安定性予測に関して、米国統計学会がワクチンを対象として、本研究で検討している安定性試験における信頼区間算出と類似の手法も検討していることが判った。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)

ラマン分光測定を基盤としたマイクロニードル製剤の新たな品質評価手法の開発に関する研究を開始した。溶解型マイクロニードルのモデルとして、高分子と薬物を

混合したフィルムを調製し、顕微ラマン分光法で薬物の分布状態を評価した結果を国際学会で発表した(文部科学省/科学研究費助成事業)。

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

ドラッグデリバリーシステム(DDS)製剤の物理化学的特性について、原子間力顕微鏡法(AFM)を用いた評価手法の研究を行った。次世代のDDSキャリアとして近年応用が検討されている細胞分泌のエクソソームの形態および剛性をAFMによって解析し、得られた特性に基づいて、効率的に細胞内に取り込まれる人工脂質ナノ粒子を作製することに成功した。この「DDS脂質ナノ粒子を対象としたAFMの評価手法としての有用性」に関する成果を国際科学雑誌で発表した。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)

先端的DDS製剤の品質評価法の標準化に関する研究では、品質評価の際に特に重要である事が広く認知されている粒子特性としての「サイズ」と「修飾表面」の各種評価手法について、原理や実用例とともに利点と欠点を明らかにし、これら評価手法の現状と課題を整理した。また、新規サイズ評価手法としてのAFMの標準化推進にむけ、ポリスチレン標準ナノ粒子を計測対象とし、複数機関で得られたサイズ計測結果の「室間再現性」を示した成果を国内科学雑誌に発表した。さらに、AFMにおける機種間差の影響を研究し、計測精度を向上させる手順や留意点を示した成果を国内科学雑誌に発表した。先端的DDS製剤の1種であるペプチド利用医薬品の品質評価法の標準化研究の一環として、円二色性分散法および電気生理学的手法が、特殊なポリプロリンヘリックス構造をもつペプチドの機能解析に有用であることを明らかにし、この成果を国際科学雑誌で発表した。(AMED/創薬基盤推進研究事業)

DDSキャリアに応用される細胞膜透過ペプチドの機能制御に向けた新規評価法に関する研究を開始した。ペプチドによる人工細胞膜への摂動力をAFMによって定量的に評価できることを示し、この膜摂動力の観点からペプチドの細胞膜透過機能を評価できることを示唆する結果を得た。(文部科学省/科学研究費助成事業)

6. 医薬品の品質保証に関する研究

実効的な医薬品品質システム(PQS)の評価手法を構築するため、「実効的なPQS」の解釈やICH Q10ガイドラインでPQSに包括されている4つのシステム(製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリング、是正措置及び予防措置、変更マネジメント、品質マネジメントレビュー)に係る問題事例を踏まえ、考察した。(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)。

ICH Q12に関する規格及び試験方法の合理化記載に関する原薬及び製剤における主要な規格及び試験方法項目について、残留溶媒、製剤試験(製剤均一性、溶出性、定量法)、ICP発光分光分析法、ICP質量分析法、確認試験(赤外吸収スペクトル測定法、紫外可視吸光度測定法、定性試験)の合理化記載案を作成した。ライフサイクルマネジメントを考慮した改正薬機法施行と連動して、化学合成医薬品の規格及び試験方法への軽微変更届出のための考え方を整理し、エストリオール錠の定量法を例として、日本薬局方記載要領に準じた記載スタイル、合理化記載スタイルにおける軽微変更届出事項とすることが可能な項目について検討した。また、円滑な導入が可能となるような留意点を示したドラフトを作成した。(AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業)。

7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICH-M9について、ガイドラインの和訳版を作成し、国内実装(ステップ5)に供した。(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。令和2年度は、令和2年初頭から日本でも問題となった新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、対面の会議や学会が中止され、Web会議形式に移行される中での業務の遂行となった。国衛研では、厚生労働省の補正予算による「新型コロナウイルス感染症治療薬の迅速開発等の体制整備事業」が実施されることとなり、生物薬品部は、そのうち「新型コロナウイルス感染症に係る体外診断薬等の信頼性確保」の一部を担当した。生物薬品部の担当は抗体検査キットの信頼性確保に関する課題であり、医薬安全科学部と共同で、国内で開発あるいは上市されている抗体検査キット計57製品に関し、キットの製造販売企業の協力も得て、一斉性能評価試験を行った。新型コロナウイルス感染症の診断薬として核酸増幅検査及び抗原検査が薬事承認の対象となっているのに対して、本邦では抗体検査は薬事承認の対象外であるが、感染履歴の把握やワクチンの有効性の評価等の研究

用途では抗体検査が重要な場合があることから、その信頼性確保はレギュラトリーサイエンスの観点での重要課題と言えるだろう。その他、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の治療薬等の評価に関連する研究にも着手し、令和3年度からの新規課題の立ち上げにつながる進捗が得られた。また、これまで感染症を適応症とするバイオ医薬品は限られていたが、新型コロナウイルス感染症の治療薬として、スパイクタンパク質を標的とする抗体医薬品やFc融合タンパク質等、多数のバイオ医薬品の開発が進んでいることから、それらの評価手法についても重要性が増すと考えられる。

新たな製品の承認に関して、令和2年は、抗体医薬品6品目を含む9品目の新有効成分バイオ医薬品が承認され、抗体医薬品6品目のうち2品目を占める抗体薬物複合体の開発が加速している様子が見えられた。バイオ後続品は2品目が承認された。

令和元年度から開始された厚生労働省の後発医薬品等品質確保対策事業では、前年度に続きバイオシミラーの品質確保のための調査と製品の試験を行った。国内で流通しているバイオシミラー製剤の試験は、公的試験検査として、5製剤を対象に、生物活性試験あるいは純度試験を実施し、規格への適合性を確認した。バイオシミラーに関しては、ジェネリック医薬品で問題となった品質管理体制の不備に関する指摘はなされていないが、品質の確保された製品の安定供給のため、このような品質情報の継続的な収集と検証が必要と考えられる。

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、バイオ製薬関連企業26社及び大阪大学と共に、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、糖鎖試験法、宿主細胞タンパク質試験法などに関する研究を継続すると共に、バイオ医薬品の分析法におけるAnalytical Quality by Design(AQbD)の活用に関する検討にも着手した。

AMED医薬品等規制調和・評価研究事業では、バイオ医薬品等の品質安全性に関する研究課題において、免疫原性評価に関連して抗薬物抗体パネル整備を行い、抗リツキシマブ抗体および抗インフリキシマブ抗体の複数クローンをNational Institute for Biological Standards and Control(NIBSC)に送付し、国際標準パネルの候補としての検討に協力した。バイオ後続品に関する課題では、生物活性評価系の性能評価を行うと共に、我が国に流通するバイオ後続品と先行品との品質特性の比較を行った。また、次世代型中分子ペプチド医薬品に関して、品質確保の考え方をまとめた。令和2年度からの新たな研究課題として、次世代抗体医薬品の品質安全性確保のため、多重特異性抗体等次世代抗体医薬品の品質・

安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究に関する取り組みを開始した。AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業では、研究班での議論の成果として、バイオ医薬品の連続生産におけるPoints to considerをまとめた。

令和2年度に生物薬品部から発表された主な論文は、以下の通りである。

木吉、多田、柴田、石井らによる論文“Structural insight and stability of TNFR-Fc fusion protein (Etanercept) produced by Using transgenic silkworms” (J. Biochem 2020) では、バイオ医薬品の生産用基材としての利用が検討されているTgカイコを用いてTNFR-Fc融合タンパク質を調製し、特性解析を行った。Tgカイコ由来TNFR-Fcは、アフコシル型糖鎖を多く含み、FcγRIIIa及びFcRn結合親和性が高いこと、また、Fc部分の高次構造の一部がCHO由来エタネルセプトと異なることや、安定性が低いことが明らかとなり、Tgカイコを用いたバイオ医薬品開発では、糖鎖構造と安定性の評価が重要であることが示唆された。

塚田、橋井、石井らによる論文“Establishment of a highly precise multi-attribute method for the characterization and quality control of therapeutic monoclonal antibodies” (Bioengineered. 2020) では、抗体医薬品等の品質管理手法の一つとして注目されているmulti-attribute method (MAM) に関し、試料の前処理方法を最適化して、精度の高い分析が可能であることを実証した。

木吉、多田、柴田、青山、石井による論文“Characterization of Aggregated Antibody-Silicone Oil Complexes; From Perspectives of Morphology, 3D Image, and Fcγ Receptor Activation.” (J. Pharm. Sci. 2020) では、抗体医薬品注射剤において、プレフィルドシリンジに塗布されたシリコンオイルにより生じる凝集体の性質を明らかにする目的で、凝集抗体-シリコンオイル複合体を攪拌により調製し、フローイメージング、共焦点蛍光顕微鏡、FcγR発現レポーター細胞を用いたFcγR活性化アッセイなどの多面的な手法を用いた解析を行い、その特性を明らかにした。

橋井、東阪、石井らによる論文“Bioanalysis of therapeutic monoclonal antibody by peptide adsorption-controlled LC-MS.” (Bioanalysis 2021) では、LCシステム内への非特異的吸着等を回避しつつ、試料注入量の増加が可能なPeptide Adsorption-Controlled (PAC) -LC/MSに着目し、これまでに独自に最適化した前処理手法を組み合わせた、アフィニティー精製を行わない、簡便、且つ汎用性の高い薬物濃度測定手法を考案するとともに、複数機関による有用性評価を行った。

石井、柴田、木吉、青山、原園、日向らによる総説“Recent Achievements and Current Interests in Research on the Characterization and Quality Control of Biopharmaceuticals in Japan.” (J Pharm Sci 2020) では、AMED創薬基盤推進研究事業における官民共同研究班での研究の進捗と班会議での議論の内容を、海外関係者に向けて情報発信した。

これらの研究の他、厚生労働省薬事・食品衛生審議会、厚生科学審議会、PMDAにおける審査業務や日局改正などに協力した。海外出張はすべて中止になり、Web開催された学会等への参加となった。

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

局方各条試験法に関する検討の一環として、合成グルカゴン各条の確認試験におけるペプチドマップ法の適用について検討を行い、合成グルカゴンの確認試験には、グルカゴン（遺伝子組換え）の確認試験と同一の試験法を適用できることを実証し、試験の実施に際しては、適切な純度の α キモトリプシンを使用することが重要であることを見出した。

2. 国際協力

日向主任研究官は、WHO/NIBSCにより策定が進められている抗HER2抗体トラスツズマブ国際標準品の国際共同検定に協力した。

ICH関連では、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、ガイドライン案の作成に貢献した。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議論に貢献した。

3. 都道府県薬事行政等への協力

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。

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、講義などを通して学生の指導を行った。石井部長は、令和2年6月10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」、令和2年7月3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」、令和3年1月16日に神奈川県立保健福祉大学において、ヘルステクノロジーI講義「バイオ医薬品（抗体医薬/生物薬品）のレギュラトリーサイ

エンス」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

令和3年3月にオンライン開催された日本薬学会年会において、シンポジウム「バイオ創薬の基盤強化に向けた製造・品質管理の技術革新と国際貢献」を企画した。

6. その他

厚生労働省薬事・食品衛生審議会、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)

Flow imaging (FI) 法を使ったシリコンオイルとタンパク質凝集体の評価について、前年度までに実施した共同研究の議論をFI法標準的試験法案へ反映させた。各種タンパク質凝集体分析法のうち動的光散乱法と超遠心分析法について共同測定に向けた事前検討を行った。

2) 標準的な糖鎖試験法の開発 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

O-結合型糖鎖プロファイル法として、遊離に超塩基及びヒドロキシルアミンを用いる手法について分析条件を検討した。既承認バイオ医薬品のO-結合型糖鎖プロファイルの比較を行い実行可能性を確認した。

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

液体クロマトグラフィー／質量分析 (LC/MS) を用いたHCPの同定法・定量法における測定条件及びデータ解析条件について、モデル工程中間体を試料とした検討を進め、内部標準タンパク質あるいは内部標準ペプチドの必要性を明らかにした。

4) バイオ医薬品の分析法開発におけるAQbD活用に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

バイオ医薬品の品質評価に用いられる分析法の中から、cell-based assayによる生物活性試験及びサイズ排除クロマトグラフィーによる純度試験を例に、AQbDを活用した分析法開発のケーススタディーを行い、分析性能に影響する操作条件を抽出した。

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)

抗体-FcγRIIIa分子間相互作用における糖鎖の役割

を明らかにするため、抗体及びFcγRIIIaの糖鎖構造解析、抗体とFcγRIIIaとの親和性解析、結晶化を行った。

6) LC/MSを用いた血中抗体後続品の構造特性評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

共同研究機関で精製された複数の臨床血清試料由来インフリキシマブ先行品及び後続品について、LC/MSにより糖鎖プロファイルを明らかにした。

7) バイオ後続品の同等性／同質性に用いられる生物活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)

ヒト末梢血単核球を用いた抗体依存性細胞傷害活性測定法について、抗体医薬品バイオシミラーの品質特性の類似性比較における分析性能を評価した。

8) バイオ後続品の同等性／同質性評価に用いられる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)

国内で承認され、流通している先行品及びバイオ後続品について、昨年度、測定条件などの最適化を行った分析手法を用い、入手できたロットについてロット分析を行った。

9) 次世代抗体医薬品のバイオトランスフォーメーション解析に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

マレイミド誘導体による標識法及びLC/MSを組み合わせ、血漿試料中の抗体薬物複合体 (ADC) 由来遊離DM1を分析対象とした高感度薬物濃度測定方法を構築した。

10) 次世代抗体医薬品の安定性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)

タンパク質凝集体形成初期の分子状態を解析するため、変性初期を再現する加熱条件を検討し、サイズ排除クロマトグラフィーを用いて分離を試みた。異なる2種類の緩衝液に置換した抗体医薬品について保存中の凝集体量を測定し、熱安定性と凝集体量との相関について考察した。

11) 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の管理戦略を検討するにあたって考慮すべき主要な事項を文書としてまとめ、「バイオ医薬品の連続生産に関するPoints to Consider」を作成した。また、独自に開発してきた抗体医薬品を対象としたMulti-Attribute Method (MAM) 解析手法について、分注機を用いて前処理工程の自動化を図った。

12) 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)

国内及び海外でのバイオ後続品の開発動向及びガイドラインの改訂状況について調査した。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

1) LC/MS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)

前年度までに構築した抗体医薬品の血中薬物濃度測定手法をバイオトランスフォーメーション解析に応用する一環として、複数機関により、モデル抗体医薬品の相補性決定領域由来脱アミド化ペプチドのモニタリングを行うと共に、良好な空間再現精度が得られることを確認した。

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

ADAパネルに適した抗薬物抗体選定のためのADA特性解析として、抗体医薬品に対する中和能や抗体医薬品との複合体の分子サイズを解析すると共に、各種ADA測定系での検出能や、抗体医薬品との親和性などについて多変量相関解析を行った。また、WHOの抗インフリキシマブ抗体パネル作製に関する共同研究のために、作製した抗インフリキシマブ抗体の内、6種を提供した。同じくWHO国際標準品としての策定に向けて検討が進む抗リツキシマブ抗体について、バイアル充填条件の決定に必要な特性解析を実施し、NIBSCに情報提供した。

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免疫原性評価のためのガイドライン骨子を作成した。

②バイオ医薬品が投与された患者由来血清中の抗薬物抗体分析を行い、抗薬物抗体が検出された検体について、アイソタイプの同定を行った。

4) 多重特異性抗体の生物活性・免疫作用評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

BiTE型二重特異性抗体の発現系を構築、発現・精製条件の検討を行い、標的抗原、及び、免疫細胞受容体の異なる6種類の二重特異性抗体 (抗原2種×免疫細胞受容体3種=計6種) の試験的製造を行った。

5) バイオ後続品による有害事象の調査 (一般試験研究費)

エタネルセプトやインフリキシマブなどのバイオ後続品について、先行品からのスイッチングに関する臨床試験の事例を調査した。

6) 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)

G-CSF製剤や抗体医薬品などについて、間質性肺疾患などの発現機序を文献調査した。

3. 日本薬局方等における生物医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)

第十八改正日本薬局方に収載される生物医薬品関連の各条、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) 日局各条生物医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 (医薬品承認審査等推進費)

日局グルカゴン (遺伝子組換え) 各条に設定されている確認試験 (1) ペプチドマップを合成グルカゴンの確認試験として適用できることを確認した。

3) 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)

本邦におけるバイオ後続品の開発・審査の考え方を海外関係者と共有することを目的に、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」の英語版の案を作成した。

4) 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)

作成したCTDモック素案について議論を行い、修正案を作成した。また分析法の承認後変更管理実施計画書 (PACMP) モックについても素案を作成した。

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

バイオ医薬品の品質に関する教育資料として、より進んだアプローチを取り入れた抗体医薬品の製法及び品質評価に関する承認申請書及びCTDのモック案を作成した。また、ICH Q12の実装に向けて、スケールアップを伴う原薬製造所の変更を例として、PACMPの記載例を作成した。

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ガイドライン専門家作業部会において、各極での意見公募で寄せられた意見をもとに議論を行い、ガイドライン本文の改定作業を行った。

7) 分析法バリデーション/分析法開発ガイドライ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 Q (R2)/Q14ガイドラインの団体内意見聴取用最終ドラフトを作成し、コメント募集を2回実施した。

8) 日本薬局方の試験法開発と規格設定による医薬品の

品質確保に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

フローサイトメトリー法を生物薬品の規格及び試験方法に適用する際の試験方法・試験成立条件に関する検討を行い、抗体医薬品のcell-based binding assayの試験方法の記載例を作成した。

- 9) 医薬品の品質管理の高度化に対応した日本薬局方等の公定試験法拡充のための研究開発 (一般試験研究費)

バイオ医薬品の重要品質特性となるタンパク質凝集体などの分析法について、米国薬局方参考情報の改正前後での変更点を整理し、国際調和の提案に向けた課題を明らかにした。

- 10) バイオ医薬品国際標準品の品質評価に関する研究 (一般試験研究費)

トラスズマブ国際標準品候補の生物活性を評価し、結果をNIBSC/WHOに報告した。

4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

- 1) 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)

前年度に引き続き、虚血再灌流処理ラット腎組織の薄切切片を用いて、腎線維化に関連する糖ペプチドの探索を行い、虚血後腎線維化の進行に伴い、複数の糖ペプチドの発現量に変化がみられることを明らかにした。

- 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)

研究班で作製した各種Plexin B1結合ペプチドに関して、PlexinB1との結合活性をSurface plasmon resonanceで解析すると共に、PlexinB1とSema4Dの結合阻害活性をAlphaLISAで解析した。ペプチドの立体異性体や劣化試料などについてもAlphaLISA解析を実施したところ、アルカリ処理による活性の低下が顕著であった。さらに、ペプチドのアルブミン結合性を解析した。

- 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開発における留意事項をまとめ、「中分子ペプチド医薬品の品質評価・管理に関する考え方(案)」を作成した。

- 4) ADCの非標的細胞内取込に影響を及ぼす特性の解析 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

前年度構築した実験系を用い、薬物修飾数・リンカー構造の異なるADCの非標的細胞内取込を評価し

た。また、ADCの凝集が非標的細胞移行性に関連する可能性を見出した。

- 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)

FcRn親和性改変抗体 (アダリムマブ改変体) の血中濃度の推移や抗薬物抗体の産生について解析した。また、抗原や抗薬物抗体と複合体を形成することによる分布などへの影響について解析を行ったところ、複合体形成により臓器への蓄積量が変化し、改変体の種類や、複合体形成に用いる抗原や抗薬物抗体の種類によって影響の強さが異なっていた。

- 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)

ヒト肝類洞内皮細胞株にFcγRIIbを遺伝子導入し、発現量の異なる複数クローンのFcγRIIb安定発現細胞株を樹立した。

- 7) クライオ電子顕微鏡を用いた抗体IgG-FcγR複合体の構造解析 (科学研究費補助金)

溶液中の生体分子の構造を高い解像度で観察できるクライオ電子顕微鏡を用いて、抗体-FcγR複合体の高次構造解析を行った。構造決定のためには、抗体-FcγR複合体を調製した後、グリッド上でのタンパク質が凝集を回避できる条件の設定が重要であることを見出した。

- 8) 抗SARS-CoV-2抗体検査キットの分析性能評価に関する研究 (一般試験研究費)

SARS-CoV-2に対する抗体検査キットの分析性能評価のため、COVID-19患者血清から標準血清を調製し、多機関による一斉性能評価試験を実施した。また、SARS-CoV-2に対するモノクローナル抗体を使ったイムノクロマトキットの性能評価を行い、キットや用いる抗体によって陽性判定となる抗体濃度が異なる傾向が認められることを明らかにした。

- 9) アルブミン融合ラクトフェリンに関する共同研究 (一般試験研究費)

新規融合タンパク質であるアルブミン融合ラクトフェリンに関して、FcRnとの結合性を測定し、その特性を明らかにした。

- 10) トランスジェニック (Tg) カイコ発現TNFR-Fc融合タンパク質 (エタネルセプト) の特性解析 (一般試験研究費)

Tgカイコを用いて生産されたTNFR-Fc融合タンパク質 (エタネルセプト) について、N結合型糖鎖構造、高次構造、Fc受容体との親和性、ターゲット (TNF) との親和性、安定性などの解析を行った。Tgカイコ由来TNFR-Fc融合タンパク質はアフコシル型糖鎖を多く含み、FcγRIIIa及びFcRn結合親和性が高いこと、

また、Fc部分の高次構造の一部がCHO由来エタネルセプトと異なることや、安定性が低いことを明らかにした。

11) 酵母 (Pichia pastoris) 発現アダリムマブFabの特性解析 (一般試験研究費)

酵母を用いて発現した、アダリムマブのFabの特性に対する糖鎖付加の影響を評価した。糖鎖付加Fabは、野生型と比較して、凝集性及びマウスにおける抗原性が低いことを明らかにした。ラットに投与した後、薬物動態学的挙動を解析した結果、糖鎖付加Fabの半減期は、野生型Fabよりも短いことを示した。

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、第十八改正日本薬局方第一追補に関する審議に参画し、生薬及び漢方処方エキス等の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、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」の整備更新を行った。

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。また、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、令和3年3月時点で832化合物2,212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会議及び国際学会については、いずれもweb形式にて参画しており、令和2年度に部員の海外出張は無かった。

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分析法検討に貢献し、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検証作業に寄与した。

人事面では、令和2年4月1日付で、田中誠司博士が研究員として採用された。また、令和3年3月31日に鎌倉浩之主任研究官が定年退官し、4月1日に生薬部再任用職員として着任した。

業務成績

1. 日本薬局方外生薬規格 (局外生規) の改訂のため、専門家で構成されるWG及び検討委員会を組織し、8品目の改正原案、5品目の新規収載原案を作成した。
2. 税務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」121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。
3. 2種のシルデナフィル構造類似化合物及び2種のタダラフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した。
4. あへん (国産あへん5件) 中モルヒネ含量について試験を行った。
5. 鑑識用麻薬標品として、令和元年度に新たに麻薬に指定された10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、令和3年3月時点で鑑識用標準品として164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。
6. 令和2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17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、令和3年3月時点で指定薬物分析用標品として451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。
7. 令和2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17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。
8. 麻薬valeryl fentanyl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。

9. 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。さらに令和2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。令和3年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは832化合物2,212製品の情報を掲載し、国内外の約350機関が登録している。
10. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集に協力した。特に、令和2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4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。
11. 税関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。
12. 各都道府県より買い上げられた強壯用健康食品87製品、瘦身系健康食品20製品及び筋肉増強用健康食品20製品について分析を行い、強壯用健康食品20製品から強壯作用を有する医薬品成分及びヨヒンビンを検出した。
13. 厚生労働省インターネット買い上げの強壯用健康食品11製品、瘦身系健康食品12製品及び筋肉増強用健康食品11製品について分析を行い、強壯用健康食品4製品から強壯作用を有する医薬品成分及びヨヒンビンを検出した。
14. 厚生労働省インターネット買い上げ偽造医薬品調査において、オーグメンチン等9製剤50製品について分析を行った。
15. シコン、ジコッピ及びコロソバ末14検体について重金属に関する分析試験を行った。
16. 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
17. 令和元年10月から令和2年9月末までに届出のあった機能性表示食品製品のうち新規の機能性関与成分を有する品目について、届出書類を基に分析方法の検証事業に参画した。
18. 改正食品衛生法の施行を受けて、食品に含まれる指定成分等の指定成分候補品目の分析法を確立した。
19. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療薬候補医薬品の品質評価に関連した新規迅速分析法の検討を行った。
20. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会等の委員や独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の改訂作業、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。

21. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

研究業績

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

- 1) 漢方処方の局方収載のための原案作成WG会議を実施し、第18改正日本薬局方第一追補収載をめざす漢方処方について、各種試験法の検討を行うとともに、原案のとりまとめ、修正等を行った。
- 2) 日本薬局方に収載される漢方エキスのうち、当帰芍薬散、半夏瀉心湯、乙字湯、葛根湯加川キウ辛夷及び麻黄湯の構成生薬を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
- 3) 日本薬局方ヒ素試験法に使用する亜鉛について検討し、その形状の差異により呈色に影響が出ることを見出した。
- 4) 生薬の国際調和に関する研究として、第18回FHH Standing Committee会議及び国際シンポジウム（いずれもweb開催）に参加するとともに、関連する分科会活動を行った。
- 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、「医療用漢方製剤において剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性評価に関する基本的考え方」の最終案を取りまとめた。
- 6) 東アジア三国薬局方（生薬等）検討会（旧日中薬局方（生薬等）検討会）に参画し、天然薬物の品質管理及びCOVID-19に対する天然薬物治療を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) シンキクの公定書収載のため、各基原植物を栽培し、絞り汁、熱水エキス、乾燥粉末のそれぞれを使用してシンキクを調製し、発酵過程における菌の増殖速度、各種酵素活性測定、次世代シーケンサーによる菌叢解析を行った。
- 8) 日本薬局方原案作成要領を補完するため、日本薬局方原案検討委員会生薬等委員会における原案作成内規を作成した。
- 9) 日局における生薬の性状の記載の問題点に対応するため、研究班を組織し、課題について検討した。
- 10) 局方各条の定量分析用標品として使用される6試薬について、定量NMRを用いた最適測定条件を検討し、絶対純度の値付けを行った。さらに、試薬の日局収載原案を作成した。
(以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 11) 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討とし

て、ロクジョウ（シカ類の3カ角）への混入が危惧されるトナカイ角に対する純度試験法案を作成した。

- 12) 遺伝子情報及び成分情報に基づき、モクツウの基原植物の改正提案を行った。
- 13) 成分多様性が認められたカノコソウ市場品について、葉緑体DNAの塩基配列解析に基づく基原種鑑別を行い、いずれも、適合種である *Valeriana fauriei* であることを確認した。
- 14) 関節炎モデルマウスを用いて確立したエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）の薬理的評価法により、EFEの鎮痛作用について検討し、その作用が高分子縮合型タンニンに由来することを明らかにした。
- 15) 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、カノコソウ及びトウガラシの遺伝子情報を解析した。
- 16) ヒロハセネグ種子の蛍光指紋を測定し、発芽試験結果との相関を調べた結果、発芽率との相関性は見られなかったものの、一番取りと二番取りの種子は、分離傾向を示し、その要因は、クロロフィル由来のピークと推定された。
- 17) トウキのLC/MSメタボロームを行った結果、長野県試験栽培品と市場品の成分プロファイルが異なり、その要因は、湯もみの有無と推定された。
(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)
- 18) 配合生薬製剤製造販売指針の策定を目指し、トウキセンキュウ製剤の効能効果案と生薬配合表を整備した承認基準案を作成した。さらに、モデルエキスを対象に確立した配合生薬の確認試験法及び定量法は最終製品にも準用可能であることを示した。
- 19) ニンジンエキス、コウジンエキス、シャクヤクエキス、オンジエキスに関して、日本薬局方外生薬規格2022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。
(以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業及び創薬基盤推進研究事業)
- 20) 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、生薬顆粒製剤の製造工程管理要件に関する国際標準案の最終化に向けて活動した。
(医療研究開発推進事業委託費・「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業)
- 21) 次世代シーケンサーによる、ソウハクヒの5S rDNA 遺伝子間領域の塩基配列解析を行い、多様な遺伝子型で構成されることを明らかにした。
(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)

- 22) カノコソウ市場品のGC/MSメタボローム解析を行い、中国産のものが異なる精油組成を持つことを明らかにした。
- 23) 中国産カノコソウの成分分析を行い、主精油成分を 1-O-acetyl-2,10-bisaboladiene-1,6-diol と同定した。
- 24) ニクジュヨウのITS2 配列の解析を行い、*Cistanche deserticola* と *C. salsa* は、種の近縁性よりも産地の類似性の方が、塩基配列の相同性に対する寄与が大きいことを確認した。
(以上、富山大学和漢医薬学総合研究所特別研究事業費)

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」の更新を行った。
- 2) カンゾウ配合漢方処方エキスをマウスに経口投与し、処方による血中グリチルレチン酸濃度推移の違いを明らかにした。
- 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、相談項及び禁忌項の妥当性を検討し、見直し最終案を作成した。
(以上、厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

3. 麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究

- 1) 令和元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13化合物を同定した。
- 2) LSD誘導体が含有されるシート状の危険ドラッグ製品について、¹H-qNMR法での定量を検討した。
- 3) 米国FDA及びカナダ保健省より睡眠補助サプリメント製品への混入が報告されたZopiclone及びZopiclone Impurity 22について、GC-MS及びLC-MSによる分析法を検討した。
- 4) 平成30年度に入手した含有化合物未知の白色粉末3試料について、各種機器分析を実施した結果、肥満症薬Cetilistatを検出・同定した。また、CetilistatについてGC/MS、LC/MS及び超臨界クロマトグラフィー（SFC）による迅速かつ再現性の良い分析法を検討した。
- 5) 危険ドラッグ製品からもまれに検出されるPDE5阻害薬の構造類似化合物について基礎的分析データを取得すると共に、SFC-QTOFMSによる迅速な一斉識別法を検討した。
- 6) LC-IMS-Q-TOFMSを用いた危険ドラッグスクリーニング分析法の頭髪試料への適用について検討し、危

危険ドラッグの関与が疑われる死亡事例の頭髪試料について、危険ドラッグ等660化合物を検出対象として本スクリーニング分析法を適用し、検出化合物の確認及びLC-MS/MSを用いた定量分析を行った。

7) 血液、尿、頭髪等以外の様々なヒト生体試料について、分散型固相抽出 (QuEChERS) を用いた簡便な前処理法を検討した。

8) 液体状大麻 8 製品について、GC-MS及びLC-QTOF-MSによりカンナビノイド16成分の分析を行った。

9) 国内在来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、Tetrahydrocannabinolのフェノールカルボン酸体THCAを主カンナビノイドとするTHCA種(薬物型)及びcannabidiolのフェノールカルボン酸体CBDAを主カンナビノイドとするCBDA種(繊維型)の識別を検討し、その結果を蛍光顕微鏡によるデータと比較した。

10) Cannabidiol (CBD) を含有する製品について¹H-qNMR法によるCBDの迅速定量を検討した。

11) 危険ドラッグ59製品のDNA塩基配列を用いた基原植物種の調査を行った結果、54製品がジメチルトリプタミン含有植物で、3製品がメセンブリン含有植物であった。

12) 大麻27集団を用い共優性マーカー12種によるDNAアレルパターンを調査し、アレルパターンクラスタ解析を行ったところ、アレルパターン分析は各集団間で高い分離能力を示した。

13) シロシピン合成系遺伝子を用いたマジックマッシュルーム識別法の検討として、シロシピン合成系遺伝子の存在が示唆されているムラサキチャツムタケとその近縁種オオワライタケ、ミドリシギタケのゲノムDNAからのシロシピン合成系遺伝子の配列取得を行った。

14) 合成麻薬3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) の弁別刺激効果に対するカチノン系薬物を用いた般化試験の結果のもと、運動変化による行動薬理学的効果が乱用を予測しうるかについて検証した。

15) 危険ドラッグ5F-ADB-PINACA, MDMB-CHMINACA及びAPICA等の合成カンナビノイドが内因性カンナビノイドの代謝酵素に及ぼす生化学的変化と行動反応との関係を検討した。

(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)

16) 大麻草のカンナビノイド成分の製造法に関する文献調査を行い、このうちテトラヒドロカンナビノールの

合成方法についてまとめた。

17) 大麻製品の市場動向の変化を調査することを目的として、欧州における大麻成分カンナビジオール含有製品の実態調査、欧州各国(国内法)および欧州連合の規制状況等を調査した。

(以上、厚生労働行政推進調査事業・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)

18) 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及び動物由来物並びに化学物質等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、dimethyldithiodenafil及びdesmethylpiperazinylpropoxyildenafilの理化学データ及び分析法をまとめた。また、ED治療薬類縁体のLC/MS分析による構造解析に in-source CID法が有用であることを示した。

3) 専ら医薬品であるカスカラサグラダ及びフラングラ皮を使用した健康食品の流通が認められたことから、実態調査のため、塩基配列解析による種同定とLC/MSによる成分組成解析を行った。

4) センソウトウ(トウゲシバ)のアルカロイド成分であるhuperzine Aを指標として、市販のトウゲシバエキス及びhuperzine含有健康食品の定量分析を行った。さらに、同植物の成分や毒性情報等の調査を行い、食薬区分上の改正が必要であるかを検討した。

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

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

令和2年度は、わが国で流通するヒト細胞加工製品として前年度末までに製造販売承認のあった7品目（うち2品目が条件及び期限付承認）に加え、新規2品目（ともに遺伝子改変ヒト体細胞加工製品、いわゆるCAR-T細胞製品）の製造販売承認があり、平成26年の医薬品医療機器等法の施行以来、順調に承認品目数は増加している。当部が安全性・品質の試験法開発などを通じて貢献した製品のうち特筆すべきものとしては、「先天性尿素サイクル異常症に対するヒトES細胞を用いた治療の実施」（令和2年5月国立成育医療研究センター発表：AMED再生医療実用化研究事業、厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）及び「網膜色素変性に対する同種（ヒト）iPS細胞由来網膜シート移植の実施」（令和2年10月神戸市立神戸アイセンター病院発表：厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）が挙げられる。これらの先端的細胞加工製品は、深刻なドナー不足の重度疾患あるいは根本治療のない重度の疾患に対する新たな治療法として期待されている。

このような製品開発動向を見据えつつ、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、当部では令和2年度、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た。特に*in vitro*造腫瘍性関連試験系については、その性能について、業界団体である再生医療イノベーションフォーラムの多能性幹細胞安全性評価委員会（FIRM-CoNCEPT）と共同でAMED官民共同研究（MEASURE2プロジェクト）の枠組みにおいて検証・改良に取り組んだ。さらに、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。HESIの細胞治療製品委員会（CT-TRACS: Committee for Cell Therapy-Tracking, Circulation and Safety）においては、細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する議論をリードするとともに、グローバルなコンセンサス形成と試験法標準化を視野に入れた、*in vitro*造腫瘍性試験に関する国際実験コンソーシアムを立ち上げ、*in vitro*造腫瘍性関連試験法のバリデーションと更なる改良に関し、国内外の製薬企業（Novartis, AstraZeneca, Fuji Cellular Dynamics, 武田薬品, 大日本住友製薬）、NGO（UK Cell & Gene Therapy Catapult）及びアカデミア（Imperial College London）を巻き込む形の体制を確立した。今後もこのような活動を通じ、細胞加工製品の品質・安全性確保のための厚生労働行政が、科学的根拠に基づいて合理的に遂行されることに貢献することを目指している。

また、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再生医療等製品の領域では、国際標準化機構（ISO）の専門委員会TC276（バイオテクノロジー）における関連技術の国際標準化・規格化に関する議論が先行していることから、当部もTC276国内委員会に委員として参加し、動向の把握に努めている。

細胞加工製品の開発における課題として、安全性・有効性・品質の評価法の開発に加え、低コスト化と大量製造のための製造技術の開発が大きな課題と認識されている。当部は令和2年11月より、細胞加工製品のQuality by Design（QbD）製造に関するフィージビリティスタディ（AMED再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業ACEプロジェクト：代表・大阪大学）に参加し、細胞加工製品のQbD製造のために必要な重要品質特性（CQA）の探索技術の開発及び細胞加工製品の*in vitro*ポテンシーアッセイの確立を担当している。

なお、バイオ医薬品および再生医療等製品のウイルス安全性を所掌する当部は令和元年11月より、ICHでQ5Aガイドライン（ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価）の見直しのための専門作業部会に日本の規制側トピックリーダーとして参加している。これに関連して、バイオ医薬品等のウイルス安全性に関する国際研究コンソーシアム（AVDTIG: Advanced Virus Detection Technologies Interest Group）においても、次世代シーケンサー（NGS）等による新規ウイルス試験法の性能評価に関する議論に参加すると同時に、議論に資するNGSデータ蓄積および測定技術の評価をAMED医薬品等規

制調和・評価研究事業の一環として実施している。

業務成績

1. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

新規技術を活用した次世代の医療機器および再生医療等製品について、開発の迅速化及び薬事審査の円滑化に資するための評価指標等の検討が進められている。当部が事務局を担い、非代償性肝硬変の治療を目的として適用される再生医療等製品に関する評価指標案を完成させた。また、肝硬変症に対する他家脂肪組織由来間葉系幹細胞治療についての最新情報等に関する調査を行い、報告書にまとめた。

2. 学会活動

日本再生医療学会の理事として、同学会の国際委員会、選挙管理委員会、臨床研究委員会、ナショナルコンソーシアム運営委員会の委員の活動を行うとともに、同学会データベース委員会副委員長として、再生医療等の臨床データベースの構築と運営を担当した。

3. 各種委員会等への参画

- ①薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会委員及び医療機器・再生医療等製品安全対策部会委員、医薬品等安全対策部会委員を務めた。
- ②ICH Q5A (R2) (ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価)の規制側トピックリーダーを務めた。
- ③薬事・食品衛生審議会薬事分科会動物用医薬品等部会委員、及び同動物用再生医療等製品・バイオテクノロジー応用医薬品調査会座長を務めた。
- ④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厚生労働省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会の事務局を務めた。
- ⑥厚生労働省委託事業(医政局)「認定再生医療等委員会の質向上事業」の標準化検討班委員を務めた。
- ⑦厚生労働行政推進調査事業(医政局)「再生医療等安全性確保法の見直しに係るワーキンググループ」の委員及び「*in vivo*遺伝子治療の規制構築に向けた研究」の班員を務めた。
- ⑧厚生労働行政推進調査事業(医薬・生活衛生局)「治療製品GCTP(案)及びGCTP省令改正(案)作成班」の班員を務めた。
- ⑨日本医療研究開発機構「橋渡し研究戦略的推進プログラム」研究開発課題評価委員会委員を務めた。
- ⑩医薬品医療機器総合機構の専門委員を務めた。

⑪ISO/TC276国内委員を務めた。

⑫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」の委員を務めた。

⑬日本医療研究開発機構「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(軽微変更WG)」のバイオ医薬品分科会委員を務めた。

⑭神奈川県再生・細胞医療産業化連携プロジェクト評価委員会の委員を務めた。

⑮京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。

⑯Committee for Cell Therapy-Tracking, Circulation and Safety, Health and Environmental Sciences Instituteの委員を務めた。

⑰Cellular and Gene Therapy Committee, International Alliance for Biological Standardizationの委員を務めた。

⑱Genetics and Epigenetics Study Group, International Stem Cell Initiativeの委員を務めた。

4. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環である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、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、横浜市立大学招聘講師及び神奈川県立保健福祉大学招聘講師としても、レギュラトリーサイエンスの教育活動を行っている。

東京医科歯科大学、慶應義塾大学、東北大学、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、読売新聞の「iPS実用化 コストの壁」という記事において、細胞製造のコストのレベルの現状と普及に必要なレベルのギャップについての見解が掲載された(令和2年10月28日)。また、日経バイオ年鑑2021特別レポート「本格化するエクソソーム療法の開発」という特集において、エクソソーム療法の品質管理や安全性についての見解が掲載された(令和2年12月8日)。さらに、PHARM TECH JAPAN ONLINEの連載「再生医療のいまと未来」において、「細胞加工製品の品質」(令和2年8月7日)、「品質管理で押さえるべき規格の考え方」(令和2年9月11日)、「先端医療製品は規制の前に製品がある」(令和2年10月16日)、「細胞加工製品ではなぜQbDが難しいのか」(令和2年11月27日)に関する対談が掲載さ

れた。

研究業績

1. 細胞・組織加工製品の特性と品質評価に関する研究

①再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現：

臨床研究・治験の実施に資する「ヒト幹細胞等加工再生医療製品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・留意事項」(ミニマム・コンセンサス・パッケージ)の最終案を日本再生医療学術誌に公表した。(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：

ヒトiPS細胞の培養過程で生じたエクソン領域上のゲノム変異に加え、イントロン領域、及び、遺伝子間領域に存在するSNVおよびInDelが及ぼす細胞増殖優位性への影響についても解析し、これら変異における細胞増殖制御への関与が示唆された。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

③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：

新規ポリマーを添加させた培地を利用する三次元細胞培養法によって、間葉系幹細胞(MSC)に一定量混入させたHEK293細胞を短期間で効率的に検出することに成功し、新規の造腫瘍性関連試験としての有用性を見出した。これらの成果報告の準備を進めている。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

④ヒトMSCの再生医療等製品の原料等としての特性解析法の開発：

MSC加工製品の開発において、原料等となるMSCの品質特性解析における測定法を開発する際の留意すべき試験項目や試験法を定めることを目的として研究開発を行った。コラーゲンゲル上での継代培養及び虚血(OGD)培養の影響について検討するために、骨髄由来MSCを用いて約60日間培養し、網羅的遺伝子発現解析やMSCの性能と関連すると推察されるサイトカイン産生量測定を行い、それぞれの影響について検討した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑤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：

デジタル軟寒天コロニー形成試験法において、再生医療等製品の特性(細胞の種類、態様、数など)に応じた培養法の柔軟な使い分けが可能となるように、各培養法の長所・短所、特徴及び性能を明らかにした。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑥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：

これまでに得られたDNA変異のデータは、短期培養後に生じた遺伝的変化のスナップショットであったため、長期間にわたって培養された細胞においても同様のDNA変異解析を実施し、培養細胞におけるDNA変異のゆらぎ(ゲノム不安定性)を経時的に評価し、各種培養細胞におけるゲノム恒常性の乱れを明らかにした。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑦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：

アデノウイルス由来選択的細胞傷害性ウイルスベクターを用いて、iPS細胞由来神経前駆細胞中の残存未分化iPS細胞を濃縮する方法を確立し、学会発表や論文投稿を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑧ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成：

ヒトMSCを原料とし、対象疾患を急性呼吸窮迫症候群、及び、移植片対宿主病とするヒト細胞加工製品製造システムの構築に向け、目標製品品質プロファイルを保証するCQA評価の基盤技術開発するために、ヒトMSCの免疫細胞増殖抑制能を評価するための*in vitro*評価系の開発に着手した。(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

再生医療等製品の評価指標に関する研究：

非代償性肝硬変の治療を目的として適用される再生医療等製品、1)ヒト(自己)MSC加工製品、2)ヒト(同種)MSC加工製品、3)ヒト(自己)末梢血CD34陽性細胞加工製品に関する3つの評価指標案を完成させた。また、肝硬変症に対する他家脂肪組織由来MSC治験についての最新情報等に関する調査も行い、再生医療審査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：

ロングリード型次世代シーケンサーを用いることで、ブタゲノムの構築精度をあげることができ、その結果、感染性ブタ内在性レトロウイルス(PERV)のリスク評価の精度も上がった。これまでの検討結果を論文にまとめ投稿した。(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細胞加工製品における次世代シーケンサーを用いたウイルス安全性実現のための多施設国際共同研究：

ICH-Q5A等の*in vitro*試験の指示細胞として一般的に用いられているVero細胞にモデルウイルス（アデノウイルス）を感染させ、感染細胞のRNA-Seq解析を行った。モデルウイルス検出のための解析パイプラインを検討した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

③PERVの遺伝子発現に関わる新規因子の同定：

PERVを感染させた293T細胞の感染初期と感染後期における遺伝子発現量をマイクロアレイにて解析した。その結果、発現量が2倍以上変動した遺伝子を103個同定した。同定した遺伝子群には、他のウイルス感染に関与することが報告されている遺伝子が含まれていた。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

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

MSCの幹細胞性の総合的評価および簡易評価系の確立：

九大グループが開発したメカノシグナル振動入力培養基材によるMSCへの影響について検討し、MSCの細胞治療有効性に関わる複数のサイトカイン産生量が増加することを見出した。また、これまでのマイクロアレイデータやGene Expression Omnibus等のパブリックデータを用いて複数の統計分析を行い、MSCにおける骨分化能マーカー候補遺伝子の発現レベルと相関する遺伝子として、結合組織の発達や機能（骨分化等）、細胞遊走や増殖等に関わる遺伝子、さらに、その発現と相関する新たな候補因子も見出された。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

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細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究：

取得したDNAアレイ試験データを用いて分析学的な性能評価を実施し、染色体異常を示すヒトiPS細胞のスパイク実験によって、コピー数多型の検出限界等を明らかにした。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価のあり方に関する研究：

3回のワーキンググループを開催し、バイオ医薬品の製造工程変更前後の同等性／同質性の考え方、及び、細胞加工製品における同等性／同質性評価の考え方に関する留意点の比較調査を、ICH Q5Eガイドラインの記載

内容を参考にして実施し、細胞加工製品の製造工程変更前後の同等性／同質性評価における考え方に特化したガイドライン案を草稿した。（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再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発：

ヒトMSCによる血管新生促進機序をより正確に理解するために、OGD負荷実験に用いるヒトMSCのロット数を増やし、血管促進因子の分泌能、*in vivo*血管新生能試験、及び、シングルセルRNA-seq解析を実施した。（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細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価に関する官民共同研究：

HESI CT-TRACSをプラットフォームとして、2種類の未分化iPS細胞検出試験法の性能評価を実施している。形質転換細胞検出法や体内動態試験法については、汎用性の向上や高感度を目指した予備検討を行った。また細胞加工製品における遺伝的不安定性評価法についての文献調査を実施した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

遺伝子医薬部

部長 井上 貴雄

概要

近年、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析技術が大きく進展し、遺伝性疾患や難治性疾患が遺伝子レベルで理解されるようになってきた。さらに、ウイルスベクターや脂質ナノ粒子等を活用した核酸導入技術や修飾核酸技術が進展したことにより、遺伝子治療薬や核酸医薬、mRNA医薬などDNAあるいはRNAのレベルで作用する遺伝子医薬の実用化がこの数年で本格化している。これまでに承認された遺伝子医薬に共通するのは「顕著な有効性」であり、アンメットメディカルニーズにこたえる新たなモダリティとして期待が寄せられている。ゲノム解析技術の進展は一方で、個の医療への転換を促しており、令和元年度にはがん遺伝子パネル検査が保険適用されるなど、新たな体外診断薬を活用した医療の最適化が進んでいる。しかし、現時点では遺伝子変異が特定されても対応する薬剤が存在しないケースも多く、今後も遺伝子変異に応じた新たな分子標的薬の開発が求められるところである。

以上に示したような先進的医療技術の開発は日進月歩であり、新型コロナウイルス感染症に対するmRNAワクチンやウイルスベクターワクチンの成功に象徴されるように、現段階では承認例のない、あるいは極めて少な

いゲノム編集製品や次世代低分子医薬（タンパク質分解医薬、RNA標的医薬等）についても、今後、急速に臨床開発が進んでいくものと期待される。このような有望な技術の恩恵をいち早く医療現場に届けるためには、有効性を高める研究開発と同時に、品質・安全性の確保を念頭においた評価技術の開発が重要である。以上の背景の下、遺伝子医薬部では、遺伝子治療薬（1室）、核酸医薬（2室）、分子標的薬（3室）ならびに体外診断薬（4室）に関する評価技術の開発を核に、内外の研究機関と連携しながら、先進的医療製品の早期実用化・普及に資するレギュラトリーサイエンス研究を推進している。

人事面では、令和2年4月1日付で井上貴雄第二室長が部長に昇任した。これに伴い、令和2年8月1日付で吉田徳幸主任研究官が第二室長に昇任した。また、令和3年3月31日付で内田恵理子第一室長が定年退官し、令和3年4月1日付で主任研究官として再任用された。これに伴い、令和3年4月1日付で山本武範主任研究官が第一室長に昇任した。また、令和3年4月1日付で山下拓真博士が研究員として採用された。流動研究員、客員研究員、協力研究員については、以下のとおりである。山下拓真博士：流動研究員（AMEDリサーチ・レジデント）として、当部において研究に従事（令和3年3月31日まで）。佐々木澄美博士：流動研究員（AMEDリサーチ・レジデント）として、引き続き当部において研究に従事。降旗千恵客員教授（青山学院大学）ならびに西川可穂子教授（中央大学）：客員研究員として引き続き共同研究に参画。奥平桂一郎教授（大阪薬科大学）：協力研究員として共同研究に参画（令和2年6月30日まで）。渡辺朗氏（徳島大学）：研究生として研究に従事。

特記事項として、大岡伸通第三室長が第24回日本がん分子標的治療学会学術集会において、「急性骨髄性白血病に対するFLT3分解誘導キメラ化合物の開発」に関する成果を発表し、優秀演題賞を受賞した（令和2年10月8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、再生医療等製品・生物由来技術部会、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、再生医療等評価部会及び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。

（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、カルタヘナ法に基づく第一種使用規程承認申請に関する専門協議、

核酸医薬品の承認申請に関わる専門協議、医薬品一般名称の作成に係る専門協議、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。

（国研）日本医療研究開発機構が実施する医療研究開発革新基盤創成事業の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。また、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として、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臨床研究の審査に協力した。

特許庁「令和2年度特許出願技術動向調査－中分子医薬－」のアドバイザーボードの委員として、核酸医薬品の開発及び規制動向に関する情報の整備に協力した。

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) in vivo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：in vivoゲノム編集のオフターゲット変異の予測・評価法の確立を念頭に、モデルとなるゲノム編集ツールを独自に作成し、複数の手法が開発されているセルフフリー解析（試験管内切断）及びセル解析（細胞内切断）について比較検討を行った。（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／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 2) 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：頻用されるゲノム編集酵素である *Streptococcus pyogenes*由来Cas9 (SpCas9) について、オフターゲット切断部位におけるガイドRNAとゲノムDNA配列の相補性を詳細に解析し、in silico解析を行う際の相補性の基準を明確化した。（一般研究費）
- 3) in vivo遺伝子治療の規制構築に向けた研究：in vivo遺伝子治療について、その技術の範囲や当該治療提供時に求められる手続、使用ベクター等の安全性確保策等について検討し、想定されるリスクとその低減化に必要な対策を明らかにするとともに、自由診療として行われる場合を含め、人に提供される際の法規制の在り方について提言をまとめた。（厚生労働特別研究事業）
- 4) ゲノム編集に伴い意図せず編集されうる塩基配列条件の解明：培養細胞から抽出したゲノムDNAに対し、セルフフリー解析（試験管内切断）を実施し、既存のアルゴリズムを用いて切断点を特定した。さらに、既存のアルゴリズムを用いた際の問題点を抽出し、これを

- 解決する新規アルゴリズムの開発に着手した。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 5) 遺伝子治療用製品の設計/製造方法変更に伴う品質・安全性評価に関する研究: 遺伝子治療用製品の設計/製造方法変更に伴う品質評価の在り方を念頭に、超高速液体クロマトグラフィーを用いたウイルスベクターの完全粒子の評価系を確立した。また、カルタヘナ法に基づく第一種使用等の運用見直しの一環として、第一種使用規程承認申請書記載例を作成した。(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))
- 6) 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: 「遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発」プロジェクトにおいて作成されたウイルスベクターについて、当部で確立した分析手法により品質評価を実施した。また、新たに、ウイルスベクターの粒子数及び構成タンパク質の分析系を確立した。(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))
- 7) 次世代バイオ医薬品の高度な生産技術に関する人材育成に資する教育プログラムの作成: 遺伝子治療用ウイルスベクター製造のための人材育成に資する教育プログラムとして、「遺伝子治療の規制」と「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療」の2種類の座学用教材を作成した。(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/遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業))
- 8) 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: ICH-Q12(遺伝子治療製品の非臨床生体内分布)及びQ5A(R2)(ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価)ガイドライン案作成のための国内WGにおいて、ウイルスベクターへの適用の観点から議論に参画した。(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))
- 9) 医薬品一般的名称に関する研究: 国際一般名(INN)が付与されている医薬品のうち、酵素阻害薬を定義する共通のステムである「-stat(-)」と「-stat」から派生した特定の酵素阻害薬を定義する新しいステムを用いた医薬品について、そのINNと開発状況を調査し公表した。(一般試験研究費)
- 10) 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: ヒト臍帯血由来血管前駆細胞(EPC)のin vivoでの血管誘導能を解析するため、マトリックス内にCD133由来EPCまたはmyeloid-angiogenic cellを包埋してSCIDマウスに移植した結果、2-3週間で皮下からマトリックス内に血管網を誘導できることを見出した。(一般試験研究費)
- 11) 膜輸送体の凝集メカニズムの解明: タンパク質の凝集体の評価手法を念頭に、特定の膜輸送体の凝集に関わるアミノ酸残基を特定し、その凝集機構を明らかにした。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 12) ウイルスベクターが免疫系に及ぼす影響の評価に関する研究: アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを使った遺伝子治療に向け、AAV投与が免疫系に及ぼす影響の評価系確立を目的として、関連する文献等を調査・整理し、評価系構築の方向性を明確化した。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 13) プロテオミクスを使ったミトコンドリア透過性遷移の制御因子の網羅的探索: 質量分析を用いたタンパク質総体の定量評価系の確立に向けた予備検討を行った。(科学研究費補助金(文部科学省))
- ## 2. 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究
- 1) 核酸医薬品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: TLR9に依存しない自然免疫経路を活性化するアンチセンスを複数同定し、TLR9非依存経路の評価系の妥当性を示した。(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))
- 2) 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: RNA分解型アンチセンスのオフターゲット効果の評価について、マイクロアレイの種類の違いが結果に及ぼす影響を精査し、オフターゲット評価に適したマイクロアレイを特定した。(受託研究/創薬基盤推進研究事業)
- 3) 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: オリゴ核酸の細胞内取り込みの過程を経時的に解析するため、細胞内オルガネラに存在するオリゴ核酸を定量する画像評価系を確立した。(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/次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業))
- 4) 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: 複数の分析機器メーカーの協力を得て、同一のアンチセンス核酸について多施設・他機種での不純物解析等を行い、機器間の分析能の違いならびに現状での分析限界を明確化した。(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))
- 5) 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：全ヒト遺伝子を対象としたRNAiスクリーニングで同定した「アンチセンスの細胞内取り込みに関わる候補分子」について、遺伝子破壊株/過剰発現株を作製・解析し、細胞内取り込みに必要な分子を特定した。（科学研究費補助金（文部科学省））

- 6) デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築に関する研究：アンチセンスのオフターゲット効果を低減するためのin silico予測技術の開発するため、オフターゲット効果を誘導する配列条件を精査するためのマイクロアレイデータを取得した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研)日本医療研究開発機構/先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業））
- 7) アンチセンス医薬の新規自然免疫活性化機序の解明と評価法構築に関する研究：自然免疫活性化についてヒトとマウスの種差を明確化し、ヒト細胞を用いた評価系の必要性を示した。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 8) 新型コロナウイルス感染症に対するアンチセンス核酸医薬の開発とオフターゲット毒性の予測・評価法の確立に関する研究：SARS-CoV2ゲノム配列に対して、オフターゲット効果を回避したアンチセンス候補配列を設計した。さらに、ヒト細胞を用いて毒性評価を行い、細胞毒性を示さないアンチセンスを複数同定した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研)日本医療研究開発機構/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））
- 9) RNA製品の品質・安全性評価法の確立に関する研究：siRNA医薬品とmRNA製品について、品質評価ならびに安全性評価の観点からモデルとなる配列をデザインした。また、本研究の遂行に必要な製造機器・分析機器を購入・設置し、研究体制の整備を行った。（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/医薬品等規制調和・評価研究事業））

3. 分子標的薬の有効性・安全性に関する研究

- 1) 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：蛋白質分解医薬のオフターゲット作用をヒト培養細胞系で評価するための適切な細胞を選定した。また、臨床試験では評価できないヒトにおける発がん性のリスクを予測するため、がん抑制遺伝子を調査し整理した。（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））
- 2) COVID-19に対する蛋白質分解医薬の開発とオフターゲット評価法の構築に関する研究：感染症の治療

を対象とした蛋白質分解医薬の安全性を評価するためのモデル化合物の開発を行った。また、ターゲットプロテオミクスを利用した蛋白質分解医薬のオフターゲット評価系の基盤を構築した。（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/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））

- 3) 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：モデル化合物を用いた検証により、アミノ酸が数個欠落したペプチド医薬品（不純物）により新たなオフターゲット毒性が生じる可能性があることを示した。汎用される非天然アミノ酸の毒性パネルスクリーニングを行い、留意すべきアミノ酸を複数同定した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 4) 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：芳香族炭化水素受容体に対するE3リガンドを利用した、転写制御因子（BRDファミリー）を標的とする新たなプロテインノックダウン化合物をデザイン・合成し、これらの化合物がBRDファミリー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））

4. 診断用医薬品の品質・有効性に関する研究

- 1) 遺伝子パネル検査によるコンパニオン診断システムの標準化に向けた検討に関する研究：分析学的バリデーションに有効な標準品として開発した16細胞株mixに関して、NCCオンコパネルを用いた評価を行った。（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/医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 2) NGSパネル検査精度管理用構造変異型リファレンス細胞標準品の開発と整備に関する研究：転座等の構造異常型変異の標準品となる細胞の開発を行った。CCLEデータベースを用いて、JCRB細胞バンクの既存細胞の構造異常変異を検索するとともに、ゲノム編集の手法を用いて、狙った転座融合遺伝子を新規に作成する手法の開発を行った。（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/医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 3) 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：中央大学西川教授との共同研究により、ナノポア型次世代シーケンサー（MinION）を用いた検討を進めた。（一般試験研究費）
- 4) 上皮成長因子受容体遺伝子（EGFR）変異肺がん特異的翻訳産物の機能解析と新規治療法の開発に関する

研究：肺がんで高頻度に起こるEGFR変異と相関して発現が上昇する新規バイオマーカー候補について、当該分子がエクソソームに表在すること、また、特定のがん細胞において糖鎖構造が変化することを見出した。（科学研究費補助金（文部科学省））

- 5) 新型コロナウイルス感染症に係る体外診断薬の信頼性確保に関する研究：国内で用いられているCOVID-19診断用核酸増幅検査薬（PCR検査薬等）の信頼性を確認するため、コピー数を規定した同一のウイルス試料（ウイルスRNAおよび模擬ウイルス）を用いて一斉試験を実施し、おおむね良好な性能を有することを示した。また、核酸増幅検査薬に含まれるプライマーの交差性（ほかの病原体の核酸配列との相補性）を正確、迅速、簡便に確認するための「COVID-19診断用プライマー交差性解析システム」を独自に構築し、公開した。（令和2年度第一次補正予算（厚生労働省））
- 6) 超高感度変異検出法の開発：上海交通大学との共同研究により、超高感度変異検出法を開発した。さらに本手法を改良することにより、次世代シーケンサーによるバックグラウンドエラーを 10^7 以下にまで低減することに成功した。（一般試験研究費）

医療機器部

部長 薮島由二

概要

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。令和元年12月に公布された改正薬機法では、医療機器をより安全・迅速・効率的に提供するための開発から市販後までの制度改革の一つとして、革新的医療機器条件付早期承認制度及び先駆け審査指定制度が法制化された。また、医療機器が有する機能に着目した他臓器・部位への迅速な適用追加を可能とする申請制度（PHOENIX, PPhysical OpEratioN Items' eXtrapolative and inclusive approval）や、市販後の性能変化を含む改良・改善を可能とする変更計画の確認申請制度（IDATEN, Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice）の導入等、医療機器の特性を踏まえた承認制度も順次施行されている。

医療分野研究開発推進計画に掲げられた「医療機器・ヘルスケアプロジェクト」では、AI・IoT技術、計測技術、ロボティクス技術等を融合的に活用し、診断・治療

の高度化、発症予防、高齢者のQOL向上等に資する医療機器やヘルスケア製品に関する研究開発の推進が提唱されている。中でも医療機器プログラム分野については、シーズの早期把握から最先端製品の承認までの各段階を加速・支援する実用化促進パッケージ戦略（DASH for SaMD, DX (Digital Transformation) Action Strategies in Healthcare for Software as a Medical Device）が策定された。患者安全の確保に着目した医療機器サイバーセキュリティについては、国際医療機器規制当局フォーラム（IMDRF）が策定した原則及び実践に係るガイダンスを国内規制に導入するために必要な作業が急ピッチで進められている。患者アクセスの迅速化に資する医療機器の特性を踏まえた承認制度の構築については、関連ガイドライン等の整備のほか、医療機器開発グローバル化の状況を踏まえ、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、令和2年度も引き続き、産官学連携の下に医療機器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及び医療機器よろず相談等を介した情報提供、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の試験的製造等に関する研究業務を推進した。新規評価法としては、化学分析を利用した安全性評価手法の開発、感作性及び遺伝毒性試験用陽性対照材料の開発、コンタクトレンズの摩擦特性評価法の開発、再構築ヒト皮膚（RhE）モデルを利用したin vitro皮膚刺激性試験と皮内反応試験の相関性評価、人工関節材料を対象とした新規デラミネーション試験法の国際標準化、再製造単回使用医療機器の洗浄工程における清浄性評価、並びにオゾン・過酸化水素混合ガス滅菌装置の性能評価に関する研究等がトピックスとして挙げられる。厚生労働省が推進する重要施策への対応としては、IDATENやDASH for SaMDの具現化に寄与する一環として、人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究を推進した。また、グローブドール制御システムを有する医療支援装置に関する評価指標案を作成したほか、乳がん診断支援装置及び行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標案の作成に向けた調査研究を実施した。

低温オゾン・過酸化水素混合ガス滅菌装置の性能評価に関する研究は、知的財産（特許第6761563号、特願2020-149695）の取得に繋がった。薮島、宮島、加藤は、ISO/TC 194/WG 8「医療機器in vitro刺激性チーム」の一員として、RhEモデルを利用した皮膚刺激性試験動物実験代替法の開発・標準化に関する功績をもってLUSH PRIZE Awardを受賞した。また、中岡は長年に渡るバ

イオマテリアル研究への功績をもって国際バイオマテリアル学会連合フェローを受賞した。

令和2年度の業務成績、研究業績の詳細は以下のとおりである。なお、ISO/TC 194を初めとした国際標準化会議や国際学会はCOVID-19の感染拡大の状況を鑑みてWeb形式で開催されたため、令和2年度は海外出張を見送った。

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及び臨床評価) 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。ISO/TC 194では国内委員会を運営したと共に、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。なお、ISO/TC 276 (バイオテクノロジー) にも、省庁関係者の一人として参画した。

2. 国内規格・基準

工業団体が作成した2件の医療機器承認基準原案(改訂2)及び2件の医療機器認証基準原案(改訂2)について国際規格との整合性評価を行った。また、JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業において4件の医療機器認証基準基本要件適合性チェックリスト原案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

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、令和2年1月6日付け薬生機審発0106第1号通知の別紙「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」、別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」の日英対訳版を作成した。

医療機器部が事務局等を務めた次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業、再製造単回使用医療機器(SUD)基準策定事業、サイバーセキュリティ対策事業において作成した評価指標(2件)、ガイドライン(2件)、IMDRFガイダンス邦訳版が、それぞれ令和2年9月25日付け薬生機審発0925第1号通知、令和2年12月2日付け事務連絡、令和2年5月13日付け事務連絡として発出された。

3. シンポジウム及び学術集会等の開催

令和2年12月15日に「IoTが切り拓く未来医療」を

テーマとした第18回医療機器フォーラムを開催した。IoT医療機器の社会実装は、在宅利用を含めた遠隔治療の普及に大きく貢献すると共に、患者の行動変容記録に基づいた医療行為への応用も可能となる。当該フォーラムでは、最新製品の開発動向、開発支援、規制の考え方、並びに今後の課題等を産官学関係者と共有した。

医療機器ホームページ上に「医療機器よろず相談窓口」を開設し、医療機器開発支援ネットワークを介した相談案件を含めて総計25件の相談に応じた。令和2年11月12-14日に開催された第58回日本人工臓器学会大会においても、学会及び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。

4. 大学等との連携

大阪大学大学院薬学研究科、早稲田大学理工学術院、神奈川県立保健福祉大学と連携し、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. 試験検査への対応

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課から依頼された試験検査として、再製造SUDの清浄性を残留蛋白質量に基づいて評価し、薬事承認事項への適合性を判定した(令和3年3月19日報告)。

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、医療機器に係る評価技術及び再生医療等製品関連の国際標準化動向を調査し取りまとめた。その成果を医療機器部ホームページを介して一般に発信すると共に、啓発活動の一環として、産学を対象とした講演を2回行った。また、アジア連携体制構築の一環として、国際標準化機構(ISO)/技術委員会(TC)150/分科委員会(SC)7における標準化案件を日本・中国連携で進めるための作業を行った。(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：国内ラウンドロビンを実施し、感作性試験用及び遺伝毒性試験用陽性対照材料の性能を検証した結果、両材料共に意図した機能を有することが判明した。また、国内外への領布体制を整備した。(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Tripropylene glycol monomethyl ether (TPME) 含有ポリウレタンシートからの当該物質溶出挙動を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(エタノール濃度)を決定した。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-4 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：毒性学的懸念の閾値(TTC)及び皮膚感作性閾値(DST)の概念に基づく安全性評価に利用可能な戦略的分析パッケージの性能検証に係る基本データを収集した。感作性物質を対象とした分析パッケージは、除外規定物質の閾値を1.5 µg/cm²に改変した上で、国内ラウンドロビンテストを実施し、定量下限、検出限界、再現性及び頑健性を評価した。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-5 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における荷重や摺動幅等の各種条件はデラミネーション発生までのサイクル数に影響するが、材料間の評価には影響しないことが判明した。(医療研究開発推進事業費補助金)

I-6 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：再構築ヒト培養皮膚モデルを使用したin vitro皮膚刺激性試験は、in vivo皮内反応試験と良好な相関性を示したことから、皮内反応試験動物実験代替法としても利用できることが示唆された。また、in vitro皮膚刺激性試験は、炎症性サイトカインを二次マーカーに設定することにより、精度を向上できることが確認された。(医療研究開発推進事業費補助金)

II. 医療機器の安全性・有効性評価における非臨床試験の高度化に関する研究

II-1 疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価の基本的考え方の策定に関する研究：産官学連携の下に設立した検討班において、がん等を自然発症した疾患動物(コンパニオンアニマル)を用いた医療機器の安全性・有効性評価に関する基本的考え方(案)を作成した。(医療研究開発推進事業費補助金)

II-2 感作性試験動物実験代替法の開発に関する研究：感作性応答のKey event 2については、RhEモデルを用いたIL-18産生及び応答遺伝子群の発現挙動を検証した。また、Key event 3に関しては、THP-1細胞に非極性溶媒を暴露する改変h-CLAT法の性能を評価した。その結果、医療機器への適用には更なる改良を要することが判明した。(医療研究開発推進事業費補助金)

III. 人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究

III-1 人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究：関連業界団体との連携の下、人工知能(AI)等を利用した医療機器プログラムにおける薬事上の課題に係る調査研究を実施した。抽出した3つの課題に対する解決策の素案については有識者から構成される検討会で3回討議し、学習済みモデルの薬事的取扱いに関する提言案の取りまとめを開始した。また、市販後学習に使用するデータの要因が性能変化に与える影響を考察するための実証実験を開始した。(医療研究開発推進事業費補助金)

IV. 再製造単回使用医療機器の洗浄工程における清浄性評価に関する研究

IV-1 単回使用医療機器の再製造洗浄工程における残留蛋白質評価法の最適化に関する研究：既知量のウシ血清等を添加したプラスチック製シート及び金属プレートからの種々の溶媒による蛋白質回収率を指標として、最も強力な溶解力を有する抽出溶媒を特定した。また、蛋白質定量試薬の特性を評価した。(医療研究開発推進事業費補助金)

IV-2 単回使用医療機器の再製造洗浄工程における残留エンドトキシン評価法の最適化に関する研究：洗浄・オートクレーブ滅菌した使用済み剪刀に残留する発熱性物質をエンドトキシン試験とHuman Cell-based Pyrogen Test (HCPT)により評価した結果、HCPTはエンドトキシン試験と比較して最大2,000倍の感度を有することが確認された。使用済み剪刀に残留する発熱性物質は、オゾン・過酸化水素混合ガス滅菌を施すことにより、顕著に不活化された。また、金属製材料を対象として、繰り返し使用に伴う発熱性物質の蓄積について評価した。(医療研究開発推進事業費補助金)

IV-3 ヒトに対する安全性を考慮した清浄性評価における許容基準値の設定に関する研究：再製造使用済み単回使用医療機器(SUD)の収集工程におけるワーストケースを考慮し、使用済みSUDの保管場所、保管期間等の条件を決定した。大学病院より収集した使用済みSUDからDNAを抽出し、遺伝子解析法によりバイオバーデンを同定した。(医療研究開発推進事業費補助金)

V. 医療機器の規格・基準及びガイドライン等の作成に関する研究

V-1 再製造SUD基準策定に関する研究：再製造

SUDの品質、有効性、安全性の確保を図る一環として、リスクに応じた分類ガイダンスを取りまとめた。また、使用有効期間切れ及び開封未使用SUDの有効活用に資する提言、並びに使用済み医療用器材等の運搬に係る取扱いの現状を取りまとめた。（医薬品審査等業務庁費）

V-2 麻酔支援装置の評価指標に関する研究：対象機器を麻酔支援装置のほか、人工呼吸器、血液循環制御等を含むクローズドループ制御システム全般に拡大し、その安全性及び性能を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案を作成した。昨年度作成した「クローズドループ制御システムを有する麻酔支援装置の臨床評価に関する考え方」は、評価指標案の別添とした。（医薬品審査等業務庁費）

V-3 乳がん診断支援装置の評価指標に関する研究：臨床系及び工学系専門家から構成される審査WGを設立し、新規モダリティを利用した乳がん診断支援装置を対象とした調査研究を実施した。また、WGにおける討議を通じて、当該装置の安全性及び性能評価に係る留意点を取りまとめた。（医薬品審査等業務庁費）

V-4 行動変容を伴う医療機器プログラムの評価指標に関する研究：産官学メンバーから構成される検討班を設立し、審査及び開発時における論点を整理すると共に、関連するFDAガイダンスの精査、開発側の課題等に係る調査研究を実施した。（医薬品審査等業務庁費）

V-5 JIS規格及び適合性認証基準等原案作成に関する研究：令和2年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業では、認証基準基本要件適合性チェックリスト原案4件を作成した。また、医療機器承認基準等原案検討委員会等への参画を通じて、承認基準2件、認証基準2件の改訂に寄与した。（医薬品審査等業務庁費）

V-6 医療機器の先進的非臨床試験法に係るガイドライン・国際標準の策定に関する研究：名古屋大学が推進する革新的医療機器等国際標準獲得推進促進事業に参画し、有限要素法（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作業を支援した。（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

VI. 医用材料等の生体適合性評価に関する研究

VI-1 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：新規RNAアプタマー固定化材料を評価するため、アプタマーのデザインと性能検証を実施した。また、BMP2を対象としたアプタマーの足場材料を検証するため、in vitro及びin vivo評価を開始した。（一般試験研究費）

VI-2 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以外の中間水が存在する高分子を対象として、飽和含水状態における降温・昇温モデルにより中間水及び不凍水の同定を試みた。その結果、PMEAと異なり、降温・昇温過程における水分子の挙動に大きな相違は観察されなかった。（文部科学省科学研究費補助金）

VI-3 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：抽出法と直接接種法の両特性を有する新規細胞毒性試験系（ゲル重層法）を改良した結果、コロニー形成法と同等の感度が得られることが確認された。摩擦試験装置については、試験の簡易化と精度向上を目的とした試験系の改良に着手した。（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：脂質浸潤に起因する超高分子量ポリエチレンの劣化を再現するin vitro試験法を構築した。また、抜去インプラントにおける材料の違いと臨床での損傷発生状況の関係を調査した。（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：フローダイバーターを留置する際に脳血管に負荷される圧力を評価する一環として、測定器及びセンサについて検討し、直径5 mmの血管を対象とした評価系を構築した。（文部科学省科学研究費補助金）

VIII-2 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：術後の対麻痺発生率を軽減するため、再建又は温存すべき肋間動脈の位置を術者に提示する手術ナビゲーションシステムの有効性評価が完了した。（一般試験研究費）

VIII-3 アイトラッキングによるカテーテル術者の目線解析と訓練に役立つ目線パターンの解明：脳血管内治療に熟練した医師と初心者の視線情報を解析した結果、術中に手元や透視画像等を確認する時間比率が有意に異なることが判明した。（文部科学省科学研究費補助金・医療研究開発推進事業費補助金・一般試験研究費）

VIII-4 3Dプリンタ用PVA材料の構造および熱物性と適応部位の解明：三次元積層装置を用いて作製した血管モデルの硬さや形状設計について検討するため、デバイスから血管が受ける力学的負荷に関する評価法を開発した。（文部科学省科学研究費補助金）

VIII-5 非接触三次元形状計測による臓器の機能評価に

関する研究：適正な術中診断をリアルタイムに支援するシステムを開発する一環として、ステレオカメラを用いた臓器の形状変化と生理学的な機能解析を開始した。(一般試験研究費)

生活衛生化学部

部長 五十嵐 良明

概要

生活衛生化学部は、生活環境中に存在する有害物質による健康影響を未然に防ぎ、暮らしの安全を図ることを使命に、室内空気、大気、上水、環境水に含まれる環境汚染物及び自然派生物質、化粧品・医薬部外品及びそれらの原料、及び家庭用品に含まれる有害物質に関する試験及び検査並びにこれら規格及び基準策定に必要な研究を行っている。第一室は、化学物質による室内空気汚染の実態調査とその原因解明、及び経気道曝露評価に係る研究、第二室は、化粧品中の不純物やアレルギー性物質に関する研究及び医薬部外品原料の規格に係る調査研究、第三室は、水道水や水道原水に混入する化学物質の実態調査とその検査方法や基準策定に関する研究、第四室は、家庭用品中の有害物質の分析法開発および基準策定に関する試験研究を所掌業務として行っている。また、化学物質の種類や研究手法などによって複数の室にまたがるような課題については、それぞれが協力して対応に当たるようにしている。

室内空気関連では、研究開発した室内空気中フタル酸エステル類の標準試験法について、ISO/TC 146/SC 6 国際会議においてISO 16000-33に追加収載するための新規提案投票が行われ、Pメンバー全12か国の承認を得て国際規格化を推進している。また、全国25機関の地方衛生研究所の協力のもと全国実態調査を実施した。

化粧品・医薬部外品関連では、平成27年度より素案作成及びとりまとめを主導した医薬部外品原料規格の大改正が令和2年度末に完了した。研究面では、引き続き実施した化粧品・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で成果を挙げた。

水道水関連では、「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検証・提案したペルフルオロヘキサンスルホン酸(PFHxS)の分析法が新たに収載された。また、一部の農薬類の目標値の見直しに対応して、それらの分析法の改訂を行う等、通知発出に貢献した。さらに、PFHxSの分析法に関する質疑応答集(Q&A)を作成し、生活衛生化学部のWebサイトに掲載

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。さらに、令和元年度より同じく厚生労働行政推進事業として、有害物質含有家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究を実施している。そのほか、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。

令和2年度は、新型コロナウイルス感染症への緊急対応のため、以下3つの調査研究を衛生微生物部、食品衛生管理部等と協力して実施した。1つ目は、新型コロナウイルス等による食品汚染等に対する調査体制整備として、各種素材の表面特性を解析し、生活環境中での新型コロナウイルスの残存活性評価に資する基礎データを示した。2つ目は、新規消毒剤の承認申請におけるガイドライン策定のための調査研究として、消毒剤やその成分について国内外の規制と審査基準、消毒効果の評価法について検証を行った。3つ目は、感染症対策をうたう家庭用除菌剤等の実態、健康被害及び規制状況調査として、家庭用除菌剤等の成分分析及び国内外の健康被害事例などの情報収集を行った。

人事面では、令和2年度9月1日付で、大嶋直浩博士が研究員として採用された。また、令和2年4月1日付で、高木規峰野氏が短時間勤務非常勤職員として採用された。客員研究員として引き続き、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)、神野透人氏(名城大学薬学部)、香川聡子氏(横浜薬科大学)、及び伊佐間和郎氏(帝京平成大学薬学部)を受け入れた。

業務成績

1. 室内空気関係

- 1) 国内で流通する寝具類(マットレス製品)について、JASO M 902に基づく放散試験を実施し、揮発性有機化合物(VOC)放散量を定量的に評価した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室)
- 2) 室内空気汚染の全国実態調査を地方衛生研究所(25機関)と共同で行い、一般居住住宅(90軒)における揮発性有機化合物および準揮発性有機化合物の汚染状況を明らかにした。(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、防腐剤メチルイソチアゾリノン及びメチルクロロイソチアゾリノンの配合表示記載及び配合制限量が守られているかどうか調査した。（厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 2) 医薬部外品原料の規格に関する調査：医薬部外品原料規格の改正に関する調査及び検討連絡会議の審議運営への協力を行い、パブリックコメントに対する回答の作成及び追加改正を行って改正外原規を完成させた。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）

3. 水道水関係

- 1) PFHxSの分析法について検討した。また、一部の農薬類の目標値の見直しに対応して、それらの分析法の改訂を行い、「水質管理目標設定項目の検査方法」を改正した。さらに、PFHxSの質疑応答集（Q&A）を作成し、生活衛生化学部のWebサイトに掲載した。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）
- 2) 登録検査機関209機関、水道事業者163機関、衛生研究所等33機関に対し、六価クロム及びフェノール類の2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）
- 3) PFOS、PFOA及び関連化合物の水道水質検査方法を確立した。また、16機関によるバリデーション試験を実施し、その結果を踏まえて通知法を設定した。妥当性が確認された検査方法を用いて上水・水道原水32試料の実態調査を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

4. 家庭用品関係

- 1) 家庭用品に抗菌剤として使用される第四級アンモニウム塩について、経皮曝露に関する情報を収集した。（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) 家庭用芳香、脱臭、消臭剤等に使用される化学物質について室内環境での実態調査や健康被害に関する文献情報を収集した。（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) リストバンド等の樹脂製品中の紫外線吸収剤類並び

に水性塗料及びゲル状玩具中の防腐剤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) 化学的健康被害症例対応システム、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、東京都商品等安全対策協議会及びJIS L 1920 改正原案作成委員会に協力した。

研究業績

1. 室内空気中化学物質の試験法及び安全性評価に関する研究

- 1) 化学物質の暴露量に関する健康被害のリスク評価に関する最新の知見をまとめた。（一般試験研究費）
- 2) フタル酸エステル類の固相吸着-加熱脱離-GC/MS法および殺虫剤の固相吸着-溶媒抽出-GC/MS法の妥当性評価を実施した。室内空気中化学物質の測定マニュアルの草案を作成した。ヘリウム代替キャリアーガスとして、水素及び窒素のフタル酸エステル類分析への適用性について検討した。定常型放散源として壁紙製品を選定し、室内濃度指針値見直し検討化合物の定量分析を行った。2-エチル-1-ヘキサノールの発生源探索のため、化学構造にエチルヘキシル基を有する可塑剤等について、家庭用品中での実態調査を実施した。（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・医薬部外品の試験法に関する研究
 - (1) 化粧品成分の分析法に関する調査：イソプロピルメチルフェノール及び、パラベン類6種に加え、メチルイソチアゾリノン及びメチルクロロイソチアゾリノンについて、HPLCによる一斉分析法の開発を行った。分析条件及び前処理条件を検討し、採用した試験法の妥当性評価を行い、良好な結果を得た。（医薬品審査等業務庁費）
 - (2) 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：大豆及びコムギ加水分解成分等について食物アレルギー検査キットを用いた試験を行うとともに、分子量に関する規格基準の設定必要性について考察した。（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等の試験法及び規格設定に関する研究：各種市販基礎化粧品及びメイクアップ化粧品中のホルムアルデヒドをDNPH誘導体化HPLC法により定量した。アクリルアミド分析法について文献調査し、誘導体化GC-MS分析条件を確認した。化粧品製品中の有機溶媒のヘッド

スペースGC検出法の回収率改善及びヘッドスペースGC/MS法の検討を行った。欧州で表示義務のある香料化合物の分析法を調査し検討した。無機系の化粧品原料12種を対象に、外原規法とマイクロ波加熱分解法の比較を行い、マイクロ波加熱分解法について、新たにISOで検討中の条件で分解・測定し、測定値の評価を行った。また、人工体液を用いた化粧品からの金属類の溶出試験に関して、情報の整理と、具体的な操作について検討した。ワセリン等に含まれる多環芳香族炭化水素類の試験法について、文献調査を実施すると共に環数による吸光度差について検討した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

2) 化粧品・医薬部外品の安全性評価に関する研究

- (1) 医薬部外品成分の白斑誘導能の評価体系に関する研究：4置換フェノールをチロシナーゼ反応後にSH含有ペプチドと結合させる方法につき、反応条件の最適化を行った。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)
- (2) 医薬品等の原材料等に使用されるアレルギー物質の情報提供のあり方の研究：一般用医薬品(OTC)に含まれるアレルギー物質の情報提供に関する検討を行った。豪州における医薬品に含まれるアレルギー物質の表示に関する実態調査を行った。医薬品で表示対象候補にあげられた特定原材料7品目以外の原材料と関連付けられる化粧品成分及び医薬部外品原料中のタンパク質除去に関して調査した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)
- (3) 新規消毒剤の承認申請におけるガイドライン策定のための調査研究：消毒剤に関する海外主要国の規制基準を調査し、審査が簡素又は不要となる条件、承認された有効成分及び指定又は推奨される効能評価法をまとめた。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

3. 水道水質の検査方法及び安全性評価に関する研究

- 1) 災害・事故における異常検知と影響予測手法の開発：176農薬のGC-MSスクリーニング分析法のバリデーション試験を実施し、同一のデータベースを用いた場合の、機関による定性・定量結果の違いについて解析した。また、陰イオン界面活性剤の簡易分析法について検討した。(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)
- 2) 化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究：GC-MSスクリーニング分析法を用いて全国の河川水・水道原水の実態調査を実施した。また、有機フッ素化合物19種の分析条件を確立し、全国

の河川水・水道原水120試料の調査を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)

- 3) ヒト用医薬品の環境影響評価のための環境影響試験の実施と構造活性相関手法を用いた予測システムの開発に関する研究：LC-MS/MSによる111医薬品の全国モニタリングを実施し、河川水及び下水処理場放流水226試料の分析を行い、21都道府県における111医薬品の検出率及び検出濃度を明らかにした。また、8医薬品について水系暴露濃度予測モデル(AIST-SHANEL)により多摩川、淀川、白川水系を中心に河川水中濃度の予測を行った。(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. 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：ポリウレタン製リストバンド等に含まれるベンゾフェノン系紫外線吸収剤等計19化合物、並びに水性塗料及びゲル状玩具に含まれるイソシアゾリノン系防腐剤7化合物及びパラベン類7化合物について、LC-MS/MS及びGC-MSによる分析法を開発した。(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、ヘリウム代替キャリアーガスを用いたGC-MS分析条件を検討した。マイクロ波加熱分解-ICP-MSや加熱気化全自動水銀測定装置等に関する論文等の情報収集と、加熱気化全自動水銀測定装置による検討を行い、試験法の妥当性を確認した。(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) 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ベンザルコニウムクロリド及びジデシルジメチルアンモニウムクロリドについて、実製品を用いた繊維製品による人工汗への溶出試験を行い、経皮曝露による健康リスク評価を実施した。(家庭用品等試験検査費)
 - (2) 家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究：家庭用品中の化学物質について、諸外国での規制設定手順等を調査した。国内外の法規制及び公開データベースを利用し、化学物質の用途に関する情報収集を実施した。諸外国における規制設定等に用いられる曝露シナリオに関する情報収

集を行った。(厚生労働行政推進調査事業費)

- (3) 感染症対策をうたう家庭用除菌剤等の実態, 健康被害及び規制状況調査: 家庭用除菌剤等135製品について, 製品及び販売サイト等における使用方法や成分に関する表示, 並びに製品中の次亜塩素酸, 二酸化塩素類, アルコール類及びVOCs及び界面活性剤等の成分分析を実施した。国内外での健康被害状況並びに諸外国における規制基準設定状況及びその根拠情報等について調査した。(厚生労働科学特別研究事業費)
- (4) 接触皮膚炎の要因物質の探索: 持続陽圧呼吸法用マスク, コンフォートスリーブ及びパフによると考えられる接触皮膚炎について, 医師より要因物質の探索依頼があり, 当該製品を分析して得られた情報を医師に提供した。(一般試験研究費)
- (5) 家庭用マスク及びマスク関連商品90製品(103試料)について, ホルムアルデヒド及び紫外線吸収剤の含有量を調査すると共にVOCsの放散試験を実施し, ホルムアルデヒドが高濃度で検出される製品が存在することやその要因, 並びに素材別のVOCs放散パターンの差異などを明らかにした。(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) 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: OECDのナノマテリアル作業グループ(WPMN)および曝露評価プロジェクト(SG8)の会合に参加し, ナノ材料および先端材料のリスク評価を支援するための諸外国の国際機関におけるグループ化およびリードアクロスの方法について調査した。(厚生労働科学研究費補助金)
- (2) 各種材料を用いたモデル試料及び実試料の表面特性を解析し, 生活環境中での新型コロナウイルスの残存活性評価に資する基礎データを収集した。(新型コロナウイルス等による食品汚染等に対する調査体制整備)

6. 天然物由来成分の有効性及び安全性に関する研究

- (1) オウゴンの主成分であるバイカリンについて細胞及びマウスを用いて肝機能障害を評価した。(科学研究費補助金)
- (2) 多検体麻黄エキスを作製し, その中に含まれる指標成分の含量測定を行った。(財団法人などの公的な研究費)

食 品 部

部 長 堤 智 昭
前部長 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, 第三室では, 健康食品の安全性に関する研究, 食品中の天然有害物及び異物に関する研究, 第四室では, 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。第五室では, 放射性物質等の規制に係わる輸出拡大に向けた食品安全対策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, 令和2年度にも継続して実施した。

人事面では, 令和2年10月1日付で任期付研究員として布目真梨博士が採用されたが, 令和3年3月31日付で退職し, 立命館大学薬学部助教に転出した。また, 当部の部長を平成25年4月より務めた穂山浩部長は, 令和3年3月31日付けで退職し, 4月1日より星薬科大学薬学部教授に就任した。令和3年7月1日に第二室長の堤智昭が部長に昇任した。令和3年4月1日付で縄田裕美氏, 大倉知子氏, 前田裕美氏, 柏原奈央氏を非常勤職員として採用した。派遣職員の採用・退職は以下の通りである。令和3年3月31日付で笠松淳子氏が退職した。令和3年2月1日付で森千尋氏を, 令和3年4月1日付で齋藤真希氏, 張本雅恵氏を採用した。また昨年度に引き続き, 令和2年4月1日付で松山大学薬学部の天倉吉章教授, 立命館大学薬学部の井之上浩一教授, 日本大学薬学部の張替直輝教授を客員研究員として, 慶應義塾大学薬学部の植草義徳助教, 日本大学薬学部の在間一将助教を協力研究員として受け入れた。令和3年3月31日付で日本大学薬学部の張替直輝客員研究員, 在間一将協力研究員は退所した。

令和2年度に, 穂山前部長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, 東京大学農学部の非常勤講師, 立命館大学

薬学部の非常勤講師に就任した。また、根本了室長及び中村公亮室長は千葉県立保健医療大学の非常勤講師に就任した。また、堤智昭部長は千葉大学薬学部の非常勤講師として就任した。また、田口貴章室長は武蔵野大学薬学研究所の客員准教授、また、鍋師裕美主任研究官は大阪大学大学院薬学研究科の招聘准教授として就任した。

菊地博之主任研究官は、令和2年10月1日付けでペンシルバニア大学医学部に客員研究員として派遣された。

堤智昭部長は日本食品衛生学会・学術貢献賞を受賞した（令和3年2月理事会決定）。中村公亮室長は日本食品化学学会第26回総会・学術大会において若手優秀発表賞を受賞した。

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、ゲンチアナバイオレット告示試験法（畜水産物）等新規21試験法及びアシュラム試験法（畜産物）等継続19試験法について審議された。審議に先立ち、開発されたイソキサフルトール試験法（畜産物）等21試験法の開発報告書を評価し問題点等を整理した。これまでに審議が終了した試験法のうち8試験法が告示又は通知された。
2. 令和2年度に告示又は通知されたキンクロラク試験法（農産物）等農薬関連5試験法及びデキサメタゾン及びベタメタゾン告示試験法等動物用医薬品関連3試験法の告示又は通知試験法案を作成した。
3. 令和2年6月26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（令和元年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
4. 令和2年12月24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（令和2年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
5. 「指定成分等含有食品に関する留意事項について」及び「食品衛生法第8条に規定する指定成分等の試験法について」が通知された。

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24化合物を対象に検討した。
- 2) LC/MSによる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農薬等31化合物を対象に検討した。
- 3) 大気圧化学イオン化法を用いたGC-MS/MSによる残留農薬一斉分析の検討（対象化合物数：約150, 対象食品：大豆, 玄米）を行った。

2. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）

- 1) ニテンピラム試験法（農産物）の開発
農薬ニテンピラムについて、ニテンピラム及び代謝物（CPMA及びCPMF）を対象として、LC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 2) キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル試験法（農産物）開発の基礎検討
キザロホップエチル、キザロホップPテフリル及びそれらの代謝物を塩基性条件下で加熱還流することで生成するMeCHQの測定条件及び精製方法等について検討した。
- 3) 酢酸トレンボロン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品酢酸トレンボロンについて、 α -トレンボロン及び β -トレンボロンを対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 4) ペニシリン系抗生物質のグルーブ試験法（畜水産物）開発の基礎検討
ベンジルペニシリン等ペニシリン系抗生物質11化合物のLC-MS/MSによる同時測定条件や溶液中での安定性等について検討した。
- 5) ノルジェストメット試験法（畜産物）開発の基礎検討
ノルジェストメットのLC-MS/MSによる高感度な測定条件等について検討した。

3. 食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 農産物中のオキシロニック酸等4品目の各個別試験法の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) 畜水産物中のクロルメコート等3品目の各個別試験法開発を地方衛生研究所及び大学と協力して実施した。
- 3) 「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物：茶）（40化合物, 4食品）」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。

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ラサロシド及びビコザマイシンの各個別試験法の開発を食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) 開発した「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」のGC-MS/MS法（通知案別表1の化合物：20化合物, 9食品）、LC-MS/MS法（通知案別表2の化合物：20化合物, 9食品）及びLC-MS/MS法（通知案別表3の化合物：20化合物,

9 食品) の 3 試験法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。

5. 簡易分析法開発事例収集・検証 (食品等試験検査費)

地方衛生研究所において取去検査で用いている簡易分析法の詳細やその性能評価方法等を調査し、これらの分析法のスクリーニング法としての妥当性を検証した。

6. 動物性食品輸出の規制対策のための研究 (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)

動物性食品をEUへ輸出する際にモニタリング検査が必要な物質のうち、動物用医薬品等26品目について牛の筋肉を対象とした分析法を確立し、妥当性評価を実施した。

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法の育児用粉乳及び牛乳の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3種 (61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検査結果集計事業 (食品等試験検査費)

放射性物質検査結果について、誤字・誤記等の確認、修正を行うとともに、月ごとに和文及び英文にて集計した。

9. 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ツト試料 (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ツト試料 (420試料) を作製した。

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のための研究 (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ツト試料を分析し、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) 一食分試料 (寿司, 海鮮丼など25試料) からのPCBs及びハロゲン系難燃剤の摂取量を調査した。
- 3) 種々の魚試料を対象に自動前処理装置を用いたダイオキシン類分析の性能を評価した。

11. 食品中のアクリルアミド生成の低減化を目指した調理加工条件に関する研究 ((公) 日本食品化学研究振興財団研究助成金)

アクリルアミド生成の低減化つながる調理加工条件について、フライドポテト調理における種々の水さらし条件のアクリルアミド生成抑制効果を検討した。

12. グリホサート試験法 (農産物) の開発及び通知等の英訳 (食品等試験検査費)

- 1) 農薬グリホサート並びに代謝物N-アセチルグリホサートについて、LC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 2) 残留農薬等の通知試験法の英文化を行った。

13. 指定成分等含有食品の製造管理手法等に係る検討 (食品等試験検査費)

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「食品衛生上の危害の発生を防止する見地から特別の注意を必要とする成分又は物であって、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定したもの (「指定成分等」という。) を含む食品」 (「指定成分等含有食品」という。) において指定される可能性のあるものについて、分析法開発のための予備検討を行った。

14. 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E444~E882, 及びF1~F496の製品のうち機能性関与成分が新規のものについて、届出資料の分析方法が妥当か否か検証した。また、機能性関与成分GABA, 又は非変性II型コラーゲンを含む機能性表示食品3製品を購入し届出資料に準じて定量分析を行い、分析方法の妥当性について検証した。

15. 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）

厚生労働省告示第121号（令和2年3月27日）「指定成分等含有食品の製造又は加工の基準」を基に、いわゆる健康食品のGMPに当たる「錠剤、カプセル状等食品の適正な製造に係る基本的考え方について」及び「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン」を改訂した。

16. 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）

食品テロや毒物混入事件に備えて、ヒト全血又は人工尿中の毒物検出法として、LC-MS/MSによるカーバメート系農薬17種、又はシアン配糖体2種の分析法、並びにICP-MSによるヒ素、鉛、6価クロムの分析法を確立した。

17. 自然に食品に含まれる天然型ホルモン農薬類の含有量実態調査（食品等試験検査費）

牛肉（計202検体（国産：112検体、外国産：90検体））及び魚介類（計122検体）中に含まれるプロゲステロン含有量について実態調査を行った。また、植物天然ホルモンであるジベレリンについても分析法の検討を行った。

18. 清涼飲料水に含まれる汚染物の分析法開発および実態調査に関する研究（食品等試験検査費）

ミネラルウォーター以外の清涼飲料水中のスズの分析法としてICP-MSを用いた分析法を開発し、妥当性評価を行った。

19. 食品や環境からの農薬等の摂取量の推計と国際標準を導入するための研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 食品からの推定摂取量がADIの70%を超える農薬及びネオニコチノイド系農薬を中心として、トータルダイエットスタディによる食品を介した農薬等の摂取量評価を行った。
- 2) 食品以外からのばく露経路である吸入曝露を評価するために、大気（屋内及び屋外）中の農薬等の分析法を確立し、大気中農薬の評価を行った。
- 3) 不検出データに対する統計的妥当性の高い手法について、ベイズ法及び最尤推定法を導入した。本研究で行っている小サンプルのケースではベイズ法による推

定値が妥当性が高い可能性が示唆された。

- 4) 検査部位が変更されるびわ、すいか及びみかんを対象に、検査部位変更前後の試料について添加回収試験を実施した。得られた結果を比較し、分析結果に及ぼす影響について検討した。また、分析結果に影響を及ぼす可能性が高い場合の効率的な対応について検討した。

20. 試験法の英訳（食品等試験検査費）

LC-MS一斉試験法I（畜水産物）、LC-MS一斉試験法II、動物用医薬品一斉試験法III、カフェンストロール試験法等の英訳版を作成した。

21. 食品中の残留農薬等に関する普及啓発資料等作成業務（食品等試験検査費）

残留農薬に関する普及啓発用パンフレットの作成ならびに残留農薬データベースの構築を行った。

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、食品添加物の規格・基準の国際的な調和に関する研究等及び食品用器具・容器包装、玩具、洗浄剤の規格基準の設定、試験法の開発、製品中の残存物質や溶出物の解明及びモニタリング等に関する研究等を実施している。

令和2年度は、規格基準の設定に関与した、メタ酒石酸、キチングルカン等7品目が新規に指定され、イソアルファー苦味酸等6品目の規格基準が設定又は改正された。また、食品中の一酸化炭素検査法についての改正通知がされた。器具・容器包装関連では、平成30年6月の改正食品衛生法の公布に伴うポジティブリスト制度、並びに食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針の策定に貢献した。

人事面では、4月1日付けで田端節子氏が特任研究員（非常勤職員）として、日置冬子氏、友澤綾子氏及び田副美由紀氏が短時間勤務非常勤職員として採用された。同じく4月1日付けで増本直子研究員が主任研究官に昇格した。河村葉子元部長及び山崎壮博士（実践女子大学

教授), 伊藤裕才博士 (共立女子大学教授), 林新茂博士 (東京農工大学) を客員研究員として, 大槻崇博士 (日本大学専任講師) を協力研究員として, 引き続き受け入れた。

西崎雄三主任研究官は日本食品衛生学会・奨励賞を受賞した (令和3年2月理事会決定)。

業務成績

1. 食品添加物の規格基準の設定

- 1) 食品添加物公定書の改正の迅速化のため, 平成30年度より発足した第10版食品添加物公定書作成検討会を引き続き開催した。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)。
- 2) 第10版食品添加物公定書収載予定品目に関連する試薬等規格作成のための調査を行った (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参照赤外吸収スペクトル取得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」に記載される情報を更新した (食品等試験検査費)。
- 5) 食品添加物公定書に記載される各品目の成分規格の情報を整理した (食品等試験検査費)。
- 6) 食品添加物公定書作成検討会において結論を得た成分規格案の英文化を行った (食品等試験検査費)。
- 7) 食品添加物公定書の一般試験法の微生物限度試験の試験条件を検討した (食品等試験検査費)。
- 8) 添加物等の指定又は規格基準改正 (指定等) に向けた調査研究として, 指定等要請された11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) 18類香料への該当性に関する研究として, 新たに該当性の照会がされた香料の内容の検討を行い, また, これまでに該当性の確認がされた18類香料について修正点の検討を行った (食品等試験検査費)。
- 10) 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として, タール色素試験法において, 測定対象物質の標準試薬を用いない未反応原料, 反応中間体及び副成色素の定量法の検討を行った (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, 分析法計23項目について, 最新の科学的知見に基づき, 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, 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及び着色料 (成人), アルミニウム (成人及び小児) 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6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) 既存添加物のうち, 成分規格が未設定の7品目, 改正が必要とされる2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) 既存添加物中の窒素定量分析法として, 元素分析法を検討した (食品等試験検査費)。
- 4) 第4次消除復活品目の成分規格を設定するため, 主成分の確認, 成分規格案の作成を検討した (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, ポジティブリスト収載物質について整理し, ポジティブリスト更改案を作成した。さらに, 制度への適合性確認を補助するための4種類のデータベースを作成した (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, 規格試験法の共同試験を実施し, 性能評価規準を設定した。さらに, 蒸発残留物試験の一般規格化について検討し, 改正案を作成した (食品等試験検査費)。
- 3) ポジティブリスト収載物質の試験法開発として, ポジティブリスト収載物質のうち約200種について, GC-MS及びLC-MS/MSによる分析データを収集した (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) 生産量統計調査を基にした食品添加物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, 指定添加物の

令和元年度の生産量等について調査を開始した(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 香料使用量に関わる調査研究

日米欧で行う使用量調査において、我が国の使用量を精度よく、効率的に得るため、香料化合物及び天然香料の調査方法を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

3) マーケットバスケット方式による香料の摂取量調査の検討

マーケットバスケット試料中に含まれる低揮発性アルデヒド系香料を分析し、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規格の検証を進めるため、データの精査を行い、今後の方針について検討した(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

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、液体クロマトグラフ-質量分析法について基礎的検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

6) 残留溶媒試験法の検討

JECFA規格やFCC等で残留溶媒の試験法として使用されているHS-GC/MSを用いた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)。

7) 赤外スペクトル測定法に関する研究

赤外吸収スペクトル測定法減衰全反射法について、食品添加物に適用する際の測定法の検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

8) 既存添加物の品質向上に資する研究

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。成分分析、確認試験法、相対モル感度(RMS)を利用した分析法、酵素の基原同定法の検討等を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

9) 輸出に向けて加工食品に用いられる食品添加物の安全性評価の加速のための研究

天然由来の添加物の評価に資する事例集等の作成及び、問題の解決策をまとめる目的で、米国の規格基準や安全性審査について調査研究を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

10) 食品添加物の国際動向に関する研究

Codex委員会の食品添加物部会合会延期中の動向に整理やWeb会議システム導入を見据えた対処法等に関する意見集約を行った(厚生労働科学研究費補助

金)。

2. 器具・容器包装等に関する研究

1) 器具・容器包装等の規格試験法の性能に関する研究
ビスフェノールA溶出試験及びメタノール試験について、試験室間共同実験を実施し、性能評価を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 器具・容器包装及び玩具に残存する化学物質に関する研究

GC-MSを用いて合成樹脂製器具・容器包装に含有される非意図的添加物質の探索を行った。また、電子レンジで使用される製品に含有される添加剤等の化学物質に対するマイクロ波の影響を検証した。さらに電子レンジで使用可能なペットボトルの安全性を評価した(厚生労働科学研究費補助金)。

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等の試験及び検査、並びにこれらに必要な研究を行っている。

令和2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発展させたほか、(7)新型コロナウイルスに関する研究を推進した。業務関連では、冷凍食品の規格基準の見直しに関する試験調査、大量調理施設衛生管理マニュアルの「手洗い」に記載する消毒剤の有効性に関する検証、マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査、LC-MS/MSによる患者血清中のシガトキシン分析、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、リステリア疫学情報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。経済産業省の要請により、製品評価技術基盤機構(NITE)が開催した新型コロナウイルスに対する

代替消毒方法の有効性評価に関する検討委員会に、上間匡第四室長が参加した。

人事面では、非常勤職員として山本詩織博士、短時間非常勤職員として宮下多美枝氏、國吉杏子氏の2名を採用した。また、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、高木弘隆氏を受け入れた。その他に大学等から研究生1名、実習生5名を受け入れた。中山達哉主任研究官は令和3年3月31日付で広島大学生物生産学部准教授として転出した。

海外出張は、新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止の観点から、いずれもオンラインでの対応とした。

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、冷凍野菜果実加工食品における衛生指標菌の汚染実態を調査すると共に、同食品の設定の在り方について取り纏めた。

2. 大量調理施設衛生管理マニュアルの「手洗い」に記載する消毒剤の有効性に関する検証

大量調理施設衛生管理マニュアルに示される「手洗い」で用いる成分に関する情報調査並びに、雑貨雑品に分類される次亜塩素酸水製品の微生物汚染低減効果を評価し、現況並びに今後検討すべき課題を取り纏めた。

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、同検査の品質保証について検証を行った。

4. LC-MS/MSによる患者血清中のシガトキシン分析

シガテラ疑い患者血清からのシガトキシン分析を行った。

5. 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収集された情報を整理し、A型肝炎ウイルスは減少傾向にある一方、E型肝炎ウイルスによる肝炎報告数は高い水準で維持されている状況にあることを把握した。地方衛生研究所等で食中毒事例等から検出されたE型肝炎ウイルスについて、食中毒調査支援システム(NESFD)データベースに参照塩基配列情報を掲載した。

6. 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データベースに掲載した。

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を強化するための研究(厚生労働科学研究費補助金)

レファレンスセンターで分離されたカンピロバクター・ジェジュニ株を用いて血清型別法代替法としてのPCR法を評価した。

2) 感染事象から紐解く、カンピロバクターの病態発現に係る分子基盤の解明(日本学術振興会・科研費)

同一食中毒事例のヒト臨床分離株間でのゲノム変異箇所を抽出すると共に、菌叢解析を行った。

3) ベトナム南部における食中毒原因菌の薬剤耐性化に関する調査研究(日本学術振興会・科研費)

ベトナムに流通する食品及びヒト由来大腸菌、サルモネラ属菌分離株の薬剤耐性状況を遺伝学的に解析した。

4) リステリアのバイオフィーム形成細胞化のゆらぎの明確化に関する研究(日本学術振興会・科研費)

リステリア・モノサイトゲネスが示すバイオフィーム形成に係る外的要因を探索し、温度条件が同事象に与える多様性を見出した。

5) 食品製造工程における食中毒菌の損傷菌発生及び回復機序の解明(日本学術振興会・科研費)

食品製造工程に含まれる外的ストレスを食中毒菌が受ける際の環境抵抗性、病原性、増殖性及び回復メカニズムを解析した。

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、疫学情報を集積した。

2. 食品の微生物学的リスク評価に関する研究

1) 食品微生物試験法の国際調和のための研究(厚生労働科学研究費補助金)

食品衛生管理に必要な微生物試験法のうち、国際動向を踏まえ、腸内細菌科菌群及びリステリア試験法改訂版を作成したほか、ポツリヌス毒素遺伝子及びカンピロバクター試験法の検討を進めた。

2) と畜・食鳥処理場におけるHACCP検証方法の確立と食鳥処理工程の高度衛生管理に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

めん羊、山羊とたいに対する微生物試験採材部位の至適化を行った。また、生食用食鳥肉の衛生管理実態に関する調査を行い、衛生管理高度化に向けて改善が必要と思われる箇所及び対策内容を示した。

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E型肝炎ウイルスの低減挙動を精査したほか、猪肉製品中の微生物汚染実態を調査するための遺伝学的手法を構築した。

- 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)

加糖餡の製造工程におけるシアン化合物の動態を評価した。また、同食品中での黄色ブドウ球菌増殖挙動を解析し、糖度測定の有用性を整理した。

- 5) 食品由来薬剤耐性菌のサーベイランスのための研究 (厚生労働科学研究費補助金)

輸入鶏肉製品におけるESBL産生大腸菌及び腸内細菌科菌群の定量解析を行った。

- 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)

バター製品における微生物汚染実態を調査し、望ましい指標菌の在り方を提言すると共に、牛乳製造施設における工程管理実態を評価し、改善点を抽出した。

- 7) 畜産食品の生物学的ハザードとそのリスクを低減するための研究 (厚生労働科学研究費補助金)

加熱用鶏肉製品におけるカンピロバクター及びサルモネラ属菌の定量解析、並びに高圧殺菌処理による微生物低減効果を評価した。

3. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究

- 1) 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)

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。

- 2) 食品中の薬剤耐性遺伝子が顕す薬剤耐性菌拡散への役割に関する研究 (一般試験研究費)

食品に含まれる薬剤耐性遺伝子が、薬剤耐性菌の拡散に果たす役割について検討した。

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) をマウス毒性試験に供する際の毒素調整法の妥当性を解析すると共に、フグ卵巣糠漬けの原料となるゴマフグにおけるフグ毒の分布を調査した。

- 2) マリントキシンのリスク管理に関する研究 (一般試験研究費)

マリントキシンによる食品汚染防止策について検討を行った。

- 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 (一般試験研究費)

有毒魚の探索とシガトキシン類の標準試料の調製方法について検討した。

5. 食品媒介性ウイルスに関する研究

- 1) ノロウイルスによる健康被害実態及び食品寄与率の推計に関する研究 (食品安全委員会委託研究費)

カキ等の二枚貝、環境水におけるノロウイルスの定量分析を行った。

- 2) 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 (一般試験研究費)

食品汚染を顕すウイルスの網羅的探知に向けて、次世代シーケンサーを用いた検査法に関する検討を行った。

- 3) 食中毒起因ウイルスの培養系に関する研究 (一般試験研究費)

ノロウイルス及びサポウイルスの細胞培養系に関する検討を行った。

- 4) カキ中のノロウイルス低減対策に関する研究 (農林水産省委託研究費)

ノロウイルスの人為汚染カキの作成法と、汚染ウイルス除去のための浄化法の検討を行った。

6. 食品中のバイオテロに関する研究

- 1) 食品防御の対策法と検証に関する研究 (一般試験研究費)

ボツリヌス症事例発生に備え、ボツリヌス菌の食品検査に関する検討を行った。

- 2) 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)

食品バイオテロへの利用が想定される病原体の早期探知に向けた遺伝子検査法の活用について検討を行った。

7. 新型コロナウイルス感染症に関する研究

- 1) 光触媒素材を用いた新型コロナウイルス不活化に関する研究 (医療研究開発推進事業補助金・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)

光触媒素材による新型コロナウイルス不活化効果を評価した。

- 2) 新型コロナウイルス感染症に対するアンチセンス核酸医薬の開発 (医療研究開発推進事業補助金・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)

アンチセンス核酸を用いた新型コロナウイルス増殖抑制効果を評価した。

- 3) COVID-19に対する蛋白質分解医薬の開発とオフターゲット評価法の構築 (医療研究開発推進事業補助金)

金・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)

蛋白質分解医薬による新型コロナウイルスのRNA増殖抑制効果を評価した。

- 4) Hollow-Fiber Infection Modelを応用した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する治療薬の開発促進に向けた評価法・検証法の構築に資する基盤研究 (医療研究開発推進事業補助金・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)

Hollow-Fiber Infection Modelを導入し、新型コロナウイルスの持続的増殖評価に向けた条件検討を行った。

- 5) 感染初期のCOVID-19患者の重症化を防止する新規生薬エキス製剤の開発 (医療研究開発推進事業補助金・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)

生薬エキスによるSARS-CoV-2感染細胞中のRNA増殖阻害作用について検討を行った。

- 6) SARS-CoV-2に対する抗ウイルス作用に関する研究 (医療研究開発推進事業補助金・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)

消毒剤等によるSARS-CoV-2の不活化効果について検討を行った。

- 7) 新規消毒剤の承認申請におけるガイドライン策定のための調査研究 (厚生労働省特別研究)

一般用医薬品の新規承認申請に係るガイドライン策定にむけて、諸外国の審査状況の調査と抗ウイルス作用の評価法の骨子作成を行った。

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。

食品微生物および食中毒微生物関連では、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、アニサキス等寄生虫汚染による食中毒の原因食品および分布の解明を行うとともに、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。また、乳酸菌等の機能性成分としての微生物に関する研究を行っている。さらに、新型コロナウイルスの食品環境での生残や迅速・高度な

検査法の構築について部内全体での協力体制のもとに取り組んでいる。

食品中の真菌産生毒素関連では、デオキシニバレノール、オクラトキシンA、トリコテセンカビ毒等の汚染の実態調査を実施し、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。

医薬品の衛生微生物では、エンドトキシン定量法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ならびに医薬品品質工程試験法拡充に関する調査・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、住宅や施設の室内における真菌・ダニ汚染とアレルギー発症に関する調査研究や室内環境の衛生管理の評価に関する研究を行っている。また、真菌毒素産生真菌の穀物での分布や真菌の関わる食品添加物に関する研究を行っている。

人事面では、令和2年4月1日付けで廣瀬昌平研究員を採用し、第二室に配属した。大西貴弘室長が日本食品衛生学会・学術貢献賞を、吉成知也主任研究官は令和2年度日本マイコトキシン学会学術奨励賞を受賞した。

客員研究員として菊池裕千葉県立保健医療大学教授、寺嶋淳岩手大学教授、小西良子麻布大学教授、山口照英金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所長、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、豊田淑江元日本薬科大学非常勤研究員、河合充生一般財団法人日本食品分析センター多摩研究所 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、大波純一国立情報学研究所オープンサイエンス基盤研究センター特任准教授、伊澤和輝東京工業大学大学院研究員を迎え、さらに研究生1名、実習生2名とともに、精力的に共同研究を進展させた。

業務成績

1. 医薬品の無菌試験法に関する調査

バイオ医薬品に対して、剤型、薬価、種類及び抗菌成分を調査して表にまとめ、無菌試験への適応性を分析した。無菌試験法に使用する機器類の定期的バリデーションを行った。

2. 食中毒事例の原因食品調査

新興食中毒細菌である*Escherichia albertii*が原因と疑われる食中毒事例について、地方自治体と協力して食品検体から本菌を分離した。Random amplified polymorphic DNA (RAPD) 解析により食品分離株が

食中毒患者便分離株と同一のバンドパターンを示すことを確認し、原因食品を特定した。また、他2件の食中毒事例について、地方自治体の原因食品調査に協力した。

3. 米国向け牛肉輸出認定施設を管轄する食肉衛生検査所を対象とした微生物試験の研修と外部精度管理試験の実施

米食肉輸出認定施設における牛肉の腸管出血性大腸菌およびサルモネラ属菌の試験について研修内容立案、研修資料作成、検査機器の事前確認等を行い、2回の実地研修に協力した。また、腸管出血性大腸菌の検査精度を確認するために、15機関参加のもと外部精度管理試験を実施した。

4. 乾燥キクラゲのサルモネラ汚染に関する調査

厚生労働省検疫所での検査における乾燥キクラゲからのサルモネラ属菌分離株の血清型別および国内市販キクラゲにおける汚染調査を行った。

5. 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

地方自治体から8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。

6. 食品中のかび毒に係る汚染実態調査及び暴露評価

デオキシニバレノール (DON) とニバレノールについては、小麦加工品を対象とし、オクラトキシンA (OTA) についてはワイン、ドライフルーツ、香辛料などを対象とし、麦角アルカロイドについては、ライ麦粉と小麦粉を対象とした汚染調査を実施した。

7. 新型コロナウイルス等による食品汚染等に関する研究

新型コロナウイルス等のMALDI-ToF-MSによる検出系を確立した。また、ウイルスの残存性の評価のために牛コロナウイルスによるモデル実験系を確立し、新型コロナウイルスでの同様の試験系を確立した。その結果、ウイルスの残存性は試料表面の平滑性よりも材質に影響されることが示された。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) エンドトキシン国際標準品検定の実施及び同試験法候補の調査研究 (厚生労働省移替予算)

日本薬局方に記載されたライセート試薬、または未記載の遺伝子組換え試薬を用い、天然由来エンドトキシンを定量することで、遺伝子組換え試薬の反応性を

評価した。遺伝子組換え試薬は、ライセート試薬の0.4～3.6倍の反応性であり、概ね同一の反応性と評価された。

(2) 医薬品等規制行政に直結する施策研究費医薬品の品質管理の高度化に対応した日本薬局方等の公定試験法拡充のための研究開発 (厚生労働省移替予算)

ヒト単球又はMono-Mac-6細胞株を用いて単球活性化試験 (MAT) を実施した。発熱性物質として、エンドトキシン標準品を単独で細胞に作用させるより、非エンドトキシン性発熱性物質 (加熱殺菌黄色ブドウ球菌) と同時に細胞に作用させた時のほうが、検出感度が2～4倍増強される相乗効果を確認した。医薬品へのエンドトキシン及び非エンドトキシン性発熱性物質の両者による汚染に対して、エンドトキシンのみ対応するエンドトキシン試験では、医薬品の安全性が完全には評価されないが、MATでは、両者の相乗効果を検出することから、医薬品の安全性評価法としての有用性が示唆された。

(3) マイコプラズマのメタボローム解析を通じた生理活性分子探索と微生物迅速法の開発 (科学研究費補助金 (文部科学省))

CHO DG44細胞を用いたマイコプラズマ感染細胞から抽出した総脂質を、LC-MSで解析して得られたマススペクトルを、質量分析解析ソフトウェアMS-DIALで解析することで、多数の脂質成分を検出及び同定した。

(4) 医薬品品質確保に向けたマイコプラズマ否定試験に用いる参照品の高品質化を目指した開発研究 (一般試験検査費)

凍結保存中のマイコプラズマ参照品の生菌数を測定することで、長期凍結保存影響を調査した。ほとんどの参照品で、生菌数が概ね維持されていることを確認した。最長のものでは、10年間に渡って生菌数が維持されていた。一方で、*Acholeplasma laidlawii*の参照品では、調製後1年間の凍結保存で、生菌数が2 log 近く減少した。参照品を核酸増幅法等の陽性対照として使用する前に、菌数確認を行う重要性が示唆された。

2. 食品微生物等に関する研究

(1) 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 (消費者庁移替予算)

微生物に関連する機能性表示食品7品目について、開示を受けた届け出書類を元に機能性関与成分を定性、定量可能か検討を行った。

(2) 食品添加物公定書の策定に関わる検討 (厚生労働省移替予算)

食品添加物4製品の存在下で、大腸菌および大腸菌群検査用(EC)培地7製品を使用して、増殖性及びガス産生性を指標とした検討を行った結果、公定書に記載された44.5℃よりも、Bacteriological Analytical Manual法(BAM法)に記載された45.5℃のほうが大腸菌の培養に適した温度であることが明らかとなった。また、EC培地7製品の間でも、大腸菌の増殖性及びガス産生性は異なることが確認された。

3. 食中毒微生物に関する研究

- (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)

前年度に開発したリアルタイムPCR法について、*E. albertii*高特異性及び高感度であることが確認された。また、*E. albertii*自然汚染の鶏肉検体培養液ではNested PCRよりも優れた検出結果を示した。昨年度にスクリーニングした薬剤候補を混合した選択分離培地を試作し十分な選択性を発揮するための薬剤混合濃度等を検討し、優れた組合せを明らかにした。さらに、選択剤として新たな薬剤候補を見出し、培地への混合濃度を検討して選択増菌培地を開発した。

- (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)

昨年度確立した手法を用いて食品における*Arcobacter*属菌の汚染実態調査を行った。また、*Arcobacter*の増殖挙動を解析し、増殖を阻害する条件を検討した。

- (3) 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(厚生労働科学研究費)

開発したMultiplex Real-time Multiplex PCR(TaqMan法)と免疫磁気ビーズ法で、*Yersinia pseudotuberculosis*と病原性*Yersinia enterocolitica*のAmerican strainsならびにEuropean strainsを識別し、感度高く検出することが可能であった。

- (4) 鶏肉加工製品におけるサルモネラの汚染実態調査(厚生労働科学研究費)

市販鶏肉加工品からサルモネラを定量的に分離・同定し、その汚染状況を検討した結果、試験したつみれや肉団子などの約3割がサルモネラに汚染されていた。その多くでの定量値は低かったが、一部に高い検体もあった。血清型は、Schwarzengrund, Infantisなどであった。

- (5) 広域散発食中毒事件等の調査の迅速化・高度化に関する研究(厚生労働科学研究費)

腸管出血性大腸菌食中毒事例A由来のO157菌株26株のうち25株は同一MLVA型complexであり、1株が異なるMLVA型であった。同一MLVA型complexの

25株は全て非運動性であり、*eae*遺伝子陽性であった。MLVAの異なる1株は運動性を有しており、*eae*遺伝子陰性であった。他2食品由来株では、それぞれ同一のMLVA型であった。

- (6) 食品の輸出に関する微生物規制対応に関する研究(厚生労働科学研究費)

牛枝肉のSTEC調査では、令和2年11月から令和3年2月に7施設の協力のもとに牛枝肉合計180検体を検査し、1検体からSTEC O157:H7が分離された。また、牛肉の消毒効果の検討のために、消毒薬として、酸性の過酢酸製剤、アルカリ性の次亜塩素酸ナトリウム(次亜塩素酸ソーダ)、中性エタノール(エチルアルコール)を選択し、生理食塩水や液体培地中のSTEC浮遊液での消毒効果を検証した。結果として、十分な消毒効果が認められ、STEC接種牛肉においても消毒液の量を増やすことにより菌数は減る傾向が認められた。

- (7) 令和2年度乾燥さくらげのサルモネラ属菌汚染実態(厚生労働省移替予算)

市販の輸入・国産キクラゲを購入し、サルモネラ属菌の汚染調査を行った。いずれも陰性であった。しかし、生菌数が高い検体が多く、衛生状態の低いことが推察された。調理等の取扱に注意が必要であると考えられる。また、検疫所等で分離された株について血清型別など株の調査を行った。

- (8) *Escherichia albertii*の食肉汚染と病原性発現機構に関する研究(科学研究費補助金(文部科学省))

*E. albertii*の食品や環境汚染に関する論文データを収集し、研究遂行に必要な情報をまとめた。

- (9) と畜場のHazard Analysis and Critical Control Pointの外部検証に関わる研究(厚生労働科学研究費)

令和2年度は、中部地方の牛と体における衛生指標菌と病原体分離状況の関連を検討した。

- (10) 小麦粉及び冷凍パン生地における食中毒細菌の増殖挙動解析と実態調査((公財)飯島藤十郎記念食品科学振興財団)

小麦粉製品を原因とする食中毒を防ぐための基礎的情報とするために、小麦粉製品へ食中毒細菌(腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌)を接種し増殖挙動の解析及び市販品における汚染実態調査を行った。

4. 真菌に関する研究

- (1) 食品添加物の試験法及び分析法の開発に関する研究(厚生労働科学研究費)

添加物製品をMALDI-TOF-MSで分析し、Swiss-Protデータベース(DB)を用いてのMascotサーチ及びNCBIのprotein blastによる同定を試みた。DB登録

配列の充実化や菌種名の再分類による修正を行ったところ、TOF-MSスペクトルパターンから、既存添加物酵素基原を正確に同定できることを確認した。

(2) 住宅の断熱性能等と室内真菌・ダニ分布に関する研究 (科学研究費補助金 (文部科学省))

住宅の断熱や換気等住宅の性能が室内の真菌叢及びダニアレルゲン汚染量に影響を及ぼすことを示し、住宅性能と居住者のアレルギー性健康影響に関係する可能性があることを確認した。

(3) 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 (厚生労働科学研究費)

令和元年度までに収集した、エステティックサロンの真菌叢データを解析し、細菌と真菌とでは菌数の多い施設は異なり、由来は細菌は人、真菌はハウスダスト等室内環境であることを示した。施設室内の管理状況によっては菌が増殖し汚染が広がる可能性があり、営業施設に対して衛生管理に関する注意喚起を行う必要があることを確認した。

(4) 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))

令和2年度までにトウモロコシ圃場及びアワノメイガの腸内から分離したフモニシン産生性*Fusarium*属菌株を同定し、さらに培養によるフモニシン産生性を確認した。その結果、アワノメイガがトウモロコシのフモニシン産生菌汚染の原因となっている可能性があることを示した。

(5) 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)

国内に流通するハトムギからアフラトキシン及びタイプAトリコテセン類産生性の*Aspergillus*属及び*Fusarium*属菌の分離を行い、分離株の同定及び培養によるカビ毒産生性の検討を行った。その結果、海外産ハトムギはアフラトキシン汚染の、国内産ハトムギはタイプAトリコテセン類の汚染リスクが高いことを示した。

(6) 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 (一般試験検査費)

被災地住宅室内の真菌叢を明らかにし、特に仮設住宅の真菌の汚染レベルが非常に高いこと、住民の間でアレルギー患者が多く発生していることを明らかにした。これらについての成果をまとめ、誌上発表を行った。

5. 寄生虫に関する研究

(1) すぐに喫食可能な生鮮魚介類におけるアニサキスの汚染実態調査 (食品健康影響評価技術研究 (内閣府))

すぐに喫食可能な生鮮魚介類に寄生するアニサキスを定量した。サバ、アジ、イワシ、サンマ、カツオ、サーモンなど計507検体の調査を終了した。

6. 真菌産生毒素に関する研究

(1) 日本国内流通食品に検出される新興カビ毒の安全性確保に関する研究 (厚生労働科学研究費)

T-2トキシン、HT-2トキシン及び4,15-ジアセトキシシルペノールの3種のタイプAトリコテセンカビ毒、エンニアチン類及びビューベリシン並びにステリグマトシスチンを対象に、国内流通食品における汚染調査を行った。

(2) 食品中のかび毒に係る試験検査 (厚生労働省移替予算)

食品衛生法に基づくDONの規格基準の設定に向けて、試験法の整備を行った。多機能カラム6種とELISAキット8種の性能評価を行い、その結果を元に公定法案を作成した。

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、日本医薬品一般的名称

データベースの開発を行っている。

人事面では、令和2年4月に前遺伝子医薬部長の内藤幹彦主任研究官が着任し同年9月末に退職、令和2年8月に横尾英知研究員が着任し令和3年1月末に退職した。

令和元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、奥田晴宏博士(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団会長)、栗原正明博士(国際医療福祉大学薬学部教授)、内藤幹彦博士(東京大学薬学部特任教授)、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)、牛島健太郎博士(山陽小野田市立山口東京理科大学教授)、大庭誠博士(京都府立医科大学教授)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)、谷口陽祐博士(九州大学薬学部准教授)、水野美麗(昭和大学薬学部助教)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(ノーマルプローブ付600MHzNMR)、質量分析装置(LC-ITTOF-MS)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、LSD類縁体等の標品を合成し関係機関に供給した。

ラニチジン等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等を行った。

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、その一部を用いて広いスペクトルを持つ抗菌ペプチドの開発を行った。(文科科研費)
- 2) 既存添加物の規格試験設定を行うために、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)

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) 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)
- 3) 溶出化学物質の毒性情報調査のために、約1,000物質の化学構造式作成を行った。

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分子プローブの合成を行った。(AMED)
- 2) 細胞内タンパク質を標的とした阻害ペプチドの開発を行った。(文科科研費)
- 3) ER β に対するアゴニストを骨格とした誘導体の合成を行い、細胞アッセイを検討した。(文科科研費)
- 4) 環状ジヌクレオチド誘導体の効率的な合成を行い、そのバイオフィルム形成阻害活性を評価した。(文科科研費)
- 5) 新規糖鎖ラベル化試薬として、ピラズロン骨格にピレン環を導入した化合物のデザイン合成を行った。単糖、二糖を蛍光HPLCで検出可能であることを示した。

4. 医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 中分子ペプチド医薬品の開発効率化に資する品質評価法の開発を行った。(AMED)
- 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。(AMED)

以上の研究は、横尾英知博士研究員、土屋主輔、池田健太郎、後藤千尋、佐藤友海、永沼美弥子、津田萌菜、柳瀬雄太、平野元春、田京実美、許涵喬、辻村はるな、関根優莉奈の研究生、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141回年会シンポジウム、第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、第58回日本生物物理学会年会シンポジウムで招待講演を行った。さらに、長崎大学、横浜市立大学で特別講義を行った。

正田第一室長は、日本薬学会第140年会にて発表を行った。

三澤第二室長は、日本ビタミン学会第72回大会、第57回ペプチド討論会、日本薬学会第140年会において発表を行った。

辻主任研究官は、日本法中毒学会第38年会、第45回反応と合成の進歩シンポジウム、第56回全国衛生化学技術協議会年会、第63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140年会において発表を行った。

また論文及び総説・解説等は、*Molecules*, *Results in Chemistry*, *ChemMedChem*, *ChemPlusChem*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *J. Chem. Theory Comput.*, *Chem. Commun.*, *ACS Omega*, *Chem. Rec.*, *Chem. Pharm. Bull.*, *ChemistrySelect*, *Bioorg. Med. Chem.*, *Pharmaceuticals*, *Chem. Asian J.*, *J. Cell Biol.*, *Oncogene*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ゲン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。

令和2年度は、主に以下の6つの課題、(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)ゲノム編集食品の安全性確保に関する基盤研究および体制整備、(5)自然毒のリスク低減のための生化学分析に関する研究、(6)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、について研究業務

を実施した。

人事面では、曾我慶介研究員が令和2年4月1日付けで主任研究官に昇任した。

独立行政法人農研機構食品研究部門の佐藤里絵研究員、沖縄科学技術大学院大学の早川英介研究員、および公立大学法人横浜市立大学の高倉大輔研究員を協力研究員として受け入れた。また、横浜市立大学大学院生命医科学研究科の清水哲平研究員を研究生として受け入れた。

放射線管理業務関連では、使用核種の追加等について使用変更申請書及び予防規程変更届を令和2年8月に原子力規制庁へ提出した。

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、多機関による未承認遺伝子組換えコマ(63Bt, CpTI, NNBt)の検査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、遺伝子組換えリングに関する検知試験法の調査及び検討、遺伝子組換え作物の周辺配列情報取得についての検討、海外で承認された遺伝子組換え作物に関する情報収集を行った(食品等試験検査費)。
- 3) 新表示に対応した承認済み遺伝子組換えトウモロコシ及びダイズの新検査法の標準物質を選定し、それに応じた試験室間共同試験を実施し、妥当性評価を行った。また、これら新検査法を次年度に通知試験法に収載するにあたり、必要な研究試験の計画案を作成した(消費者政策調査費)。
- 4) USA・EU・カナダ・アルゼンチンを中心に、遺伝子組換え、ゲノム編集食品に関する規制制度やリスク評価における取組みについて調査した。また厚労省のゲノム編集食品等の届出制度における事前相談案件について、専門調査会委員からの意見収集等を行うとともに、文献等からも科学的な知見を収集して、体制整備に資する業務を行った(食品等試験検査費)。

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) 令和元年度放射線業務従事者15名(他一時立入者登録33名)、取扱等業務従事者10名、1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者23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、昨年度の防護規程立入検査を踏まえて、防護管理体制の強化を行った。来年度の水晶体等価線量限度値引下げに対応するため、予防規程の変更準備を行った。

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、トータルダイエッ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（令和元年10月）において「ゲノム編集技術を利用した食品等とその取扱い」について講義を行った。

2) ISO/TC34/SC16総会ポストワークショップにおいて国内における遺伝子食品検査法に関する講演を行った。

3) 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、アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ及び菌末を原材料として使用する調製粉乳に関するワーキンググループ、内閣府消費者委員会食品表示部会、消費者庁食物アレルギー表示に関するアドバイザー会議に協力を行った。放射性医薬品基準（医薬食品局医薬品審査管理課、医薬品医療機器総合機構）の改正作業に協力した。

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について、動物モデル実験系を用いた経皮感作性に関する検討、及び諸外国における規制状況等に関する情報収集を行い、研究期間中に得られた結果をとりまとめた（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、食品及び化粧品類に使用される酸化チタンナノマテリアルについて、アレルゲンタンパク質による経皮感作・経口惹起のモデルマウス実験系を用いて影響を検討し、経皮感作時と経口投与時では影響が異なる可能性を示した（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開発のためのデータセット最新に更新した（厚生労働科学研究費補助金）。

4) 「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、新規IgEシグナル伝達機構について解析を進め、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）。

5) 「ナノマテリアルの慢性毒性評価研究」において、各種カーボンナノチューブによるインフラマソーム活性化の貪食受容体の役割を解析した（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様々なインフラマソーム活性化の可能性を解析した（科学研究費補助金）。

6) 「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類似の代謝活性化ならびに白斑誘導性との関係を解析した（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、ゲノム編集食品の開発状況の網羅的な調査、今後この分野で発展が見込まれるRNA編集に関する動向分析、人工ヌクレアーゼによるゲノム切断位置を全ゲノム解析することなくゲノムワイドに評価する手法の開発、質量分析計とバイオインフォマティクスを活用した新規代謝物の同定・推定手法の開発、機械学習を用いた新たなアレルゲン性予測手法の開発を実施した。さらに、新たなバイオテクノロジー技術応用食品のリスクコミュニケーションに関連して、冊子の作成や説明会の実施を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 「農作物特異的新規マルチコピーDNAマーカーのバイオインフォマティクスの探索と応用」で、トウモロコシに特異的なマルチコピーマーカーの配列候補をピックアップし、特異性評価を行った（科学研究費補助金）。

3. 健康影響評価のための調査・研究

1) 「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」において、高等植物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、中毒年次推計、分析法開発を行うのに必要な遺

伝子配列情報をまとめたデータベースの内容について、データの全面的な更新を行った。また、野外でも可能なLAMP法を用いた検査法を、有毒きのこ、有毒植物を対象に開発した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 2) 「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、マウス由来腸管オルガノイドを用いたM細胞分化誘導法について検討した（科学研究費補助金）。
- 3) 「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」で、がん特異的融合タンパク質についてその安定化機構を阻害する薬剤の探索を行った（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」として、各種食物アレルギー（鳥卵、魚介類、果実・野菜類、ナッツ類等）に関するアレルギー及び交差反応性等の特性解析を行った。また近年食物アレルギー症例数の増加が報告されているくるみについて、定量検査法及び定性検査法開発のための検討を開始した。現行のアレルギーを含む食品の検査法の改良を行った（消費者政策調査費）。
- 2) 「ベイズ統計学に基づく推定手法を活用したアレルギー症状誘発確率の推計に関する研究」として、食物アレルギー患者がアレルギー表示のない加工食品を摂取した場合のリスクを定量的に評価するための基礎資料として、地方自治体による取査検査結果等を調査し、食物アレルギー混入濃度データを収集・解析した（食品健康影響評価技術研究委託）

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法の性能評価を農林水産省及び福島県を始めとした地方自治体の協力も得て行い、得られた研究結果は非破壊検査法に反映された。また、天然放射性核種であるポロニウム210の食品中濃度を測定し、被曝線量の推定を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 「治療用放射性医薬品の品質・安全性評価に関する研究」として、放射性医薬品の評価手法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。また、モデル抗体の放射線の線種の違いによる安定性の検討を行った（医療研究開発推進事業費補助金）。
- 3) 「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）。

安全情報部

部長 畝山 智香子

概要

安全情報部では、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っている。国際協力のためのNational GEMS Centreとして活動しCodex委員会における国際食品規格策定やその国内規制への反映の多様な側面での支援を行った。またこれまでに引き続き、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。食品中微生物分野では日本でのHACCP制度の導入支援のため国内外の調査事業に協力し、新型コロナウイルス（COVID-19）に関する食品安全関連情報ページを作成し、随時最新情報を更新した。食品中化学物質分野では食品汚染物質、植物性自然毒による食中毒、及び食品中の残留農薬・動物用医薬品のモニタリング検査に関する調査等を継続して行っている。

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。

令和2年度は渡邊敬浩室長が第61巻食品衛生学雑誌・論文賞を受賞した。

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、75タイトル（和雑誌：11、洋雑誌：64）を購読した。また、図書は、約80冊を受け入れ、単行本は約11,000冊、製本雑誌は約32,000冊となった。

文献の相互貸借事業に関しては、外部から52件の依頼を受け、外部へ98件（申込118件、うち謝絶20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（令和2年、第138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

バター、バターオイル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

令和元年度に全国の自治体等（117組織）で実施された畜水産物検査の結果を、約25万件のデータとして集計・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. 国際整合性を踏まえた業務管理要領案の検討

食品衛生法に基づく検査並びに試験を実施する試験所が満たすべき能力と品質保証の指針である業務管理要領の見直しを国際整合性の向上の観点から検討した（食品等試験検査費，医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

4. 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) FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）が発行した評価書からオキサミルを選定し、農薬の最大残留基準値（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MRLを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～2018年の間にJMPRが報告した一般課題が特定された背景と議論の動向を調査し、Environmental health criteria 240の改訂に伴う課題など、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) 国際整合並びに我が国特有の状況を踏まえ、新たなMRL設定のためのガイドライン案を策定し、厚生労働省による使用を提言した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

5. 食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究

- 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）、残留農薬部会（CCPR）、及び汚染物質部会（CCCF）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) 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の企画を支援し講師を務めた。その他、「食品安全確保の強化を目指して－WHOの食品安全決議を踏まえた日本の取り組み」をテーマとしたシンポジウムをオンライン開催し盛況を得た（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

6. 輸出先国のリスク管理に対応した残留農薬データ等の補完に関する研究

政府方針である農林水産物・食品の輸出拡大に貢献するための輸出先国の規制等への対応を検討する研究として、国際標準のMRL設定及びインポートトレランス申請に必要な分析法の構築と評価、加工試験の実施、また世界的な公開データの活用について検討した（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

規制機関による汚染物質等の評価状況とPFOA（ペルフルオロオクタン酸類）類の関連情報をまとめた（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

8. 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：新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に関する食品安全関連情報、インド産ゴマ種子の残留エチレンオキシド、米国におけるチーズに関連したリステリア・モノサイトゲネスによるアウトブレイク、米国及びカナダで袋入りミックスサラダに関連して発生したサイクロスポラ感染アウトブレイク、米国及びカナダでタマネギに関連して複数州にわたり発生したサルモネラ感染アウトブレイク、米国で桃に関連して複数州にわたり発生したサルモネラ感染アウトブレイク、米国でキクラゲに関連して複数州にわたり発生したサルモネラ感染アウトブレイク、米国で薬物野菜に関連して複数州にわたり発生した大腸菌O157:H7感染アウトブレイク等）。その他、webサイトで提供している食品添加物及び農薬・動物用医薬品のADIデータや食品化学物質のトピックス等を更新した。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）。

9. と畜・食鳥処理場におけるHACCP検証方法の確立と食鳥処理工程の高度衛生管理に関する研究（カンピロバクター症をはじめとする食品由来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、宮城県の臨床検査機関における積極的サーベイランス及び全国を対象とした民間検査機関からのデータを電話住民調査データと組み合わせた被害実態推定を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

10. 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各国における食品取扱事業者等へのCOVID-19に関連する情報提供や衛生監視業務の変更点等に関する文献調査を行い、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。また異物混入被害実態を把握するために、昨年度実施した全国の自治体（保健所）を対象とした食品への異物混入の苦情処理事例の集計・解析に引き続き、本年度は民間機関が収集した異物混入事例の集計・解析を行い、自治体データと併せて食品事業者へのHACCP指導に役立つ基礎データとすることを検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

11. 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。インターネットによる情報収集を行い、選択された文献2文献、「Industry Guide to Good Hygiene Practice: Milk and Dairy Products（乳及び乳製品の製造における優良衛生規範についての英国のガイド）」（Dairy UK, 2010年8月）及び「National Standard for Milk Production（Version 2020）（乳の生産についてのドイツの基準（2020年度版）」（QM milch, 2020年1月）について調査を行なった（厚生労働科学研究費補助金）。

12. 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報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）。

13. 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。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。さらに本年度は欧州諸国における微生物汚染食品の通関拒否の状況を把握することを目的とし、RASFFにおける通関拒否状況（2016年10月1日～2019年9月30日）の情報調査を行った。（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

14. 輸出国における農薬等の使用状況等調査

諸外国（EU、オランダ、フランス、アイルランド、英国、米国、カナダ、台湾、韓国）で実施している食品中の残留農薬及び動物用医薬品モニタリング検査における検査実施項目（農薬、動物用医薬品）の優先順位付けの方法を調査した。さらに、その調査結果をもとに、我が国の輸入食品監視計画における検査実施項目の選定や優先順位付けに利用可能な方法を検討し、提言をまとめた（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

15. 食品中の汚染物質に関する調査

パーフルオロアルキル化合物、カドミウムについて国内外の規制や毒性等の情報を網羅的に調査・整理し、リスクプロファイルを作成した。さらに、これまで作成した13物質のリスクプロファイルについて新規情報をもとに更新した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

16. 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

国・地方自治体の関係者らが広く利用可能な、有毒植物と食用植物の誤認に関する注意喚起のパンフレット及びポスターを作成し、webサイト上に公開した。また、これまでに報告された食中毒事件をもとに原因となった有毒植物毎に症状の傾向をまとめ、その結果をもとに、今後の食中毒調査における症状の聞き取りを効率的かつ効果的にするための調査票を作成した（厚生労働科学研

究費補助金)。

17. 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

当部は、医薬品及び再生医療等製品の安全性に関する情報の解析及び評価、医薬品及び再生医療等製品による副作用の発現の予測及び防止その他の医薬品及び再生医療等製品の安全性の確保に関する研究を所掌する。医薬品等の臨床試験、市販後における安全対策・適正使用に関し、1～数年後の行政施策立案に必要な研究を行うと共に、ヒトでの知見を非臨床等にフィードバックすることを目標に業務を遂行している。

令和2年度は、主として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やバイオ後続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た。重篤副作用に関するバイオマーカー探索・検証研究では、間質性肺炎に関して見いだした有望なバイオマーカーに関して、適格性評価を受けるための研究を行った。また、ゲノム研究に関しては、同じく薬剤性間質性肺炎発症に関連するHLA型について、多施設共同の解析を行い、論文化を行った。さらに核酸医薬品やバイオマーカーの生体試料中濃度分析法やマイクロサンプリング法など、評価法の確立・標準化に関する官民共同研究も順調に成果を挙げ、学会・論文発表している。

また令和2年度の特筆すべき点としては、やはり新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の蔓延が挙げられる。当部では、主として以下の3種の研究を行い、診断・治療の推進に貢献した。1) 治療薬やワクチンに関し、毎日、新聞、医療関係ニュース、規制機関や開発

企業のホームページ、学術論文、臨床試験登録サイト等を調査し、品目毎にまとめて厚生労働省等に報告すると共に、一部はホームページで概要を公開した。2) COVID-19肺炎の重症度や重症化予測と関連するバイオマーカーを探索した。3) 新型コロナウイルスの抗体検査キットの一斉評価に貢献した。

人事面では、令和2年4月1日付で田中庸一主任研究官が着任した。ゲノム薬理学に多くの業績を有しており、当部の業務における貢献を期待している。

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、全身麻酔薬を対象に、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、タイ・マヒドン大学におけるゲノム薬理学研究の研究体制、診断基準、試料収集方法及び解析手法の調査を行った。さらに薬物性肝障害について、18症例（累計322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、クリゾチニブやボセンタン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

令和2年度は、COVID-19拡大のため、緊急時対応として、喫緊に求められる治療薬・ワクチンの開発に関する文献情報（特に臨床試験での有効性・安全性に関するエビデンス）を収集、評価し、「医薬品安全性情報（新型コロナウイルス特集号）」として研究所のホームページ上で情報提供した。

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の特性調査及び相互活用における課題を整理した。

2) 薬剤疫学データベースを用いた副作用頻度の民族差解析 (一般試験研究費)

日韓台のレセプトデータベースを用いて、アロプリノールによる重症薬疹の発症頻度の民族差及び遺伝的要因の民族差との関連を明らかとした。

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 (一般試験研究費)

開発企業の協力による東アジア国際共同治験データを用いた解析を実施し、有効性の民族差の有無・要因について考察した。

4) 東南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

東南アジア諸国に関し、日本との民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにするため、複数の医薬品に関し、内的要因としての遺伝子多型、外的要因としての用法・用量等に関する調査・検討を行った。また、WHOの副作用報告データベースを用いて、東南アジア諸国の副作用報告の特性を解析した。

5) 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)

バイオマーカー分析法に関する留意点文書(概念文書)案を最終化した。また医薬品規制調和国際会議(ICH) M10に関し、パブリックコメントに基づいたガイドライン案の修正に貢献した。さらにICH M12(薬物相互作用)の国内研究班会議を開催し、活動を支援する科学的検討を行った。

6) リアルワールドデータを用いたバイオシミラーの臨床的同等性評価と影響因子の分析 (日本学術振興会・科研費)

TNF α 阻害薬を対象としたバイオシミラーとその先行品との臨床的同等性の評価ならびに同等性に影響する要因について分析するため、各国の副作用報告データベースを用いて、TNF α 阻害薬のバイオシミラーと先行品との主要な副作用プロファイルと比較した。

7) 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て留意点に関する議論を行い、規制要件に関する留意点文書の案を完成した。

8) 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(令和2年度は特にCOVID-19治療薬・ワクチン候補)の安全性・有効性に関する医学論文情報や海外公的機関の規制動向等について、エビデンスを調査・検討した上で情報提供した(18号発行、総ページ数152ページ)。

9) バイオ後続品開発の合理化及び普及に向けた研究 (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)

バイオシミラーに関し、米国、韓国、タイ等について、バイオ後続品のガイドライン調査を、主として非臨床・臨床試験段階に関して行った。またインフリキシマブについて、バイオシミラーと先行品に関し、各国の副作用プロファイルを比較した。さらにリウマチ、炎症性腸疾患、血液、腫瘍領域の医師を対象に、バイオ後続品の選択・採用、患者への説明等に必要な情報等に関するアンケート調査の結果をまとめた。

10) 新型コロナウイルス感染症治療薬等に係る開発情報の収集・評価・提供手法の構築 (厚生労働行政推進調査事業費・厚生労働科学特別研究事業)

COVID-19治療薬・ワクチンを主として臨床試験・臨床研究を調査対象に、種々の情報ソースを概ね毎日検索した。また報道資料と文献資料に関してその信頼性を評価した。さらに入手した情報を関係者に共有する際に用いる様式について標準化し、平日毎日、情報提供を行った。

11) マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究 (新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業)

COVID-19治療薬・ワクチンに関する有効性・安全性情報に関し、その内容の網羅性や即時性、さらに新規性に関して、統計学的な解析を行った。

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) 薬剤性間質性肺炎・重症薬疹に関するバイオマーカー候補の適格性確認と規制要件案の作成に関する研究 (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)

薬剤性間質性肺炎及び重症薬疹のバイオマーカー候

補計2種について、分析法バリデーション、臨床的有用性、副作用関連機序のデータを基に、適格性評価の申込みを行った。また、RNAマーカーの分析法バリデーションに関する留意点、及び副作用バイオマーカーの規制要件に関する検討を開始し、いずれも文献調査を行った。

2) 重篤副作用に関するゲノムバイオマーカーの探索・検証と市販後安全対策への有用性評価（一般試験研究費）

重篤副作用3種（間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹）に関し、日本人患者試料の収集を行うと共に、症例群及び症例数が比較的多い個別医薬品や症例全体と副作用の組合せに関して、副作用発症と関連する遺伝子多型候補を明らかにした。特に、化学薬品による薬剤性間質性肺炎発症と関連する*HLA-DRB1*04:05*に関し、論文を発表した。

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) 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炎症性腸疾患の患者血液を収集し、HLA解析等の遺伝子解析を行い、抗薬物抗体生成との関連を検討した。また免疫原性評価ガイドライン案に記載すべき事項を整理した。

5) 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）

ヒト血中エクソソームの疎水性メタボローム解析における標準作業手順に則ってアルツハイマー病患者血液検体を用いたエクソソームの疎水性メタボローム解析を実施した。

6) エキソソーム脂質に着目した薬剤性肝障害に対する新規バイオマーカーの網羅的探索研究（日本学術振興会・科研費）

肝障害時に特徴的な発現変動を示す血漿エキソソーム中の脂質分子の変動が軽度の肝障害時から生じることを明らかとした。

7) 薬剤反応性予測における薬物代謝濃度の利用（日本

学術振興会・科学研究費）

6-メルカプトプリンを服用している小児急性リンパ性白血病患者の血液及びDNA中の薬物代謝物濃度を測定し、臨床経過との関連性について検討を行った。

8) L-アスパラギナーゼに伴う副作用の発現に関わる遺伝子多型の探索と発現機序の解明（日本白血病研究基金）

L-アスパラギナーゼにより睥炎を発生した患者を集積し、臨床症状と患者の保有する要因との関連解析を行った。症状発現に関連する遺伝情報の検索を開始した。

9) 適切な治療のための、COVID-19肺炎のバイオマーカー探索（日本医療研究開発機構・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）

COVID-19の重症度診断、重症化予測等に有用なタンパク質及び内在性代謝物の探索・評価を行い、有望なバイオマーカー候補を見いだした。

10) 卵巣がんの血液凝固異常・抗がん剤耐性に関するバイオマーカー研究（日本学術振興会・科学研究費）

卵巣明細胞がんにおけるTFPI2の血中濃度を測定し、臨床データとの関連解析を行った。

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及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に関し、毒性を認める被験薬を用いて、トキシコキネティクスへの影響を含め解析した。中分子（核酸）医薬品に関しては、測定系の構築を継続した。また高分子バイオマーカーに関しては、測定系の構築を行った。

3) アレルゲンの力価評価に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

スギ花粉患者プール血清及びマウスプール血清を用いて、EXILE法によるスギ花粉のアレルゲン力価評価法としての有用性の検討を行った。また、アレルゲンのIgE反応性評価及び長期保存試験を継続した。さらに、スギ花粉患者の個別血清を用いて、結果の頑健性に関する検討を開始した。

4) 新規びまん性肺胞傷害バイオマーカーの発現機序と機能の解明 (日本学術振興会・科研費)

間質性肺炎患者の血液診断マーカー候補タンパク質に関して、肺胞上皮細胞のp53活性化やTGF β 刺激に伴う本タンパク質の遺伝子発現や細胞外放出量の変化を解析した。

6) 高速液体クロマトグラフ質量分析計を用いた核酸医薬品の代謝物及び類縁物質の網羅的検出・定量手法の開発と評価への応用 (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)

siRNA医薬品を対象として、その代謝物や類縁物質の網羅的構造解析のための測定手法ならびにin silico配列同定手法を確立した。

7) アロプリノールの適正使用のためのゲノム診断系の構築 (日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

高尿酸血症治療薬であるアロプリノールによる重症薬疹の発症と関連が報告されているHLA型及び遺伝子多型に関し、関連する一塩基多型を用いた核酸クロマトグラフィー法による診断系の構築を行った。

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い、昨年度までの調査研究を基に、毒性予測に関するデータの組織的蓄積、並びにこの蓄積データ及びAIの機械学習手法の利活用に基づく予測モデル構築を行うための安全性予測プラットフォームを構築した。

5. 全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

所内基盤ネットワークシステムの維持管理

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のためホームページの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)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、食品成分・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、それら全般にわたる試験手法の開発・改良やリスク管理に関する諸処の業務に従事している。

現在、安全センターは5部20室及び実験動物施設と日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)で構成されている。実験動物施設は、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団による外部認証をうけており、移転前に比べてより精緻な動物実験が可能となったことも相俟って、動物実験における福祉の向上にも配慮した、より高度で迅速な安全性評価法の開発を進めている。また、JaCVAMでは、安全センター各部、所内、並びに国内外の関係機関と協働して、平成17年に設置されて以来これまでに、10を超える日本発のOECD試験法ガイドラインの成立に寄与するとともに、多くの代替法の評価結果を行政に提案するなど、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。

令和3年5月末現在、センター長1、部長5、室長15(欠員4)、主任研究官14、研究員(任期付)1、再任用職員2、客員研究員19、協力・流動研究員8、研究生・実習生9および技術・事務補助員46、短時間勤務職員等16、総勢136名が在籍している。

異動として、まず、令和3年2月1日付けで赤根弘敏病理部主任研究官が着任している。一方、3月31日付けで、JaCVAM設置以来、事務局長を担ってきた小島肇安全性予測評価部室長が停年退官となった。4月1日付けで小島肇室長は安全性予測評価部の再任用職員として着任し、安全性予測評価部第二室長の後任には足利太可雄安全性予測評価部主任研究官が異動となった。以上により、当センターの正職員は1名の増員となった。欠員となっている室長の補充をはじめ、毒性部動物管理室の省令室化、さらなる増員が課題であり、引き続きこれらの実現が期待される。尚、当センター長室所属の客員研究員、関田清司医薬品医療機器総合機構(PMDA)GLPエキスパートは、PMDAの退職に伴い、令和2年

度末をもって退所することになった。長きにわたるご協力に感謝したい。井上和秀九州大学特別主幹教授，小泉修一山梨大学教授，小澤正吾岩手医科大学教授，今井俊夫国立がんセンター研究所動物実験支援施設長，石田誠一崇城大学教授には，引き続き客員研究員として，当センターの研究活動にご尽力いただいている。

訪問・研究交流等としては，第10回のGSRS2020 (Global Summit on Regulatory Science) がweb開催され，小川部長がプログラム委員として企画運営に携わったほか，広瀬明彦部長，小島肇室長が発表した(9月28～30日)。今後も，米国National Center for Toxicological Research (NCTR) と安全センターとの連携強化の一環として，継続して参加を検討することとした。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(化対室)に配属になった新人を主な対象とした毒性評価に関する研修を安全センター各部の協力の下に行っており，令和2年度も化対室から2名の参加があった(1月7日)。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。

国際会議は，新型コロナウイルスパンデミックの影響を受けて，延期若しくは開催されてもweb開催が主体となった。今期も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，安全センター各部門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，web開催されたOECD Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme (WNT) -32 (4月21～24日)，OECD Working Party on Hazard Assessment (WPHA) 及びOECD Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST) (6月22～26日)，日本実験動物代替法評価センター(JaCVAM)がホストを務めた実験動物代替法国際協調会議(International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM)，10月9日)，第17回DIA 日本年会(11月8～10日)，XVI Latin American Congress of Toxicology and Chemical Safety (11月17～21日)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。

業務成績

1. 食品添加物の安全性評価については，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。これをうけて安全センター内でワーキンググループを構成し，評価に必要な情報の収集や評価書案の作成を行っている。本年度の検討会では指定添加物(香料)8品目及び既存添加物4品目の審議を行った。指定添加物のうち，酢酸ビニル樹脂については，発がん物質とされる酢酸ビニルモノマーの含有量を評価し，現状の使用においてヒトの健康影響に対する懸念はないものと判断し，その旨を答申した。また，既存添加物としては，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150品目(現109品目)の再評価を継続して行っている。
2. 薬事・食品衛生審議会の毒物劇物部会/動物用医薬品部会/化学物質安全対策部会(座長代理)/化学物質調査会(座長)，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会，化学物質のリスク評価検討会，有害性評価小検討会，発がん性評価ワーキンググループ(座長)，医薬品医療機器総合機構(PMDA)の専門委員(毒性，GLP)，内閣府食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部(座長代理)，等の審議に協力した。
3. 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，当センターは平成28年4月からWHO Chemical Risk Assessment Networkの拠点メンバーとして登録されており，Networkが定期的に開催するwebinarへの参加や，各国の加盟団体との化学物質のリスク評価に関する情報交換などが行われている。

研究業績

1. 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：医薬品規制に関する国際調和は益々重要となってきている。本年度は，関係する部署との密な情報共有により選定した17の分担研究課題を，安全センター内各部を始め，所内外の産・官・学の連携により実施している。「バイオ/核酸医薬品の安全性に関する研究」では，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要否にかかる新規薬剤の開発や経験の蓄積など、事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ともに制定されていない実情に照らし、指針を作成し（薬生薬審発0330第1号、令和2年3月30日）、その英訳版を、PMDAのウェブサイトにて公表した（令和2年8月）。更に、核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する留意点をまとめた総説がNucleic Acid Therapeuticsに受理され発刊された（令和3年3月）。その他、「がん原性試験に関する研究」（協力者：西川秋佳／小川久美子）「幼若動物試験に関する研究」（協力者：高橋祐次）「局方における規格及び試験法の国際化に関する研究」（協力者：袴塚高志）「遺伝毒性不純物に関する研究」（協力者：本間正充）「医薬品の品質確保のための分析法の開発及びバリデーションに関する研究」（協力者：檜山行雄／柴田寛子）「バイオウエイバーに関する研究」（協力者：吉田寛幸）「金属および溶媒等の不純物に関する研究」（協力者：広瀬明彦）「薬物濃度分析法に関する研究」（協力者：石井明子／斎藤嘉朗）「バイオマーカー及び薬物間相互作用試験に関する研究」（協力者：斎藤嘉朗）「バイオ医薬品のウイルス安全性評価に関する研究」（協力者：佐藤陽治）「発生毒性試験に関する研究」（分担：PMDA 真木一茂）「ワクチン及び免疫治療薬等の安全性に関する研究」（分担：PMDA 松本峰男）「非臨床電子データ（SEND）の活用に関する研究」（分担：PMDA 笹木 修）「非臨床における心室再分極遅延（QT間隔延長）評価に関する研究」（分担：PMDA 角田 聡）「遺伝子治療製品の非臨床生体内分布に関する研究」（分担：PMDA 野中瑞穂）「医薬品情報の国際規格化に関する研究」（分担：医療データ活用基盤機構 岡田美保子）を行っている。〔日本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）〕

2. 新規バイオマーカーとして、血液中の核酸やエクソソームなどに着目した安全性評価手法の開発研究：毒性部を主体に、四塩化炭素をモデル物質として、マーカー分子の抽出を行ったほか、若齢期に単回全身照射をうけたマウスの長期に遺残する造血前駆細胞機能不全を反映すると考えられる候補核酸が抽出され、解析を進めている。〔厚生労働科学研究費補助金・日本医療研究開発推進事業費補助金（創薬基盤推進研究事業）・科学研究費助成事業〕

毒 性 部

部 長 北 嶋 聡

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。また、国際的なガイドライン作成など、行政対応業務も行っている。

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、細胞外小胞（エクソソーム）に着目した新規毒性試験法の開発や、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、新開発食品特に食肉代替品の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査研究等を行った。更に、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。

加えて「新型コロナウイルス感染症に係る治療薬の安全性評価等の高度化事業」に取り組み、新型コロナウイルス感染症に係る治療薬等の安全性評価の高度化を推進した。

人事面では、安彦行人 主任研究官が評価第一課 課長補佐として、令和元年10月1日より引き続き内閣府食品安全委員会事務局に出向中である。また、客員研究員として落谷孝広氏（東京医科大学教授）、種村健太郎氏（東北大学大学院農学系研究科教授）、協力研究員として成瀬美衣氏（国立がん研究センター研究所研究員）を昨年度に引き続き受け入れている。また、齊藤洋克任期付研究員は、第47回日本毒性学会学術年會にて優秀研究発表賞を受賞した。

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、今年度は、「赤色506号（ファストレッドS）」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（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、3品目（ナリンジナーゼ、キナ抽出物、キハダ抽出物）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。今年度は、中央水産研究所由来の正確に定量したテトロドトキシン（TTX）標準品を使用し、マトリクスのTTX毒力への影響を、無毒のフグ抽出物へのTTXの添加試験により検討した。

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

毒性試験の被験物質の選定に向けて、毒物・劇物に指定された物質及び候補物質、国連危険物輸送勧告における危険物リスト、GHS分類に関する情報を収集し、現状把握と課題の整理を行った。

4. 合成樹脂製器具・容器包装の溶出化学物質に関する毒性試験

食品用合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る当該被験物質の安全性評価に資する資料を作成するため、2品目（2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-メチル-6-ラウリルフェノール、N-ブチル1,2-ベンゾイソチアゾロン）のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を開始した。

5. 新型コロナウイルス感染症に係る治療薬の安全性評価等の高度化

新型コロナウイルス感染症に係る治療薬等の安全性評価の高度化を目的として、ヒト用の吸入エアゾール剤をラットに吸入曝露する新手法を構築し、この手法を用いて吸入曝露した際の、イメージング質量分析法による当該薬物及びその代謝物の肺組織中の空間分布評価法を開発した。並行して、非臨床安全性評価の高度化に向け、小実験動物用MRI（磁気共鳴画像装置）を用いる非観血かつ経時的な安全性評価法の開発にも取り組んだ。

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*及び*in silico*スクリーニング情報をもとに選択した化学物質約100物質について、順次、子宮肥大試験及びハーシュバガー試験を実施し、ホルモン

活性陽性の物質のリストを毎年更新している。令和2年度は2品目（アルファナフトールフタレイン、パラナフトールベンゼイン）について子宮肥大試験を実施した。

2) 化学物質の安全性評価

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、試験実施施設の化審法GLP査察、労働安全衛生法（安衛法）GLP査察を行った。OECDによるGLP現地評価対策のため、化審法GLP査察のチェックリストのモデル版の作成を行った。

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（酢酸ビニル樹脂、ジメチルスルフィド、2-プトキシエチルアセテート）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22品目について、安全性評価に係る資料整備を行った。

4) 内分泌かく乱化学物質に係る情報収集

平成13年度以降に内分泌かく乱作用を調べることを目的にスクリーニング試験等が実施された120物質以上の化学物質について、試験成績を整理し、今後、さらなる高次試験（確定試験）を実施する際に利用可能な「化学物質優先リスト」に資する資料の作成を進めている。令和2年度は、45物質の*in vivo*スクリーニング試験について調査したところ、子宮肥大試験とハーシュバガー試験を合わせて38物質、69試験の情報を収集し、試験成績をリストに収載した。また、30物質分の*in vitro*スクリーニング試験データ及び91物質の用途情報についても収集し、リストに収載した。

5) 食肉代替品の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査研究

「食肉代替品」（いわゆる培養肉）の食品衛生法上の

取扱いを検討するため、そのハザードやリスクの特定に向けた課題の抽出を行い、その方策だてにつき考察することを目的とし、以下の観点を参考に情報収集を行った。すなわち1) 開発や衛生規制の動向、2) 安全性に関する情報、3) 新たなリスク管理方法、4) 細胞培養は生産又は製造・加工のどちらなのか、5) 食肉産業界の受け止め、6) 消費者の受け止め。

2. 動物実験にかかわる情報収集

1) 動物愛護管理法における「代替法の利用」

「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」をふまえた動物実験の適正な実施を推進していくために、国内外の「代替法の利用」の現状、考え方や課題を整理した。既存の代替法に関しては、感度や特異性がより高く、適用範囲がより広くなるべく改良を進めていく必要がある。一方、全身毒性のように複数の機序により生じる可能性のある毒性を単一の代替法により置き換えることは容易ではないと思われることから、用いる代替法の限界を正しく認識するとともに、複数の試験を統合した試験スキームの開発（フローチャート）やその評価及び最適化についての研究を進めていく必要がある。

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。令和2年度はメトトレキサート及びサリドマイドをとりあげ、反復曝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、化学物質の反復曝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際の解析精度向上を目的として、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、本課題における溶媒であるコーンオイルを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

(1) 「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」では、独自開発したTaquann直噴全身吸入装置（Ver.3.0）を用いて、先行試験である2年間のラット吸入曝露発がん性試験の比較を目的として2年間の吸入曝露実験を進めている。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、対照群、低濃度群（目標濃度3 mg/m³）、高濃度群（目標濃度6 mg/m³）の3群構成でマウスに4週毎に6時間/日の間欠全身曝露を行い12ヵ月並びに24ヵ月の最終解剖を実施し、肺組織、気管支肺胞洗浄（BAL）中の炎症性細胞を採取し病理組織評価、免疫機能評価を行った。

(2) 「ナノマテリアルの短期吸入曝露等による免疫毒性に関する*in vitro/in vivo*評価手法開発のための研究」では、針状酸化チタンを検体として、目標濃度30 mg/m³、マウスに6 hr/day、5日間（合計30時間）の全身吸入曝露を行った。曝露終了直後、4及び8週後に定期解剖を行い、肺組織、BALを採取し、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) 化審法に係るガス状化学物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する評価系開発

令和2年度より「ガス状優先評価化学物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する短期小規模吸入曝露評価系の開発」（厚生労働科学研究費補助金）を開始した。独自開発の短期間小規模のハザード評価手法を、ガス状「優先評価化学物質」に適用し、当該物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する評価系開発を目的として令和2年度は、ホルムアルデヒドについて目標濃度通りに22時間/日×7日間反復吸入曝露実験を実施し、海馬・肺について網羅的に遺伝子発現変動を解析し、加えて曝露終了日及び、曝露3日後における情動認知行動影響についても解析中である。

4) 毒性試験における一般状態観察の高度化研究

「バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発－統計学による半数致死量から診断学による概略の致死量への転換－」ではReductionとRefinementによりヒトの安全性確保に主眼を置いた急性毒性試験の近代化を目的として、これに資する独自開発のバイタルサインセン

サーと評価方法の開発を進めている（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 血中のエクソソームRNA及びcell free DNAを毒性指標とした新規安全性評価法の開発

化学物質や医薬品のマウスへの投与により生じる毒性を、血中の毒性特異的なエクソソームRNA及びcfDNAを毒性指標として単離し、実際に毒性バイオマーカーとして利用可能か評価し、新規毒性評価方法を確立するものである。化学物質や医薬品をマウスに投与し、血液を採取し、その血清成分を遠心分離することでエクソソームRNA及びcfDNAを抽出する。これらを次世代シーケンス及びサンガーシーケンスにより配列決定し、溶媒投与群と化学物質または医薬品投与群を比較することで、新規のバイオマーカー候補となるエクソソーム中のsmall RNAやDNAメチル化領域の評価を行った。

6) 不妊の早期発見に資する精子の新たな染色診断方法の開発

不妊患者数は増加の一途を辿っており、生殖医療の対象となりえる。しかし、実際の医療現場では体外受精がうまくいかず、何度も実施しているケースが多い。現在、生殖発生毒性試験の評価手法の開発に資する精子の品質に応じた新たな診断法開発に共同研究者として取り組んでいる。（AMED革新的医療技術創出拠点プロジェクト）

7) サークアディアンリズムを考慮した時間毒性に関する基礎研究—気管支喘息に着目して—

化学物質を曝露した時刻により、その毒性発現が変化することを我々はこれまでに明らかにしてきた。化学物質曝露と気管支喘息との関連が懸念される一方、気管支喘息は早朝起りやすいとされているが、その原因について分子レベルでの全貌は明らかにされておらずその解明が待たれる。本研究では、喘息モデルを確立し、時間毒性の概念を取り入れた気管支への新規毒性バイオマーカーを探索する。今年度は、気管支で発現する温度感受性チャネルの時間依存的な発現変動を明らかにした。（科学研究費補助金（日本学術振興会）挑戦的研究（萌芽））

8) ウェアラブルデバイスを用いたハイスループット毒性解析システムを開発

本研究では独自開発したウェアラブルバイタルサイン測定デバイスをラットに実装し、外来物質による心血管・呼吸・中枢影響を計測することで毒性の自動解析システムを開発する。本年度は、開発したパルスオキシメーターを用い、薬剤投与影響の測定に成功した。

9) 新薬開発及び毒性評価に使用可能な、毛髪の生体

外培養モデルを作製する。本年度は、Wntシグナルレポーターマウスを導入し、生体外で再構成した毛原基においてその有効性を確認した。

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「家庭用品化学物質が周産期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。本年度はビスフェノールA及び、ネオニコチノイド系農薬物質の対照物質としてのモデル物質ニコチンについて、不安関連行動に係るシグナルネットワークの描出に向け、周産期マウスに上記2物質を飲水投与後、得られた産仔雄マウスの成熟後（13週齢）の海馬における網羅的遺伝子発現変動解析を実施した。

(2) 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。ラット海馬神経新生の解析法の条件検討を行った。

(3) ヒトiPS細胞を用い、化学物質による発生に重要なシグナル伝達に対するかく乱作用を検出することで、生殖発生毒性試験の代替法としての有用性を検証する。本年度は、樹立した血清応答因子レポーターiPS細胞株がFGFやEGFに反応することを確認した。

(4) ヒトiPS細胞由来の自律神経オルガノイドを作製し、臓器連関を解析可能な培養システムの構築を試みた。本年度は、ヒトiPS細胞から神経堤細胞、それに続く交感神経への分化法を文献調査した。

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*ホモ胚の椎間板/椎体の分化異常は、Shh シグナル活性化領域及び椎間板原基の異常な形状に起因すると考えられた。

また横浜市立大学・内山秀穂教授と共同で、アフリカツメガエル*Xenopus*における体節から脊椎骨形成機構の研究を開始した。*Xenopus*幼生の骨格標本を作成し脊椎骨の形成過程を観察したところ、ほとんどの脊椎動物と異なり、*Xenopus*では脊索の背側のみ椎体が形成されることを見いだした。この椎

体は脊索周囲の軟骨層から形成されるのではなく、神経弓の腹側縁に生じた左右一対の骨が、正中線上で癒合して形成されることがわかった。神経弓の形成過程、椎体の形成過程、尾骨の形成について詳細な観察を行い、他の無尾類との比較も含めて日本分子生物学会で発表した。

(2) マウス体軸の領域決定因子に関する基礎的研究として、CRISPR/Cas9による発生物工的手法を用いて過剰肋骨の発現機序を解析するモデル動物の開発に取り組んだ。肋骨を多数有するヘビ（過剰肋骨モデル）は、肋骨形成を制御するMyogenic factor 5 (Myf5) のH1エンハンサーHox結合領域の塩基配列がげっ歯類と比較して一塩基異なる。そこで、マウス受精卵のゲノム編集によりHox結合領域にヘビ型の一塩基置換を導入した遺伝子改変動物を作製した。本年度は、N0世代のオンターゲット領域において目的の変異だけでなく、タンデムノックイン型や欠失型を含む多様な非意図的変異が生じていることを明らかにした。

2) 化学物質曝露の多世代・継世代影響に関する研究

生殖系列に着目し、その毒性変化を高感度に捉える評価系構築ならびに世代間影響の原因となる生殖系列の毒性マーカー探索に資する研究を展開する。本研究では、これまでにデータを集積してきたナノ粒子胎仔期曝露をモデルに、雄性生殖系列を介した世代間影響を評価することを目的としている。従来試験に使用されるナノ粒子は、投与時に凝集体となった状態で投与されるものが多く、ナノトキシコロジーの毒性評価における課題が残されている。本年度は、毒性試験に資する長期間安定したナノ粒子の高分散技術を開発、妊娠マウスに気管内投与し、次世代への影響を検討した。また、受精能を予測可能な精子機能評価を構築した。（科学研究費補助金（日本学術振興会）若手研究）

3) 催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発毒性評価法の開発

本研究では種差や薬物動態を考慮しつつサリドマイドを含むこれ以外の物質への一般化を含めた評価法の確立に向けて、ヒトへの外挿可能性を踏まえたプロトコルを作成することを目的とする。今年度は令和元年度の厚生労働科学特別研究事業にてヒト及び実験動物の毒性情報を収集した結果を基に立案したウサギを用いたサリドマイド投与による胚・胎児発生に及ぼす影響、単回あるいは反復経口投与後の血漿中及び精漿中の薬物動態試験を実施した。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

4) 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

的部以外で意図せず遺伝子変異が起こるオフターゲット効果を持つ。マウス受精卵にゲノム編集を実施した際、およそ10%のマウスの遺伝子改変目的部位に内在性レトロウイルスやゲノム編集のベクターDNA断片などの非意図配列が挿入されることを2015年に報告しており、非意図配列の挿入という新たなオフターゲット効果が起こること、さらにヒト細胞でも非意図配列の挿入が起こることを明らかにした。

4. 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た。ガイドラインの最終化、令和2年3月にステップ3サインオフ、同年4月にステップ4に到達した。本邦においては、令和3年3月30日に通知化された。

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。

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、日本薬理学会理事、日本動物実験代替法学会理事、日本薬学会代議員、日本毒性学会田邊賞選考小委員会委員長、第8回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ大会長、国際安全性薬理学会（SPS）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、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員、Scientific Reports編集委員、The Journal of Toxicological Sciences編集委員、Fundamental Toxicological Sciences編集委員、BPB Reports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ほか、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員及び、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員を拝命した。入江智彦主任研究官は化学物質安全性評価委員会構成員を拝命した。

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、HESI・Cardiac Safety運営委員、HESI・Emerging Issue評価委員、OECD in vitro developmental neurotoxicity（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、入江主任研究官はOECD内分泌かく乱化学物質試験及び評価専門委員に任命された。

諫田部長は、第8回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ、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年會を主催したほか、第94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47回日本毒性学会シンポジウム、第84回日本循環器学会学術総会シンポジウム、第79回日本癌学会学術総会シンポジウム、第14回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、日本学術会議公開シンポジウム「創薬を加速させる革新的な細胞・臓器・個体モデル」、第98回日本生理学会大会、2020 World Congress on In Vitro Biology、豊橋技術科学大学などで講演した。佐藤第一室長は、第94回日本薬理学会年會シンポジウムをオーガナイズして講演したほか、日本薬学会第141回年會シンポジウム、第47回日本毒性学会学術年會シンポジウムで講演した。山崎大樹第二室長は北里大学および名古屋市立大学薬学部にて講演を行った。

諫田部長他が第63回日本神経化学会大会・ポスター賞と第6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・優秀研究発表賞を受賞した。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

1) AMED補助研究費（創薬基盤推進研究事業）「三次元培養基材を用いた胆汁排泄機構を備えた肝障害評価系の構築・検証と統合系評価」において、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Hu-liver cellsを受け入れ、培地の検討により毛細胆管の形成を促進する培養条件を見いだした。また、三次元培養によっても毛細胆管が形成されることを確認した。

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、肝臓、小腸、腎臓、血液脳関門の基準となる細胞について、細胞培養法と評価法に関するプロトコル、使用細胞や実験の記録方法に関してプロジェクト内での共通化を行った。参画するプロジェクトで開発された培養デバイスに関する操作性などについて評価を実施した。肝臓、小腸の細胞を用いたOrgan(s)-on-a-chipによる培養方法とその細胞機能への効果の検討を行った。

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、血液脳関門基準細胞であるヒト株化血液脳関門細胞で作成したチューブネットワークデバイスのユーザーニーズが定まった。

4) 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、配向性プレートによるヒトiPS細胞由来心筋細胞の成熟化プロトコルを検証した。

5) 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究B）「神経活動リズムを形成する過分極応答解析のためのイメージングデバイス開発」において、ラット大脳皮質および海馬神経細胞の培養細胞実験系を確立した。

6) AMED補助研究費（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）「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）撲滅を目指した既存薬からなる配合剤および核小体に着目した新薬の開発とそれらの安全性検証」において、COVID-19治療薬の候補化合物の有効性をVero細胞およびヒトiPS細胞由来分化細胞を用いたウイルス感染実験により有効性を明らかにし、併せて心毒性、肝毒性も検証した。

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）「化学物質のインビトロ神経毒性評価法の開発」に関する研究において、神経毒性が懸念される化学物質を使用し、ヒトiPS細胞の神経分化能や多点電極アレイ（MEA）システムのデータ、動物、インシリコによるデータを取得し、新規インビトロ評価法の開発を行った。またHESI NeuTox MEAサブチームの国際バリデーション試験に参加して、MEAシステムのデータが多施設間でバラついたことが懸念され、引き続きデータ解析法を改善する必要があることを明らかにした。

- 2) 「ミクログリアによる血液脳関門バリア機能の成熟及び変動要因の解明」(試一般)において、動物モデルにおいて血液脳関門のバリア機能成熟の発達時期、および周辺細胞の変化を明らかにした。
- 3) 「グルタミン酸トランスポーターの新規調節機構および調節因子の解明」(試一般)において、不飽和脂肪酸のグルタミン酸トランスポーター機能促進作用メカニズムと重要なタンパク質構造を明らかにした。
- 4) 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のための研究」において、ヒトiPSニューロンで危険ドラッグを評価するMEAのプロトコルを構築し、作用機序別に薬理データを取得した。また麻薬ケタミンのアナログである未規制薬物methoxpropamineはNMDA受容体阻害作用を持ち、中枢神経系においてNMDA受容体を介した神経伝達を防ぐ作用を持つ事を明らかにした。
- 5) 文部科学省科学研究費補助金(基盤研究C)「超解像イメージングと電気生理で解明する神経でのCa依存性Kチャンネル新規調節機構」において、耳鳴に関連する脳部位で、Kv2チャンネルは抑制性介在神経の興奮性において、高頻度発火する時に膜電位を安定させると重要な役割を持つことを見いだした。

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がん剤の慢性投与による心収縮障害が動きベクトル法により評価できることを明らかにし、多施設間検証に向けてプロトコルを整備した。
- 2) オルガノイドを用いた薬理評価に向けて、ヒトiPS細胞から肺や小腸などのオルガノイドを作成する方法を構築した。

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) の検証試験、CiPAの国際検証試験データをもとに、ICHガイドラインS7B Q&Aに向けて米国FDA等らとbest practiceを公表した。また、抗がん剤の慢性曝露による収縮評価系を確立した。抗がん剤の心毒性評価方法に関して米国FDA、HESI心毒性チームと共同研究に関して議論し、多施設で検証すべきテーマと評価化合物の選定を行った。

- 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、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の未成熟性、イオンチャンネル発現株とのLate Na電流の比較などに関して引き続き議論した。
- 3) OECDの*in vitro* DNTの電話会議に参加し、ガイダンス案や日本の取り組みに関して議論を行った。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する既存体内動態予測モデルの検証を進めた。OECDのPBK検討グループに参加し、ガイダンス作成を進めた。OECD内分泌かく乱化学物質試験に関するテレビ会議への参加及びテストガイドライン改訂版へのコメントを行った。

5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) インクジェット技術を用いて、間葉系幹細胞などの細胞懸濁液を微小液滴化することにより瞬間凍結して保存する方法を開発した。
- 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タモキシフェン誘導型心臓特異的Tric-b欠損マウスを作製したが、胎児期でのタモキシフェンを投与では出生後に死亡してしまい、心筋特異的TRIC-B欠損が確認できなかったため、タモキシフェン非誘導型心筋特異的Tric-b欠損マウスを導入した。(文部科学省科研費基盤研究(C))。

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 滋賀医大教授, 森島圭祐 大阪大学教授, 上園保仁 東京慈恵会医科大学教授, 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

邦大学教授, 西田基宏 九州大学教授, 亀井謙一郎 京大 iCeMS 准教授, HESI NeuTox MEA サブチーム, 齋藤潤 京都大学IPS細胞研究所准教授, 渋谷淳 東京農工大学農学研究科教授, 吉成浩一 静岡県立大学教授, 古武弥一郎 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授, 吉田祥子 豊橋技術科学大学講師, 藤渕航 京都大学IPS細胞研究所教授, 福田淳二 横浜国立大学教授, 藤田克昌 大阪大学教授, 藤田聡史 産業技術総合研究所グループ長, 秋山佳丈 信州大学准教授, 岡本徹 大阪大学微生物病研究所教授, 影近弘之 東京医科歯科大学教授, 棚谷綾 お茶の水女子大学教授, 朝倉宏 部長, 袴塚高志 部長, 花尻 (木倉) 瑠理 室長, 鈴木郁郎 東北工業大学准教授, 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教授, 大和田智彦 東京大学大学院薬学系研究科教授, 降幡知巳 東京薬科大学教授, 竹澤俊明 農業・食品産業技術総合研究機構主席研究員, 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 京都大学IPS細胞研究所講師, 伊藤弓弦 筑波大学教授, 楠原洋之 東京大学薬学部薬学系研究科教授, 松下琢 崇城大学教授, 末水洋志 実験動物中央研究所部長, 山田隆志 室長, 杉山圭一 部長, 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, ロバート ヴァンデンバーグ シドニー大学教授, 関野祐子 東京大学教授, 山村寿男 名古屋市立大学教授, 木村暁 国立遺伝学研究所教授, 木村啓志 東海大学准教授, 山本伸一郎 帝京平成大学准教授, 市村敦彦 京都大学助教, Jianjie Ma オハイオ州立大学教授, Zhu Hua オハイオ州立大学教授.

7. 業績数

論文発表 (原著論文, 総説): 20件

学会発表: 56件

その他: 1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による化学物質の安全性評価ならびに毒性発現機序の解明に関

する研究を実施している. 令和2年度は, 特に環境中の化学物質の各種毒性・発がん性とその発現機序に基づく安全性評価に寄与する生体指標に関する研究, 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および小核形成の毒性病理学的意義に関する研究等を中心に業務を遂行した.

人事面では, 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), 能美健彦元変異遺伝部部長, 三森国敏元第三室長 (東京農工大学名誉教授), 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. 令和2年9月1日より井手鉄哉主任研究官が独立行政法人医薬品医療機器総合機構に転出, 令和3年2月1日付で赤根弘敏博士が主任研究官として第二室に着任した.

第37回日本毒性病理学会学術集会において, 曹永晩前第三室長, 小川久美子部長他の論文が2020年JTP学術賞 (JTP業績賞) に選出された. また, 第47回日本毒性学会学術年会, 日本環境変異原学会第49回大会および第37回日本毒性病理学会学術集会において, 中村賢志研究生, 石井雄二第一室長他の演題がそれぞれ優秀研究発表賞, ベストプレゼンテーション賞および食品安全優秀発表賞に, さらに豊田武士第二室長他の演題も日本環境変異原学会第49回大会のベストプレゼンテーション賞に選出された.

研究業績

1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

1) 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

*Nrf2*欠損マウスおよび野生型マウスの肝再生性結節および肝腫瘍について, Notch4の免疫組織化学的手法による発現解析を実施した (科学研究費補助金 (日本学術振興会)).

2) 急性腎障害から慢性腎臓病への進展における再生尿細管の線維化促進メカニズムの解明に関する研究

AKI (急性腎障害) to CKD (慢性腎臓病) モデルラット腎臓におけるマイクロアレイの結果から, 再生機構の破綻した尿細管に特異的に発現する因子としてCD44を見出した (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

ミルラのラットにおける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1.5% (雄:0.85 g/kg体重/日, 雌:0.95 g/kg体重/日) に設定した (食品等試験検査費). 既存添加物に指定

されているオリゴラクチュロン酸について、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、本試験における投与用量を100, 300, 1000 mg/kg体重/日に決定し、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）。

2) DNAポリメラーゼ ζ の変異生成・抑制における損傷特異性に関する研究

腎臓における*gpt* assayにより得られた変異体について変異スペクトラムを解析した結果、Pol ζ ノックイン*gpt* deltaマウスでは中間用量以上の群において点突然変異頻度が減少し、complex変異が増加したことから、ルピアジンの突然変異にPol ζ が寄与することが示唆された（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

企業から提出されたがん原性試験報告概要について、国内審査を行った。また、規制当局間のWeb会議ならびに専門家作業部会間のWeb会議による国際的協議を継続し、前向き評価の結果について多角的に協議した。医薬品規制調和国際会議（ICH）S1ガイドライン改定案作成に協力し、STEP 1文書のサインオフに至った（医療研究開発推進事業費補助金）。

4) ヒト/イヌ間の組織相同性評価に関する研究

イヌ組織の病理組織学的特性に関して、ヒト用医療機器の使用が想定される食道を用いて、組織構造の詳細な比較を実施するとともに、血液生化学データに関する基礎的比較検討を行った。コリンエステラーゼ以外は、ほぼ同等の基準値分布と考えられた（医療研究開発推進事業費補助金）。

5) 器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験

デシルトリメトキシシランのラットを用いた90日間反復投与毒性試験のための用量設定試験を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。ジルコニウムブトキシドのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験のための用量設定試験を実施した。得られた結果から、本試験での投与用量を決定した（食品等試験検査費）。

6) 食品および食品用容器包装に使用される新規素材の安全性評価としてのナノ酸化チタンの経口反復投与毒性試験

一次粒子径6 nmのナノサイズ酸化チタンのラットを用いた28日間反復経口投与毒性試験を実施した。得られた結果から、90日間反復経口投与毒性試験での投与用量を決定した（厚生労働科学研究費補助金）。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1) 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

オルト-トルイジン類似構造物質6種：5-ニトロ-オルト-トルイジン、3,3'-ジクロロベンジジン、4-アミノアゾベンゼン（AAB）、4,4'-メチレンジアニリン（MDA）、4,4'-メチレンビス-2-クロロアニリン、およびアントラニル酸をラットに4週間反復経口投与し、膀胱傷害性および発がん性の有無を病理組織学的・免疫組織化学的手法により検索した。その結果、AABおよびMDAが膀胱粘膜傷害ならびにDNA損傷マーカーである 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）。これまでに検討した31種の芳香族アミンの病理組織学的・免疫組織化学的解析結果を総合すると、ラット膀胱に対して発がん性を示すことが知られている芳香族アミン11物質のうち9物質が γ -H2AX形成の増加を示し（感度81.8%）、膀胱発がん性のない14物質では12物質が陰性であった（特異度85.7%）。以上の結果から、病理組織学的検索および γ -H2AX免疫染色を用いた本評価手法は、芳香族アミンの膀胱傷害性および発がん性の短期スクリーニング評価に有用であることが示された（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 損傷乗り越えDNA合成を介したアクリルアミド誘発突然変異の分子機構の解析に関する研究

食品の加熱調理により生成する発がん性物質であるアクリルアミドの活性代謝物であるグリシドアミドのDNA付加体（GA⁷dG）の乗り越え合成および突然変異誘発に寄与する因子を明らかにするため、損傷DNAの乗り越えに関わるDNAポリメラーゼ群をそれぞれノックアウトした細胞株を作成し、グリシドアミド付加体の安定化アナログ（GA⁷FdG）を用いて細胞内部位特異的損傷乗り越えアッセイを行った。その結果、DNAポリメラーゼ κ 欠損細胞で有意に突然変異頻度の低下が見られ、DNAポリメラーゼ κ がGA付加体の乗り越え合成による突然変異の誘発に寄与していることが示された（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3) 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）の腎発がん機序について、*gpt* deltaラットを用いた中期遺伝毒性・発がん性試験法により検討した。その結果、1,3-DCPは腎臓において遺伝毒性および発がんプロモーション作用を示すことを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。*gpt* deltaラットに発がん用量の1,3-DCPを13週間投与した肝臓および腎臓の*gpt* assayを実施した結果、*gpt*変異体頻度の用量依

存的な上昇が認められたことから、1,3-DCPの肝および腎発がん過程に遺伝毒性機序が関与する可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。1,3-DCPを13週間投与したラット肝臓についてLC-MS/MSによる網羅的DNA損傷解析を行った結果、1,3-DCPに由来する特異的DNA損傷は検出されなかった。*in vitro*の反応ではepichlorohydrineを介して生じる7-(3-chloro-2-hydroxypropyl) guanineの生成が確認されたことから、LC-MS/MSによる分析法を確立したものの、ラット肝臓において同付加体は検出されなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

4) 大腸炎モデルにおけるナノ銀の生体影響に関する研究

大腸炎モデルにおけるナノ銀の影響を検討するため、dextran sulfate sodium (DSS) の飲水投与による大腸炎モデルマウスを用いて、サイズの異なるナノ銀の経口投与試験を実施した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

5) 微小な高分子粒子の安全性に関する研究

ラットにDSSを1週おきに6週間、1%または2%の濃度で飲料水投与して、経時的に大腸の炎症所見を評価する試験を実施し、投与濃度を1%と決定した（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) 酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究

*Nrf2*欠損および野生型マウスのpiperonyl butoxide誘発結節性肝細胞過形成および肝腫瘍について、Notch4の遺伝子発現解析を実施した結果、肝細胞腺腫ではいずれの遺伝子型においても発現が亢進した一方、結節性再生性過形成では*Nrf2*欠損マウスのみで発現亢進が認められた（一般試験研究費）。

2) 化審法における監視化学物質・優先評価化学物質の長期毒性評価スキームの創出に関する研究

非遺伝毒性肝発がん物質3種（chlorendic acid, Ponceau 3R, clofibrate）および非発がん物質1種（caprolactam）について、ラット28日間反復経口投与試験を実施し、肝臓の病理組織学的検索および遺伝子発現解析を実施した。その結果、肝発がん物質3種は短期間の投与においても肝細胞肥大等、肝臓にそれぞれ特徴的な病変を誘発することが明らかとなった（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

昨年度までの研究で、 γ -H2AX陽性肝細胞率の増加

を指標とした場合、肝細胞増殖促進作用の低い肝発がん物質については十分な検出感度が得られないことが示されたため、 γ -H2AXを補完するマーカーとして肝幹細胞マーカー等の発現誘導が見られるか検討を行った。その結果、肝発がん物質投与によりCD13およびEpCAM陽性肝細胞の増加が見られ、 γ -H2AXと組み合わせることで高い検出感度が得られることが明らかとなった（医療研究開発推進事業費補助金）。腎発がん物質の短期検出手法としての γ -H2AX免疫染色の応用可能性を検討するため、ラットに4種類の腎発がん物質：2-nitrofluorene；2-NF, chlorothalonil；CTN, aristolochic acid I；AAI, ochratoxin A；OTA）を4週間反復経口投与する動物実験を実施した。その結果、2-NF, AAIおよびOTAの3種が、腎尿細管上皮細胞における γ -H2AX形成を有意に増加させることが明らかとなった。これまでに検討した16物質の結果を総合すると、腎発がん物質9種のうちCTNを除く8物質が γ -H2AX形成の増加を誘導したのに対し（感度88.9%）、腎臓を標的としない発がん物質7種を投与した群では、いずれも対照群と同レベルにとどまった（特異度100%）。以上より、化学物質の腎臓に対する発がん性早期検出指標として γ -H2AX免疫染色が有用であることが示唆された（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

2-アミノ-3-メチルイミダゾ [4,5-f] キノリン (IQ) またはestragole誘発肝前がん病変におけるSOX9の発現を検討した結果、estragole誘発肝前がん病変の一部においてSOX9の発現が認められた。一方、IQ誘発肝前がん病変ではSOX9発現は認められなかった（一般試験研究費）。furan類誘発の肝前がん病変におけるSOX9の発現を検討した結果、2-methylfuran誘発の肝前がん病変の一部においてSOX9の発現が認められた一方、2-pentylfuran誘発肝前がん病変ではSOX9発現は認められなかった（一般試験研究費）。

5) OECDプログラムにおいてtest guidelineとdefined approachを開発するためのadverse outcome pathway (AOP) に関する研究

酸化ストレスを含め、ホルムアルデヒドによる鼻腔発がんの機序について網羅的文献検索を実施し、AOPの概念に沿ってレビュー論文にまとめ、Regulatory Toxicology and Pharmacologyに受理された。OECDの非遺伝毒性発がん性のintegrated approaches to testing and assessment (IATA) 開発グループの活動に参画し、IATA開発に関する論文作成に協力し、日本で開発されたラット肝中期発

がん性試験法についても記載された形でArchives of Toxicologyに受理された(厚生労働科学研究費補助金)。急性腎障害および腎線維化モデルラットを用い、SurvivinおよびSOX9は尿細管の再生に関与するが、SOX9の持続的・過剰な発現は腎線維化に寄与する可能性を示した。また、CD44は再生機構の破綻した尿細管に特異的に発現することを示した(厚生労働科学研究費補助金)。内分泌攪乱作用を有する6種の被験物質をラットに28日間反復経口投与し、血清ホルモン濃度の変動を確認した。下垂体組織標本を用いて、甲状腺刺激ホルモン(TSH)・副腎皮質刺激ホルモン・プロラクチン発現の免疫組織化学的解析を実施した。その結果、下垂体前葉におけるTSH陽性細胞の面積率は、血清TSH値に相関して増加することが明らかとなり、化学物質のTSHへの影響を捉えるための鋭敏な指標となる可能性が示された(厚生労働科学研究費補助金)。

6) 薬剤性急性腎障害から慢性腎臓病への進展を早期に予測する新規評価分子の探索に関する研究

ラット腎臓の線維化病変内の尿細管をレーザーマイクロダイセクションにより採取してマイクロアレイを行い、急性腎障害から慢性腎臓病への進展を予測する評価分子候補として、CD44、NestinおよびNcam1を抽出した(医療研究開発推進事業費補助金)。

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

acetamideを13週間混餌投与した雄性F344系*gpt* deltaラットの肝臓について肝臓小核試験を実施した結果、通常の小核(主核の1/4以下)と大型の小核(主核の1/2~1/4)が検出され、いずれも発がん用量の1.25%から有意に増加した。肝臓小核試験の標準プロトコルである4週間投与においても同様の結果がみられ、骨髄小核試験は陰性だったことから、acetamideは肝臓特異的に染色体異常を引き起こすことが明らかになった(厚生労働科学研究費補助金)。*gpt* deltaラットに3-acetyl-2,5-dimethylfuranを13週間反復経口投与し、一般毒性、肝臓の遺伝毒性・発がん性を検索した。一般毒性では体重および鼻腔に毒性影響が認められた。*gpt*変異体頻度および前がん病変の形成を指標とした遺伝毒性・発がん性はいずれも陽性であった(厚生労働科学研究費補助金)。

2) ラット逆流性食道炎モデルにおけるMEK阻害剤の効果に関する研究

食道の前がん病変に対するMEK (mitogen-

activated protein kinase) 阻害剤の修飾効果を検討するため、ラットに食道/空腸吻合術を施行し、逆流性食道炎モデルを作製した。MEK阻害剤の投与後、術後21週目の時点で一部の動物を解剖し、食道における病理組織学的・免疫組織化学的検索を実施した((公財)高松宮妃癌研究基金)。

変異遺伝部

部長 杉山圭一

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*in silico*、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、令和2年3月31日に本間正充変異遺伝部長が副所長(変異遺伝部長事務取扱)に就任したことに伴い、同年4月1日付で杉山圭一第二室長が変異遺伝部長に昇任し、同年8月1日付けで堀端克良主任研究官が第二室長に昇任した。昨年度に引き続き令和2年4月1日付けで防衛大学の山田雅巳博士と独立行政法人製品評価技術基盤機構の森田健博士を客員研究員として受け入れた。同じく令和2年4月1日付けで千葉大学の佐々彰博士を引き続き協力研究員として受け入れた。令和2年6月1日付けで内閣府食品安全委員会事務局技術参与の北澤愛莉氏を新規に、また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については同年10月1日付けで引き続き協力研究員として受け入れた。令和3年1月1日付けで山影康次博士を短時間勤務非常勤職員として採用した。なお、令和3年3月31日付けで短時間勤務非常勤職員の笠松俊夫博士が退職した。

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、(3)遺伝毒性(Ames)試験結果に関する*in silico*予測の研究を行った。

(1) 遺伝毒性メカニズムの研究としては、ヒトリンパ芽球細胞TK6株とそれを親株とするDNA修復欠損株7種類の細胞について、ノンラベル化法による定量的プロテオミクスを行い、一遺伝子欠損による影響でタン

パク質発現変動プロファイルが細胞生物学的機能にどのような変化をもたらすかを調べた。遺伝毒性試験では酵素誘導されたラット肝S9が広く利用されているが、酵素反応の種類、ヒトとラットの種差など、体系的に理解されていないことから、ヒト肝S9及びラット肝S9（誘導及び非誘導）の比較プロテオームを実施した。その結果、半数以上のタンパク質がヒト及びラット肝S9に共通しており、残りのタンパク質も機能的に相同なものが多かった。つまり、本知見はラットS9を用いる*in vitro*試験結果のヒトへの外挿を考慮する上で重要と考えられた。DNAに誤って取り込まれたリボヌクレオチド（リボグアノシン及び8-オキノリボグアノシン）において、リボヌクレオチドを起点とした突然変異誘発に関わる因子を同定した。具体的には、チロシルDNAホスホジエステラーゼ（TDP1, TDP2）を欠損させた細胞株では、DNA上のリボヌクレオチド挿入部位で生じる突然変異頻度が有意に減少したことから、TDP1及びTDP2を介したリボヌクレオチド除去修復経路がゲノム不安定化に寄与する可能性を明らかにした。

- (2) 新しい遺伝毒性評価試験系の研究としては、TK6細胞はO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ遺伝子（MGMT）がサイレンシングされているため、ゲノム編集によってこの遺伝子をノックイン（KI）させたTK6細胞を構築し、そのMGMT-KI細胞の有用性を検討した。メチルメタンスルホン酸（MMS）、エチルメタンスルホン酸（EMS）、及びシクロホスファミド（CP）などのアルキル化剤に対する*in vitro*小核試験を行った結果、MMS及びCPを処理した時のMGMT-KI細胞の細胞毒性は、TK6細胞のそれよりも約2倍の抵抗性を示した。つまり、TK6細胞でみられた用量変化に伴う細胞毒性の急激な変化は改善され、適切な細胞毒性を示す用量を容易に見出すことができた。MGMT-KI細胞は*in vitro*小核試験において有用性が高いと考えられた。このことから、遺伝子改変細胞を用いるTK6アッセイや小核試験等の有用性は今後も検討すべきと考えられる。さらに、Ames試験陽性のフォローアップのためのヒトTK6細胞を用いたTK6アッセイの有用性を日本環境変異原学会哺乳動物試験研究会の共同研究で調べた。突然変異試験で相反する結果（Ames試験で陽性、げっ歯類発がん性試験で陰性）を持つ10種類の化学物質を試験した結果、TK6アッセイは、フォローアップ試験として限定的であるとわかったが、それでもAmes試験での偽陽性結果を減らす（20%）のに役立つ可能性があった。オミクス技術とTK6アッセイの統合は、24時間処理の*in vitro*特異的な陽性反応における不規則

な結果の解釈に寄与する可能性があり、Ames試験のフォローアップで偽陽性をさらに減少（20%以上）させることにつながると考えられた。

- (3) 化学構造情報とAmes試験結果をもとに構築された定量的構造活性相関（QSAR）による*in silico*予測モデルは、既存の試験結果を学習データとして開発されているが、多くの利用可能なAmes試験結果は質・量ともに限定されている。Ames試験結果に関する*in silico*予測の一環として、労働安全衛生法に基づき実施されたAmes試験結果を用いて、QSARの予測精度向上を目指した第2回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクトを始動した。本プロジェクトには10か国19チームが参加した。参加チームは、変異遺伝部から約12,000物質のAmes試験結果情報をQSARモデル構築時の学習データに資する情報として提供を受け、約1,600物質の*in silico* QSAR予測に挑戦した。令和2年12月末を変異遺伝部へのQSAR予測結果の提出期限と定め、変異遺伝部では予測結果や試験データの評価・解析をすすめている。

第二室では、主要な研究課題として(1)DNAトポロジーおよび転写とそれらに関連する突然変異生成とDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究、(2)*Pig-a*試験に関するバリデーション研究、(3)ナノマテリアル曝露による*in vivo*遺伝毒性評価に関する研究、および(4)Ames試験を用いた過酸化脂質による突然変異誘発機構を掲げ研究を遂行した。

- (1) 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、 λ ファージを用いるDNAコンストラクトを作成した。同コンストラクトをCHO細胞に安定導入し、転写誘導時における変異体頻度の解析を行った。また、ヒト由来細胞を用いた同試験系の構築に取り組んだ。
- (2) 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テストガイドライン案の作成に取り組んでいる。
- (3) ナノマテリアルの曝露経路として肺が重要であるため、その遺伝毒性評価系としてマウスでの*in vivo-in vitro*法を用いた肺小核試験法の技術基盤を整備した。小核の出現と時間経過による消失の影響を考慮して、投与から採材までの期間を最適化した上で、*in vivo*-

*in vitro*法を用いた肺小核試験を実施し、多層カーボンナノチューブであるMWCNT-7気管内投与における遺伝毒性影響を幼若赤血球小核試験および肺細胞を用いた小核試験で評価した。その結果、MWCNT-7は造血系では遺伝毒性を示さないが、直接曝露組織である肺では小核を誘発し、遺伝毒性を示すことを明らかにした。これらの結果は、MWCNT-7全身吸入曝露下での先行試験結果と矛盾せず、全身吸入曝露および気管内投与でのMWCNT-7による遺伝毒性の発現形態が同様であることが示された。

- (4) 過酸化脂質由来アルデヒドは、DNA結合し突然変異を引き起こす可能性がある。今回、昨年度に引き続き同アルデヒドの一種であるクロトンアルデヒドに注目してその変異原性について検討を行った。Ames改変株で変異スペクトラムを解析し、さらに各種DNAポリメラーゼ欠損株もしくは過剰発現株を用いてその変異原性を調べた。その結果、DNAポリメラーゼVはクロトンアルデヒドの変異原性に関与しており、一方同ポリメラーゼIVは逆に抑制作用を示すことが明らかとなった。以上の結果は、過酸化脂質由来アルデヒドであるクロトンアルデヒドの変異原性は、発現しているDNAポリメラーゼの種類に依存する可能性があることを示唆している。なお、第二室ではこれまでに引き続きAmes試験株等の遺伝毒性試験関連株の頒布業務は、川崎新庁舎移転後も分与対応を継続している。

第三室では主として(1)雄性生殖細胞のDNA損傷と次世代個体のゲノム変異誘発に関する研究、(2)アクリルアミドの*in vivo*遺伝毒性に関する研究、(3)*gpt delta*ラット新規ラインの評価に関する研究、(4)アリストロキア酸の遺伝毒性POD (Point of Departure) の評価に関する研究を行った。

- (1) エチルニトロソ尿素 (ENU) を雄*gpt delta*マウスに投与し、精子に誘発された点突然変異と次世代個体ゲノムの*de novo*突然変異の特徴を比較し、その共通性を明らかにした。全ゲノム解析を用いた次世代突然変異検出法によって、陰性対照群および低用量群における次世代突然変異頻度を測定し、検出された点突然変異の特徴を分析した。
- (2) アクリルアミド (AA) の*in vivo*遺伝毒性評価のため、雄*gpt delta*マウスに28日間飲水投与し、3日後に採取した組織 (肝臓、肺、精巣) におけるDNA付加体 (N7-GA-Gua) および遺伝子突然変異の用量反応データを取得した。付加体量が用量依存的に直線的な増加を示したのと異なり、*gpt* 突然変異体頻度の増加はAA高用量域で頭打ちになる傾向が見られたことから、AA発がんにおいては単一の付加体の寄与度は限

定的であり、マイナーな付加体や非遺伝毒性メカニズムが関与する可能性が示唆された。

- (3) トランスジーンをホモに持つ*gpt delta*ラット新規ラインは既存の*gpt delta*ラット系統と比較して4~8倍高いパッケージング効率を示した。ENUおよびベンツピレンを投与した肝臓と骨髄からDNAを抽出して*gpt*アッセイおよびSpi⁺アッセイを実施した。突然変異頻度の増加と変異スペクトルの特徴を確認し、新規ラインが変異原性試験に使用できることを示した。
- (4) アリストロキア酸の*in vivo*遺伝毒性の評価のため、*gpt delta*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、*Pig-a*試験、肝臓小核試験を実施し、得られた用量反応データを用いてPODを算出した。

上記の研究以外に、部長を中心として主に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に資する解析等を実施した。(2)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、同ガイドラインドキュメントの一部改定、不純物の評価・管理に関するQ&Aの策定等を討議した。(3)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「FLO assay」の開発に関する基盤研究を推進した。

研究業績

1. 医薬品の品質、有効性および安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究

医薬品中に存在する変異原性不純物の評価と管理に関するICH-M7ガイドラインの改訂作業を行った。ICH-M7ガイドラインの実施において、各局の対応の整合性を確保するためにQ&Aの策定を行い、国内のパブリックコメントをまとめた。また、医薬品中に不純物として検出される可能性がある7種類の特定制の変異原性不純物の許容値を示した補遺を策定した (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、多層カーボンナノチューブ気管内投与下でのマウス*in vivo* *in vitro*法を用いた肺小核試験法を実施し、多層カーボンナノチューブが造血系では遺伝毒性を示さないが、直接曝露組織である肺では小核を誘発し、遺伝毒性を示すことを明らかにした (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

これまでのAmes/QSAR国際チャレンジプロジェクトに利用した12,140化合物のAmes試験データベースに詳細な試験情報を加えると共に、試験結果の再評価を行い、データベースの有用性と信頼性を確保した。このデータベースをベンチマークデータセットして第2回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクトを始動した(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

香料406物質からなるAmes試験データベースを完成させるとともに、香料に特化して開発したローカルQSARモデル(StarDropTM)について学習データの追加等を行いバージョンアップさせた。他の商業QSARモデル(Derek Nexus及びCASE Ultra)よりも優れたパフォーマンスを示した本QSARモデルは、香料の変異原性の予測に有効である可能性がある(厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業)。

5. 食品香料についての遺伝毒性評価予測システムの研究

香料化学物質の遺伝毒性についてQSAR (*in silico*), Ames試験, TK6試験 (*in vitro*), トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験 (*in vivo*) で試験解析を行った。またローカルQSARモデル(StarDropTM)の学習データを追加し香料の変異原性予測精度を向上させた(厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

6. 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TK6株とそれを親株とするDNA修復欠損株7種類の細胞について、ノンラベル化法による定量的プロテオミクスを行い、一遺伝子欠損による影響でタンパク質発現変動プロファイルが細胞生物学的機能にどのような変化をもたらすかを調べた(文部科学省科学研究費)。

7. 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。同コンストラクトを安定に導入したCHO細胞株を樹立し、転写介在型突然変異生成の基礎データの作成を開始した(文部科学省科学研究費)。

8. OECDプログラムにおいてTG (Test Guideline) とDA (Defined Approach) を開発するためのAOP (Adverse Outcome Pathway) 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FLO assayを基盤に、代謝を考慮した*in vitro*エピジェネティック変異原検出系が構築できる可能性を認めた(厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

9. 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

酵母凝集反応をメルクマールとしたエピジェネティック変異原検出系(FLO assay)の次世代化を目的に凝集遺伝子FLO1プロモーターの改変を試みた結果、感度上昇に繋がる可能性を持つ欠失変異を見出した(文部科学省科学研究費)。

10. 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

過酸化脂質による各種DNAポリメラーゼ改変Ames株の突然変異誘発性を検討した(一般試験研究費)。

11. 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

AAを飲水投与した*gpt delta*マウスの組織を用いて、DNA付加体量と遺伝子突然変異頻度の量的相関を調べた。また、レポーター遺伝子の回収効率を向上させた*gpt delta*ラット新規ラインの評価を行った(厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業)。

12. 国際動向に立脚した農薬代謝物の新たなリスク評価手法に関する研究

農薬代謝物の安全性評価手法として、EFSAのガイダンスのケーススタディを解析した。遺伝毒性の評価に用いる既存ツールの農薬代謝物の評価への適用性に関して、農薬の遺伝毒性の予測に関する既存のAmes変異原性予測QSARモデルの適用可能性について検証を行った。さらに、農薬代謝物やQSARの向上に資すると考えられる物質に対し、令和2年度は9化合物についてAmes試験を実施した(食品健康影響評価技術研究委託費)。

13. 雄性生殖細胞のDNA損傷と次世代個体のゲノム変異誘発に関する研究

ENUを投与した雄*gpt delta*マウスの次世代個体の全ゲノム解析によって*de novo*突然変異頻度を算出した。AAを投与した雄*gpt delta*マウスの精子におけるDNA付加体形成と遺伝子突然変異頻度を測定した。AA投与雄マウスと無処理雌を交配して次世代個体サンプルを取得し、親子の全ゲノム配列データを取得した（文部科学省科学研究費）。

14. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物についてAmes試験13試験, *in vitro*染色体異常試験3試験, *in vivo*小核試験3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（うち1試験は前年度からの継続）を実施した（食品等試験検査費）。

15. アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価に関する研究

アリストロキア酸の*in vivo*遺伝毒性データをマルチエンドポイントで取得するため, *gpt delta*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, *Pig-a*試験, 肝臓小核試験を実施し, 用量反応データを解析した（一般試験研究費）。

16. DNAの損傷除去を決める塩基配列特異性の作用機序解明に向けた量子化学的挑戦

典型的な酸化DNA損傷である8-オキシグアニンが, DNA中に1分子, あるいは2分子形成したときのDNA修復酵素の活性中心, およびその近傍の水分子や塩類の数に関する情報を文献調査した（文部科学省科学研究費）。

17. 遺伝情報発現と遺伝子突然変異の相関

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ヒト培養細胞系への導入を試みた（文部科学省科学研究費）。

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

テーションや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及び食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る毒性情報調査の行政支援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, 令和3年3月31日付けで小島肇第二室長が定年退官され, 4月1日付けで再任用研究員として着任した。令和3年4月1日付けで足利太可雄が第二室長に昇格した。昨年度より引き続き, 江馬眞元総合評価研究室長, 山添康食品安全委員会シニアフェロー, 菅野純元毒性部長, 小野敦岡山大学教授を客員研究員として, 山口治子愛知大学准教授を協力研究員として受け入れた。

学会受賞関連では, 小島第二室長が11月にWeb開催された日本動物実験代替法学会第33回大会において功労賞を受賞した。

国際会議および国際学会関連の出張に関しては, 新型コロナウイルス感染拡大の影響になり, 令和2年度開催予定の国際会議や国内外の学会等は全て中止, 延期またはWeb開催となったため該当する出張は無かった。6月には第47回日本毒性学会学術年会在が広瀬部長の年会長のもと, 山田室長事務局長, 井上室長事務局長の協力により完全Web開催として執り行われた。

研究面では, 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戦略の開発, OECDプログラムにおいてTG (Test Guideline) とDA (Defined Approach) を開発するための有害性発現経路 (Adverse Outcome Pathway; AOP) に関する研究, 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, 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, 定量的構造活性相関手法 (QSAR) 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毒性的懸念の閾値（TTC）アプローチの適用性などの研究を行っている。令和2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QSAR及びカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

反復投与毒性について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、神経毒性を対象に化学構造と毒性機序に基づいて毒性物質をグループ化し、その領域を定義して、神経毒性をカテゴリーアプローチにより予測・評価するための基盤を構築した。さらに生殖発生毒性のデータベースを構築し、関連するキーイベント候補を抽出して、そのうちひとつについてAOPを開発することに成功した。体内動態予測システムの基盤整備では、PBPK（physiologically based pharmacokinetics）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

食品の器具・容器包装物質の反復投与毒性データベースを構築した。次いで、カテゴリーアプローチの活用による反復投与毒性の予測事例を作成して適用可能性があるケミカルグループを提案した。構造活性相関モデル、TTCと合わせて、器具容器包装関連物質のリスク評価への*in silico*有害性予測評価手法の適用について、手法と利活用に応じた留意点や適用可能範囲をまとめた。[食品健康影響評価技術研究委託費]

(3) ヒト用医薬品の環境影響評価のための環境影響試験の実施とQSARを用いた予測システムの開発に関する

研究

医薬品の環境影響に関わる試験データを収集したデータベースを更新した。藻類の毒性QSARモデルの適用性と予測性能を評価すると共に、カテゴリーアプローチの利用が適切と考えられるグループを同定した。以上の結果をもとに、藻類の慢性毒性値をスクリーニングレベルで予測するためのワークフローを構築した。[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

平成30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。令和2年度は、変異原性予測モデルの運用環境の構築、反復投与毒性予測モデルの構築及びその予測精度の検証、安全性予測判断に有用な文献等テキスト情報検索機能のパイロット構築及びその検索精度の検証を実施し、今後の課題を整理した。[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、「化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究」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。令和2年度は、水道水中の目標値が設定されていない要検討項目について、6物質の目標値試算を行った。国内外で関心の高い有害物質（パーフルオロオクタン酸等）の目標値導出にむけたPBPKモデル適用方法に対する情報収集整理を行った。[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。平成30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、令和2年度は、本研究班の取り纏めを行うと共に、気管内投与における2年間の間欠曝露実験を終了し、肺がんの発生率については、2年間の連続吸入曝露試験の結果と同レベルの誘発

率を確認できた。一方、中皮腫の発生については、短期間気管内投与後の2年間観察試験の結果と同様のレベルであった。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

令和2年度から開始した「食品及び食品用容器包装に使用される新規素材の安全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、FDAのワークショップ「FDA's NanoDay Virtual Research Symposium」(2020.10.9)、「SOT FDA Colloquia on Emerging Toxicological Science:Challenges in Food and Ingredient Safety」(2021.4.8)に参加し、ナノテクノロジーの現状やFDAの科学的な根拠に基づくナノテクノロジーの規制政策、ナノテクノロジーのレギュラトリーサイエンス研究の概要に関する調査を実施した。また、EFSAの科学ネットワーク主催による「食品と試料のナノテクノロジーに関するネットワーク会議」に関する調査を行い、EFSAの新ガイドライン(2018年)を捕捉するテクニカルガイダンス案についての議論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、令和2年度は二酸化チタン素ナノ粒子およびマグネタイトについて、実験および新規測定データの取得や厚生労働科学研究成果データベースMHLW GRANTS SYSTEMへの公表分や関連文献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]

「ナノマテリアルの短期吸入曝露等による免疫毒性に関する*in vitro/in vivo*評価手法開発のための研究」の研究課題では、*in vitro*研究において銀ナノ粒子や二酸化チタンナノ粒子によるTHP-1細胞の活性化や細胞への取り込み、抗原提示細胞株THP-1等に与える影響の検討や細胞への取り込み、*in silico*解析に向けた物理化学的性状データの取得と有害性データの情報収集、および*in vivo*研究として、特殊な形状を有する二酸化チタンナノ粒子の短期吸入曝露試験を開始した。[厚生労働科学研究費補助金]

さらに、「脳CPT1をターゲットとする薬物輸送：肥満及びがん克服に向けた新規ナノ医療ベースアプローチ」に関するナノ医療イノベーションセンターによる国際共同研究に参画し、「医薬品開発における毒性学的研究」を分担研究として、抗がん剤を含めた医薬品等の副作用等の効率的な評価・予測に資するため、上皮間葉転換に関連する遺伝子発現分子ネットワークを解析した。[医療研究開発推進事業費補助金]

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) 安全性評価の高度化と迅速化に資する新規代替試験法の開発と国際標準化に関する研究

JaCVAM(日本動物実験代替法評価センター)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) Bhas 42細胞形質転換試験法(Bhas 42 CTA), 2) 皮膚感作性試験代替法 Interleukin-8 Reporter Gene Assay(IL-8 Luc assay), 3) エストロゲン受容体(ER)結合親和性化学物質の検出のための、ヒト組換えエストロゲン受容体(hrER) *in vitro*試験法に関する性能準拠試験法ガイドライン(TG493)また、光毒性試験の総説(光安全性評価の現状と課題)を日本薬学会誌(YAKUGAKU ZASSHI)に掲載した。[一般試験研究費]

- (2) 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

日本が開発したテストガイドライン2件、「AR STTA法: AR-EcoScreenTM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(TG458)」と「皮膚感作性試験代替法 アミノ酸誘導体反応試験(ADRA)(TG442)」の改定が2020年6月に採択された。AOPに関しては、「Inhibition of Calcineurin Activity Leading to impaired T-Cell Dependent Antibody Response」が日本発のAOPの一つとして、2020年12月に内定となった。[厚生労働科学研究費補助金]

- (3) 医薬品等の動物試験代替法の開発及び国際標準化等に関する研究

本研究において作成した培養角膜モデルを用いた眼刺激性試験代替法による医薬部外品・化粧品ガイダンスが厚労省から発出された。ICCRワークショップにおいて、皮膚刺激性試験代替法による事例研究を発表した。LbL 3D-Skin SITのバリデーショ報告書を作成し、第三者評価に進めた。[医療研究開発推進事業費補助金]

- (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

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、海外動向の情報収集に務めた。[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による予測性試験法の確立と国際標準化

化学物質のIL-2転写活性抑制試験のバリデーショ

ン報告書を完成し、第三者評価に進んだ。化学物質のIL-1 β 転写活性抑制試験の再現性を国際バリデーション研究にて実施し、実験を終了した。[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。令和2年度は、ICH Q3Dガイドラインの継続専門家作業部会において経皮曝露の許容1日曝露量(Permitted Daily Exposure; PDE)設定におけるAppendix作成と金、銀及びニッケルのPDEエラー修正について、STEP2に達した。ICH Q3Cガイドラインの専門家作業部会において、追加3溶媒のPDE設定のSTEP3の合意に達した。[医療研究開発推進事業費補助金]

6. 家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究

家庭用品中の化学物質の毒性情報の収集方法については、基本的には化審法のスクリーニング評価で採用されている方法で、情報が十分得られなかった場合は最近改訂された政府向けGHS分類ガイダンスに示された情報源も調査し毒性情報を収集することを提案した。また、グループ評価が必要となった場合の対応法(既存のグループ評価結果の採用または独自のグループ評価の実施)を提案した。[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3-methylpentane, isooctane, isononane, ethyl (dimethyl) (tetradecyl) ammonium ethyl sulfateの人体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. 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

平成30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。令和2年度は、医薬品による臓器障害等毒性評価法の開発に資するため、5種類の医薬品による遺伝子発現データを基に分子ネットワーク変動を

解析し、相互作用の予測されるmicroRNAを同定した。

9. 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

家庭用品規制法により「検出されないこと」とされている有害物質のうち、(トリス(2,3-ジブロモプロパン-1-イル)ホスファート及びビス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイト化合物について、有害性情報の詳細を毒性項目及び曝露経路毎にまとめ、評価値案の導出を試みた。[厚生労働科学研究費補助金]

10. バイズ推定を活用したベンチマークドーズ法の評価手法検討と国際動向の研究

国外のリスク評価機関等で開発されたベンチマークドーズソフトウェアの性能の比較検討を行い、バイズ推定法の活用に関して検討すべき点を整理した。[食品健康影響評価技術研究委託費]

業務成績

1. 化審法の審査に関する支援業務

- (1) 既存化学物質安全性点検支援
既存化学物質点検により試験を実施する候補化合物の選定を行うと共に、外部委託試験の試験計画や試験結果のレビューを行い、試験結果の点検支援システムへの登録を行った。
- (2) 新規化学物質の評価に関する支援
化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果を基にした評価作業のサポートを行った。新規化学物質の審査の補助とするため、令和2年度は、165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、令和2年度は、106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、これまでに収集した89物質の毒性情報を再確認し、その情報に基づき有害性評価値を導出した。また、新たにリスク評価Iの対象となった4物質の情報を収集した。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、3物質の有害性評価書案の作成を行った。
- (5) 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約(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、分析、評価資料作成
POPs条約のための「第15回残留性有機汚染物質検

討委員会」において廃絶対象物質（付属書A）への追加を提案国会議に勧告することが決まったペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）とその塩及びPFHxS関連物質についての毒性情報を収集・整理し、重要なエンドポイント毎に毒性評価値の算定を行った。

2. 既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集

既存点検化学物質の試験報告書のうち5物質についての概要を英文化し、IUCLID形式のロバストサマリを作成した。ベンゾトリアゾール紫外線吸収剤の遺伝子発現情報を収集し、解析準備をした。また、OECDのAOPプロジェクトにおいて開発したヒストン脱アセチル化酵素阻害から精巣毒性に至るAOP212の専門レビューが終了し、6月のEAGMSTで承認後、外部レビューサブグループの確認及び12月のEAGMSTを経て、WPHA/WNTの採択へ進んだ。

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

- 1) WHOのIPCSに参画し、ICSCについて77件を翻訳、公開した。
- 2) OECD TGについて令和2年度は11件を翻訳、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、19種の分岐型ノニルフェノールについて、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。また、令和2年度は米国急性曝露ガイドラインレベルを3件翻訳、公開した。

6. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度に係る溶出化学物質の毒性情報調査

令和2年度は前年度までに実施した欧米のポジティブリスト掲載物質に関する毒性調査において、情報が得られなかった物質を対象にし、OECD QSAR Toolboxを用いて検索した類縁物質の遺伝毒性及び反復投与毒性の収集整理を行った。また、国内の既存化学物質リストを整備するために、QSARにより対象物質の変異原性を予測すると共に、欧米のリスト収載物質及び日本独自物質について遺伝毒性の専門家判断を引き続き実施した。さらに、食品用器具・容器包装に関する有識者による委員会では、国内の既存化学物質のリスクアセスメントポリシー案を作成するため、日本独自物質のうち食事中濃度区分Ⅱ及びⅢと推定される物質についての課題を抽出した。

7. 発熱性物質試験の代替に関する調査

発熱性物質試験代替法を開発するにあたり、動物実験結果を検証し、グラム陽性菌の産出する発熱性物質の強度を調査した。

2020年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 91名

2021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	九州大学特別主幹教授	センター	2005. 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	2005. 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	2005. 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	2005. 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	2005. 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	2005. 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	センター	2007. 1. 1		男	
渋谷淳	東京農工大学農学部共同獣医学科教授	病理部	2007. 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	2007. 5. 1		男	
小澤正吾	岩手医科大学薬学部教授	センター	2007. 5. 1		男	
小野美恵子	金沢工業大学基礎教育部教授	遺伝子医薬部	2008. 4. 1	2021. 3.31	女	
天野富美夫	大阪大学医学系大学院保健学専攻招聘教授	食品衛生管理部	2008. 4. 1		男	
江馬真	元当所総合評価研究室長	安全性予測評価部	2008. 4. 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	2008.12. 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	2009. 2. 1		男	
緒方宏泰	明治薬科大学薬学部名誉教授	薬品部	2009. 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	2009. 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	2009. 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	2010. 1. 1		女	
長谷川隆一	元当所医薬安全科学部長	医薬安全科学部	2010. 4. 1		男	
榎山行雄	元当所薬品部室長	薬品部	2011. 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	2011. 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	2011. 4. 1	2021. 3.31	男	
種村健太郎	東北大学大学院農学系研究科教授	毒性部	2011. 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	2011.11. 1		男	
能美健彦	元当所変異遺伝部長	病理部	2012. 4. 1		男	
鹿庭正昭	元当所薬品部第二室長	生活衛生化学部	2012. 4. 1		男	
鈴木和博	元当所遺伝子細胞医薬部長	再生・細胞医療製品部	2012. 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	2012. 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	2012. 4. 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	2012.10. 1		女	
天倉吉章	松山大学薬学部教授	食品部	2013. 4. 1		男	
黒瀬光一	東京海洋大学大学院食品生産科学部門教授	医薬安全科学部	2013. 4. 1	2021. 3.31	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	2013. 4. 1		男	
小西良子	東京農業大学応用生物科学部栄養科学科嘱託教授	衛生微生物部	2013. 4. 1		女	
福田潔	昭和大学薬学部教授	有機化学部	2013. 4. 1		男	
四方田千佳子	神戸薬科大学特任教授	薬品部	2013. 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主任研究員	生薬部	2013.11. 1		女	
岩崎清隆	早稲田大学理工学術院教授	医療機器部	2013. 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	2014. 4. 1		男	
鹿庭なほ子	元当所医薬安全科学部第三室長	医薬安全科学部	2014. 4. 1		女	
黒澤努	鹿児島大学客員教授	医療機器部	2014. 7. 1		男	
神野透人	名城大学薬学部教授	生活衛生化学部	2015. 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	2015. 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	2015. 4. 1		女	
山口照英	金沢工業大学加齢医学先端技術研究所所長	衛生微生物部	2015. 6. 1		男	
西川可穂子	中央大学商学部教授	遺伝子医薬部	2015. 7. 1		女	
三森国敏	東京農工大学名誉教授	病理部	2016. 1. 1		男	
知久馬敏幸	昭和薬科大学名誉教授	薬品部	2016. 3. 1		男	
伊佐間和郎	帝京平成大学薬学部教授	生活衛生化学部	2016. 4. 1	2021. 3.31	男	
河村葉子	元当所食品添加物部長	食品添加物部	2016. 4. 1		女	
菅野純	公益財団法人日産厚生会玉川病院病理診断科部長	安全性予測評価部	2016. 4. 1		男	
五十君静信	東京農業大学応用生物科学部教授	食品衛生管理部	2016. 4. 1		男	
春本文子	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	2016. 5. 1		女	
森本和滋	日本薬史学会 副会長	生物薬品部	2016. 8. 1		男	
小野敦	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授	安全性予測評価部	2016. 8. 1		男	
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	2017. 2. 1		男	
松田りえ子	元当所食品部長	安全情報部	2017. 4. 1		女	
梅村隆志	ヤマザキ動物看護大学教授	病理部	2017. 4. 1		男	

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
栗原正明	国際医療福祉大学薬学部教授	有機化学部	2017. 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	2017. 4. 1		女	
山田雅巳	防衛大学校応用科学群応用化学科教授	変異遺伝部	2017. 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	2017. 6. 1		女	
羽田紀康	東京理科大学薬学部教授	生薬部	2017.10. 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	2017.12. 1		男	
松岡厚子	元当所医療機器部長	医療機器部	2018. 3. 1		女	
阿曾幸男	元当所薬品部長	薬品部	2018. 4. 1	2021. 3.31	男	
香取典子	元当所薬品部第三室長	薬品部	2018. 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	2018. 4. 1		男	
野田衛	公益社団法人日本食品衛生協会学術顧問	食品衛生管理部	2018. 5. 1		男	
山添康	食品安全委員会シニアフェロー	安全性予測評価部	2018. 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	2018.10. 1		女	
西島正弘	一般社団法人偽造医薬品等情報センターセンター長	薬品部	2018.10. 1		男	
山口潤一郎	早稲田大学理工学術院教授	有機化学部	2018.10. 1		男	
落谷孝広	東京医科大学医学総合研究所基盤研究領域教授	毒性部	2018.10. 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	2019. 3. 1	2021. 2.26	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	2019. 3. 1		男	
森田健	(独)製品評価技術基盤機構化学物質管理センター上席技術専門官	変異遺伝部	2019. 4. 1		男	
伊藤裕才	共立女子大学家政学部食物栄養学科教授	食品添加物部	2019. 4. 1		男	
牛島健太郎	山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部 教授	有機化学部	2019. 6. 1		男	
菊池裕	千葉県立保健医療大学栄養学科教授	衛生微生物部	2019. 6. 1		男	
早川堯夫	大阪大学医学部招へい教授	再生・細胞医療製品部	2019.10. 1		男	
林新茂	東京農工大学獣医病理学研究室客員教授	食品添加物部	2020. 1. 1		男	
馬淵清資	北里大学名誉教授	医療機器部	2020. 4. 1		男	
張替直輝	日本大学薬学部薬品分析学研究室教授	食品部	2020. 4. 1	2021. 3.31	男	
井之上浩一	立命館大学薬学部臨床分析化学研究室教授	食品部	2020. 4. 1		男	
大庭誠	京都府立医科大学大学院教授	有機化学部	2020. 4. 1		男	
奥田晴宏	(一財)医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団代表理事会長	有機化学部	2020. 4. 1		男	
石田誠一	崇城大学生物生命学部教授	センター	2020. 4. 1		男	
内藤幹彦	東京大学大学院薬学系研究科特任教授	有機化学部	2020.10. 1		男	
山田友紀子	国際食品安全コンサルタント	安全情報部	2020.12. 1		女	

(協力研究員) 51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	センター	1999. 4. 1		男	
糸数七重	日本薬科大学講師	生薬部	2006. 4. 1		女	
平澤祐介	星薬科大学生薬学教室講師	生薬部	2006. 5. 1		男	
細野哲司	横浜薬科大学講師	生物薬品部	2007. 4. 1		男	
安藤剛	タイ王国保健省食品医薬品局	生物薬品部	2018. 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	2010. 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	2010. 8. 1		女	
若菜亮悟	星薬科大学薬化学教室助教	生薬部	2013. 1. 1		男	
栗林大佑	(独)医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部審査専門員	生物薬品部	2013. 1. 1		男	
奥平桂一郎	徳島大学医歯薬学研究所准教授	遺伝子医薬部	2014. 7. 1	2020. 6.30	男	
豊田淑江	元日本薬科大学非常勤研究員	衛生微生物部	2015. 6. 1		女	
白畑辰弥	北里大学薬学部准教授	生薬部	2015. 7. 1		男	
大嶋直浩	東京理科大学薬学部助教	生薬部	2015.10. 1	2020. 8.31	男	
福地準一	(独)医薬品医療機器総合機構審査マネジメント部医薬基準課主任専門員	変異遺伝部	2015.10. 1		男	
平林啓司	(独)医薬品医療機器総合機構新薬審査第五部主任専門員	変異遺伝部	2015.10. 1		男	
梶川揚申	東京農業大学応用生物科学部准教授	食品衛生管理部	2016. 2. 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	2016. 4. 1		女	
大槻崇	日本大学生物資源科学部専任講師	食品添加物部	2016. 5. 1		男	
中森俊輔	北里大学薬学部助教	生薬部	2016. 7. 1		男	
植草義徳	慶應義塾大学薬学部助教	食品部	2016. 7. 1		男	
河合充生	一般財団法人日本食品分析センター多摩研究所薬事試験部微生物試験課長	衛生微生物部	2016.10. 1	2020. 9.30	男	
佐々彰	国立大学法人千葉大学大学院理学研究院生物学研究部門特任助教	変異遺伝部	2017. 4. 1		男	
谷口陽祐	九州大学大学院薬学研究院准教授	有機化学部	2017. 5. 1		男	
袴田航	日本大学生物資源科学部准教授	有機化学部	2017.12. 1		男	
坪子侑佑	早稲田大学理工学術院総合研究所次席研究員	医療機器部	2018. 4. 1		男	
藤澤彩乃	東京大学大学院工学系研究科特任研究員	医療機器部	2018. 4. 1		女	
山口治子	愛知大学地域政策学部准教授	安全性予測評価部	2018. 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	2018. 5. 1		男	
稲田将大	(独)医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部調査専門員	医薬安全科学部	2018. 6. 1	2020. 5.31	男	

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
成瀬美衣	国立がん研究センター研究所 研究員	毒性部	2018. 6. 1		女	
伊澤和輝	国立大学法人東京工業大学情報理工学系研究員	衛生微生物部	2018.11. 1		男	
辻本恭	東京農工大学特任助教	生薬部	2018.12. 1		男	
菊間さと子	大阪はびきの医療センター次世代創薬創生センター研究調整専門員	再生・細胞医療製品部	2019. 4. 1		女	
中村亮介	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長	医薬安全科学部	2019. 4. 1	2021. 3.31	男	
早川英介	沖縄科学技術大学院大学進化神経生物学ユニットグループリーダー	生化学部	2019. 5. 1		男	
岡本哲郎	(独)医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部調査専門員	医薬安全科学部	2019. 6. 1		男	
吉田明	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査専門員	再生・細胞医療製品部	2019.10. 1	2020. 9.30	男	
國枝章義	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査専門員	再生・細胞医療製品部	2019.10. 1	2020. 9.30	男	
佐藤嗣道	東京理科大学薬学部講師	医薬安全科学部	2019.11. 1		男	
今任拓也	国立がん研究センター社会と健康研究センターコホート連携研究部主任研究員	医薬安全科学部	2020. 1. 1		男	
後藤かの子	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査員	生物薬品部	2020. 4. 1		女	
吉富太一	神奈川県衛生研究所主任研究員	生薬部	2020. 4. 1		男	
在間一将	日本大学薬学部助教	食品部	2020. 4. 1	2021. 3.31	男	
難波友香莉	(独)医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部調査専門員	医薬安全科学部	2020. 6. 1		女	
北澤愛莉	内閣府食品安全委員会事務局技術参与	変異遺伝部	2020. 6. 1		女	
西川淳史	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査専門員	再生・細胞医療製品部	2020.10. 1		男	
中村直子	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査専門員	再生・細胞医療製品部	2020.10. 1		女	
大波純一	国立情報学研究所オープンサイエンス基盤研究センター特任准教授	衛生微生物部	2020.10. 1		男	
水野美麗	昭和大学薬学部助教	有機化学部	2020.11. 1		女	
高倉大輔	公立大学法人横浜市立大学生命医科学研究科特任准教授	生化学部	2020.12. 1		男	
菅原亨	国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所上級研究員	再生・細胞医療製品部	2021. 1. 1		男	

(流動研究員) 5名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
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	2018. 4. 1	2020. 9.30	男	
佐塚文乃	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	薬理部	2018. 4. 1		女	
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	2018. 7. 1		女	
米満研三	公益社団法人日本食品衛生学会	食品衛生管理部	2019. 7. 9	2020.12.31	男	
山下拓真	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	遺伝子医薬部	2019. 8. 1	2021. 3.31	男	

(研究生) 29名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
中村賢志	東京農工大学大学院教授	病理部	2018.10. 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	2018.10. 1		男	
藤巻日出夫	一般財団法人民生科学協会理事長	医療機器部	2019. 4. 1		男	
土屋圭輔	昭和大学学長	有機化学部	2019. 4. 1		男	
後藤千尋	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2019. 4. 1	2021. 3.31	女	
佐藤友海	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2019. 4. 1	2021. 3.31	女	
池田健太郎	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2019. 4. 1	2021. 3. 5	男	
永沼美弥子	工学院大学学長	有機化学部	2019. 4. 1	2021. 3.31	女	
佐藤悠人	麻布大学生命・環境科学部教授	衛生微生物部	2019. 4. 9	2021. 3.23	男	
菅野聖世	横浜国立大学大学院教授	毒性部	2019. 6.10		男	
嘉本海大	横浜国立大学大学院准教授	毒性部	2019. 6.10	2021. 3.23	男	
塚本佳也	大阪大学生命機能研究科特任教授	薬理部	2019. 8. 1	2020. 7.31	男	
渡辺朗	徳島大学大学院薬科学教育部長	遺伝子医薬部	2020. 3.18		男	
周迎慧	横浜国立大学大学院教授	薬理部	2020. 3.16		女	
酒井有希	日本大学大学院生物資源科学研究科長	食品添加物部	2020. 4. 1	2020. 7.30	女	
柳田翔太	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授	薬理部	2020. 4. 1		男	
津田萌菜	東京薬科大学大学院生命科学研究科長	有機化学部	2020. 4. 1		女	
田京茉実	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2020. 4. 1		女	
平野元春	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2020. 4. 1		男	
柳瀬雄太	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2020. 4. 1		男	
内山栞	和洋女子大学家政学部健康栄養学教授	食品衛生管理部	2020. 5.18		女	
増田寛喜	日本医科大学消化器外科科学大学院教授	病理部	2020. 7. 1		男	
鷹屋舞香	横浜国立大学大学院准教授	毒性部	2020.11. 2		女	
立花龍式	横浜国立大学大学院工学研究院教授	毒性部	2021. 1.18		男	
T U S H A N	横浜国立大学大学院工学研究院教授	毒性部	2021. 1.18		女	
穴竈理樹	横浜国立大学大学院工学研究院教授	毒性部	2021. 1.18		男	
南茂彩華	横浜国立大学大学院工学研究院教授	毒性部	2021. 1.18		女	
山根萌奈実	横浜国立大学大学院工学研究院教授	毒性部	2021. 1.18		女	
清水哲平	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	生化学部	2021. 3.19		男	

(実習生) 16名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
新屋和花	慶應義塾大学薬学部長	生薬部	2019. 9.17	2021. 3.11	女	
福富紬	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学校長	変異遺伝部	2019. 9.25	2021. 2.12	女	
宮崎新悟	慶應義塾大学薬学部教授	薬品部	2019.10.28		男	
天野裕太	慶應義塾大学薬学部教授	薬品部	2019.10.28		男	
鈴村恭平	東海大学海洋学部学部長	衛生微生物部	2020. 3. 1	2021. 3.31	男	
許涵喬	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	2020. 4. 1	2021. 3.25	女	
関根優莉奈	東京薬科大学生命科学部長	有機化学部	2020. 4. 1	2021. 3.31	女	
辻村はるな	芝浦工業大学システム理工学部長	有機化学部	2020. 4. 1	2021. 3.31	女	
平山美咲	東京理科大学基礎工学部生物工学科	衛生微生物部	2020. 4.20	2021. 3.31	女	
小山愛加	ヤマザキ動物看護大学教授	病理部	2020. 7. 1	2021. 3.17	女	
小林優佳	ヤマザキ動物看護大学教授	病理部	2020. 7. 1	2021. 3.17	女	
武田愛莉	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学校長	食品衛生管理部	2020. 7.27	2020.10.28	女	
村上優貴	横浜市立大学国際総合科学部国際総合科学科生命医科学コース長	有機化学部	2020. 9.22		男	
塩川麻美子	公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団理事長	医薬安全科学部	2020.12. 1	2021. 2.28	女	
肥高龍彦	横浜国立大学理学部教授	毒性部	2021. 1.18		男	
山本修平	横浜国立大学理学部教授	毒性部	2021. 1.25		男	

Fujii I^{*1}, Hashimoto M^{*1}, Konishi K^{*1}, Unezawa A^{*1}, Sakuraba H^{*1}, Suzuki K^{*1}, Tsushima H^{*1}, Iwasaki M^{*1}, Yoshida S^{*1}, Kudo A^{*1}, Fujita R^{*1}, Hichiwa A^{*1}, Saito K^{*1}, Asano T^{*1}, Ishikawa J^{*2}, Wakana D, Goda Y, Watanabe A^{*3}, Watanabe M^{*3}, Masumoto Y^{*3}, Kanazawa J^{*3}, Sato H^{*3}, Uchiyama M^{*3}: Shimalactone Biosynthesis Involves Spontaneous Double Bicyclo-Ring Formation with 8π - 6π Electrocyclization.

Angew Chem Int Ed. 2020;59:8464-70. doi: 10.1002/anie.202001024

Shimalactones A and B are neuritogenic polyketides possessing characteristic oxabicyclo[2.2.1]heptane and bicyclo[4.2.0]octadiene ring systems that are produced by the marine fungus *Emericella varicolor* GF10. We identified a candidate biosynthetic gene cluster and conducted heterologous expression analysis. Expression of ShmA polyketide synthase in *Aspergillus oryzae* resulted in the production of preshimalactone. *Aspergillus oryzae* and *Saccharomyces cerevisiae* transformants expressing ShmA and ShmB produced shimalactones A and B, thus suggesting that the double bicyclo-ring formation reactions proceed non-enzymatically from preshimalactone epoxide. DFT calculations strongly support the idea that oxabicyclo-ring formation and 8π - 6π electrocyclization proceed spontaneously after opening of the preshimalactone epoxide ring through protonation. We confirmed the formation of preshimalactone epoxide in vitro, followed by its non-enzymatic conversion to shimalactones in the dark.

^{*1} School of Pharmacy, Iwate Medical University,

^{*2} National Institute of Infectious Diseases

^{*3} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Izutsu K, Usui A, Yamamoto E, Abe Y, Yoshida H, Goda Y: Effect of complex coacervation with hyaluronic acid on protein transition in a subcutaneous injection site model system. *Chem. Pharm. Bull.* 2020;68:1109-12. doi: 10.1248/cpb.c20-00585

The occurrence of complex coacervation in an aqueous mixture of proteins (lysozyme, albumin, immunoglobulin G) and hyaluronic acid and its effect

on protein transition in a model system was studied to elucidate factors determining the bioavailability of subcutaneously injected therapeutic proteins. Mixing of hyaluronic acid and the model proteins induced complex coacervation at solution pH close to or below the isoelectric point of the proteins. In vitro dialysis using membranes with large pore size tube represented a limitation in the protein transition of the coacervation mixture. Thermal analysis suggested there was retention of the protein conformation in the polymer complex.

Keywords: coacervation, subcutaneous, hyaluronic acid

吉田寛幸, 阿部康弘, 臼井明子, 伊豆津健一: シクレソニド吸入剤の肺炎患者による使用を想定したスパーサーの影響検討.

薬学雑誌, 2020;140(12):1495-500. doi: 10.1248/yakushi.20-00169

Achieving appropriate inhalation in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a common challenge in the use of repurposed metered-dose inhaler (MDI) formulations. The purpose of this study was to evaluate the effect of five valved holding chambers (VHCs) on the inhalation of ciclesonide from Alvesco MDI. The aerodynamic particle size distribution of ciclesonide discharged from Alvesco MDI was evaluated using a Next Generation Impactor in the presence and absence of VHCs. The use of VHCs retained or slightly increased the amount of ciclesonide in the fine particle diameter range (aerodynamic particle size below $3\mu\text{m}$) (FPD) and reduced the amount at the induction port after coordinated inhalation. However, the use of VHC reduced the FPD of the formulation by increasing the time between the MDI discharge and the pump suction by various degrees among the five VHCs. These results indicated that use of the VHCs and minimizing the inhalation delay time should ensure sufficient inhalation of ciclesonide particles.

Keywords: valved holding chamber, metered-dose inhaler, fine particle dose

Yoshida H, Usui A, Abe Y, Goda Y, Izutsu K: Relationship between geometric and aerodynamic particle size distribution in the formulation of solution and suspension metered-dose inhalers.

AAPS PharmSciTech. 2020;21(5):158. doi: 10.1208/s12249-020-01675-3

The relationship between the geometric particle size distribution (GPSD) and the aerodynamic particle size distribution (APSD) of commercial solution and suspension metered-dose inhaler (MDI) formulations was assessed to clarify the use of GPSD to estimate the APSD. The size distribution of particles discharged from four suspension and four solution MDIs was measured using the Inas®100 light-scattering spectrometer and a Next Generation Impactor. The conversion factor was calculated by measuring the GPSD and APSD of MDIs. The morphology and physical properties of MDIs were studied using scanning electron microscopy (SEM) and differential scanning calorimetry (DSC). Six of the eight MDIs showed similar conversion factor profiles, irrespective of their composition and formulation types. Applying the conversion factor obtained from one of the six MDIs resulted in a particle size distribution comparable to each APSD except for some formulations. The two other solution MDIs, which contained citric acid, had much higher and variable conversion factors. SEM images and DSC scans of the solids obtained by nebulization of the solutions containing beclomethasone and/or citric acid showed the formation of a paste-like amorphous solid. These results indicated that APSD of solution and suspension MDIs that form rigid particles may be estimated by using the conversion factor and GPSD. Contrarily, the estimation is more difficult in formulations that tend to lose the particle structure during the measurement.

Keywords: optical particle size, aerodynamic particle size, conversion factor

Yoshida H, Abe Y, Tomita N, Izutsu KI. Utilization of Diluted Compendial Media as Dissolution Test Solutions with Low Buffer Capacity for the Investigation of Dissolution Rate of Highly Soluble Immediate Release Drug Products.

Chem Pharm Bull. 2020;68(7):664-70. doi: 10.1248/cpb.c20-00247

Research from the past decade has shown that the buffer capacities of intestinal fluids are much lower than those in the media used for dissolution test of many solid formulations. The purpose of this study was to elucidate the effect of buffer capacity

on the dissolution profiles of highly soluble drug products, using metoclopramide (a biopharmaceutics classification system [BCS] class III drug) tablets as a model. The dissolution profiles of three metoclopramide products were obtained in Japanese pharmacopeia dissolution medium (pH 1.2 and 6.8), diluted medium with low buffer capacity comparable to that of gastrointestinal fluid, and other biorelevant media. One product showed slower dissolution in the medium with lower buffer capacity (bio-relevant, diluted compendial solution), but substantially similar dissolution in the compendial test solutions. Disintegration difference was implied to be involved in the different dissolution profiles depending on the medium buffer capacity. This study indicated the importance of media buffer capacity as a factor inducing different dissolution between products of highly soluble active pharmaceutical ingredients. The diluted compendial media would be a useful alternative to biorelevant media for the detection of the different formulation performances depending on the buffer capacities.

Keywords: buffer capacity, dissolution test, highly soluble drug

Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Usui A, Tomita N, Kanno H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu KI, Goda Y, Okuda H: Temperature-Dependent Formation of *N*-Nitrosodimethylamine during the Storage of Ranitidine Reagent Powders and Tablets.

Chem Pharm Bull. 2020;68(10):1008-12. doi: 10.1248/cpb.c20-00431

The purpose of this study was to elucidate the effect of high-temperature storage on the stability of ranitidine, specifically with respect to the potential formation of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA), which is classified as a probable human carcinogen. Commercially available ranitidine reagent powders and formulations were stored under various conditions, and subjected to LC-MS/MS analysis. When ranitidine tablets from two different brands (designated as tablet A and tablet B) were stored under accelerated condition (40°C with 75% relative humidity), following the drug stability guidelines issued by the International Conference on Harmonisation (ICH-Q1A), for up to 8 weeks, the amount of NDMA in them substantially increased from 0.19 to 116 ppm

and from 2.89 to 18 ppm, respectively. The formation of NDMA that exceeded the acceptable daily intake limit (0.32 ppm) at the temperature used under accelerated storage conditions clearly highlights the risk of NDMA formation in ranitidine formulations when extrapolated to storage under ambient conditions. A forced-degradation study under the stress condition (60°C for 1 week) strongly suggested that environmental factors such as moisture and oxygen are involved in the formation of NDMA in ranitidine formulations. Storage of ranitidine tablets and reagent powders at the high temperatures also increased the amount of nitrite, which is considered one of the factors influencing NDMA formation. These data indicate the necessity of controlling/monitoring stability-related factors, in addition to controlling impurities during the manufacturing process, in order to mitigate nitrosamine-related health risks of certain pharmaceuticals.

Keywords: *N*-nitrosodimethylamine, forced degradation, ranitidine

Miyazaki T, Kanno H, Yamamoto E, Ando D, Izutsu K, Goda Y: Cold Flow Evaluation in Transdermal Drug Delivery Systems by Measuring the Width of the Oozed Adhesive.

AAPS PharmSciTech. 2020;21:120. doi: 10.1208/s12249-020-01661-9

The objective of this study was to develop a simpler and more practical quantitative evaluation method of cold flow (CF) in transdermal drug delivery systems (TDDSs). CF was forcibly induced by loading a weight on a punched-out sample (bisoprolol and tulobuterol tapes). When the extent of CF was analyzed using the area of oozed adhesive as following a previously reported method, the CF profiles were looked different between the samples 12 mm in diameter subjected to a 0.5-kg weight and samples 24 mm in diameter subjected to a 2.0-kg weight despite an equal load per unit area (4.42 g/mm²). The width of oozed adhesive around the original sample was suggested to be an index that properly describes the relationship between the load per unit area and the extent of CF. Further, it was clarified that the average CF width over the entire circumference of the sample was the same whether the samples were round or square as long as the sample area and load were the same. We also

observed a linear relationship between the CF width and the aspect ratio of oval and rectangular samples. These results indicated that the CF properties of typical TDDS products lacking CF-proof processing at the edges could be determined by testing samples cut from the product rather than the whole TDDS patch. The proposed width measuring method was simple and useful for optimizing the composition of the adhesive and for testing the quality of the product.

Keywords: cold flow, transdermal drug delivery system, adhesive

Kato M*, Athumi Y*, Yamaguchi M*, Date H*, Yamamoto E, Murayama S*, Karasawa K*: Trimethylammonium modification of a polymer-coated monolith column for rapid and simultaneous analysis of nanomedicines.

J Chromatogr A. 2020;1617(26):460826. doi: 10.1016/j.chroma.2019.460826

Drug-containing nanoparticles (nanomedicine) are ideal targeted-drug-delivery systems. However, methods for the simultaneous analysis of the drug within the nanoparticle and free drug in a short time are rather limited. In this study, we developed a polymer-modified monolithic column with cationic groups (trimethylammonium) for the simultaneous analysis of the drug within the nanoparticle and the free drug. The use of the acrylamide group was determined as the optimum connecting group, and the optimum concentration of the modifier was 6%. The prepared column retained the drug within the nanoparticle by anion exchange, and its elution time was controlled by the ionic concentration (tris (hydroxymethyl)aminomethane, Tris) of the mobile phase. The separation of two typical nanomedicines was studied on the prepared column. For DOXIL and Abraxane, the drugs within the nanoparticle were well separated from the free drugs, on the developed column. The developed polymer-coated monolithic column with trimethylammonium modification is expected to enable the rapid analysis of various nanomedicines.

Keywords: nanomedicine, drug, anion exchange

* Division of Bioanalytical Chemistry, School of Pharmacy, Showa University

Yamamoto E, Taquahashi Y, Kuwagata M, Saito H, Matsushita K, Toyoda T, Sato F*, Kitajima S, Ogawa K, Izutsu K, Saito Y, Hirabayashi Y, Imura Y, Honma M, Okuda H, Goda Y: Visualizing the spatial localization of ciclesonide and its metabolites in rat lungs after inhalation of 1- μm aerosol of ciclesonide by desorption electrospray ionization-time of flight mass spectrometry imaging.

Int J Pharm. 2021;595:120241. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120241

Inhaled ciclesonide (CIC), a corticosteroid used to treat asthma that is also being investigated for the treatment of corona virus disease 2019, hydrolyzes to desisobutyryl-ciclesonide (des-CIC) followed by reversible esterification when exposed to fatty acids in lungs. While previous studies have described the distribution and metabolism of the compounds after inhalation, spatial localization in the lungs remains unclear. We visualized two-dimensional spatial localization of CIC and its metabolites in rat lungs after administration of a single dose of a CIC aerosol (with the mass median aerodynamic diameter of 0.918-1.168 μm) using desorption electrospray ionization-time of flight mass spectrometry imaging (DESI-MSI). In the analysis, CIC, des-CIC, and des-CIC-oleate were imaged in frozen lung sections at high spatial and mass resolutions in negative-ion mode. MSI revealed the coexistence of CIC, des-CIC, and des-CIC-oleate on the airway epithelium, and the distribution of des-CIC and des-CIC-oleate in peripheral lung regions. In addition, a part of CIC independently localized on the airway epithelium. These results suggest that distribution of CIC and its metabolites in lungs is related to both the intended delivery of aerosols to pulmonary alveoli and peripheral regions, and the potential deposition of CIC particles on the airway epithelium.

Keywords: mass spectrometry imaging, aerodynamic diameter, inhalation

* APS and Technology Center, Nihon Waters K.K.

Ozawa Y*, Watanabe Y*, Ando D, Koide T, Fukami T*: Advanced Formulation Design for Topical Creams Assisted with Vibrational Spectroscopic Imaging.

Chem Pharm Bull. 2021;69(3):271-7. doi: 10.1248/cpb.c20-00979.

Vibrational spectroscopic imaging has become useful analytical tools for quality control of drug products. In this study, we applied microscopic attenuated total reflection (ATR)-IR and confocal Raman microscopy to elucidate microscopic structure of creams and for the formulation design in the development of semi-solid drug products. The model creams were prepared with prednisolone (PRD) and fluconazole (FLC) as active pharmaceutical ingredients and oily solvents such as mineral oil (MO), isopropyl myristate (IPM), benzyl alcohol (BA) and diethyl sebacate (DES). As a result of microscopic ATR-IR imaging, several domains indicating oily internal phase were observed, which had absorption around 1732 and 1734 cm^{-1} derived from MO, IPM and DES. In addition, domains of BA around 1009 cm^{-1} were observed at the complementary or similar position in the formulation with MO or DES, respectively. These results suggested that the creams were oil-in-water type and the distribution of domains would reflect the compatibility of the solvents. The contents of PRD and BA were determined quantitatively in each layer after the intentional separation of the creams and the results agreed well with the imaging analysis. Whereas, confocal Raman imaging allowed to visualize the distribution of the components in depth direction as well as two-dimensional plane. In particular, the Raman imaging would ensure the coexistence of FLC and BA as oily phase in the cream. From these results, the feasibility of spectroscopic imaging techniques was successfully demonstrated for the formulation design of semi-solid dosage forms.

Keyword: confocal Raman spectroscopy, formulation study, imaging analysis

* Department of Molecular Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University.

Takaku T^{*1}, Hattori Y^{*1}, Sasaki T^{*2}, Sakamoto T, Otsuka M^{*1}: Evaluation of swelling properties and drug release from mechanochemical pre-gelatinized glutinous rice starch matrix tablets by near infrared spectroscopy.

J Near-Infrared Spec. 2021;29:92-101. doi: 10.1177/0967033520982351

The effect of grinding on the pharmaceutical properties of matrix tablets consisting of ground

glutinous rice starch (GRS) and theophylline (TH) was predicted by near infrared (NIR) spectroscopy. Ground GRS samples were prepared by grinding GRS in a planetary ball mill for 0-120 min, measured by X-ray diffractometry (XRD) and NIR, and then evaluated for crystallinity (%XRD) based on XRD profiles. Tablets containing TH (5 w/w%), ground GRS (94 w/w%), and magnesium stearate (1 w/w%) were formed by compression. Gel-forming and drug-release processes of the tablets were measured using a dissolution instrument with X-ray computed tomography (XCT). Swelling ratio (SWE) and mean drug-release time (MDT) were evaluated based on XCT and drug-release profiles, respectively. Calibration models for predicting percent %XRD, MDT, and SWE were constructed based on the NIR of ground GRS using partial least-squares. The results indicated the possibility of controlling the pharmaceutical properties of matrix tablets by altering the pre-gelatinization of GRS based on changes in their NIR spectra during the milling process.

Keywords: NIR, swelling properties drug release

*¹ Musashino University

*² Shizuoka University

Omata R*¹, Hattori Y*¹, Sasaki T*², Sakamoto T, Otsuka M*¹: Elucidation of the molecular mechanism of wet granulation for pharmaceutical standard formulations in a high-speed shear mixer using near infrared spectroscopy.

Pharmaceuticals. 2020;13: 226. doi: 10.3390/ph13090226

The granulation process of pharmaceutical standard formulation in a high-speed shear wet granulation (HSWG) was measured by in-line near-infrared spectroscopy (NIRS) and agitation power consumption (APC) methods. The F-1, F-2, and F-3 formulations (500 g) contained 96% w/w α -lactose monohydrate (LA), potato starch (PS), and a LA:PS = 7:3 mixture, respectively, and all the formulations contained 4% w/w hydroxypropyl cellulose. While adding purified water at 10 mL/min, the sample powder was mixed. The calibration models to measure the amount of binding water (Wa) and APC of the HSWG formulations were established based on NIRS of the samples measured for 60 min by partial least-squares regression analysis (PLS). Molecular interaction related to APC between

the particle surface and binding liquor was analyzed based on NIRS. The predicted values of Wa and APC for all formulations were superimposed with the measured values on a straight line, respectively. The regression vector (RV) of the calibration model for Wa indicated the chemical information of all the water in the samples. In contrast, the RV for APC suggested that APC changes in the processes are related to powder aggregation because of surface tension of binding water between particles.

Keywords: high-speed shear wet granulation, agitation powder consumption, monitoring by in-line near-infrared spectroscopy

*¹ Musashino University

*² Shizuoka University

Koyanagi K*¹, Ueno A*¹, Hattori Y*¹, Sasaki T*², Sakamoto T, Otsuka M*¹: Analysis of granulation mechanism in a high-shear wet granulation method using near-infrared spectroscopy and stirring power consumption.

Colloid Polymer Sci. 2020;298:977-87. doi: 10.1007/s00396-020-04655-y

The dynamic granulation process of high-speed shear wet granulation (HSWG) was measured by in-line near-infrared spectroscopy (NIRS) and agitation power consumption (APC) methods. Molecular interactions between powder particles and the binding liquid were analyzed based on both NIRS and APC data by multivariable regression analysis. The granulated sample used glass beads ($d_{50} = 46 \mu\text{m}$) with or without hydroxypropyl cellulose, and the binder solution used purified water. The HSWG granulator (2-L volume) with APC device and NIRS was used, and the agitator was rotated at 600 min^{-1} and the chopper at 2000 min^{-1} with glass beads to be granulated being 920 g (0.6 L), and a total of 360 mL of purified water was added at 10 mL/min. In order to establish calibration models to predict APC and amount of binding water of the granular formulations, NIRS spectra of the granular samples were recorded every 10 s for 40 min. The calibration models to predict moisture content and APC were constructed based on the corrected NIRS spectral data by partial least-squares regression (PLSR) analysis. The relationships between actual and predicted values for moisture

content and APC produced a straight line, respectively. The regression vector (RV) of the PLS model to predict the water content showed the presence of free water between the bead powder particles. On the other hand, the RV for the APC showed the presence of bound water between the particles.

Keywords: high-speed shear wet granulation, in-line near-infrared spectroscopy, process analytical technology

*¹ Musashino University

*² Shizuoka University

Sasaki T^{*1}, Sakamoto T, Otsuka M^{*2}: Precise Evaluation of the Effects of a Small Amount of D-histidine in L-histidine Crystal Form B Using High-Frequency-Accurate Terahertz Spectroscopy. *J Infrared Millimeter Terahertz Waves*. 2020;41:529-41. doi: 10.1007/s10762-020-00675-5

The effects of small amounts of enantiomeric impurities on the vibrational modes of polycrystalline L-histidine (His) were examined using high-frequency-accurate terahertz (THz) spectroscopy. Samples of polycrystalline L-His in its monoclinic form (form B) were grown from an ethanol-rich solvent. D-histidine, ranging from 0.05 to 10.0% in content, was added to the L-His/ethanol-rich solution prior to recrystallization. The crystal forms of all recrystallized samples were first confirmed by high-frequency-accurate THz spectra recorded at 70 K and room-temperature powder X-ray diffraction spectra. A detailed analysis of two spectral features (1.54 and 1.80 THz) measured at 10 K showed that the absorption lines had a narrow linewidth, as well as broad spectral components that could be fitted by Gaussian curves corresponding to defects within the crystals. The shifts in peak frequency with varying amounts of D-His additive in the polycrystalline L-His samples were examined in detail. It was observed that the peak frequency shifted to lower frequencies when small amounts of D-histidine were present and then to higher frequencies when relatively large amounts were present. At low concentrations, D-His molecules are thought to act as impurities that disturb the normal mode vibrations of L-His crystals; however, above certain concentrations, D-His contributes to the formation of a DL racemic crystal. Although the

effects of small amounts of D-His molecules in L-His crystals were detectable, quantitative determination of trace amounts of impurity was limited by the complex crystallography of L-His, which includes defects and racemic compounds.

Keywords: terahertz spectroscopy, impurity detection, racemic crystal

*¹ Shizuoka University

*² Musashino University

Gato K^{*1}, Fujii MY^{*1}, Hisada H^{*1}, Carriere J^{*2}, Koide T, Fukami T^{*1}: Molecular state evaluation of active pharmaceutical ingredients in adhesive patches for transdermal drug delivery. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020;58:101800. doi: 10.1016/j.jddst.2020.101800

In this study, we prepared mock patches consisting of model drug (felbinac) and three types of acrylic polymers with different functional substituent and/or physical properties, and evaluated the correlation of pharmaceutical properties and molecular state of felbinac in these patches. Polarizing microscopic observation, powder X-ray diffraction and Raman spectroscopy were employed and then different propensity was observed in the crystallization behaviour and precipitated crystal form in each patches. In particular, Raman spectra in low frequency region were useful to detect polymorphic change in patches. ¹H NMR was also used to investigate the interaction between felbinac and the polymers. In addition, pharmaceutical properties of mock patches were evaluated by dissolution test and in vitro skin permeation test. From these results, crystallization of felbinac was occurred in the case of weaker interaction between felbinac and the polymer, which has carboxy group as substituent, and resulted in higher drug release and skin permeation. In conclusion, it was essential to consider the compatibility of drug and polymer, which constituted adhesive layer in patches, in molecular level.

Keywords: low frequency Raman spectroscopy, transdermal drug delivery system, crystal form

*¹ Meiji Pharmaceutical University

*² Coherent Inc.

Inoue M^{*1}, Hisada H^{*1}, Takatori K^{*1}, Koide T, Fukami T^{*1}, Roy A^{*2}, Carriere J^{*2}: Solid-State Analysis of α -Cyclodextrin Inclusion Complexes Using Low-Frequency Raman Spectroscopy.

Anal Chem 2021;93(2):704-8. doi: 10.1021/acs.analchem.0c03854

A rapid and nondestructive analytical technique is critical for the analysis of cyclodextrin inclusion complexes in solid dosage forms. This study proposed a newly developed low-frequency Raman spectroscopy as a candidate technique for the analysis of cyclodextrin inclusion complexes. In this study, we selected a typical series of five crystalline cyclodextrin inclusion complexes and reported the usefulness of Raman spectroscopy for analyzing these inclusion complexes. Some inclusion complexes clearly differed from the raw materials in conventional Raman spectra. In another case, though specific differences were not observed between inclusion complexes and raw materials in conventional Raman spectra, clear differences were observed in low-frequency Raman spectra. Moreover, no characteristic differences between inclusion complexes consisting of different guest molecules were observed in conventional Raman spectra. The characteristic differences were observed only in low-frequency Raman spectra. Therefore, low-frequency Raman spectroscopy is a useful technique for solid-state analysis of crystalline inclusion complexes.

Keywords: oligosaccharide, Raman spectroscopy, molecular interaction

^{*1} Meiji Pharmaceutical University

^{*2} Coherent Inc.

Yamamoto Y^{*1}, Odutsumi A^{*1}, Miwa E^{*1}, Fukami T^{*2}, Koide T: Evaluation of the factors contributing to the stability of the mixture of heparinoid oil-based cream and droplet dispersion-type ointment.

J Drug Deliv Sci Technol. 2021;61:102218 doi: 10.1016/j.jddst.2020.102218

We tried to clarify the pharmaceutical properties of heparinoid oil-based cream (HPOC) formulations from various aspects, such as rheological properties. Furthermore, the stability of the mixture of droplet dispersion-type betamethasone butyrate propionate ointment (BBPO) formulations and all HPOC

formulations at various mixing ratios was evaluated. Next, we prepared a model droplet dispersion-type ointment and evaluated the relationship between the surfactant contained in the droplet dispersion-type ointment and the mixture stability. The present study revealed that two HPOC formulations have a lower viscosity than other HPOC formulations. Bleeding occurred in the mixture of the two HPOC formulations and droplet dispersion-type BBPO formulation at a mixing ratio of 1:1, suggesting that the pharmaceutical properties of the two HPOC formulations influence the stability of the mixture. A study using the time-domain-nuclear magnetic resonance (TD-NMR) revealed that the molecular mobility of water in those mixtures was diverse. When the stability of the mixture of the model droplet dispersion-type ointment and all the HPOC formulations was evaluated, it was stable in all mixtures when the HLB value of the surfactant added to the model ointment formulation was low (approximately 5). In contrast, it was unstable in all the mixtures when the HLB value of the surfactants was high (approximately 16). In the case of surfactants, such as polyoxyethylene hydrogenated castor oil 40, contained in droplet dispersion-type BBPO formulations, where the HLB value is middle (approximately 12), the mixture stability depends on the pharmaceutical properties of HPOC formulations. Therefore, bleeding occurred only in mixtures with the two HPOC formulations. As described above, to predict the stability of a mixture, it is necessary to understand the pharmaceutical properties of both components from various aspects.

Keywords: betamethasone butyrate propionate, droplet dispersion-type ointment, stability

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

^{*2} Meiji Pharmaceutical University

Sakuda M^{*1}, Yoshida N^{*1}, Koide T, Kimura K^{*1}, Tsuboi H^{*1}: Clarification of the internal structure and factors of poor dissolution of substandard roxithromycin tablets by near-infrared chemical imaging.

Int J Pharm 2021;596:120232 doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120232

The spread of substandard and falsified medicines

has become a global problem, especially in low- and middle-income countries (LMICs). Previously, we found that some tablets containing the same active ingredient had large differences in their dissolution even though their contents were comparable. In this study, we investigated the poor dissolution of roxithromycin tablets using near-infrared chemical imaging (NIR-CI) to visualize the internal tablet structure. Roxithromycin tablets collected in LMICs and the pioneer product Rulid[®] as a reference were cut to a flat surface for analysis. NIR spectral data were normalized, and a principal component analysis was performed to create a tablet internal structure image. For Rulid[®], the differences between the spectra with high and low scores were small, and well-defined aggregation of ingredients was not observed. However, large differences in the scores were found for roxithromycin tablets manufactured in some LMICs, and non-uniformity of ingredient distribution and aggregation were observed. Additionally, some pharmaceutical excipients, such as starch or magnesium stearate, were found in certain aggregates by comparing NIR spectra. The NIR-CI results showed some excipients existed as large aggregates, which indicated that the ingredients were not evenly mixed in the roxithromycin tablet, and this contributed to its poor dissolution.

Keywords: substandard and falsified medicines, near-infrared chemical imaging, roxithromycin

different items in the process, the component ratio and blended powder content were selected as the items requiring the control method specific to continuous manufacturing different from the conventional batch manufacturing. The control and management of the Loss in Weight (LIW) feeder were deemed the most important, and the Residence Time Distribution (RTD) model were regarded effective for setting the control range and for controlling of the LIW feeder. Based on these ideas, the concept of process control using RTD was summarized. The presented contents can serve as a solid fundament for adopting a new control method of continuous direct compression processes in and beyond the Japanese market.

Keywords: continuous manufacturing, process control, residence time distribution

*1 Kanazawa University

*2 National Health Product Quality Control Center, Cambodia

Suzuki Y^{*1}, Sugiyama H^{*2}, Kano M^{*3}, Shimono R^{*4}, Shimada G^{*5}, Furukawa R^{*6}, Mano E^{*7}, Motoyama K^{*8}, Koide T, Matsui Y^{*9}, Kurasaki K^{*10}, Takayama I^{*11}, Hikage S^{*11}, Katori N, Kikuchi M^{*8}, Sakai H^{*12}, Matsuda Y^{*11}: Control Strategy and Methods for Continuous Direct Compression Processes.

Asian J Pharm Sci. 2021;16(2):253–62 doi: 10.1016/j.ajps.2020.11.005

We presented a control strategy for tablet manufacturing processes based on continuous direct compression. The work was conducted by the experts of pharmaceutical companies, machine suppliers, academia, and regulatory authority in Japan. Among

*1 Daiichi Sankyo Co., Ltd.

*2 The University of Tokyo

*3 Kyoto University

*4 Janssen Pharmaceutical K.K.

*5 EuroTechno Ltd.

*6 Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

*7 MSD K.K.

*8 Kumamoto University

*9 Sumitomo Dainippon Pharma Co.,Ltd.

*10 Chugai pharmaceutical Co., Ltd.

*11 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

*12 Kokando Co., Ltd.

Sakai-Kato K*, Yoshida K*, Takechi-Haraya Y, Izutsu K: Physicochemical characterization of liposomes that mimics lipid composition of exosomes for effective intracellular trafficking.

Langmuir. 2020;36:12735-44. doi: 10.1021/acs.langmuir.0c02491

Exosomes mediate communication between cells in the body by the incorporation and transfer of biological materials. To design an artificial liposome, which would mimic the lipid composition and physicochemical characteristics of naturally occurring exosomes, we first studied the physicochemical properties of exosomes secreted from HepG2 cells. The exosome stiffness obtained by atomic force microscopy was moderate. Some liposomes were then fabricated to mimic the representative reported lipid composition of exosomes. Their physicochemical

properties and cellular internalization efficiencies were investigated to optimize the cellular internalization efficiency of the liposomes. A favorable internalization efficiency was obtained by incubating HeLa cells with 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)/cholesterol (Chol)/1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-l-serine (DOPS) (40/40/20 mol %) liposomes, which have a similar stiffness and zeta potential to exosomes. A dramatic increase in internalization efficiency was demonstrated by adding DOPS to simple DSPC/Chol liposomes. We found that DOPS had a more desirable effect on cellular internalization than its saturated lipid counterpart, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phospho-l-serine. Furthermore, it was shown that the phosphatidylserine-binding protein, T-cell immunoglobulin mucin protein 4, was largely involved in the intracellular transfer of DSPC/Chol/DOPS liposomes. Thus, DOPS was a key lipid to provide the appropriate stiffness, zeta potential, and membrane surface affinity of the resulting liposome. Our results may help develop efficient drug carriers aiming to internalize active substances into cells.

Keywords: exosome, vesicle stiffness, drug carrier

* Kitasato University

Takechi-Haraya Y, Matsuoka M*, Imai H*, Izutsu K, Sakai-Kato K*: Detection of material-derived differences in the stiffness of egg yolk phosphatidylcholine-containing liposomes using atomic force microscopy.

Chemistry and Physics of Lipids. 2020;233:104992. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2020.104992

Naturally sourced phospholipids are used in many liposomal pharmaceuticals. The present report describes a method to detect the effects of different egg yolk phosphatidylcholines (EPCs) on liposomal physicochemical properties. Five EPC-containing liposomes were prepared using five different EPCs obtained from different suppliers. There was no significant difference in purity between each EPC. The stiffness of the liposomes was examined via atomic force microscopy (AFM) in relation to the liposomal membrane permeability coefficient of encapsulated calcein after gel filtration, which is indicative of liposomal stability including the release of a hydrophilic drug from a liposome. Although the size of the

liposome and the encapsulation efficiency of calcein did not significantly change with the type of EPC used, the liposome stiffness was found to vary depending on the EPC used, and liposomes with a similar stiffness were found to show a similar membrane permeability to calcein. Our results indicate the usefulness of stiffness measurement, using AFM as the analytical method, to detect material-derived differences in EPC-containing liposomes that affect drug release from the liposomes. Because drug release is one of the most important liposomal functions, combining this method with other analytical methods could be useful in selecting material for the development and quality control of EPC-containing liposomes.

Keywords: liposome stiffness, membrane permeability, naturally sourced phospholipid

* Kitasato University

Takechi-Haraya Y, Goda Y, Izutsu K, Sakai-Kato K*: Instrument-dependent factors affecting the precision in the atomic force microscopy stiffness measurement of nanoscale liposomes.

Chem Pharm Bull. 2020;68:473-8. doi: 10.1248/cpb.c20-00067

The mechanical strength (stiffness) of liposomes affects their cellular uptake efficiency and drug release in drug delivery processes. We recently developed a tip shape evaluation method for improving the precision of liposome stiffness measurement by quantitative imaging (QI)-mode atomic force microscopy (AFM). The present study applied our method to the widely-used AFM instruments equipped for intermittent contact (IC)-mode force curve measurements, and examined instrument-dependent factors that affect the liposome stiffness measurements. We demonstrated that the evaluation of the tip shape for cantilever selection can be applicable to the IC mode as well as the QI mode. With the cantilever selection, the improved precision of the liposome stiffness was obtained when the stiffness of each liposome was determined from the slope in the force-deformation curve by the IC-mode force curve measurement. Further, the stiffness values were found to be similar to that measured by QI-mode measurements. These results indicate that our developed method can be widely used via IC-mode force curve measurements

as well as via QI mode. It was also revealed that spatial drift of the cantilever position was instrument-dependent factors which could affect the precision of liposome stiffness measurements in the case of IC-mode force curve measurement. Therefore, in case of stiffness measurement by IC-mode force curve measurement, it is vital to obtain force-deformation curves immediately after imaging a liposome for the precise stiffness measurement of liposomes. These findings will promote the usage of the AFM stiffness measurement method for the characterization of lipid nanoparticle-based drug delivery systems.

Keywords: atomic force microscopy, instrument difference, liposome stiffness

* Kitasato University

Ohgita T^{*1}, Takechi-Haraya Y, Okada K^{*1}, Matsui S^{*1}, Takeuchi M^{*1}, Saito C^{*2}, Nishitsuji K^{*3}, Uchimura K^{*4}, Kawano R^{*2}, Hasegawa K^{*1}, Sakai-Kato K^{*5}, Akaji K^{*1}, Izutsu K, Saito H^{*1}: Enhancement of direct membrane penetration of arginine-rich peptides by polyproline II helix structure.

Biochim Biophys Acta Biomembr. 2020;1862:183403. doi: 10.1016/j.bbmem.2020.183403

The left-handed, extended polyproline II (PPII) helix is a unique secondary structure which potently modulates peptide/protein functions through its constraint conformation. To investigate the effect of PPII helix on the direct cell membrane penetration of arginine-rich peptides, we designed a polyproline-containing arginine-rich peptide P9R7W (PPPPPPPPRRRRRRRW) by introducing nine proline residues into a linear R7W (RRRRRRRW) peptide. Circular dichroism spectroscopy showed that P9R7W has the PPII helix structure in solution whereas R7W is predominantly in random coil structure. Tryptophan fluorescence measurements demonstrated that P9R7W binds to negatively charged lipid vesicles with similar affinity to R7W, in which there was no significant change in the PPII helix structure. Flow cytometry and confocal laser scanning microscopy analyses showed that P9R7W has an ability to penetrate into CHO-K1 cells more efficiently compared to R7W with no cytotoxicity. Consistently, a channel current analysis unveiled that P9R7W penetrates planar lipid

bilayer membranes more efficiently than R7W without significant membrane perturbation. Our results indicate that the PPII helix structure can enhance the membrane penetration efficiency of arginine-rich peptides without lipid membrane perturbation.

Keywords: arginine-rich peptide, polyproline II helix, cell membrane penetration

^{*1} Kyoto Pharmaceutical University

^{*2} Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*3} Wakayama Medical University

^{*4} Centre national de la recherche scientifique

^{*5} Kitasato University

Sakai-Kato K^{*1}, Takechi-Haraya Y, Chida T^{*2}, Okazaki M^{*3}, Kozaki M^{*2}: Robust nanoparticle morphology and size analysis by atomic force microscopy for standardization.

Chem Pharm Bull. 2020;68:791-6. doi: 10.1248/cpb.c20-00311

Because of the complexity of nanomedicines, analysis of their morphology and size has attracted considerable attention both from researchers and regulatory agencies. The atomic force microscope (AFM) has emerged as a powerful tool because it can provide detailed morphological characteristics of nanoparticles both in the air and in aqueous medium. However, to our knowledge, AFM methods for nanomedicines have yet to be standardized or be listed in any pharmacopeias. To assess the applicability of standardization of AFM, in this study, we aimed to identify robust conditions for assessing the morphology and size of nanoparticles based on a polystyrene nanoparticle certified reference material standard. The spring constant of the cantilever did not affect the size of the nanoparticles but needed to be optimized depending on the measurement conditions. The size analysis method of the obtained images affected the results of the analyzed size values. The results analyzed by cross-sectional line profiling were independent of the measurement conditions and gave similar results to those from dynamic light scattering. It was indicated that approximately 100 particles are required for a representative measurement. Under the optimized conditions, there were no significant inter-instrument differences in the analyzed size values of polystyrene nanoparticles both in air and under

aqueous conditions.

Keywords: atomic force microscopy, size measurement, standardization

*¹ Kitasato University

*² Kowa Company, Ltd.

*³ Nippon Kayaku Co., Ltd.

Kosuge H^{*1}, Nagatoishi S^{*1}, Kiyoshi M, Ishii-Watabe A, Tanaka T^{*2}, Terao Y^{*2}, Oe S^{*2}, Ide T^{*2}, Tsumoto K^{*1}: Highly Sensitive HPLC Analysis and Biophysical Characterization of N-glycans of IgG-Fc Domain in Comparison Between CHO and 293 Cells Using FcγRIIIa Ligand.

Biotechnol Prog. 2020:e3016. doi: 10.1002/btpr.3016

Quality control of monoclonal antibodies is challenging due in part to the diversity of post-translational modifications present. The regulation of the N-glycans of IgG-Fc domain is one of the key factors to maintain the safety and efficacy of antibody drugs. The FcγRIIIa affinity column is an attractive tool for the precise analysis of the N-glycans in IgG-Fc domain. We used the mutant FcγRIIIa, which is produced in *Escherichia coli* and is therefore not glycosylated, as an affinity reagent to analyze the N-glycans of monoclonal antibodies expressed in Expi293 and ExpiCHO cells. The monoclonal antibodies expressed in these cells showed very different chromatograms, because of differences in terminal galactose residues on the IgG-Fc domains. We also carried out kinetic and thermodynamic analyses to understand the interaction between monoclonal antibodies and the mutant FcγRIIIa. Expi293 cell-derived monoclonal antibodies had higher affinity for the mutant FcγRIIIa than those derived from ExpiCHO cells, due to slower off rates and lower binding entropy loss. Collectively, our results suggest that the FcγRIIIa column can be used to analyze the glycosylation of antibodies rapidly and specifically.

Keywords: FcγRIIIa column, N-glycosylation, antibody drug

*¹ The University of Tokyo

*² Tosoh Corporation

Hyuga S^{*1}, Hyuga M, Amakura Y^{*2}, Yang J^{*3}, Mori E^{*1}, Hakamatsuka T, Goda Y, Odaguchi H^{*1},

Hanawa T^{*1}: Effect of Ephedra Herb on Erlotinib Resistance in c-Met-Overexpressing Non-Small-Cell Lung Cancer Cell Line, H1993, through Promotion of Endocytosis and Degradation of c-Met.

Evid Based Complement Alternat Med. 2020;2020:7184129. doi: 10.1155/2020/7184129

Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) are used to treat non-small-cell lung cancer (NSCLC), harboring an EGFR-activating mutation. However, acquired resistance to these treatments emerges after a few years. One of causes of resistance to EGFR-TKIs is a high level of c-Met amplification or c-Met protein overexpression/hyperactivation. Therefore, combination therapy with EGFR-TKIs and a c-Met inhibitor is thought to be effective treatment for patients with NSCLC resistance carrying c-Met amplification and/or protein hyperactivation. Ephedra Herb is a crude drug and is used in Japan as a component in many Kampo formulae. We previously reported that Ephedra Herb extract (EHE) inhibits HGF-induced phosphorylation of c-Met by preventing c-Met tyrosine kinase activity. Thus, we investigated the combination effect of EHE and erlotinib, an EGFR-TKI, on growth of H1993 cells, an erlotinib-resistant NSCLC cell line with overexpression of c-Met. The EHE and erlotinib combination proved to be effective in suppression of the growth of H1993 xenograft tumors and on inhibition of proliferation of H1993 cells, suggesting that EHE is effective in rescuing NSCLC cells from erlotinib resistance. Moreover, EHE not only inhibited the phosphorylation of c-Met, but also downregulated the expression of c-Met by facilitating clathrin-mediated endocytosis and lysosomal degradation of c-Met. EHE also promoted downregulation of the expression of EGFR and phosphorylation of EGFR. Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE) had the same effects as EHE, and the 40% MeOH fraction from EFE, which mainly contained the high-molecular mass condensed tannins, decreased the expression levels of c-Met, pMet, EGFR, and pEGFR to almost the same level as EFE. These results suggest that recovery from resistance to erlotinib by EHE is derived from the high-molecular mass condensed tannins and that EHE may be suitable for treatment of c-Met-overexpressing NSCLC with resistance to EGFR-TKIs.

Keywords: c-Met, EGFR, erlotinib resistance

^{*1} Oriental Medicine Research Center of Kitasato University

^{*2} Matsuyama University

^{*3} Tokiwa Phytochemical Company

Kiyoshi M, Tatematsu K*, Tada M, Sezutsu H*, Shibata H, Ishii-Watabe A : Structural insight and stability of TNFR-Fc fusion protein (Etanercept) produced by Using transgenic silkworms.

J Biochem. 2020 Aug 7; mvaa092. doi: 10.1093/jb/mvaa092

Therapeutic proteins expressed using transgenic animals have been of great interest for several years. Especially, transgenic silkworm has been studied intensively because of its ease in handling, low-cost, high-yield and unique glycosylation patterns. However, the physicochemical property of the therapeutic protein expressed in transgenic silkworm remains elusive. Here, we constructed an expression system for the TNFR-Fc fusion protein (Etanercept) using transgenic silkworm. The TNFR-Fc fusion protein was employed to N-glycan analysis, which revealed an increased amount of afucosylated protein. Evidence from surface plasmon resonance analysis showed that the TNFR-Fc fusion protein exhibit increased binding affinity for Fcγ receptor IIIa and FcRn compared to the commercial Etanercept, emphasizing the profit of expression system using transgenic silkworm. We have further discussed the comparison of higher order structure, thermal stability and aggregation of the TNFR-Fc fusion protein.

Keywords: Fc fusion protein, glycosylation, physicochemical property

^{*} National Agriculture and Food Research Organization

Tajiri-Tsukada M, Hashii N, Ishii-Watabe A : Establishment of a highly precise multi-attribute method for the characterization and quality control of therapeutic monoclonal antibodies.

Bioengineered. 2020;11:984-1000. doi: 10.1080/21655979.2020.1814683

The multi-attribute method (MAM) has garnered attention as a new quality control method of

therapeutic monoclonal antibodies (mAbs). MAM analysis allows multiple relative quantifications of several structural attributes of therapeutic mAbs; however, some issues remain to be addressed in its procedures especially for sample preparation. The goal of this study was to optimize the sample preparation method for MAM analysis of mAbs. Using a model mAb, we compared five sample preparation methods based on sequence coverage, peptide redundancy, missed cleavage and chemical deamidation. It was found that low pH buffer and short digestion time reduced artificial deamidation. The desalting process after carboxymethylation was essential to obtaining high sequence coverage by a short digestion time. The generation of missed cleavage peptides was also improved by using a trypsin/lysyl endopeptidase (Lys-C) mixture. Next, we evaluated the usefulness of our method as a part of MAM analysis. Finally, 17 glycopeptides, 2 deamidated peptides and N- and C-terminal peptides of the heavy chain were successfully monitored with acceptable mass accuracy and coefficient of variation (CV, %) of the relative peak area. On the other hand, 4 oxidated peptides indicated the unavoidable slightly higher inter-assay CV (%) of the peak area ratio due to the instability in the MS sample solution. Collectively, we demonstrated that our method was applicable as an easy and reliable sample preparation method for MAM analysis, and the variation in the relative peak area could be influenced by the modification type rather than by the amount of each peptide.

Keywords: multi-attribute method, monoclonal antibody, peptide mapping

Kiyoshi M, Tada M, Shibata H, Aoyama M, Ishii-Watabe A: Characterization of Aggregated Antibody-Silicone Oil Complexes; From Perspectives of Morphology, 3D Image, and Fcγ Receptor Activation.

J Pharm. Sci. 2020;S0022-3549(20):30614-6. doi: 10.1016/j.xphs.2020.10.022

Pre-filled syringes (PFS) have been in widespread use as an administration device for therapeutic antibodies in recent decades. Generally, the inner barrel and syringe of PFS are coated with silicone oil (SO) for lubrication. Multiple studies have focused on the fact that the SO adsorbs denatured antibody

molecules, and induces antibody aggregation. Aggregated antibodies are recognized as a potential risk for evoking immunogenic responses in patients. The characteristics of the aggregated antibody-SO complexes, including their concentration, population, shape, three-dimensional (3D) image, and Fcγ Receptors (FcγRs) activation have been obscurely acknowledged so far. In the present work, we prepared aggregated antibody-SO complexes by agitation and analyzed using multifaceted techniques such as flow imaging, confocal fluorescence microscopy, and cell-based assays for FcγRs activation. The results emphasized that the SO accelerates the increase in sub-visible particles and antibody aggregation. The confocal fluorescence microscopy analysis revealed the high-resolution 3D images of aggregated antibody-SO complexes. The FcγRs reporter cell assay clarified that the pre-mixed and agitated Ab + SO have higher FcγRs activation capability compared to the agitated Ab. Overall, this study advances the view that SO has an effect to increase the risk of agitation-induced aggregated antibody particles.

Keywords: biopharmaceuticals, therapeutic antibody, silicone oil

Ueda K^{*1}, Shimizu M^{*1}, Ohashi A^{*1}, Murata D^{*1}, Suzuki T, Kobayashi N^{*1}, Baba J^{*1}, Takeuchi T^{*2}, Shiga Y^{*1}, Nakamura M^{*1}, Kagaya S^{*3}, Sato A^{*1}: Albumin fusion at the N-terminus or C-terminus of human lactoferrin leads to improved pharmacokinetics and anti-proliferative effects on cancer cell lines.

Eur J Pharm Sci. 2020;155:105551. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105551

Human lactoferrin (hLF), a soluble factor of the innate immune system, exhibits various biological functions and therefore has potential as a therapeutic protein. However, the clinical applications of hLF are limited by its low stability in blood. We therefore attempted to resolve this by producing recombinant hLF fused to human serum albumin (HSA). Two HSA-fused hLFs with different fusion orientations (hLF-HSA and HSA-hLF) were produced in Chinese hamster ovary (CHO) DG44 cells. hLF-HSA revealed higher thermal stability, resistance to peptic degradation, and stability during the process of cellular uptake and release in an intestinal enterocyte model

(Caco-2 cells) than HSA-hLF. The lower stability of HSA-hLF is presumably due to the steric hindrance imposed by HSA fusion to the N-terminus of hLF. Both HSA fusion proteins, especially HSA-hLF, displayed improved pharmacokinetic properties despite the lower protein stability of HSA-hLF. hLF-HSA and HSA-hLF exhibited approximately 3.3- and 20.7-fold longer half-lives (64.0 and 403.6 min), respectively, than holo-rhLF (19.5 min). Both HSA fusion proteins were found to exert enhanced growth inhibition effects on cancer cells in vitro, but not normal cells. Their enhanced growth inhibitory activities were considered to be due to the synergetic effects of hLF and HSA because hLF alone or HSA alone failed to exert such an effect. Altogether, Fusion of HSA to hLF yielded superior pharmacokinetics and anti-proliferative activities against cancer cells. HSA-fused hLF is a novel candidate for further application of hLF as biopharmaceuticals for intravenous administration.

Keywords: cancer cell growth inhibition, fusion protein, human lactoferrin

^{*1} School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo University of Technology

^{*2} Department of Veterinary Medicine, Tottori University

^{*3} NRL Pharma, Inc.

森本和滋, 日向昌司, 石井明子

バイオ医薬品の品質評価技術の進歩と国際調和：国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部30年の歩みに焦点を絞って。

薬史学雑誌 2020;55 (2):169-178. doi: 10.34531/jjhp.55.2_169

国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部の30年の歩みを、バイオ医薬品の承認、品質評価法の研究開発、国際調和の視点から調べた。生物薬品部の歴史は、国立医薬品食品衛生研究所報告より、バイオ医薬品の承認情報は、生物薬品部のウェブサイトより、またICHガイドラインの情報は、PMDAのウェブサイトより収集した。第1期（1989-1998）20品目のバイオ医薬品が承認された。従来動物を用いたバイオアッセイの代替法としてのHPLC法の検討、蛍光体支援糖鎖電気泳動法を用いてr-hEPO糖鎖パターンを解析し、分子多様性を解析する方法を開発した。ICHガイドラインQ5BとQ5Cが調和した。1993年には、三局方間（欧州薬局方、日本薬局方、米国薬局方）オープン会議、バイオ医薬品規格基

準のハーモナイゼーションが開催された。第2期(1999–2008) 35品目のバイオ医薬品が承認された。MS例えばLC/ESI-MSを用いて、r-hEPOの糖鎖構造を解析する方法を開発した。ICH品質ガイドライン、Q5A(R1)、Q5D、Q6B、Q5Eが調和した。第3期(2009–2018) 82品目のバイオ医薬品が承認された。抗体医薬品の多様性をLC/MSカラムスイッチ法で調べる方法を開発した。ICHガイドライン「医薬品のライフスタイルマネジメント」Q12が合意に達した。わが国のバイオ医薬品の特性解析と品質管理の最近のトピックス、たとえばモノクローナル抗体についても検討した。

Keywords: バイオ医薬品の承認, バイオ医薬品の品質評価法, ICH

Nakamura H^{*1}, Kiyoshi M, Anraku M^{*1}, Hashii N, Oda-Ueda N^{*1}, Ueda T^{*2} and Ohkuri T^{*1}: Glycosylation decreases aggregation and immunogenicity of adalimumab Fab secreted from *Pichia pastoris*.

J Biochem. 2021. doi: 10.1093/jb/mvaa116

Glycoengineering of therapeutic proteins has been applied to improve the clinical efficacy of several therapeutics. Here, we examined the effect of glycosylation on the properties of the Fab of the therapeutic antibody, adalimumab. An N-glycosylation site was introduced at position 178 of the H-chain constant region of adalimumab Fab through site-directed mutagenesis (H: L178N Fab), and the H: L178N Fab was produced in *Pichia pastoris*. Expressed mutant Fab contained long and short glycan chains (L-glyco Fab and S-glyco Fab, respectively). Under the condition of aggregation of Fab upon pH shift-induced stress, both of L-glyco Fab and S-glyco Fab were less prone to aggregation, with L-glyco Fab suppressing aggregation more effectively than the S-glyco Fab. Moreover, the comparison of the antigenicity of glycosylated and wild-type Fabs in mice revealed that glycosylation resulted in the suppression of antigenicity. Analysis of the pharmacokinetic behavior of the Fab, L-glyco Fab, and S-glyco Fab indicated that the half-lives of glycosylated Fabs in the rats were shorter than that of wild-type Fab, with L-glyco Fab having a shorter half-life than S-glyco Fab. Thus, we demonstrated that the glycan chain influences Fab aggregation and immunogenicity, and glycosylation reduces the elimination half-life in vivo.

Keywords: Fab, aggregation, glycoengineering

^{*1} Sojo University

^{*2} Kyushu University

Hashii N, Tousaka Y, Arai K^{*1}, Enoki Y^{*2}, Fukuda S^{*2}, Goda R^{*3}, Inoue N^{*4}, Kawabata M^{*2}, Murata K^{*5}, Nakatsuji M^{*4}, Okuzono T^{*6}, Shigeyama T^{*5}, Tachiki H^{*4}, Yamaguchi T^{*5}, Yamane S^{*6}, Yamaoka M^{*4}, Saito Y, Ishii-Watabe A: Bioanalysis of therapeutic monoclonal antibody by peptide adsorption-controlled LC-MS.

Bioanalysis. 2021;13:265-276. doi: 10.4155/bio-2020-0262

Aim: We aimed to develop an easy, low-cost and versatile mass spectrometric method for the bioanalysis of a therapeutic monoclonal antibody (mAb) in human serum that employs peptide adsorption-controlled (PAC)-LC/MS using selected reaction monitoring mode (LC-MS/MS-SRM). Materials & methods: Rituximab was used as a model mAb. To apply the method to human serum samples, a peptide of the complementarity-determining region was selected as the surrogate peptide. The usefulness of PAC-LC-MS/MS-SRM was evaluated by a collaborative study. Results: The calibration curve ranged from 0.5 (or 1.0) to 1000.0 µg/ml. The selectivity, linearity, accuracy and precision met the predefined acceptance criteria. Conclusion: Our method could be a useful bioanalytical method for the quantification of mAbs in clinical samples.

Keywords: bioanalysis, human serum, peptide adsorption-controlled LC/MS

^{*1} LSI Medience Corp.

^{*2} Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

^{*3} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

^{*4} Towa Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*5} Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

^{*6} Sekisui Medical Co., Ltd.

袴塚高志, 鎌倉浩之, 渡辺淳子*, 香取征典*, 松本和弘*, 石丸順之*, 諸田隆*, 合田幸広: 葛根湯エキス顆粒および葛根湯エキス錠剤の生物学的同等性試験.

生薬学雑誌 2020;74:89-97.

Dry extract preparations of Kampo medicines for prescription were approved for use approximately

40 years ago in Japan. Presently, most Kampo medicines are prepared in the form of granules with a few being prepared as tablets or capsules. Granule formulations are generally unsuitable for the elderly due to their bulky nature. Although patients and Kampo manufacturers have expressed a need for the introduction of more acceptable granule alternatives, their introduction has been a challenge due to the lack of guidelines based on bioequivalence evaluations for medicines that include multiple chemical components. For resolving this issue, the researchers at the National Institute of Health Sciences initiated a study in 2009 funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare. Several ingredients in Kampo extract products and corresponding standard decoctions were detectable and measurable in human plasma, and some compounds have been reported to be promising candidates for application in bioequivalence evaluations of Kampo formulations. The purpose of the present study was to investigate the potential to assess bioequivalence between kakkonto extract granules and tablets on the basis of the “Guidelines for Bioequivalence Testing of Generic Drugs (partial revision, PFSB/ELD Notification No. 0229010 dated February 29, 2012).”

We investigated the pharmacokinetics of ephedrine and pseudoephedrine, which are ingredients derived from Ephedra Herba in Kakkonto formulations, following the oral administration of Kakkonto extract granules (one pack) and Kakkonto extract tablets (eight tablets). The study was conducted as a two-group, two-period, and open-label crossover study in healthy Japanese volunteers. The plasma concentrations of ephedrine and pseudoephedrine following the administration of the drugs were measured using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Subsequently, we calculated their pharmacokinetic parameters and evaluated their bioequivalence. Analysis of variance using the area under the plasma concentration time curve (AUC) and the maximum plasma concentration (C_{max}) of both ingredients revealed that while AUC indicated bioequivalence, C_{max} values were significantly different. Plasma concentration levels in both formulations were similar in most volunteers and differed among some volunteers, which was attributed to a high number of tablets per dose as opposed to intra-

individual variation. We concluded that ephedrine and pseudoephedrine in Kakkonto extracts are good marker compounds for the evaluation of bioequivalence in different forms of Kakkonto products.

Our results suggest that the marker compounds exhibiting similarity in pharmacokinetic parameters following the administration of Kampo extract granules and the corresponding standard decoction could be applied as markers for the evaluation of bioequivalence between already-approved Kampo extract granules and novel Kampo products based on the same extract as that of granules.

Keywords: bioequivalence, Hachimijiogan, benzoylemesaconine

* 株式会社ツムラ

Batsukh Z^{*1}, Toume K^{*1}, Javzan B^{*2}, Kazuma K^{*1}, Cai SQ^{*3}, Hayashi S^{*4}, Kawahara N^{*4}, Maruyama T, Komatsu K^{*1}: Metabolomic profiling of *Saposhnikovia Radix* from Mongolia by LC-IT-TOF-MS/MS and multivariate statistical analysis.

J. Nat. Med. 2020;74:170-188. doi: 10.1007/s11418-019-01361-0

Saposhnikovia Radix (SR) is a commonly used crude drug that is obtained from the root and rhizome of *Saposhnikovia divaricata* which is distributed throughout China, Korea, Mongolia, and Russia. To evaluate the quality of Mongolian *S. divaricata*, metabolomic profiling of 43 plant specimens from different regions of Mongolia, as well as 8 SR samples and 2 plant specimens from China, were conducted by liquid chromatography-ion-trap-time-of-flight-mass spectrometer (LC-IT-TOF-MS). LC-MS profiles of the specimens showed uniformity and 30 compounds were tentatively identified, including 13 chromones and 17 coumarins. Among them, 16 compounds were isolated and unambiguously verified by comparing them with the spectroscopic data of standard compounds. Orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA) based on LC-MS data from 7 Mongolian specimens and 8 Chinese SR samples as well as 2 plant specimens revealed that these 2 groups were clearly distinguishable and that Mongolian specimens were characterized by an abundance of prim-*O*-glucosylcimifugin (1). Moreover, the OPLS-DA of the Mongolian specimens showed

that they can be discriminated by their growing regions based on the content of 8 chromones. The total content of dihydrofurochromones 1–3 was relatively higher in the specimens from Khalkhgol in the far eastern part of Mongolia, while contents of 10, 11, 15, and 16 were higher in those from Holonbuir in the eastern part. Based on this research, the roots of *S. divaricata* from Mongolia have potential as a new resource of SR in Kampo medicine.

Keywords: *Saposhnikovia* Radix, Mongolia, multivariate statistical analysis

^{*1} Department of Medicinal Resources, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

^{*2} National University of Mongolia

^{*3} School of Pharmaceutical Sciences, Peking University

^{*4} Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Wang Z^{*1}, Okutsu K^{*1}, Futagami T^{*1}, Yoshizaki Y^{*1}, Tamaki H^{*1}, Maruyama T, Toume K^{*2}, Komatsu K^{*2}, Hashimoto F^{*1}, Takamine K^{*1}: Microbial community structure and chemical constituents in *Shinkiku*, a fermented crude drug used in Kampo medicine.

Frontiers in Nutrition. 2020;7:115. doi: 10.3389/fnut.2020.00115

Shinkiku (Massa Medicata Fermentata) is a traditional crude drug used to treat anorexia and dyspepsia of elder patients in east Asia. *Shinkiku* is generally prepared by the microbial fermentation of wheat and herbs. *Shinkiku* is also used in Japanese Kampo medicine as a component of 半夏白朮天麻湯 (Hangebyakujutsutemmato). However, the quality of *shinkiku* varies by manufacture because there are no reference standards to control the quality of medicinal *shinkiku*. Thus, we aim to characterize the quality of various commercially available *shinkiku* by chemical and microbial analysis. We collected 13 *shinkiku* products manufactured in China and Korea and investigated the microbial structure and chemical constituents. Amplicon sequence analysis revealed that *Aspergillus* sp. was common microorganism in *shinkiku* products. Digestive enzymes (α -amylase, protease, and lipase), organic acids (ferulic acid, citric acid, lactic acid, and acetic acid), and 39 volatile compounds

were commonly found in *shinkiku* products. Although there were some commonalities in *shinkiku* products, microbial and chemical characteristic considerably differed as per the manufacturer. *Aspergillus* sp. was predominant in Korean products, and Korean products showed higher enzyme activities than Chinese products. Meanwhile, *Bacillus* sp. was commonly detected in Chinese *shinkiku*, and ferulic acid was higher in Chinese products. Principal component analysis based on the GC-MS peak area of the volatiles also clearly distinguished *shinkiku* products manufactured in China from those in Korea. Chinese products contained higher amounts of benzaldehyde and anethole than Korean ones. Korean products were further separated into two groups: one with relatively higher linalool and terpinen-4-ol and another with higher hexanoic acid and 1-octen-3-ol. Thus, our study revealed the commonality and diversity of commercial *shinkiku* products, in which the commonalities can possibly be the reference standard for quality control of *shinkiku*, and the diversity suggested the importance of microbial management to stabilize the quality of *shinkiku*.

Keywords: *shinkiku*, *Aspergillus* sp., ferulic acid

^{*1} Faculty of Agriculture, Kagoshima University

^{*2} Department of Medicinal Resources, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

Batsukh Z^{*1}, Toume K^{*1}, Javzan B^{*2}, Kazuma K^{*1}, Cai SQ^{*3}, Hayashi S^{*4}, Atsumi T^{*5}, Yoshitomi T, Uchiyama N, Maruyama T, Kawahara N^{*4}, Komatsu K^{*1}: Characterization of metabolites in *Saposhnikovia divaricata* root from Mongolia.

J. Nat. Med. 2021;75:11-27. doi: 10.1007/s11418-020-01430-9

Saposhnikovia Radix (SR), derived from the dried root and rhizome of *Saposhnikovia divaricata*, is a popular crude drug used in traditional Chinese and Japanese medicine. To evaluate the metabolites of *S. divaricata* roots from Mongolia and to investigate their geographical variation, we developed the HPLC method, determined the contents of 9 chromones and 4 coumarins, and conducted multivariate statistical analysis. All Mongolian specimens contained prim-*O*-glucosylcimifugin (1) and 4'-*O*- β -D-glucosyl-5-*O*-methylvisamminol (3), and their total amount

(5.04–25.06 mg/g) exceeded the criterion assigned in the Chinese Pharmacopoeia. Moreover, the content of **1** (3.98–20.79 mg/g) was significantly higher in the Mongolian specimens than in Chinese SR samples. The specimens from Norovlin showed the highest contents of **1** and **3**. The total levels of dihydropyranochromones were higher in the specimens from Bayan-Uul. The orthogonal partial least squares-discriminant analysis revealed that the Mongolian specimens tended to be separated into three groups based on growing regions, in which several chromones contributed to each distribution. Furthermore, ¹H NMR analysis revealed that Mongolian specimens had less amount of sucrose and a substantial amount of polyacetylenes. Thus, in this study, the chemical characteristics of Mongolian *S. divaricata* specimens were clarified and it was found that the specimens from the northeast part of Mongolia, including Norovlin, had the superior properties due to higher amounts of major chromones. Keywords: Saposhnikoviae Radix, Mongolia, multivariate statistical analysis

^{*1} Department of Medicinal Resources, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

^{*2} National University of Mongolia

^{*3} School of Pharmaceutical Sciences, Peking University

^{*4} Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*5} School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University of Health and Welfare

Yoshitomi T, Wakana D^{*1}, Uchiyama N, Tsujimoto T, Kawano N^{*2}, Yokokura T^{*3}, Yamamoto Y^{*4}, Fuchino H^{*2}, Hakamatsuka T, Komatsu K^{*5}, Kawahara N^{*2}, Maruyama T: Identification of the responsible compounds for the discrimination of Saposhnikovia root from Peucedanum ledebourielloides root using LC-HRMS metabolome.

J. Nat. Med. 2020;74:550-560. doi: 10.1007/s11418-020-01409-6

Previously, we established a ¹H NMR metabolomics method using reversed-phase solid-phase extraction column (RP- SPEC), and succeeded in distinguishing wild from cultivated samples of Saposhnikoviae radix (SR), and between SR and its substitute, *Peucedanum*

ledebourielloides root (PR). Herein, we performed LC-HR/MS metabolomics using fractions obtained via RP-SPEC to identify characteristic components of SR and PR. One and three characteristic components were respectively found for SR and PR; these components were isolated with their *m/z* values and retention times as a guide. The characteristic component of SR was identified as 4'-*O*-β-D-glucosyl-5-*O*-methylvisamminol (**1**), an indicator component used to identify SR in the Japanese Pharmacopoeia. In contrast, the characteristic components of PR were identified as xanthalin (**2**), 4'-*O*-β-D-*apiosyl* (1 → 6)-β-D-glucosyl-5-*O*-methylvisamminol (**3**), and 3'-*O*-β-D-*apiosyl* (1 → 6)-β-D-glucosylhamaudol (**4**) based on spectroscopic data such as 1D- and 2D-NMR, MS, and specific optical rotation. Among them, **4** is a novel compound. For the correlation between the NMR metabolomics results in the present and our previous report, only **1** and **2** were found to correlate with the chemical shifts, and the other compounds had no correlation. As the chemical shifts for compounds **1**, **3**, and **4** were similar to each other, especially for the aglycone moiety, they could not be distinguished because of the sensitivity and resolution of ¹H NMR. Accordingly, combining NMR and LC/MS metabolomics with their different advantages is considered useful for metabolomics of natural products. The series of methods used in our reports could aid in quality evaluations of natural products and surveying of marker components.

Keywords: ¹H NMR-based metabolomics, LC-HR/MS metabolomics, Saposhnikoviae Radix

^{*1} Hoshi University

^{*2} Research Center for medicinal Plant Resources, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*3} Nippon Funmatsu Yakuhin Co., Ltd.

^{*4} Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

^{*5} Department of Medicinal Resources, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

Iijima L^{*1}, Kishimoto S^{*2}, Ohmiya A^{*2}, Yagi M^{*2}, Okamoto E^{*1}, Miyahara T^{*1,3}, Tsujimoto T^{*1}, Ozeki Y^{*1}, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Kouno T^{*4}, Cano EA^{*5}, Shimizu M^{*6}, Nishihara M^{*6}: Esterified carotenoids are synthesized in petals of carnation (*Dianthus caryophyllus*) and accumulate in

differentiated chromoplasts.

Sci. Rep. 2020;10:15256. doi: 10.1038/s41598-020-72078-4

Here, we identified a carnation cultivar with pale yellow flowers that accumulated carotenoids in petals. Additionally, some xanthophyll compounds were esterified, as is the case for yellow flowers in other plant species. Ultrastructural analysis showed that chromoplasts with numerous plastoglobules, in which flower-specific carotenoids accumulate, were present in the pale yellow petals. RNA-seq and RT-qPCR analyses indicated that the expression levels of genes for carotenoid biosynthesis and esterification in pale yellow and pink petals (that accumulate small amounts of carotenoids) were similar or lower than in green petals (that accumulate substantial amounts of carotenoids) and white petals (that accumulate extremely low levels of carotenoids). Pale yellow and pink petals had a considerably lower level of expression of genes for carotenoid degradation than white petals, suggesting that reduced degradation activity caused accumulation of carotenoids. Our results indicate that some carnation cultivars can synthesize and accumulate esterified carotenoids.

Keywords: carnation, *Dianthus caryophyllus*, esterified carotenoids

*1 Tokyo University of Agriculture and Technology

*2 Institute of Vegetable and Floriculture Science, National Agriculture and Food Research Organization

*3 Chiba University

*4 Japan Agribio Co., Ltd.

*5 Barberet & Blanc S.A.

*6 Iwate Biotechnology Research Center

Sawamoto A^{*1}, Kanazaki A^{*1}, Amakura Y^{*2}, Yoshimura M^{*2}, Masumoto N, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Okuyama S^{*1}, Furukawa Y^{*1}, Nakajima M^{*1}: Cynandione A induces adipogenesis and beige adipocyte-related phenotype in 3T3-L1 cells.

Phytochem. Lett. 2020;39:84-89. doi: 10.1016/j.phytol.2020.07.011

Cynandione A (CA) is a major ingredient of *Cynanchum wilfordii*. Here, we report a new function of CA in adipogenesis in 3T3-L1 cells, a preadipocyte cell line. During adipogenic differentiation in 3T3-L1 cells, CA boosted the process by enhancing the

expression of key adipogenic transcription factors (Pparg and C/ebpa), brown adipocyte-related genes (Prdm16, Pgc-1a, Cidea, and Ucp1), and beige adipocyte-related genes (Tbx1 and Cited1). Additionally, CA increased mitochondrial mass and expression levels of mitochondria-related genes (Sirt3 and Tfam) in the cells. These results suggest that CA induces adipogenesis and beige adipocyte-related phenotype in adipocyte lineage cells.

Keywords: Cynandione A, beige adipocyte, adipogenesis

*1 Department of Pharmaceutical Pharmacology, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

*2 Department of Pharmacognosy, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

新井玲子, 政田さやか, 田中誠司, 袴塚高志, 内山奈穂子: 指定成分であるコレウス・フォルスコリーを含む健康食品の定性及び定量分析.

日本食品化学学会誌 2020;27:84-92. doi:10.18891/jjfc.27.2_84

In 2020, the government of Japan has designated *Coleus forskohlii* as "an ingredient calling for special attention". In this study, we established a specific TLC identification method and a quantitative HPLC assay, and evaluated the quality and quantity of 14 health food products. For TLC identification and for a cleaner analysis method, we modified the USP method in which toluene is used as the TLC eluent. For HPLC quantification of forskolin in *C. forskohlii*-containing products, we developed a simpler and more sensitive method based on the USP monograph. Surprisingly, the forskolin content in health food products varied greatly and ranged up to 300 fold (0.35–120.10 mg/day). These developed methods would be useful for the qualitative and quantitative evaluations of health food products containing *C. forskohlii*.

Keywords: ingredient calling for special attention, *Coleus forskohlii*, health food product

Uchiyama N, Hosoe J, Miura T^{*1}, Sugimoto N, Ishizuki K, Yamada Y^{*1}, Iwamoto Y^{*1}, Suematsu T^{*2}, Komatsu T^{*2}, Maruyama T^{*3}, Igarashi Y^{*3}, Higano T^{*4}, Shimada N^{*5}, Goda Y: Determination of absolute purities of hydroscopic substances by quantitative NMR analysis for the standardization of quantitative

reagents in the Japanese Pharmacopoeia (Part 2). *Chem. Pharm. Bull.* 2021;69:26-31. doi: 10.1248/cpb.c20-00296

In this study, typical and optimal conditions that affect the determination of the purity of ginsenoside Rb1 (GRB1), saikosaponin a (SSA), and barbaloin (BB) (*i.e.*, hygroscopic reagents) by quantitative NMR (qNMR) were examined. First, the effect of humidity before and during weighing on the purity of commercial GRB1, with a purity value determined by qNMR, was examined. The results showed the importance afore-mentioned. The results of SSA, which is relatively unstable in the dissolved state, suggested that the standardization of humidity control before and during weighing for a specific time provides a practical approach for hygroscopic products. In regard to BB, its humidity control for a specific time, only before weighing, is enough for a reproducible purity determination.

Keywords: quantitative NMR, marker compound, crude drug

*¹ FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation

*² JEOL RESONANCE Inc.

*³ Tsumura & Co.

*⁴ Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁵ Tokiwa Phytochemical Co., Ltd.

Uchiyama N, Hosoe J, Sugimoto N, Ishizuki K, Koide T, Murabayashi M^{*1}, Miyashita N^{*2}, Kobayashi K^{*2}, Fujimine Y^{*3}, Yokose T^{*3}, Ofuji K^{*4}, Shimizu H^{*4}, Hasebe T^{*5}, Asai Y^{*5}, Ena E^{*5}, Kikuchi J^{*6}, Kiyota K^{*6}, Fujita K^{*6}, Makino Y^{*7}, Yasobu N^{*8}, Yamada Y^{*9}, Iwamoto Y^{*9}, Miura T^{*9}, Mizui K^{*9}, Asakura K^{*10}, Suematsu T^{*11}, Kohama A^{*12}, Goda Y: Absolute purity determination of a hygroscopic substance, indocyanine green, using quantitative NMR (qNMR). *Chem. Pharm. Bull.* 2021;69:118-123. doi: 10.1248/cpb.c20-00728.

We examined the absolute purity determination of a hygroscopic substance, indocyanine green (ICG), listed in the Japanese Pharmaceutical Codex 2002, using quantitative NMR (qNMR) for standardization by focusing on the adaptation of ICG to Japanese Pharmacopoeia (JP). The purity of ICG, as an official non-Pharmacopoeial reference standard (non-PRS), had high variation ($86.12 \pm 2.70\%$) when preparing

qNMR samples under non-controlled humidity (a conventional method). Additionally, residual ethanol ($0.26 \pm 0.11\%$) was observed in the non-PRS ICG. Next, the purity of non-PRS ICG was determined via qNMR when preparing samples under controlled humidity using a saturated sodium bromide solution. The purity was $84.19 \pm 0.47\%$ with a lower variation than that under non-controlled humidity. Moreover, ethanol signal almost disappeared. We estimated that residual ethanol in non-PRS ICG was replaced with water under controlled humidity. Subsequently, qNMR analysis was performed when preparing samples under controlled humidity in a constant temperature and humidity box. It showed excellent results with the lowest variation ($82.26 \pm 0.19\%$).

Keywords: quantitative NMR, hygroscopic substance, humidity control

*¹ Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

*² Daiichi Sankyo Co., Ltd.

*³ Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁴ Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

*⁵ Eisai Co., Ltd.

*⁶ SHIONOGI & Co., Ltd.

*⁷ Juzen Chemical Corp.

*⁸ FUJIFILM Corporation

*⁹ FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation

*¹⁰ JEOL Ltd.

*¹¹ JEOL RESONANCE Inc.

*¹² Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan

Hirasawa Y^{*1}, Agawa-Kakimoto M^{*1}, Zaima K^{*2}, Uchiyama N, Goda Y., Morita H^{*1}: Complandine F, a novel dimeric alkaloid from *Lycopodium complanatum*. *J. Nat. Med.* 2021;75:403-407. doi: 10.1007/s11418-020-01476-9

A novel *Lycopodium* alkaloid, complandine F (1), seco-complandine A type was isolated from the club moss *Lycopodium complanatum*. The planar structure and relative configuration were elucidated based on spectroscopic data.

Keywords: *Lycopodium complanatum*, Complandine A, Complandine F

*¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi

University.

*2 School of Pharmacy, Nihon University

Zhou T^{*1,2}, Hirayama Y^{*2}, Tsunematsu Y^{*2}, Suzuki N^{*2}, Tanaka S, Uchiyama N, Goda Y, Yoshikawa Y^{*3}, Iwashita Y^{*4}, Sato M^{*2}, Miyoshi N^{*5}, Mutoh M^{*6}, Ishikawa H^{*6}, Sugimura H^{*4}, Wakabayashi K^{*5}, Watanabe K^{*1,2}: Isolation of new colibactin metabolites from wild-type *Escherichia coli* and *in situ* trapping of a mature colibactin derivative.

J. Am. Chem. Soc. 2021;143:5526-5533. doi:10.1021/jacs.1c01495

Colibactin is a polyketide-nonribosomal peptide hybrid secondary metabolite that can form interstrand cross-links in double-stranded DNA. Colibactin-producing *Escherichia coli* has also been linked to colorectal oncogenesis. Thus, there is a strong interest in understanding the role colibactin may play in oncogenesis. Here, using the high-colibactin-producing wild-type *E. coli* strain we isolated from a clinical sample with the activity-based fluorescent probe we developed earlier, we were able to identify colibactin 770, which was recently identified and proposed as the complete form of colibactin, along with colibactin 788, 406, 416, 420, and 430 derived from colibactin 770 through structural rearrangements and solvolysis. Furthermore, we were able to trap the degrading mature colibactin species by converting the diketone moiety into quinoxaline *in situ* in the crude culture extract to form colibactin 860 at milligram scale. This allowed us to determine the stereochemically complex structure of the rearranged form of an intact colibactin, colibactin 788, in detail. Furthermore, our study suggested that we were capturing only a few percent of the actual colibactin produced by the microbe, providing a crude quantitative insight into the inherent instability of this compound. Through the structural assignment of colibactins and their degradative products by the combination of LC-HRMS and NMR spectroscopies, we were able to elucidate further the fate of inherently unstable colibactin, which could help acquire a more complete picture of colibactin metabolism and identify key DNA adducts and biomarkers for diagnosing colorectal cancer.

Keywords: colibactin, risk factor for colorectal cancer, structural analysis

*1 Adenoprevent Co., Ltd.

*2 Department of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

*3 Faculty of Veterinary Science, Nippon Veterinary and Life Science University

*4 Department of Tumor Pathology, Hamamatsu University School of Medicine

*5 Graduate School of Nutritional and Environmental Sciences, University of Shizuoka

*6 Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

田中理恵, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻(木倉)瑠理: シート状危険ドラッグ製品中のLSD誘導体の同定と分析の検討.

薬学雑誌 2020;140:739-750. doi: 10.1248/yakushi.19-00230

To prevent the abuse of new psychoactive substances (NPS), a total of 2372 substances and two plants are controlled as “Designated Substances” in Japan as of September 2019. Although the distribution of these substances has decreased for the past three years, newly-emerged NPS are still being found. In this study, we detected four lysergic acid diethylamide (LSD) derivatives as designer drugs from four paper sheet products, which were obtained from 2014 to 2017 in Japan. The compounds were identified as 4-Acetyl-*N,N*-diethyl-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carboxamide (ALD-52), *N,N*,7-triethyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carboxamide (ETH-LAD), 7-Allyl-*N,N*-diethyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carboxamide (AL-LAD), *N,N*-diethyl-7-methyl-4-propionyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carboxamide (1P-LSD), by GC-MS, LC-MS, LC-Q-TOF-MS and NMR analyses. Further, we studied the extraction methods of LSD derivatives from paper sheet, and the analytical conditions of GC-MS, LC-MS and LC-FL (fluorescence). Among LSD derivatives, 1P-LSD have been controlled as designated substances (Shitei Yakubutsu) under the Pharmaceutical and Medical Device Act in Japan since April 2016. For the legislation of the other derivatives identified in this study, the evaluation of their pharmacological properties are now in progress.

Keywords: lysergic acid diethylamide derivatives, lysergamides, blotter paper, new psychoactive

substances

田中理恵, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理:
シート状危険ドラッグ製品中のLSD誘導体1cP-LSD,
MIPLA, 1B-LSDの同定.

薬学雑誌 2020;140:1405-1413

To prevent the abuse of new psychoactive substances (NPSs), a total of 2385 substances and two plants are controlled as “Designated Substances” in Japan as of April 2020. Although the distribution of these substances has decreased for the past five years, newly-emerged NPS are still being found. Recently, lysergic acid diethylamide (LSD) derivatives have appeared as designer drugs, all over the world. In this study, we detected three LSD derivatives from three paper sheet products, which were obtained from September 2019 to March 2020 in Japan. The compounds were identified as 4-cyclopropionyl-*N,N*-diethyl-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carboxamide (1cP-LSD), *N*-methyl-*N*-isopropyl-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carboxamide (MIPLA), 4-butyryl-*N,N*-diethyl-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carboxamide (1B-LSD), by GC-MS, LC-MS, LC-Q-TOF-MS and NMR analyses.

Keywords: lysergic acid diethylamide derivative, lysergamide, blotter paper, new psychoactive substance

Tanaka R, Kawamura M, Hakamatsuka T, Kikura-Hanajiri R: Identification of six tryptamine derivatives as designer drugs in illegal products.

Forensic Toxicology 2021;39:248-258

Purpose To prevent the abuse of new designer drugs, Japan has declared 2385 substances and two plants as “Designated Substances” as of March 2020. Although the distribution of these substances have decreased over the past five years, newly detected designer drugs are still being found. We have detected six designer drugs in six powdery products between February of 2017 and April of 2019. Methods The structures of the compounds were determined by gas chromatography mass spectrometry (GC-MS), liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS), liquid chromatography with hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-Q-TOF-MS) and nuclear magnetic resonance (NMR).

Results Six tryptamine derivatives (4-acetoxy-*N,N*-dipropyltryptamine, 4-hydroxy-*N,N*-dipropyltryptamine, 4-hydroxy-*N*-methyl-*N*-propyltryptamine, *N*-ethyl-*N*-propyltryptamine, 4-hydroxy-*N*-ethyl-*N*-propyltryptamine (4OH-EPT), and 4-hydroxy-*N*-methyl-*N*-cyclopropyltryptamine (4OH-McPT) were identified. Among these, 4OH-EPT and 4OH-McPT were identified as newly distributed designer drugs.

Conclusions The continuous provisional monitoring of newly detected compounds in illicit products will largely prevent the distribution of these products.

Keywords: tryptamine derivative, illicit product, new psychoactive substances

Morita I*, Oyama H*, Kiguchi Y*, Ohuri A*, Fujimoto N*, Takeuchi A*, Tanaka R, Ogata J, Kikura-Hanajiri R, Kobayashi N*: Immunochemical monitoring of psilocybin and psilocin to identify hallucinogenic mushrooms.

J. Pharmaceut. Biomed. Anal. 2020;190:113485. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113485.

Development of rapid and reliable immunochemical methods for monitoring psilocybin (4-phosphoryloxy-*N,N*-dimethyltryptamine; Pyb) and psilocin (dephosphorylated metabolite; Psi), the psychoactive compounds contained within hallucinogenic mushrooms (magic mushrooms), is desirable in order to identify these mushrooms and regulate their illicit use. Because no antibody was publicly available for this purpose, we generated two independent monoclonal antibodies (mAbs) against Pyb or Psi, and then developed enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) by using them. To generate the specific antibodies, novel immunogenic conjugates were prepared by linking Pyb or Psi molecules to carrier proteins by modifying their 2-(*N,N*-dimethylamino) ethyl side chains. Spleen cells from mice immunized with these conjugates were fused with P3/NS1/1-Ag4-1 myeloma cells, and hybridoma clones secreting anti-Pyb and anti-Psi mAbs were established. These mAbs were characterized for their biochemical features and then applied to competitive ELISAs, which used microplates coated with Pyb or Psi linked with albumin. These ELISAs enabled the determination of Pyb or Psi with measurable ranges of ca. 0.20-20 or 0.040-2.0 µg/assay (limit of detection was 0.14 or 0.029 µg/assay), respectively. The related tryptamines

were satisfactorily discriminated as exemplified by the cross-reactivity of the ELISA to determine Pyb (or Psi) with Psi (or Pyb) that were found to be 2.8% (or <0.5%), respectively. The Pyb and Psi contents in a dried powder of the hallucinogenic mushroom, *Psilocybe cubensis*, were determined to be 0.39 and 0.32 (w/w)%, respectively. The ELISAs developed using the current mAbs are promising tools for identifying illegal hallucinogenic mushrooms.

Keywords: Psilocybin, Psilocin, Hallucinogenic mushroom

* Kobe Pharmaceutical University

緒方潤, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理 :
改良PCR-RFLP法によるKratom製品の識別.

薬学雑誌 2020;140:1501-1508. doi:10.1248/yakushi.
20-00170

In this study, the origins of 16 Kratom products obtained from the illegal drug market in Japan were investigated by DNA analyses and LC-MS analyses. When the PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) was performed using the restriction enzyme XmaI, the same DNA fragment patterns were obtained from all 16 products. On the other hand, as a result of the identification of the plant species of each product by nucleotide sequence analyses, the sequences of *M. speciosa* were detected in only 14 products. Moreover, the DNA amplicons of the other psychotropic plant (*Mesembryanthemum* sp., “Kanna”) were detected. This plant PCR amplicon has the restriction site for the XmaI at the same position of the *M. speciosa* PCR amplicon and it is difficult to distinguish “Kratom” and “Kanna” by the conventional PCR-RFLP. When the restriction enzyme XhoI was used simultaneously with the XmaI, the specific DNA fragment was only observed from the *M. speciosa* amplicon and it was possible to distinguish both species using this improved PCR-RFLP method.

Keywords: *Mitragyna speciosa*, PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP), *Mesembryanthemum*

Watanabe T^{*1,2}, Yasuda S, Kusakawa S, Kuroda T, Futamura M^{*2,3}, Ogawa M^{*2,4}, Mochizuki H^{*2,5}, Kikkawa E^{*2,6}, Furukawa H^{*2,7}, Nagaoka M^{*2,8}, Sato Y: Multisite studies for validation and improvement of a highly efficient culture assay for detection

of undifferentiated human pluripotent stem cells intermingled in cell therapy products.

Cytotherapy. 2021;23:176-83. doi:10.1016/j.jcyt.2020.07.009

Background aims: The Multisite Evaluation Study on Analytical Methods for Non-Clinical Safety Assessment of Human-Derived Regenerative Medical Products (MEASURE) is a Japanese experimental public-private partnership initiative, which aims to standardize methodology for tumorigenicity evaluation of human pluripotent stem cell (hPSC)-derived cell therapy products (CTPs). Undifferentiated hPSCs possess tumorigenic potential, and thus residual undifferentiated hPSCs are one of the major hazards for the risk of tumor formation from hPSC-derived CTPs. Among currently available assays, a highly efficient culture (HEC) assay is reported to be one of the most sensitive for the detection of residual undifferentiated hPSCs. **Methods:** MEASURE first validated the detection sensitivity of HEC assay and then investigated the feasibility of magnetic-activated cell sorting (MACS) to improve sensitivity. **Results:** The multisite experiments confirmed that the lower limit of detection under various conditions to which the human induced pluripotent stem cell lines and culture medium/substrate were subjected was 0.001%. In addition, MACS concentrated cells expressing undifferentiated cell markers and consequently achieved a detection sensitivity of 0.00002%. **Conclusions:** These results indicate that HEC assay is highly sensitive and robust and that the application of MACS on this assay is a promising tool for further mitigation of the potential tumorigenicity risk of hPSC-derived CTPs.

Keywords: tumorigenicity, multisite experiment, pluripotent stem cell

*1 Takeda Pharmaceutical Company

*2 Forum for Innovative Regenerative Medicine

*3 BoZo Research Center

*4 CMIC Bioresearch Center, CMIC Pharma Science

*5 Ina Research

*6 HEALIOS K.K.

*7 Axcelead Drug Discovery Partners

*8 Tosoh Corporation

Kono K, Kataoka K, Yuan Y*, Yusa K*, Uchida K*,

Sato Y: A highly sensitive method for the detection of recombinant PERV-A/C env RNA using next generation sequencing technologies.

Sci. Rep., 2020;10:21935. doi: 10.1038/s41598-020-78890-2

Several xenogenic cell-based therapeutic products are currently under development around the world for the treatment of human diseases. Porcine islet cell products for treating human diabetes are a typical example. Since porcine cells possess endogenous retrovirus (PERV), which can replicate in human cells in vitro, the potential transmission of PERV has raised concerns in the development of these products. Four subgroups of infectious PERV have been identified, namely PERV-A, -B, -C, and recombinant PERV-A/C. Among them, PERV-A/C shows a high titre and there was a paper reported that an incidence of PERV-A/C viremia was increased in diseased pigs; thus, it would be important to monitor the emergence of PERV-A/C after transplantation of porcine products. In this study, we developed a highly sensitive method for the detection of PERV-A/C using next generation sequencing (NGS) technologies. A model PERV-C spiked with various doses of PERV-A/C were amplified by RT-PCR and the amplicons were analysed by NGS. We found that the NGS analysis allowed the detection of PERV-A/C at the abundance ratios of 1% and 0.1% with true positive rates of 100% and 57%, respectively, indicating that it would be useful for the rapid detection of PERV-A/C emergence after transplantation of porcine products.

Keywords: xenogenic cell-based therapeutic product, porcine endogenous retrovirus, next generation sequencing technology

* Kobe University

Miura T, Yasuda S, Sato Y: A simple method to estimate the in-house limit of detection for genetic mutations with low allele frequencies in whole-exome sequencing analysis by next-generation sequencing. *BMC Genomic Data*, 2021;22:8. doi: 10.1186/s12863-020-00956-x

Background: Next-generation sequencing (NGS) has profoundly changed the approach to genetic/genomic research. Particularly, the clinical utility of NGS in detecting mutations associated with disease risk has

contributed to the development of effective therapeutic strategies. Recently, comprehensive analysis of somatic genetic mutations by NGS has also been used as a new approach for controlling the quality of cell substrates for manufacturing biopharmaceuticals. However, the quality evaluation of cell substrates by NGS largely depends on the limit of detection (LOD) for rare somatic mutations. The purpose of this study was to develop a simple method for evaluating the ability of whole-exome sequencing (WES) by NGS to detect mutations with low allele frequency. To estimate the LOD of WES for low-frequency somatic mutations, we repeatedly and independently performed WES of a reference genomic DNA using the same NGS platform and assay design. LOD was defined as the allele frequency with a relative standard deviation (RSD) value of 30% and was estimated by a moving average curve of the relation between RSD and allele frequency. Results: Allele frequencies of 20 mutations in the reference material that had been pre-validated by droplet digital PCR (ddPCR) were obtained from 5, 15, 30, or 40 G base pair (Gbp) sequencing data per run. There was a significant association between the allele frequencies measured by WES and those pre-validated by ddPCR, whose p-value decreased as the sequencing data size increased. By this method, the LOD of allele frequency in WES with the sequencing data of 15 Gbp or more was estimated to be between 5 and 10%. Conclusions: For properly interpreting the WES data of somatic genetic mutations, it is necessary to have a cutoff threshold of low allele frequencies. The in-house LOD estimated by the simple method shown in this study provides a rationale for setting the cutoff. Keywords: limit of detection, next-generation sequencing, allele frequency

澤田留美, 佐藤陽治: 再生医療等製品(細胞加工製品)の原料等としてのMSC(間葉系幹細胞/間葉系間質細胞)の品質特性解析の問題点—開発企業へのアンケート調査から見てきたこと—.

再生医療 2020;19:52-64.

国内のMSC(間葉系幹細胞/間葉系間質細胞)加工製品開発企業の開発者から意見を聴取し取り纏め, 再生医療等製品(細胞加工製品)の原料等としてのMSCの品質特性解析について開発者が考える問題点・課題を明らかにした.

Keywords: 間葉系幹細胞/間葉系間質細胞, 再生医療

等製品, 細胞加工製品

You X*, Suresh T, Liu W*, Cao Y*, Naito M, Furihata C, Honma M, Luan Y*, Suzuki T: Detection of genome-wide low-frequency mutations with Paired-End and Complementary Consensus Sequencing (PECC-Seq) revealed end-repair-derived artifacts as residual errors.

Arch Toxicol. 2020;94:3475-85. doi: 10.1007/s00204-020-02832-0

To improve the accuracy and the cost-efficiency of next-generation sequencing in ultralow-frequency mutation detection, we developed the Paired-End and Complementary Consensus Sequencing (PECC-Seq), a PCR-free duplex consensus sequencing approach. With the high accuracy of PECC-Seq, we identified the characteristic base substitution errors introduced by the end-repair process of mechanical fragmentation-based library preparations, which were prominent at the terminal 7 bp of the library fragments in the 5'-NpCpA-3' and 5'-NpCpT-3' trinucleotide context. As demonstrated at the human genome scale (TK6 cells), after removing these potential end-repair artifacts from the terminal 7 bp, PECC-Seq could reduce the sequencing error frequency to mid-10⁻⁷ with a relatively low sequencing depth. In mutagen-treated (6 µg/mL methyl methanesulfonate or 12 µg/mL N-nitroso-N-ethylurea) TK6, increases in mutagen treatment-related mutant frequencies could be detected, indicating the potential of PECC-Seq in detecting genome-wide ultra-rare mutations. In addition, our finding on the patterns of end-repair artifacts may provide new insights into further reducing technical errors not only for PECC-Seq, but also for other next-generation sequencing techniques.

Keywords: NGS, mutation, end-repair

* Shanghai Jiao Tong University

Kitamura Y*¹, Suzuki T, Kohara A*², Saeki KI*¹: Hepatocarcinogen 4-methylquinoline induced G:C to C:G transversions in the *cII* gene in the liver of lambda/lacZ transgenic mice (MutaTMMouse).

Mutat Res. 2020;821:111709. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2020.111709

We examined the effect of 4-MeQ on mutagenesis in the lambda *cII* gene in the liver of the MutaTMMouse,

and we analyzed the sequences of the mutated genes. The mutation frequency of the liver *cII* gene was seven times higher in 4-MeQ-treated mice than in control mice. Sequence analysis revealed that 4-MeQ primarily induced G:C to C:G transversions (37 of 45). The specificities of 4-MeQ for target organ and mutation pattern were very consistent with those of quinoline. Thus, we showed that 4-MeQ was also genotoxic in the liver of the MutaTMMouse, and as with quinoline, the G:C to C:G transversion was the molecular signature of the 4-MeQ-induced mutations.

Keywords: 4-Methylquinoline, mutation spectrum, MutaTMMouse

*¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

*² National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Nishikawa S*, Inoue Y*, Hori Y*, Miyajima C*, Morishita D*, Ohoka N, Hida S*, Makino T*, Hayashi H*: Anti-Inflammatory Activity of Kurarinone Involves Induction of HO-1 via the KEAP1/Nrf2 Pathway.

Antioxidants. 2020;9:842. doi: 10.3390/antiox9090842

Kurarinone, a flavonoid isolated from the roots of *Sophora flavescens*, was suggested to exert potent antioxidant and immunosuppressive effects. However, the underlying mechanisms remain unclear. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is a key transcription factor that regulates the antioxidant defense system with anti-inflammatory activity. In the present study, we demonstrated that kurarinone activated Nrf2 and increased the expression of antioxidant enzymes, including heme oxygenase-1 (HO-1). Mechanistically, kurarinone downregulated the expression of kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1), subsequently leading to the activation of Nrf2. Kurarinone also inhibited the expression of the inflammatory cytokine, interleukin (IL)-1 β , and inducible nitric oxide synthase (iNos) in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 macrophages. The overexpression of HO-1 suppressed the LPS-induced production of inflammatory mediators in RAW264.7 cells, and the immunosuppressive effects of kurarinone were partially inhibited by a treatment with Tin Protomorphyrin IX (TinPPIX), an inhibitor of

HO-1. These results indicate that kurarinone activates the KEAP1/Nrf2 pathway to induce HO-1 expression, thereby exerting immunosuppressive effects.

Keywords: HO-1, KEAP1, *Sophora flavescens*

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

Umemura K^{*1}, Ohtsuki S^{*1}, Nagaoka M^{*2}, Kusamori K^{*2}, Inoue T, Takahashi Y^{*1}, Takakura Y^{*1}, Nishikawa M^{*1,2}: Critical contribution of macrophage scavenger receptor 1 to the uptake of nanostructured DNA by immune cells.

Nanomedicine. 2021;34:102386. doi: 10.1016/j.nano.2021.102386

Despite the efficient uptake of polypod-like nanostructured DNA, or polypodna, by macrophage-like RAW264.7 and other immune cells, the detailed mechanism has not been fully elucidated. Our previous study using HEK-Blue hTLR9 cells showed that transfection of macrophage scavenger receptor 1 (MSR1) increased the uptake of tetrapod-like structured DNA. Here, we investigated the involvement of MSR1 in the structure-dependent uptake of polypodna. Transfection of MSR1 to HEK-Blue hTLR9 cells pod number-dependently increased the uptake of polypodna, and its knockout in RAW264.7 cells reduced the uptake and subsequent cytokine release. To examine the binding of DNA with MSR1, biotinylated DNA added to RAW264.7 cells was cross-linked with cell surface proteins. Then, MSR1 cross-linked with polypodna, but not with single-stranded DNA. Similar results were obtained with murine primary immune cells. Taken together, MSR1 discriminates between simple and nanostructured DNAs and plays a dominant role in the efficient uptake of polypodna by immune cells.

Keywords: CRISPR/Cas9, DNA nanostructure, DNA uptake

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

^{*2} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

Kato R, Miyajima A, Komoriya K, Haishima Y: Novel cytokine marker available for skin irritation testing

of medical devices using reconstructed human epidermis models.

Toxicol In Vitro, 2020;68 doi: 10.1016/j.tiv.2020.104919.

In biological safety evaluation of medical devices, false-negative results have been observed during skin irritation testing using the reconstructed human epidermis (RhE) model when measuring cell viability as a single marker. Therefore, to improve testing accuracy, this study conducted a comprehensive survey and performance evaluation of cytokines to identify a second marker. In addition to IL-1 α , macrophage migration inhibitory factor (MIF) was newly identified as a candidate marker, in the Bio-Plex assay of EpiDerm model exposed to polymer sample extracts. Irritation based on cell viability level was not accurately determined in LabCyte model using silicone spiked with 25% heptanoic acid (HA). By contrast, the irritation potency was accurately assessed in detail by measuring IL-1 α or MIF. Further, IL-1 α and MIF levels in EpiDerm, LabCyte, and EpiSkin models stimulated with sodium dodecyl sulfate (SDS) were inversely correlated with cell viability, and were detected even at low SDS concentrations without cell toxicity. Additionally, MIF demonstrated greater S/N ratio and dose-dependency at high SDS concentrations in some models compared to IL-1 α . These results indicated that MIF might be a useful second marker for improving the sensitivity and accuracy of skin irritation testing with RhE models.

Keywords: skin irritation, reconstructed human epidermis, macrophage migration inhibitory factors

Miyajima A, Kuroda Y, Sakemi-Hoshikawa K, Usami M^{*1}, Mitsunaga K^{*2}, Irie T, Ohno Y^{*3}, Sunouchi M: Inhibitory and inductive effects of 4- or 5-methyl-2-mercaptobenzimidazole, thyrotoxic and hepatotoxic rubber antioxidants, on several forms of cytochrome P450 in primary cultured rat and human hepatocytes.

Toxicol. Rep. 2020;7:979 doi: 10.1016/j.toxrep.2020.08.003.

Effects of 4-methyl-2-mercaptobenzimidazole (4-MeMBI) and 5-methyl-2-mercaptobenzimidazole (5-MeMBI) on cytochrome P450 (CYP) activity were examined in primary cultured rat hepatocytes. Hepatocytes from male Wistar rats were cultured in the presence of 4-MeMBI or 5-MeMBI (0-400 μ M), and

the activity of CYPs 3A2/4 (48 and 96 h) and 1A1/2 (48 h) was determined by measuring the activity of testosterone 6 β -hydroxylation and 7-ethoxyresorufin O-deethylation, respectively. As a result, 4-MeMBI and 5-MeMBI ($\geq 12.5 \mu\text{M}$) inhibited CYP3A2 activity. On the other hand, 4-MeMBI ($\geq 25 \mu\text{M}$) and 5-MeMBI ($\geq 100 \mu\text{M}$) induced CYP1A1/2 activity, being consistent with the previous *in vivo* results. In a comparative metabolism study using primary cultured human hepatocytes from two Caucasian donors, 4-MeMBI and 5-MeMBI induced the activity of CYPs 3A4 and 1A1/2 with individual variability. It was concluded from these results that 4-MeMBI, 5-MeMBI and MBI caused inhibition of CYP3A2 activity in primary cultured rat hepatocytes, suggesting their potential for metabolic drug-drug interactions. Primary cultured rat and human hepatocytes were considered to be useful for the evaluation of effects of the benzimidazole compounds on their inducibility and inhibitory activities of cytochrome P450 forms.

Keywords: benzimidazole, cytochrome P450, drug-metabolizing activity, hepatocyte, primary culture

*¹ Azabu University

*² Toho University

*³ Kihara Memorial Yokohama Foundation for the Advancement of Life Sciences

Fukunaga J †^{*1}, Nomura Y †, Tanaka Y^{*1,2}, Torigoe H^{*3}, Nakamura Y^{*4,5}, Sakamoto T^{*6}, Koza T^{*1}: A G-quadruplex-forming RNA aptamer binds to the MTG8 TAFH domain and dissociates the leukemic AML1-MTG8 fusion protein from DNA.

FEBS Lett. 2020;594:3477-3489, doi: 10.1002/1873-3468.13914

† These authors contributed equally to this work.

MTG8 (RUNX1T1) is a fusion partner of AML1 (RUNX1) in the leukemic chromosome translocation t(8;21). The AML1-MTG8 fusion gene encodes a chimeric transcription factor. One of the highly conserved domains of MTG8 is TAFH which possesses homology with human TAF4 [TATA-box binding protein-associated factor]. To obtain specific inhibitors of the AML1-MTG8 fusion protein, we isolated RNA aptamers against the MTG8 TAFH domain using systematic evolution of ligands by exponential enrichment. All TAF aptamers contained

guanine-rich sequences. Analyses of a TAF aptamer by NMR, CD, and mutagenesis revealed that it forms a parallel G-quadruplex structure in the presence of K⁺. Furthermore, the aptamer could bind to the AML1-MTG8 fusion protein and dissociate the AML1-MTG8/DNA complex, suggesting that it can inhibit the dominant negative effects of AML1-MTG8 against normal AML1 function and serve as a potential therapeutic agent for leukemia.

Keywords: RNA aptamer, AML1-MTG8 fusion protein, NMR

*¹ Saitama Cancer Center

*² Yokohama National University

*³ Tokyo University of Science

*⁴ University of Tokyo

*⁵ Ribomic Inc

*⁶ Chiba Institute of Technology

Nomura Y, Yamamura J^{*1}, Fukui C, Fujimaki H^{*2}, Sakamoto K^{*1}, Matsuo K^{*1}, Kuromatsu H^{*1}, Kikuchi Y, Haishima Y: Performance evaluation of bactericidal effect and endotoxin inactivation by low-temperature ozone/hydrogen peroxide mixed gas exposure.

J. Biomed. Mater. Res. Part B. 2021;Mar 29. doi: 10.1002/jbm.b.34840

This study evaluated the performance of a new O₃/H₂O₂ mixed gas sterilization instrument for killing microorganisms and inactivating bacterial endotoxin at low temperatures. Sterility assurance level was achieved by an over 6-log reduction of *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 12980, and the decimal reduction value was 0.77 min in sterilization mode. A reduction of over 3 logs in *Limulus* amoebocyte lysate coagulation activity of purified endotoxin from *Escherichia coli* was observed after treatment in endotoxin-inactivation mode. The same inactivation ability was observed when treating dried bacterial cells. Biomaterials made of polymer or metal did not exhibit cytotoxicity after gas exposure at O₃ concentrations below 200 ppm. As the results of human cell-based pyrogen testing, significant amounts of endotoxin that were over the limit for medical devices contacting cerebrospinal fluid (2.15 EU/device) were detected on scissors washed with a washer-disinfector and sterilized with ethylene oxide or autoclaving. In

contrast, endotoxin decreased to 0.29 ± 0.05 EU/device after O_3/H_2O_2 mixed gas sterilization in endotoxin-inactivation mode. Compared to conventional gas sterilization methods, O_3/H_2O_2 mixed gas has high sterilization ability and a strong capacity to inactivate endotoxin. It is expected that this sterilization technology will improve the safety of reusable medical devices and utensils for regenerative medicine.

Keywords: gas sterilization, endotoxin inactivation, reusable medical device

*¹ IHI Corporation

*² Public Welfare Institute of Scientific Research Foundation

Sakoda H, Okamoto Y, Haishima Y: In vitro estimation of reduction in strength and wear resistance of UHMWPE for joint prostheses due to lipid-induced degradation.

Journal of Biomedical Materials Research. Part B. Applied Biomaterials 2020;108B:3155-3161. doi: 10.1002/jbm.b.34641

Ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) is used as a bearing surface of joint prostheses and has been reported to absorb lipids such as squalene (SQ) and cholesterol esters in vivo. These lipids have been suggested by in vitro studies using SQ as a model lipid to have the potential to induce polymer degradation. However, the impact of lipid-induced degradation on the strength and wear resistance of UHMWPE is unknown. In this study, lipid-induced degradation was simulated by SQ absorption and subsequent accelerated aging, and its influence on the strength and wear resistance of UHMWPE was investigated using wear, fatigue crack growth, and delamination testing. Lipid-induced degradation was found to have little impact on fatigue crack growth rates and delamination resistance. These results were consistent with previous reports that lipid-induced degradation is localized near the surface. However, we also found that lipid-induced degradation increased the wear rate of both non-crosslinked and crosslinked UHMWPE by a factor of 2.5 and 14, respectively. These results indicate that lipid-induced degradation may affect the durability and long-term clinical outcome of joint replacements due to increased wear of UHMWPE.

Keywords: delamination, fatigue, squalene, ultra-high molecular weight polyethylene, wear

Sakoda H, Sugano N*, Okamoto Y, Haishima Y: A novel method to eliminate the influence of absorbed lipids on the characterization of ultra-high molecular weight polyethylene using Fourier-transform infrared spectroscopy.

Bio-medical materials and engineering 2020;31(2):119-129. doi:10.3233/BME-201084

BACKGROUND: Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) is one of the standard methods to analyze ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) in orthopedic implants. For retrieved components, lipid extraction using an organic solvent prior to the measurement is necessary to eliminate the influence of lipids absorbed in vivo. However, its influence on the measurement has not been substantially investigated.

OBJECTIVE: To investigate the influence of lipid extraction on the FTIR analysis of UHMWPE and to develop a novel method to obtain reliable results without inconvenient lipid extraction.

METHODS: FTIR analysis was repeatedly performed on UHMWPE specimens from retrieved components before and after lipid extraction under various conditions. A method to calculate the extent of influence of the absorbed lipids from the FTIR spectra was developed using a peak separation technique.

RESULTS: An elevated temperature was necessary for lipid extraction; however, it had the potential to influence the results if the conditions were not properly controlled. The results obtained using the peak separation technique coincided with those obtained after lipid extraction.

CONCLUSION: The use of the peak separation technique enables the efficient acquisition of reliable results without the need for lipid extraction.

Keywords: oxidation index, lipid index, retrieval study, oxidative degradation, lipid index subtracted oxidation index (s-OI)

* Osaka University

Tomita H^{*1}, Kim SH^{*2}, Inuzuka R^{*3}, Matsui H^{*3}, Tachimori H^{*4}, Kobayashi T^{*5}, Kato A^{*6}, Fujii T^{*1}, Haishima Y, Okamoto Y, Sakoda H: Stent

implantation for congenital heart diseases in Japan; Comprehensive analysis from the Japanese Society of Congenital Interventional Cardiology Registry.

Circulation Journal [Advance publication] Released: March 11, 2021. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0915

Background: Stent implantation for vascular stenosis associated with congenital heart diseases is commonly performed as an off-label procedure in Japan because there is no officially approved stent for any congenital heart disease.

Methods and Results: We analyzed data from the Japanese Society of Congenital Interventional Cardiology Registry collected from January 2016 to December 2018. Patients who underwent stent implantation were enrolled in the present analysis. During the study period, there were 470 procedures, 443 sessions, and 391 cases. Of 443 sessions, 427 (96.4%) succeeded procedurally. There were no differences in the procedural success rates among age groups. In all, 416 sessions (367 patients; 94%) resulted in survival to 30 days after catheter intervention. Of 392 admissions, 357 patients (91%) survived to discharge. Only 4 deaths were directly related to stent implantation. Some in-hospital complications were observed during 55 of 443 sessions. Both hospital deaths and serious complications were significantly more frequent in the group with various preoperative risk factors.

Conclusions: Although not officially approved for congenital heart diseases in Japan, stent implantation in congenital heart diseases has been widely and routinely performed for many years with safety and efficacy. The aim of stenting was variable and broad because of many different applications and morphological variations. These data may facilitate approval of such an important device in Japan.

Keywords: catheter intervention, congenital heart disease, registry

residual protein in cleanliness evaluation of reusable medical devices.

The Japanese Journal of Medical Instrumentation, 2020, 90(6):233-242.

† These authors contributed equally to this work.

We reassessed the residual protein quantitative method, combining 0.2 M NaOH extraction and the Coomassie brilliant blue (CBB) assay for the cleanliness evaluation of reusable medical devices. The bovine serum albumin (BSA) calibration curve slopes using various protein assay kits were significantly reduced under alkaline conditions, except with the Bradford reagent. When evaluating the characteristics of four CBB reagents, the Coomassie plus Protein Assay Kit and Protein Quantification Kit-Rapid directly quantified a small amount of BSA even under alkaline conditions. Variation in the BSA recovery rate was observed with Pierce™ 660 nm Protein Assay Reagent modified for micro assay and the Bradford reagent. In case of two assay kits other than CBB, contrary to the Sensolyte OPA Quantification Kit, the Micro BCA Assay Kit showed remarkable quantitiveness even under alkaline conditions. The recovery rate of the serum protein spiked on the stainless-steel plate with alkaline extraction was comparable to the extraction with water or mammalian protein extraction reagent. Polyacrylamide gel electrophoresis showed that BSA was significantly decomposed to peptide fragments by hydrolysis after alkaline treatments. These results indicated that residual protein extraction with 0.2 M NaOH is not essential, and accurate quantification depends upon the proper selection of a protein assay kit and the pH and protein concentration of the test solution.

Keywords: reusable medical devices, cleanliness evaluation, residual protein, extraction, guideline

*¹ Showa University

*² Shizuoka Children's Hospital

*³ The University of Tokyo

*⁴ National Center of Neurology and Psychiatry

*⁵ National Center for Child Health and Development

*⁶ National Cerebral and Cardiovascular Center

Tanino M † *, Uematsu M †, Nomura Y, Miyamoto Y, Haishima Y. Precautions for alkaline extraction of

* Kawasaki Medical School Hospital

Zhang M^{*1}, Tupin S^{*1}, Anzai H^{*1}, Kohata Y^{*1}, Shojima M^{*2}, Suzuki K^{*3}, Okamoto Y, Tanaka K^{*4}, Yagi T^{*5}, Fujimura S^{*6,7}, Ohta M^{*1}. Implementation of computer simulation to assess flow diversion treatment outcomes: systematic review and meta-analysis.

J Neurointerv Surg. 2021 Feb;13(2):164-170. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016724.

Introduction: Despite a decade of research into virtual stent deployment and the post-stenting aneurysmal hemodynamics, the hemodynamic factors which correlate with successful treatment remain inconclusive. We aimed to examine the differences in various post-treatment hemodynamic parameters between successfully and unsuccessfully treated cases, and to quantify the additional flow diversion achievable through stent compaction or insertion of a second stent.

Methods: A systematic review and meta-analysis were performed on eligible studies published from 2000 to 2019. We first classified cases according to treatment success (aneurysm occlusion) and then calculated the pooled standardized mean differences (SMD) of each available parameter to examine their association with clinical outcomes. Any additional flow diversion arising from the two common strategies for improving the stent wire density was quantified by pooling the results of such studies.

Results: We found that differences in the aneurysmal inflow rate (SMD -6.05, 95% CI -10.87 to -1.23, $p=0.01$) and energy loss (SMD -5.28, 95% CI -7.09 to -3.46, $p<0.001$) between the successfully and unsuccessfully treated groups were indicative of statistical significance, in contrast to wall shear stress ($p=0.37$), intra-aneurysmal average velocity ($p=0.09$), vortex core-line length ($p=0.46$), and shear rate ($p=0.09$). Compacting a single stent could achieve additional flow diversion comparable to that by dual-stent implantation.

Conclusions: Inflow rate and energy loss have shown promise as identifiers to discriminate between successful and unsuccessful treatment, pending future research into their diagnostic performance to establish optimal cut-off values.

Keywords: aneurysm, blood flow, flow diverter

*¹ Tohoku University

*² Saitama Medical University

*³ Nagoya Institute of Technology

*⁴ Mie Central Medical Center

*⁵ Waseda University

*⁶ Jikei University School of Medicine

*⁷ Tokyo University of Science

Shojima M^{*1}, Okamoto Y, Niizuma K^{*2}, Ohta

M^{*2}, Ishikawa O^{*3}, Fujisawa A^{*3}, Tsukihara H^{*3}, Sakai N^{*4}, Tominaga T^{*2}; Preliminary study of eye tracking to investigate the differences in gaze behaviors depending on the experience of neuroendovascular therapy,

Surg Neurol Int. 2020 Oct 21;11:351. doi: 10.25259/SNI_543_2020. eCollection 2020.

Background: Neuroendovascular therapy is now the choice for the management of many neurovascular pathologies, and physicians with endovascular skills are in high demand. In addition to the traditional method of practicing hand movements to learn skills, a new strategy of practicing eye movements to learn skills is also attracting attention. This preliminary study explored the differences in gaze behavior depending on experience with endovascular procedures to be facilitated in future skill training in neuroendovascular therapy.

Methods: Four physicians with experience of 3-412 neuroendovascular procedures wore eye-tracking devices during coil embolization of swine cervical arteries. Gaze metrics with direct correlations to the expertise of endovascular procedures were explored.

Results: Gaze metrics with a positive direct correlation to experience included the proportion of fixation durations (PFD) in the screen area and the native images. Those with a negative direct correlation included the PFD in the off-screen area and the roadmap images and the average fixation durations in the off-screen and coil areas. During the parent artery occlusion procedure with detachable coils, more experienced operators preferred to look at native images rather than roadmap images and that less experienced operators tended to look down at their hands more frequently.

Conclusion: This preliminary study demonstrated the feasibility of eye tracking to identify the differences in gaze behavior depending on the experience of endovascular procedures and may guide future eye-tracking studies in neuroendovascular therapy.

Keywords: coil embolization, experience, eye tracking, gaze behavior, skill learning

*¹ Saitama Medical University

*² Tohoku University.

*³ The University of Tokyo

*⁴ Kobe City Medical Center General Hospital

Shojima M^{*1}, Okamoto Y, Ohta M^{*2}, Niizuma K^{*2}, Sakai N^{*3}, Tominaga T^{*2}; Preliminary Study of Eye-Tracking During the Coil Insertion Task in a Silastic Model of Intracranial Aneurysms.

World Neurosurg. 2020 Jul; 139: e827-e835. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.012.

Objective: Surgical skills are generally acquired by watching the “hand movements” of experts. “Eye movements” are now attracting attention in skill-learning fields. Eye-tracking technology was introduced preliminarily to develop a better skill-learning system for neuroendovascular treatments.

Methods: During a task to place a detachable coil into a silastic cerebral aneurysm model under biplane X-ray fluoroscopy, gaze points were recorded using a head-mount eye-tracking device.

Results: During the task, 91% of fixations were allocated to the monitor displaying fluoroscopic images, and the others to the hands of operators or unspecified visual targets. More than 80% of fixations were located in frontal or lateral fluoroscopic images. Fixations were placed more frequently around the aneurysm than the microcatheter. One operator failed to recognize the timing when the proximal marker of the coil overlapped that of the microcatheter. The subject allocated most fixations to the frontal fluoroscopic image, whereas other subjects placed most fixations to the lateral fluoroscopic image. Furthermore, that operator put no fixations to the proximal marker of the microcatheter.

Conclusions: The results of this preliminary study imply the feasibility of the eye tracking-based learning system for neuroendovascular treatments. The eye-tracking analysis has potential in investigating or preventing procedural failures in neuroendovascular treatments.

Keywords: coil embolization, endovascular, eye-tracking, fixation, intracranial aneurysm, neurointervention, skill learning

^{*1} Saitama Medical University

^{*2} Tohoku University.

^{*3} Kobe City Medical Center General Hospital

Katsumi E^{*1}, Oshima N, Kagawa N^{*2}, Ohara H^{*2}, Hada N^{*1}: Changes in the extracted amounts and seasonally variable constituents of *Diospyros kaki* at

different growth stage.

J Nat Med 2021;75:105-15. doi: 10.1007/s11418-020-01456-z

Persimmon Calyx is a crude drug derived from the persistent calyx of mature fruit of *Diospyros kaki* Thunberg (Ebenaceae) and is used for the treatment of intractable hiccups. Although there are several reports on the isolation of constituents from Persimmon Calyx, its active constituents have not been elucidated. In this study, by focusing on the medicinal part of Persimmon Calyx, calyx on mature fruit of *D. kaki*, we examined the changes in the extraction amounts of 3 cultivars of *D. kaki* (‘Hiratanenashi’, ‘Jiro’, and ‘Tonewase’) to identify and quantify seasonally variable constituents during the maturation process by analysing their chemical compositions. We found that the extraction weight of the calyx, fruit of persimmons, and total tannin content in calyces were significantly increased during maturation. Lupeol (1), betulinic acid (2), pomolic acid (3), ursolic acid (4), β -sitosterol (5), rotungenic acid (6), barbinervic acid (7), catechin (8), galocatechin (9), and sucrose (10) were identified in the calyx of *D. kaki*. Compounds 1, 6, and 7 were isolated from Persimmon Calyx for the first time. Moreover, the isolated compounds (1-7) and their analogue (oleanolic acid) were quantitatively analysed, and the results showed that the amounts of 4 and oleanolic acid were reduced during maturation, whereas that of 2, 3, 6, and 7 were increased.

Keywords: Persimmon Calyx, *Diospyros kaki*, Triterpenes, Tannins, Seasonally variable constituents

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

^{*2} Center for Environment, Health and Field Sciences, Chiba University

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による化粧品中の微量金属不純物分析法の検討.

日本化粧品学会誌 2020;44(4):289-94.

Currently, international discussions to establish acceptable trace heavy metal levels in finished cosmetic products and their testing methods are ongoing. In Japan, the testing methods and acceptable levels of heavy metals in raw materials have already been specified with the Japanese Standards of Quasi-

drug Ingredients, but no specification regarding their testing methods and levels in finished cosmetic products has been published. In order to assess trace metal impurity in cosmetic products, an analytical method for determining 13 metals in finished cosmetic products by using microwave-assisted digestion and inductively coupled plasma-mass spectrometry was developed and validated. Because cosmetic products contain ingredients in various dosage forms, including various fats, oils, pigments, dyes, and minerals, microwave digestion conditions for the preparation of sample solution were mainly investigated using oil-based reference standard solution and certified reference material (CRM) (Lake sediment CRM, for trace elements analysis). In the recovery test using an oil-based reference standard solution, good recovery and repeatability were achieved under the developed acid digestion conditions using HNO₃; HNO₃ and H₂O₂; and HNO₃ and HF. However, in terms of recovery from lake sediment CRM, good recovery from the CRM was achieved, and high concentrations (the value closest to the true concentration) in the commercial cosmetic products for each metals were obtained only when using HNO₃ and HF for digestion. Therefore, HNO₃ and HF were used in the microwave digestion treatment of commercial 59 lipsticks, 23 lip glosses, and 20 lip liners. The metals detected at high concentrations and frequencies were Zn, Sr, and Sn for lipstick; Zn and Sn for lip gloss; and Mn, Zn, Sr, and Sn for lip liner. These metals were likely derived from zinc oxide, tin oxide, and manganese violet those were labeled ingredients on the product. Compared to the recommended acceptable levels of Pb, As, Cd, and Sb in cosmetic products by International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR) and Health Canada, the concentration of Sb in some of the tested products exceeded the acceptable level.

Keywords: Cosmetic products, heavy metals, microwave digestion-ICP-MS

小林憲弘, 土屋裕子, 五十嵐良明: 塩素処理による水道水中プロチオホスの分解とプロチオホスオキシソンの生成挙動.

水道協会雑誌 2020;89 (9):2-11.

有機リン系殺虫剤の一種であるプロチオホスト, そのオキシソニ体 (プロチオホスオキシソン) の水道水中での同時分析条件について検討し, 分析方法の妥当性を評価し

た. さらに, プロチオホスの塩素処理実験を行い, プロチオホスオキシソンの生成挙動と水中での安定性を評価した. 塩素処理実験の結果, プロチオホスの消失に伴いプロチオホスオキシソンの生成が確認され, 消失したプロチオホスのほぼ全量がプロチオホスオキシソンに変換されたものと考えられた. 生成したプロチオホスオキシソンは, 水中で長時間安定的に残存していたことから, 水道水質検査においてはプロチオホスよりもプロチオホスオキシソンを主体として検査すべきと考えられる.

Keywords: 塩素処理, 水道水, 農薬

小林憲弘, 土屋裕子, 高木総吉*, 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.

環境科学会誌 2020;33:136-57. doi: 10.11353/sesj.33.136

水道水あるいは水道原水中の農薬を既存の標準検査方法よりも迅速・簡便に検査するため, 標準品を測定せずに, 予めデータベースに登録された情報を基に定性・定量を行う, 「ターゲットスクリーニング分析法」の水道水質検査への適用について検討した. 172農薬を対象として, GC/MSによるターゲットスクリーニング分析用のデータベースを2台の装置 (GCMS-QP2010 Plus, JMS-Q1050GC) でそれぞれ構築し, 装置による違いを比較した. さらに, これらのデータベースを用いて, 水道水・水道原水等75試料を測定し, 標準検査方法で測定した結果と比較することで, 標準検査方法との定性・定量結果の違いについて考察した. 本研究の結果から, 検出される農薬を広く検索する目的で用いる場合, スクリーニング分析法は有用と考えられた.

Keywords: 水道水, 農薬, GC/MS

* 大阪健康安全基盤研究所

Sugaya N*, Takahashi M*, Sakurai K*, Tahara M, Kawakami T: Headspace GC/MS analysis of residual solvents in dietary supplements, cosmetics, and household products using ethyl lactate as a dissolution medium.

J AOAC Int 2020;103:407-12. doi: 10.5740/jaoacint.19-0260

The static headspace technique is one of the most popular techniques for residual solvent analysis and dimethyl sulfoxide (DMSO) and *N,N*-dimethylformamide (DMF) are widely use as the dissolution media. This study aims to establish ethyl lactate (EL), a solvent with low toxicity and less environmental impact, as an alternative dissolution

medium to DMSO and DMF for the static headspace analysis of toxic residual solvents in food, cosmetics, and similar complex organic matrices. Samples (a sample of dietary supplement and two samples each of cosmetics and household products) spiked with benzene, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, 1,1-dichloroethene, and 1,1,1-trichloroethane were dissolved in EL, DMSO, and DMF. Static headspace GC/MS and the standard addition method were used to detect and quantify the residual solvents. The dissolution and dispersion of these samples, especially the ones which were water-insoluble, were better than those in DMSO and DMF. The recoveries, except that of benzene in an aerosol spray, in EL ranged from 77 to 110%. The relative SDs in EL ranged from 2.5 to 11% and were better or equivalent to those in DMSO and DMF. EL was suitable as the dissolution medium for such samples, which may contain large amounts of organic solvents or various ingredients, in static headspace GC/MS analysis of residual solvents. Keywords: Headspace GC/MS, residual solvent, ethyl lactate

* Yokohama City Institute of Public Health

Omura R^{*1}, Sowa-Osako J^{*1}, Okazaki A^{*1}, Tateishi C^{*1}, Fukai K^{*1,2}, Kawakami T, Tahara M, Tsuruta D^{*1}: A case of allergic contact dermatitis owing to abietic acid derivative in an over-the-counter hydrocolloid dressing.

Contact Dermatitis 2020;82:309-10. doi: 10.1111/cod.13461

A 13-year-old girl had skin laceration on the left lower leg. She applied an over-the-counter hydrocolloid dressing ("Dressing A"). Next day, she replaced "Dressing A" with another over-the-counter hydrocolloid dressing ("Dressing B"). Two days later, severe pruritus developed, making her remove "Dressing B". She visited a local dermatologist and was referred to us. Physical examination revealed a quadrangular infiltrative erythema with central laceration on the left lower leg. Thus, we performed a closed patch testing with "Dressing A", "Dressing B", and rosin. Positive reactions were noted with "Dressing A" on D2, D3, and D7, and with rosin on D7. However, all results with "Dressing B" were negative. In "Dressing A", dihydroabietic acid, dehydroabietic

acid, and methyl dehydroabietic acid were detected by chemical analysis. However, in "Dressing B," no abietic acid-related compounds were noted. We diagnosed this case as allergic contact dermatitis owing to abietic acid derivative in the hydrocolloid dressing "Dressing A". Keywords: rosin, hydrocolloid dressing, contact dermatitis

^{*1} Osaka City University Graduate School of Medicine

^{*2} Osaka City General Hospital

Akimoto M^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Watanabe S^{*2}, Yamaga H^{*2}, Yoshida K^{*3}, Wakabayashi K^{*3}, Tahara Yu^{*3}, Horie N^{*4}, Fujimoto K^{*4}, Kusakari K^{*5}, Kamiya K^{*5}, Kojima K^{*6}, Kawakami T, Kojima H, Ono A^{*7}, Kasahara T^{*1}, Fujita M^{*1}: The effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on the oxidation of cysteine-derivative nucleophilic reagent when using acetonitrile containing DMSO as a solvent in the Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA). *J Appl Toxicol* 2020;40:843-54. doi: 10.1002/jat.3948

The amino acid derivative reactivity assay (ADRA), which is an in chemico alternative to the use of animals in testing for skin sensitization potential, offers significant advantages over the direct peptide reactivity assay (DPRA) in that it utilizes nucleophilic reagents that are sensitive enough to be used with test chemical solutions prepared to concentrations of 1 mM, which is one-hundredth that of DPRA. ADRA testing of hydrophobic or other poorly soluble compounds requires that they be dissolved in a solvent consisting of dimethyl sulfoxide (DMSO) and acetonitrile. DMSO is known to promote dimerization by oxidizing thiols, which then form disulfide bonds. We investigated the extent to which DMSO oxidizes the cysteine-derived nucleophilic reagents used in both DPRA and ADRA and found that oxidation of both *N*-(2-(*n*-naphthyl)acetyl)-L-cysteine (NAC) and cysteine peptide increases as the concentration of DMSO increases, thereby lowering the concentration of the nucleophilic reagent. We also found that use of a solvent consisting of 5% DMSO in acetonitrile consistently lowered NAC concentrations by about 0.4 μM relative to the use of solvents containing no DMSO. We also tested nine sensitizers and four nonsensitizers having different sensitization potencies to compare NAC depletion with and without 5% DMSO and found that reactivity

was about the same with either solvent. Based on the above, we conclude that the use of a solvent containing 5% DMSO has no effect on the accuracy of ADRA test results. We plan to review and propose revisions to OECD Test Guideline 442C based on the above investigation.

Keywords: ADRA (amino acid derivative reactivity assay), dimethyl sulfoxide, oxidation

*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

西以和貴*, 佐藤学*, 中野富美*, 辻清美*, 上村仁*, 河上強志: 繊維製品中のデルドリン及びDTTB分析法の開発.

薬学雑誌 2020;140:809-18. doi: 10.1248/yakushi.19-00262

Standard analytical methods for the detection of dieldrin and 4,6-dichloro-7-(2,4,5-trichlorophenoxy)-2-trifluoromethylbenzimidazole (DTTB) in textiles, which are regulated by Japanese law (“Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances”), have been in place for more than 30 years. In this study, we developed an improved analytical method, based on GC-MS, that uses safe reagents and can simultaneously detect dieldrin and DTTB analytes. In the standard (existing) analytical method, dimethyl sulfate, which is a potential carcinogen, is used to derivatize DTTB. In the developed method, phenyltrimethylammonium hydroxide, as an alternative reagent, was used to derivatize DTTB in good results. Dieldrin and the derivatized DTTBs gave highly linear calibration curves when analyzed by GC-MS. Moreover, we found that both analytes are adequately extracted from textiles by refluxing in hydrochloric acid and methanol. Furthermore, we established a purification method using the Bond Elut PRS column that effectively removed interfering substances in woolen products. Finally, we developed an improved analysis method

by combining the above-mentioned techniques; the developed method exhibited a recovery rate of 94-104% and a relative standard deviation of less than 7% for both analytes. In addition, the limits of quantitation (dieldrin: 1.3 µg/g, DTTB: 0.72 µg/g) were sufficiently lower than the Japanese regulatory value of 30 µg/g.

Keywords: dieldrin, textile, phenyltrimethylammonium

* 神奈川県衛生研究所

Kawakami T, Isama K ^{*1}, Jinno H^{*2}: Transferability of phthalic acid ester plasticizers and other plasticizers to skin using model PVC sheets.

J Environ Sci Health Part A 2020;55:1163-72. doi: 10.1080/10934529.2020.1795503

The transferability of phthalic acid esters (PAEs) and other plasticizers, from model polyvinyl chloride (PVC) sheets to the skin of 11 subjects was assessed by measuring the amount of substance transferred using PVC sheets containing PAEs and alternative plasticizers of different types and contents. For all subjects, the transferred amount, from sheets containing 28 wt% PAE or from mixed sheets containing 14 wt% each of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and other PAE, was greater than that from sheets containing 15 wt% each of PAE or alternative plasticizer only. A comparison of the transferability of five types of PAE showed that transfer tended to occur more readily as the n-octanol-water partition coefficient increased, suggesting that PAE hydrophobicity affected its transferability. The transferability of the alternative plasticizers di (2-ethylhexyl) terephthalate and 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid diisononyl ester showed a similar trend; however, the transferred amount tended to be higher from model PVC sheets containing 28 wt% PAE or mixed with DEHP. The transferability of PAEs and alternative plasticizers was higher for certain subjects, suggesting individual differences in the transferability of chemicals to the subject's skin surface and is the presence of a group of people comparatively more susceptible to such transfer.

Keywords: phthalic acid esters, polyvinyl chloride, skin transferability

*¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

*² Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meijyo University

Kawakami T, Isama K ^{*1}, Ikarashi Y, Jinno H^{*2}: Evaluation of the sensitization potential of volatile organic compounds (VOCs) and semi-volatile organic compounds (SVOCs) using the direct peptide reactivity assay (DPRA)

J Toxicol Sci 2020;45:725-35. doi: 10.2131/jts.45.725

The purpose of this study was to evaluate the sensitization potential of 82 compounds classified as volatile and/or semi-volatile organic compounds using the direct peptide reactivity assay (DPRA), given that these chemical compounds have been detected frequently and at high concentrations in a national survey of Japanese indoor air pollution and other studies. The skin sensitization potential of 81 of these compounds was evaluable in our study; one compound co-eluted with cysteine peptide and was therefore not evaluable. Twenty-five of the evaluated compounds were classified as positive. Although all glycols and plasticizers detected frequently and at high concentrations in a national survey of Japanese indoor air pollution were negative, hexanal and nonanal, which are found in fragrances and building materials, tested positive. Monoethanolamine and 1,3-butanediol, which cause clinical contact dermatitis, and several compounds reported to have weak sensitization potential in animal studies, were classified as negative. Thus, it was considered that compounds with weak sensitization potential were evaluated as negative in the DPRA. Although the sensitization potential of the formaldehyde-releasing preservative bronopol has been attributed to the release of formaldehyde (a well-known contact allergen) by its degradation, its degradation products—bromonitromethane and 2-bromoethanol—were classified as positive, indicating that these degradation products also exhibit sensitization potential. The compounds that tested positive in this study should be comprehensively assessed through multiple toxicity and epidemiological studies.

Keywords: direct peptide reactivity assay (DPRA), volatile and semi-volatile compounds, sensitization potential

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei

University

*² Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meijyo University

河上強志, 菅谷なえ子^{*1}, 田原麻衣子, 大嶋智子^{*2}, 西以和貴^{*3}, 上村仁^{*3}, 塩田寛子^{*4}, 鈴木郁雄^{*4}, 田畑佳世^{*5}, 五十嵐良明: 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) におけるメタノール, トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレン試験法改定に係る検討

薬学雑誌 2020;140:1485-94. doi: 10.1248/yakushi.20-00163

In Japan, the use of methanol, trichloroethylene, and tetrachloroethylene in aerosol household products is banned under the Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances. As the official analytical methods for testing for these substances have not been revised for over 35 years, several issues have been pointed out. Thus, we developed a new method to revise the official method in our previous study. In this study, validation of the proposed method for detecting the target substances was conducted using two aerosol-product samples (A and B), which contained methanol, trichloroethylene, and tetrachloroethylene. Sample A comprised regulated values of these compounds, while sample B comprised one-tenth of the regulated amounts. They also contained several volatile compounds that served as interfering substances. Subsequently, the samples were analyzed using head space/gas chromatography-mass spectrometry, and it was confirmed that the three target substances were separated from the other chemicals on chromatograms. Validation tests were conducted at seven laboratories to evaluate the proposed method using the prepared samples. In one laboratory, the recovery of trichloroethylene and tetrachloroethylene in sample B was slightly higher at 120%, while the recoveries obtained from the other tests were between 70% and 120%. Relative standard deviation at each laboratory was less than 10%. Furthermore, the relative standard deviations between the validation tests with respect to each chemical were less than 15%. Therefore, the method validated in this study was considered to be effective as a revised method for testing for methanol, trichloroethylene, and trichloroethylene in household aerosol products.

Keywords: Head-space GC/MS, household aerosol

products, validation

*¹ 横浜市衛生研究所

*² 大阪健康安全基盤研究所

*³ 神奈川県衛生研究所

*⁴ 東京都健康安全研究センター

*⁵ 堺市衛生研究所

岩渕千雅子*¹, 栗田昂幸*¹, 日野治子*¹, 関東裕美*²,
岩本正照*³, 河上強志, 田原麻衣子, 松永佳世子*⁴:
FreeStyleリブレによるアレルギー性接触皮膚炎

日皮会誌 2020;130:2557-65. doi: 10.14924/dermatol.
130.2557

皮下間質液中のグルコースを測定する持続血糖モニターのFreeStyleリブレは2017年から使用され始めた。本邦でのアレルギー性接触皮膚炎の報告は今のところは稀であるが、今回、接着部テープによるアレルギー性接触皮膚炎を発症した糖尿病患者3例を報告する。3例中2例で行った成分パッチテストからテープ部に含まれるアクリル酸イソボルニル (IBOA) が原因アレルゲンであることが判明した。当院では15例が使用し、ほか2例も紅斑や痒痒が出現していた。今後もFreeStyleリブレの使用例の増加が予想され、IBOAは注意すべきアレルゲンとして重要である。

Keywords: 持続血糖モニター, アクリル酸イソボルニル, 接触皮膚炎

*¹ 日産厚生会玉川病院皮膚科

*² 東邦大学医療センター大森病院

*³ 日産厚生会玉川病院糖尿病内科

*⁴ 藤田医科大学医学部アレルギー疾患対策医療学

西以和貴*, 上村仁*, 河上強志: ヘリウムガス不足
に対応した繊維製品中防虫加工剤の分析法
神奈川衛研報 2020;50:15-20.

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (家庭用品規制法) において、繊維製品に防虫剤として用いられるディルドリン及び4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール (DTTB) が規制対象となっている。これらの物質に対する試験法は家庭用品規制法施行規則で定められているが、ディルドリンは昭和53年、DTTBは昭和57年の規制導入当初から試験法が改正されていない。我々はこれまでの研究で、現行の試験法よりも効率性・安全性に優れた新試験法を開発した。この試験法はヘリウムガスを使用するガスクロマトグラフ/質量分析計 (GC/MS) を用いるものであるが、昨今ヘリウムガス供給不足が問題

となっていることから、その代替分析機器が利用可能かを検討する必要がある。そこで本研究では、ヘリウムガスを使用せずに分析可能な水素キャリアガス-GC/MS及び高速液体クロマトグラフ/フォトダイオードアレイ検出器 (HPLC/PDA) の利用可能か否かについて検討を行った。その結果、いずれも感度の面でヘリウムキャリアガス-GC/MSに劣るものの、現行基準値である30 µg/gを下回る定量下限値が得られることがわかった。

Keywords: ヘリウムガス, GC/MS, HPLC/PDA

* 神奈川県衛生研究所

小林麻紀*, 酒井奈穂子*, 大町勇貴*, 森田有香*,
根本了, 大塚健治*: LC-MS/MSによる畜産物中のア
シラム分析法。

食品衛生学雑誌 2021;62(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.62.1>

An analytical method based on LC-MS/MS was developed for the determination of asulam in livestock products. Asulam in livestock products was extracted with acetone. The crude extracts were defatted by acetonitrile and *n*-hexane partitioning. Cleanup was carried out using a combination of ethylenediamine-*N*-propyl silylation silica gel (PSA) and octadecyl silylated silica gel (C₁₈) mini columns with acidic condition. The sample solution was subjected to LC-MS/MS using an external solvent calibration curve. The average recovery (n=5) of Asulam from four types of livestock products (bovine muscle, bovine fat, bovine liver and milk) spike at the maximum residue limits (MRLs) or at a uniform limit of 0.01 mg/kg was 92.7-98.7%, with a relative standard deviation of 3.1-11.6%. The limit of quantitation of the developed method was calculated to be 0.01 mg/kg.

Keywords: asulam, livestock products, LC-MS/MS

* 東京都健康安全研究センター

坂井隆敏, 菊地博之, 縄田裕美, 根本了, 穂山浩:
LC-MS/MSを用いた畜産物中フィプロニルおよび
フィプロニルスルホンの分析法。

食品衛生学雑誌 2020;61(5):171-177. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.61.171>

畜産物中のフィプロニルおよびその主要代謝物であるフィプロニルスルホンについて、LC-MS/MSを用いた迅速かつ高感度な分析法を開発した。試料からn-ヘキサ

ンおよび無水硫酸ナトリウム存在下、酢酸酸性下アセトニトリルで抽出し、中性アルミナカートリッジカラムを用いて精製した。測定はLC-MS/MSを用い、ESIによるネガティブイオンモードで行った。開発した分析法を用い、畜産物6食品について添加回収試験(各食品n=5)を実施したところ、基準値相当濃度を添加した場合の真度および併行精度はフィプロニルでそれぞれ95~115および0.8~4.1%、フィプロニルスルホンでそれぞれ94~101および0.9~5.1%であった。また、添加濃度0.001 mg/kgの場合の真度および併行精度も良好であった。確立した分析法の定量下限値はフィプロニルおよびフィプロニルスルホンともに0.001 mg/kgと推定された。本分析法は畜産物中の基準値の適合性の判定に有用な方法と示唆された。

Keywords: フィプロニル, フィプロニルスルホン, LC-MS/MS

Saito-Shida S, Nagata M*, Nemoto S, Akiyama H: Multi-residue determination of pesticides in green tea by gas chromatography-tandem mass spectrometry with atmospheric pressure chemical ionisation using nitrogen as the carrier gas.

Food Addit Contam Part A 2021;38(1):125-135. doi: 10.1080/19440049.2020.1846082

Helium is commonly used as a carrier gas in gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC-MS/MS); however, there are growing concerns regarding its global shortage and the resulting limited supply and high cost. Using nitrogen as an alternative carrier gas in GC-MS/MS with the widely used electron ionisation (EI) technique leads to a significantly lower sensitivity; thus, in this study, we explored the use of atmospheric-pressure chemical ionisation (APCI) as the ionisation method and examined the applicability of GC-(APCI)MS/MS with nitrogen gas for the determination of pesticide residues. GC-(APCI)MS/MS using nitrogen provided slightly wider peaks, and poorer isomeric separation compared to those using helium under identical conditions; however, the peak intensities were comparable. GC-(APCI)MS/MS using nitrogen was validated for 166 pesticides in green tea at a spiking level of 0.01 mg/kg and was compared with the conventional GC-(EI)MS/MS using helium gas. Except dimethomorph and resmethrin, GC-(APCI)MS/MS showed satisfactory results that were comparable to those of GC-(EI)MS/MS for most compounds, with trueness in the range of 73%-95% and

relative standard deviations of <11%. The sensitivity and selectivity of GC-(APCI)MS/MS with nitrogen were superior to those of GC-(EI)MS/MS with helium. Therefore, GC-(APCI)MS/MS using nitrogen as the carrier gas, which has minimal concerns related to availability, could be a promising alternative to the conventional GC-(EI)MS/MS technique that employs helium.

Keywords: pesticides, atmospheric-pressure chemical ionisation, GC-MS/MS

* Waters Corporation

Saito-Shida S, Nemoto S, Akiyama H: Multiresidue method for determining multiclass acidic pesticides in agricultural foods by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Anal Methods 2021;13(7):894-902. doi: 10.1039/D0AY02101F

A reliable multiresidue method was developed for determining multiclass acidic pesticides in cereal grains, legumes, vegetables, and fruits. The target pesticides comprise 75 compounds, including phenoxy acid, sulfonylurea, imidazoline, and triazolopyrimidine herbicides, with acidic dissociation constant (pKa) values of 1.9-5.9. The method includes extraction with acidified acetonitrile, salting out, cleanup with octadecyl silica and primary secondary amine cartridges, and subsequent liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The analytical performance of the developed method was validated for nine foods (i.e., brown rice, soybeans, peanuts, spinach, cabbage, eggplant, potatoes, apples, and oranges) at a concentration of 0.01 mg/kg. Because matrix effects were negligible for most pesticide and food combinations, solvent-based calibration curves were used for quantification purposes. Most of the target compounds exhibited satisfactory analytical performance with trueness values of 70-100% and relative standard deviations below 14%. The high selectivity of the developed method was evidenced by the absence of interfering peaks near those of the target analytes. With the exception of 1-naphthaleneacetic acid, for which linearity was observed at 2.5-100 ng/mL, linear calibration curves were constructed for the target compounds in the 1-100 ng/mL range, with coefficients of determination

exceeding 0.995. The limits of detection were 3 µg/kg or below in the examined matrices. The results demonstrate that the developed method is suitable for monitoring acidic pesticides in a variety of foods.

Keywords: acidic pesticides, foods, LC-MS/MS

Saito-Shida S, Nemoto S, Akiyama H: Quantitative and confirmatory analysis of pesticide residues in cereal grains and legumes by liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry.

Foods 2021;10(1):78. doi: 10.3390/foods10010078

For controlling pesticide residues in food and ensuring food safety, multiresidue methods that can monitor a wide range of pesticides in various types of foods are required for regulatory monitoring. In this study, to demonstrate the applicability of liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS) for quantitative and confirmatory analysis of pesticide residues in cereal grains and legumes, the LC-QTOF-MS method using full-scan acquisition was validated for 151 pesticides in brown rice, soybeans, and peanuts at a spiked level of 0.01 mg/kg. With the exception of 5 out of 151 target pesticides, sufficiently high signal intensities were obtained at 0.005 µg/mL (corresponding to 0.01 mg/kg). Trueness was in the range 70-95%, with intra- and inter-day precisions below 16% and 24%, respectively, with the exception of 7 pesticides in brown rice, 10 pesticides in soybeans, and 9 pesticides in peanuts. No interfering peaks were observed near the retention times of the target pesticides. Furthermore, information on accurate fragment-ion masses obtained by a data-independent acquisition enabled unambiguous confirmation. The results suggest that the LC-QTOF-MS method is suitable for pesticide residues' analysis of cereal grains and legumes, and can be utilized for regulatory routine analysis.

Keywords: pesticides, multiresidue method, LC-QTOF-MS

志田 (齊藤) 静夏, 根本了, 穂山浩: 野菜・果実中の残留農薬分析における試料調製方法及び試料量による分析値のばらつきへの影響.

日本食品化学学会誌 2020;27(3):135-140. doi: 10.18891/jjfc.27.3_135

Reducing the analytical portion size during pesticide residue analysis can potentially reduce the

amounts of organic solvents and reagents used, as well as the time required for analysis. However, if sample processing is not performed properly and the concentration distribution of the pesticide residues in the homogenized sample is not uniform, the analytical portion may not represent the original sample, thereby leading to large variations in analytical values and incorrect results. In this study, we compared variations in the analytical values of incurred residues in various vegetable and fruit portions of different size (2-20 g) in order to examine how portion size affects the analytical values obtained during pesticide-residue analysis. The results show that variations in the analytical values are relatively small (relative standard deviation <10%) for foods that can form homogeneous samples relatively easily when appropriate sample processing methods were employed, even when a 2-g analytical portion was used for analysis. In contrast, for foods such as grapes that are not easily homogenized, large variations in the analytical values were observed for analytical portions less than 5 g in size due to variations in the distributions of pesticide residues in the sample. Furthermore, to examine the effect of the sample processing method on sample homogeneity, variations in the analytical values of incurred residues in tomato were compared using three methods, namely sample processing at room temperature using a household food processor, laboratory-knife milling, and cryogenic milling. Sample processing using a household food processor was found to provide large variations in the analytical values (relative standard deviation >20%), even when a 20-g portion was used for analysis. The results show that, compared to the other two methods, sample processing at room temperature using a household food processor may not provide sufficiently homogeneous samples.

Keywords: pesticide, analytical portion size, sample processing

菊地博之, 坂井隆敏, 大倉知子, 根本了, 穂山浩: ヘリウムガス供給不足に対応した農産物中の残留農薬等の LC-MS/MS を用いる一斉試験法の適用検討.

日本食品化学学会誌 2020;27(3):184-189. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.27.3_184

Simultaneous official methods using GC-MS/MS and LC-MS/MS for quantifying residual pesticides in agricultural products are widely used at quarantine

stations, inspection laboratories, and prefectural institutes in Japan. The worldwide helium shortage led to limited helium availability and higher costs in 2019. To ensure the safety of foods, it is important to maintain a continuous monitoring system. We selected 31 pesticides that can be analyzed using GC-MS/MS official methods and attempted to quantify them using an official LC-MS/MS method. We could not set selected reaction monitoring conditions for 15 of the 31 pesticides due to low ion intensity but conducted recovery tests for the remaining 16 pesticides in brown rice, soybean, peanuts, spinach, cabbage, potato, eggplant, orange, apple, and tea. The 16 pesticides were spiked into homogenized samples at the Japanese maximum residue levels established for each sample type. The coefficient of determination (R^2) values for all the standard calibration curves showed good linearity ($R^2 > 0.9993$). The results showed good recoveries for most of the ten tested agricultural products. This study suggests that the 16 selected pesticides suitable for GC-MS/MS analysis can also be quantified using the official LC-MS/MS method.

Keywords: helium shortage, simultaneous analysis, agricultural products

Nabeshi H, Tsutsumi T, Imamura M, Uekusa Y, Hachisuka A, Matsuda R, Teshima R, Akiyama H: Continuous Estimation of Annual Committed Effective Dose of Radioactive Cesium by Market Basket Study in Japan from 2013 to 2019 after Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident.

Food Safety 2020;8(4):97-114. doi: <https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.D-20-00017>

Radionuclide contamination in foods has been a great concern after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant (FDNPP) accident. To estimate time trends of daily intake and annual committed effective dose of radionuclides after the accident, radioactive cesium (r-Cs; ^{134}Cs and ^{137}Cs) and potassium-40 (^{40}K) in market basket (MB) samples prepared at 6-month intervals in periods from September 2013 to March 2019 in 15 regions of Japan were analyzed using γ -ray spectrometry. The annual committed effective dose of r-Cs, calculated at non-detected radionuclide levels assumed to be half the limit of detection (LOD), appeared to decrease gradually in 11 regions close to the FDNPP that were more likely to be affected by the

accident. Differences in doses among the 15 regions were large just after the accident, but gradually decreased. In particular, ^{134}Cs has not been detected in any MB sample in any region since September 2018, and annual committed effective dose from ^{134}Cs in all regions was mostly constant at around $0.3 \mu\text{Sv}/\text{year}$ (given the respective LODs). The maximum annual committed effective dose of r-Cs in this study was decreased from $2.7 \mu\text{Sv}/\text{year}$ in September 2013 to $1.0 \mu\text{Sv}/\text{year}$ in March 2019. In contrast, the range of annual committed effective dose of ^{40}K varied from approximately 150 to $200 \mu\text{Sv}/\text{year}$ during that time frame and did not change much throughout the period of this study. Although annual committed effective doses of r-Cs in regions close to the FDNPP appeared to be higher than in regions far from the FDNPP, doses in all regions are remaining at a much lower levels than the intervention exemption level, $1 \text{ mSv}/\text{year}$, in foods in Japan.

Keywords: daily intake, Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident, radioactive cesium

Matsuo Y^{*1}, Nakai K^{*2}, Tatsuta N^{*2}, Inanami O^{*3}, Yamamoto K^{*3}, Mizukawa H^{*4}, Nagasaka H^{*5}, Mizutani F^{*5}, Chisaki Y^{*5}, Aiba T^{*6}, Ohba T^{*7}, Watanabe I^{*8}, Nabeshi H, Higuchi T^{*1}, Koga Y^{*1}, Matsumoto H^{*1}, Nishimuta K^{*1}, Miyamoto H^{*1}, Haraguchi T^{*1}, Ryuda N^{*1}, Ueno D^{*1}: Using the larvae of caddisfly as a biomonitor to assess the spatial distribution and effective half-life of radiocesium in riverine environments in Fukushima, Japan.

Physics Open 2021;6:100060. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physo.2021.100060>

The environmental monitoring survey using this organisms was called “Caddisfly Watch” and this activity has involved both scientists and local people for collecting them. A simple method is needed for the continuous monitoring of radiocesium (^{137}Cs) contamination in riverine environments after the 2011 accident at the Fukushima Dai-ichi Nuclear Power Plant (FDNPP) in Japan. In a program called “Caddisfly Watch”, we used larvae of the caddisfly *Stenopsyche marmorata* (Trichoptera: Stenopsychidae) to monitor the spatial distribution and estimate effective half-life (T_{eff}) of ^{137}Cs pollution in riverine environments. Caddisfly larvae showed

that the highest concentration of ^{137}Cs among several aquatic organisms and no apparent variation between growth stage. In addition, caddisfly larvae reflected ^{137}Cs concentrations in suspended particulate matter in their gut, and that showed no seasonal variation, better reproducibility, and significant correlation with those in sediment. Results indicate that caddisfly larvae can be used as a biological sampler of suspended particulate matters. The T_{eff} values of ^{137}Cs concentrations in caddisfly larvae estimated by single component decay function model showed significant fit. The T_{eff} values in Kuma, Maeda, downstream Niida, upstream Niida, Ohkawa, and Ukedo river showed 2.8, 5.7, 3.1, 6.7, 0.6, and 4.8 years (34, 68, 38, 80, 6.9, and 58 months), respectively. The results of declining trend in this study were similar to those in previous reported in Fukushima. Further continuous observations using this simple approach of “Caddisfly Watch” make it possible to predict the future of the contamination with radioactive Cs in the river environment.

Keywords: Radioactive cesium, Fukushima Dai-ichi nuclear power plant, Caddisfly

*¹ Graduate School of Agriculture, Saga University, Saga

*² Department of Development and Environmental Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

*³ Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University

*⁴ Graduate School of Agriculture, Ehime University

*⁵ Institute of Environmental Ecology, IDEA Consultants, Inc.

*⁶ Quantum Medical Science Directorate, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

*⁷ Department of Radiation Health Management, Fukushima Medical University

*⁸ Department of Environmental and Natural Resource Sciences, Tokyo University of Agriculture and Technology

Tsutsumi T, Adachi R, Matsuda R, Watanabe T, Teshima R, Akiyama H: Concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in smoked foods in Japan.

J. Food Prot. 2020;83(4):692-701. doi: <https://doi.org/10.4315/JFP-19-486>

We evaluated the performance of a GC-MS/MS method for quantifying 16 polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), which the Scientific Committee on Food and the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives have considered to be of concern to human health, and used the method to determine their concentrations in smoked foods. Eighty-seven samples of smoked fish, smoked meat, smoked eggs, dried bonito flakes, and dried bonito-related soup-stock products (disposable powder packets for infusion, instant bouillons, and liquids) were purchased in Japan to analyze their content of the 16 PAHs. Because of the low certainty of some results, the analytical values for some PAHs (e.g. benzo[c]fluorene, chrysene, and dibenzo[a,h]pyrene) are given for informational purposes only. The highest median concentrations of benzo[a]pyrene and the sum of all the 16 PAHs (29 and 760 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectively) were found in the disposable powder packets followed by dried bonito flakes (24 and 512 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectively), and instant bouillons (11 and 227 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectively). These concentrations were much higher than those in the other products tested. We also investigated the percentages of the PAHs transferred from dried bonito flakes and a disposable powder packet to soup stocks commonly prepared at home. These were extremely low (< 4%), even though they contained relatively high concentrations of the PAHs. Finally, the intake of BAP and the sum of the intakes of 4 PAHs, as a marker proposed by the European Food Safety Authority, were estimated based on the data from Japanese food consumption survey and the mean concentrations found in smoked fish and smoked fish products. These estimates suggest intakes of PAHs pose a low concern for consumer health.

Keywords: dried bonito, polycyclic aromatic hydrocarbon, smoked food

Tsutsumi T, Kawashima A*, Hamada N*, Adachi R, Akiyama H: A novel analytical method for determining total polychlorinated biphenyl concentrations in fish and shellfish using a simple and rapid clean-up followed by GC-MS/MS.

J. Food Compos. Anal. 2021;96:103725. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103725>

We developed an analytical method for determining total (sum of all 209 congeners) polychlorinated

biphenyl (PCB) concentrations in fish and shellfish using a newly developed clean-up method and gas chromatography tandem mass spectrometry. The clean-up involved passing a sample extract through a column containing silica gel and sulfuric-acid-treated silica gel and then a column containing alumina and silver-modified alumina. This gave a short clean-up time and required less organic solvent. No marked losses of any of the 209 PCB congeners were found during clean-up. The trueness and repeatability of the analytical method for total PCBs and seven indicator PCBs in fish and shellfish spiked with a commercial PCB mixture were 92%–94% and 93%–105%, with relative standard deviations of <0.9% and <3.1%, respectively. A certified reference fish sample was analyzed, and the measured concentrations of the certified congeners were within the uncertainty limits of the certified concentrations. The concentration ratios for total PCB and the indicator PCBs in fish determined by the new method and the conventional method using high-resolution gas chromatography high-resolution mass spectrometry were 0.9–1.1 and 0.9–1.2, respectively. The results indicate that the developed method will be very useful for rapidly determining total PCB concentrations in fish and shellfish.

Keywords: polychlorinated biphenyl, fish, clean-up

* Graduate School of Agriculture, Ehime University

赤星千絵*, 佐野達哉*, 吉田裕一*, 橋口成喜*, 田口貴章, 穂山浩, 岡部信彦*: 感染性物質を含有する可能性のある人体試料等の理化学試験に関するガイドラインと川崎市健康安全研究所における検討について.

日本食品化学学会誌 2021;28(1):47-53. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.28.1_47

Prefectural and municipal public health institutes have tested human samples, such as blood and urine, of patients with chemical food poisoning to analyze the harmful substances present in them. Because these samples may contain pathogens, guidelines for their treatment are required to prevent sample-mediated infections in microbiological laboratories. We developed a biosafety guideline for physical and chemical laboratories to establish biosafety strategies, wherein we suggested that the inspection status

and sampleborne infection risk in the determination of infectious samples at each institute should be considered. Additionally, we listed the important elements to be considered while establishing the handling and management methods for preventing the accidental exposure to infectious samples while performing physical and chemical experiments. These elements assess the exposure risk of each process in the physical and chemical experiments, select the handling method according to the risk, provide the personnel with instructions on biosafety, consider the infection prevention measures, such as vaccination to the person in charge, supervise and record the performance of inspections, and establish the protocols for dealing with the accident. In this study, the handling and management methods at one institute could be established in accordance with this guideline. In the institute, wet human samples are decided to be treated as infectious samples based on standard precautions, while dry human samples can be treated in the same way as food and environmental samples. The guideline would be useful in treating infectious samples in physical and chemical laboratories.

Keywords: バイオセーフティ, 人体試料, 感染性試料

* 川崎市健康安全研究所

Suzuki Y, Tanaka N*, Akiyama H: Attempt of Bayesian Estimation from Left-censored Data Using the Markov Chain Monte Carlo Method: Exploring Cr(VI) Concentrations in Mineral Water Products. *Food Safety*. 2020;8(4):67-89. doi: [10.14252/foodsafetyfscj.D-20-00007](https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.D-20-00007)

Hexavalent chromium (Cr(VI)) is toxic, carcinogenic, and mutagenic substances. Oral exposure to Cr(VI) is thought to be primarily from drinking water. However, under the certain reporting limit (~0.1 µg/L), percentage of Cr(VI) concentration in mineral water products under the reporting limit were estimated higher than 50%. Data whose values are below certain limits and thus cannot be accurately determined are known as left-censored. The high censored percentage leads to estimation of Cr(VI) exposure uncertain. It is well known that conventional substitution method often used in food analytical science cause severe bias. To estimate appropriate summary statistics on Cr(VI) concentration in mineral

water products, parameter estimation using the Markov chain Monte Carlo (MCMC) method under assumption of a lognormal distribution was performed. Stan, a probabilistic programming language, was used for MCMC. We evaluated the accuracy, coverage probability, and reliability of estimates with MCMC by comparison with other estimation methods (discard nondetects, substituting half of reporting limit, Kaplan-Meier, regression on order statistics, and maximum likelihood estimation) using 1000 randomly generated data subsets ($n = 150$) with the obtained parameters. The evaluation shows that MCMC is the best estimation method in this context with greater accuracy, coverage probability, and reliability over a censored percentage of 10-90%. The mean concentration, which was estimated with MCMC, was 0.289×10^{-3} mg/L and this value was sufficiently lower than the regulated value of 0.05 mg/L stipulated by the Food Sanitation Act.

Keywords: nondetects, left-censored data, Bayesian model

* Department of Health Data Science Research, Healthy Aging Innovation Center, Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center

Okamoto Y, Nunome M, Kondo M, Kitayama I, Suzuki Y, Akiyama H: Quantification of progesterone in beef with marbling using liquid chromatography-tandem mass spectrometry with stable isotope-labelled standards.

Food Addit Contam Part A 2021;38(3):409-417. doi: 10.1080/19440049.2020.1869326

Progesterone (P4) is contained naturally in animal tissue, and it is also used as a veterinary drug in cattle for treatment purposes. To assess the risk from P4 residues in beef derived from treated cattle, it is essential to quantify the P4 contained naturally in cattle tissue (endogenous P4). Therefore, we performed a method validation for the quantification of endogenous P4 (method quantification limit = 0.06 ng g^{-1}) by using isotope-labelled P4s, and investigated the P4 contents in Japanese beef ($n = 112$; 0.07 to 121 ng g^{-1}). The P4 contents in cattle muscle ranged from 0.07 to 54.3 ng g^{-1} in males, and from 0.27 to 121 ng g^{-1} in females. Our investigation also indicated that the developed method using both

^{13}C - and deuterium-labelled P4 standards could be used to certify the recovery of P4 from cattle muscle containing various amounts of intramuscular fat, and enabled the determination of the P4 content in all Japanese beef samples that exceeded the method quantification limit.

Keywords: Progesterone, beef, marbling

Suzuki Y, Matsunaga K*, Yamashita Y*: Assignment of PM2.5 sources in western Japan by non-negative matrix factorization of concentration-weighted trajectories of GED-ICP-MS/MS element concentrations.

Environ. Pollut. 2021;270:116054. doi: 10.1016/j.envpol.2020.116054

Rapid economic growth in Asian countries has raised concerns about the influence of air pollutants transported to Japan by westerly winds. We coupled a gas exchange device (GED) with a tandem inductively coupled plasma mass spectrometer (ICP-MS/MS) to enable direct introduction of PM2.5 to ICP and thus provide better data than could be obtained from samples collected by conventional filter methods. We used the GED-ICP-MS/MS system in Matsue City in western Japan to monitor in real time 29 elements in PM2.5 at 10-min intervals and to estimate the pollutant sources by non-negative matrix factorization (NMF) of concentration-weighted air-mass trajectories. The trajectory analysis identified high V, As, Sn, and Sb concentrations over the ocean from Taiwan to Tsushima Strait. NMF analysis revealed that these elements could be decomposed to multiple factors that indicated a large contribution from oceanic areas. The elemental contributions of these factors were high for metals/metalloids with low melting points as oxides, strongly suggesting that they were sourced from combustion of ship fuel. Our results demonstrate that both emissions from ships at sea and land-based emissions from Japan and continental Asia contribute to PM2.5 in Matsue City.

Keywords: PM2.5, Concentration-weighted trajectory, Non-negative matrix factorization

* Faculty of Life and Environmental Science, Shimane University

Seki Y*¹, Nakamura K, Arimoto C*¹, Kikuchi H,

Yamakawa H^{*1}, Nagai H^{*2}, Ito T^{*2}, Akiyama H: Development of a simple and reliable high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry approach to simultaneously detect grains specified in food allergen labeling regulation on processed food commodities.

J Chromatogr A. 2020; 1639: 461877. doi: 10.1016/j.chroma.2021.461877

An analytical approach using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) was developed to simultaneously detect *Fagopyrum esculentum* Moench (buckwheat) and cereals containing gluten (*Triticum* species including wheat and spelt, rye, barley, and oats) that were specified in regulations for food allergen labeling on processed foods. Trypsin-digested peptides were purified from different processed food commodities and heptapeptides derived from buckwheat 13S globulin (GFIVQAR, m/z 395.8 [precursor] > 177.0 [product]) and *Triticum* low molecular weight glutenin (QIPEQSR, m/z 429.3 [precursor] > 616.2 [product]) were specifically detected each species at levels as low as 0.050–0.056 $\mu\text{g/L}$ and 0.028–0.032 $\mu\text{g/L}$, respectively. Detection of these synthetic peptides was quantitative to over 100 $\mu\text{g/L}$ by reference to the synthetic peptide calibration curves and at recovery rates, $76.6 \pm 4.1\%$ – $104.8 \pm 17.1\%$ and $82.4 \pm 2.0\%$ – $105.8 \pm 5.3\%$, for GFIVQAR and QIPEQSR, respectively, when 1–1,000 μg of these peptides were spiked into a retort tomato sauce for pasta or dried instant soup. In combination with LC-MS/MS detection methods specific to other cereals containing gluten (rye, barley, and oats), the developed analytical approach was applicable to a wide variety of processed food commodities for food allergen labeling.

Keywords: LC-MS/MS, Gluten, *Fagopyrum esculentum* Moench (buckwheat)

*¹ Nisshin Seifun Group Inc.

*² Gifu University of Medical Science

井上智子^{*1}, 堀口逸子^{*2}, 平原嘉親^{*3}, 穂山浩: 登録検査機関の業務管理の向上に関する調査研究.

日本食品化学学会誌 2020;27:190-195. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.27.3_190

登録検査機関の業務管理向上を目的として、2013年から2019年の6年間の厚生局の指導事項を調査した。指摘

事項の中で試薬、精度管理、機械器具の管理に関する指導の頻度が高く、登録検査機関で業務管理を改善する上で重要な事項であり、登録検査機関が注意すべき課題であることを明らかにした。また、厚生局の立入検査時の指導の改善点、厚生労働省からの通知、ガイドラインの改善等を明らかにした。本研究では、登録検査機関の業務管理の問題点に対する具体的な改善案を提案した。その提案により登録検査機関の業務管理の向上に期待される。

Keywords: 登録検査機関, 業務管理, GLP

*¹ 厚生労働省関東信越厚生局

*² 東京理科大学薬学部

*³ 摂南大学農学部

Igarashi Y*, Takahashi M*, Tsutsumi T, Inoue K*, Akiyama H: Monitoring Analysis of Perfluoroalkyl Substances and F-53B in Bottled Water, Tea and Juice Samples by LC-MS/MS.

Chem Pharm Bull 2021;69:286-290. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.c20-00888>

Monitoring analysis of 14 per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), 9-chlorohexadecafluoro-3-oxanonane-1-sulfonate (F-53B) and dodecafluoro-3H-4,8-dioxanonanoate (ADONA) in bottled drinking water, tea and juice samples was performed using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and solid-phase extraction (SPE). In the electrospray negative ion mode, the limit of detection and limit of quantification (LOQ) values were 0.1 to 0.8 ng/mL and 0.2 to 1.6 ng/mL, respectively. The calibration curves were linear from LOQ to 50 ng/mL ($r^2 > 0.999$). The SPE procedure (Presep PFC-II) was utilized for sample preparation and recovery rates for three standards (35, 70 and 140 ng/L) were 80.4–118.8% with RSD \leq 0.6%. Using the developed method, various samples ($n=54$) from Japanese markets were investigated for PFAS and F-53B contamination, and values below the LOQ were observed. It is concluded that for monitoring products in the Japanese market, our method represents a significant improvement over complex techniques for the quantification of PFAS and related compounds from various foods.

Keywords: per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), liquid chromatography tandem mass spectrometry, drinking water

* College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

Takahashi M*, Yada M*, Morimoto K*, Nemoto S, Akiyama H, Inoue K*: Simultaneous determination of alachlor and its metabolites in bovine tissues, milk and egg by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

SSC *plus* 2020;4:68-76. doi: <https://doi.org/10.1002/sscp.202000091>

Alachlor is a chloroacetanilide herbicide used to control annual grasses in grazing system and has been observed along with its metabolites in animal foodstuffs. The regulatory gas chromatographic techniques for multiresidue monitoring methodology of herbicides in agricultural crops are deficient in recovery and nonspecific for its hydrophilic metabolites. Alachlor residue violations in animal foodstuffs are increasing significantly and therefore, an improved method is required. In this study, a rapid, useful, routine and sensitive liquid chromatography with tandem mass spectrometry for simultaneously determining and confirming alachlor and its metabolites (2-chloro-N-(2,6-diethylphenyl) acetamide, 2,6-diethylaniline, and 2-ethyl-6-(1-hydroxyethyl) aniline) in bovine tissues, milk and egg samples was examined. The proposed method uses a simple extraction with methanol followed by QuEChERS and solid-phase extraction cleanup. Observably, calibration curves were linear from LOQ to 100 ng/mL ($r^2 > 0.999$). The recovery values from four different fortified at 0.02 and 0.2 mg/g ranged from 70.4%–107.6% with RSD \leq 7.1%. The developed analytical process can be used to monitor alachlor residue in animal foodstuffs.

Keywords: Alachlor, bovine tissues, liquid chromatography with tandem mass spectrometry

* College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

稲井隆之*, 阿部国広*, 石田正秀*, 岩岡洋子*, 植月利光*, 太田真裕*, 岡村弘之*, 神浦智和*, 関谷史子*, 西久人*, 松井敏晃*, 佐藤恭子: 日本における食品香料化合物の使用量調査結果 (2001, 2005, 2010, 2015年).

日本食品化学学会誌 2020;27:141-8. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.27.3_141

org/10.18891/jjfc.27.3_141

The Japan Flavor & Fragrance Materials Association (JFFMA) has conducted poundage surveys of flavoring substances used in Japan in 2001, 2005, 2010 and 2015. The number of flavoring substances used in Japan was the maximum in 2001 and has been decreasing thereafter. The reason for this decline is thought to be the discontinuation of use of flavoring substances that were used only in Japan in response to the globalization of flavor regulations and changes in consumer preferences, resulting in increased unification with internationally accepted flavoring items. The estimated daily intake of flavoring substances was calculated by the MSDI method, and the number of flavoring substances for each range of estimated intake was compared. It is generally said that “the characteristics of flavor ingredients are small amounts and multi-components” and this was verified by the four poundage surveys in Japan. In order to provide up-to-date exposure data for scientific safety assessment, it is desirable that poundage surveys of flavoring substances are conducted regularly.

Keywords: 使用量調査, 食品香料化合物, 推定摂取量

* 日本香料工業会

鈴木一平*¹, 熊井康人*¹, 多田敦子, 佐藤恭子, 梅垣敬三*^{1,2}, 千葉剛*¹, 竹林純*¹: 日本食品標準成分表2015年版 (七訂) 分析マニュアルに基づく加工食品中のビタミンD類分析法の改良と検証.

食品衛生学雑誌 2020;61:53-7. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.61.53>

加工食品にはビタミンDとして食品添加物のエルゴカルシフェロール (D₂) およびコレカルシフェロール (D₃) が使用されており, 加工食品中の含有量把握のため検証された分析法が必要とされる. 本研究ではD₂とD₃を分離定量する方法として, 栄養成分分析に用いられる日本食品標準成分表2015年版 (七訂) 分析マニュアルのビタミンD分析法 (マニュアル法) の加工食品中のビタミンD分析への適用性について検討を行った. 検討の結果, マニュアル法にいくつかの課題が認められたため, マニュアル法に改良を加えて加工食品への適用性を検討した. 野菜ジュース, 豆乳, コーンフレークを用いた添加回収実験の結果, 改良マニュアル法は推定方法定量下限 (EMLOQ) 相当量での回収率 (相対標準偏差) がD₂で103~112% (4.7~12.6%), D₃で102~109% (2.4~21.8%), EMLOQの10倍量添加ではD₂で100~110%

(4.0~7.4%), D₃では102~105% (3.8~4.8%)であった。この結果から、改良マニュアル法は加工食品中のD₂、D₃分析に適用可能な真度および精度を有すると推察された。

Keywords: 食品添加物分析, エルゴカルシフェロール, コレカルシフェロール

*1 医薬基盤・健康・栄養研究所

*2 昭和女子大学

Nishizaki Y, Ishizuki K, Masumoto N, Tada A, Sugimoto N, Sato K: HPLC determination of quercetin using relative molar sensitivity to methylparaben as a single reference.

日本食品化学学会誌 2020;27:42-52. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.27.2_42

A simple and reliable high-performance liquid chromatography (HPLC) method for the determination of quercetin (QR) was developed. The method requires no QR reference; instead, it uses relative molar sensitivity (RMS) to a single reference, methylparaben (MPB). The RMS of QR/MPB was determined using an offline combination of ¹H-quantitative NMR (¹H-qNMR) and HPLC/UV or HPLC/photodiode array (PDA). In this study, the RMS represents the sensitivity ratio of QR to MPB per mole under defined HPLC conditions. The QR in two natural food additives was quantified using three different techniques such as ¹H-qNMR, UV-Vis spectrophotometry, and our single-reference HPLC method. Based on certain amounts of QR in two food additive products, the similar results using ¹H-qNMR (mass fraction: 96.9% and 96.1%) and single-reference HPLC (95.8% and 95.0%) were exhibited. On the other hand, the results using UV-Vis spectrophotometry (98.5% and 99.2%) without separation of QR and others (kaempferol and isorhamnetin impurities) showed slightly higher amounts than other techniques. In these techniques, the single-reference HPLC is advanced for the simple and accurate quantification of QR in food additive products without native standard. Keywords: quercetin, relative molar sensitivity, quantitative NMR

西崎雄三, 石附京子, 増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 既存添加物である精油除去ウイキョウ抽出物中に含まれる主成分の抗酸化能評価。

日本食品化学学会誌 2020;27:164-72. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.27.3_164

Essential oil-removed fennel extract, which is used as an antioxidant agent derived from natural source, was analyzed by using HPLC-PDA/MS. The main constituents of the commercial products were sinapyl alcohol 4-O-β-D-glucoside (syringin), quercetin 3-O-β-D-glucuronide (Q3GA), and acyl-quinic acids, such as 5-O-caffeoylquinic acid (chlorogenic acid), 3-O-caffeoylquinic acid, 4-O-caffeoylquinic acid, and 3,5-di-O-caffeoylquinic acid. The reagents of these main constituents were subjected to external calibration quantitative ¹H-NMR. There were approximately 10% differences in the absolute purities between the reagents. By reflecting the absolute purities to each calibration curve, a reliable HPLC quantification showed that the contents of main constituents in the products were 0.05%–0.2%. Furthermore, the antioxidant activities of the products and the main constituents were evaluated by antioxidant assay: 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) and thiocyanate methods. Among the main constituents, Q3GA and chlorogenic acids were responsible to the antioxidative potency of the products.

Keywords: ウイキョウ, DPPH法, 外部標準法定量 NMR

Nishizaki Y, Lankin DC*, Chen SN*, Pauli GF*: Accurate and precise external calibration enhances the versatility of quantitative NMR (qNMR).

Anal. Chem., 2021;93:2733-41. doi: [10.1021/acs.analchem.0c02967](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02967)

Quantitative ¹H nuclear magnetic resonance (qHNMR) is a highly regarded analytical methodology for purity determination as it balances metrological rigor, practicality, and versatility well. While ideal for intrinsically mass-limited samples, external calibration (EC) qHNMR is overshadowed by the prevalence of internal calibration and perceived rather than real practical limitations. To overcome this hurdle, this study applied the principle of reciprocity, certified reference materials (caffeine as analyte, dimethyl sulfone as calibrant), and a systematic evaluation of data acquisition workflows to extract key factors for the achievement of accuracy and precision in EC-qHNMR. Automatic calibration of the 90° pulse width (90 PW) formed the foundation for the

principle of reciprocity and used optimized nutation experiments, showing good agreement with values derived from manual high-precision measurement of 360 PW. Employing the automatic 90 PW calibration, EC-qHNMR with automatic vs manual tuning and matching (T&M) yielded the certified purity value within 1% error. The timing of T&M (before vs after shimming) turned out to be critically important: sufficient time is required to achieve full-temperature equilibrium relative to thermal gradients in the air inside the probe and the sample. Achievable accuracy across different NMR solvents varies with differences in thermal conductivity and leads to 2% or greater errors. With matching solvents, the demonstrated accuracy of ~1.0% underscores the feasibility of EC-qHNMR as a highly practical research tool.

Keywords: qNMR, external calibration, the principle of reciprocity

* University of Illinois at Chicago

Masumoto N, Ishizuki K, Nishizaki Y, Ohtsuki T^{*1}, Kuroe M^{*2}, Yamazaki T^{*2}, Numata M^{*2}, Matsufuji H^{*1}, Sugimoto N, Sato K: Determination of mogroside V in luohanguo extract for daily quality control operation using relative molar sensitivity to single-reference caffeine.

Chem. Pharm. Bull., 2021;69:18-25. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.c20-00245>

Mogroside V is one of the characteristic and effective components of luohanguo extract, a food additive used as a sweetener in Japan as per Japan's Standards and Specifications for Food Additives (JSFA; 9th ed.). JSFA stipulates that the quantitative determination for mogroside V content in luohanguo extract applies HPLC using analytical standard mogroside V. However, no mogroside V reagents with proven purities are commercially available. Therefore the current JSFA determination method is not particularly suited for daily quality control operations involving luohanguo extract. In this study, we applied an alternative quantitative method using a single reference with relative molar sensitivity (RMS). It was possible to calculate the accurate RMS by an offline combination of ¹H-quantitative NMR spectroscopy (¹H-qNMR) and an HPLC/variable-wavelength detector (VWD). Using the RMS of mogroside V to a

commercial certified reference material grade caffeine, the mogroside V contents in luohanguo extracts could be determined using HPLC/VWD without analytical standard mogroside V. There was no significant difference between the mogroside V contents in luohanguo extracts determined using the method employing single-reference caffeine with the RMS and using the JSFA method. The absolute calibration curve for the latter was prepared using an analytical standard mogroside V whose purity was determined by ¹H-qNMR. These results demonstrate that our proposed method using a single reference with RMS is suitable for quantitative determination of mogroside V in luohanguo extract and can be used as an alternative method to the current assay method in JSFA.

Keywords: relative molar sensitivity (RMS), single-reference HPLC, mogroside V

^{*1} Nihon university

^{*2} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Horiuchi R*, Nishizaki Y, Okawa N*, Ogino A*, Sasaki N*: Identification of the biosynthetic pathway for anthocyanin triglucoside, the precursor of polyacylated anthocyanin, in red cabbage.

J. Agric. Food Chem., 2020;68:9750-8. doi: [10.1021/acs.jafc.0c03480](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03480)

Red cabbage anthocyanin is utilized as a natural food colorant because of its stable and brilliant coloration. The major anthocyanin of red cabbage is cyanidin (Cy) mono- and di-acyltriglucoside; however, the biosynthetic pathway to generate this anthocyanin remains unclear. We isolated and identified four uridine diphosphate-glucose-dependent glucosyltransferase (UGT) cDNAs from red cabbage using RNA-seq. UGTs are involved in Cy triglucoside (CytriG) synthesis, the precursor of Cy acyltriglucoside. Enzymatic assays using recombinant proteins suggested that UGT78D5 encodes Cy 3GT, UGT79B45 encodes Cy 3-glucoside GT, UGT75C2 encodes Cy 3-sophoroside (Cy3Sp) 5GT, and UGT79B44 encodes flavonol 3-glucoside GT. Anthocyanin GT assays using crude proteins prepared from red cabbage suggested that CytriG is produced from intermediate products in the following order: Cy, Cy3G, Cy3Sp, and CytriG.

Keywords: red cabbage, glucosyltransferase,

anthocyanin

* Toyo University

Miura T^{*1}, Sugimoto N, Bhavaraju S^{*2}, Yamazaki T^{*3}, Nishizaki Y, Liu Y^{*2}, Bzhelyansky A^{*2}, Amezcua C^{*4,5}, Ray J^{*4,6}, Zailer E^{*7}, Diehl B^{*7}, Gallo V^{*8}, Todisco S^{*8}, Ofuji K^{*9}, Fujita K^{*10}, Higano T^{*11}, Geletneky C^{*12}, Hausler T^{*12}, Singh N^{*12}, Yamamoto K^{*13}, Kato T^{*13}, Sawa R^{*14}, Watanabe R^{*15}, Iwamoto Y^{*1}, Goda Y: Collaborative study to validate purity determination by ¹H quantitative NMR spectroscopy by using internal calibration methodology.

Chem. Pharm. Bull., 2020;68:868-878. doi: 10.1248/cpb.c20-00336

NMR spectroscopy has recently been utilized to determine the absolute amounts of organic molecules with metrological traceability since signal intensity is directly proportional to the number of each nucleus in a molecule. The NMR methodology that uses hydrogen nucleus (¹H) to quantify chemicals is called quantitative ¹H-NMR (¹H qNMR). The quantitative method using ¹H qNMR for determining the purity or content of chemicals has been adopted into some compendial guidelines and official standards. However, there are still few reports in the literature regarding validation of ¹H qNMR methodology. Here, we coordinated an international collaborative study to validate a ¹H qNMR based on the use of an internal calibration methodology. Thirteen laboratories participated in this study, and the purities of three samples were individually measured using ¹H qNMR method. The three samples were all certified via conventional primary methods of measurement, such as butyl p-hydroxybenzoate Japanese Pharmacopeia (JP) reference standard certified by mass balance; benzoic acid certified reference material (CRM) certified by coulometric titration; fludioxonil CRM certified by a combination of freezing point depression method and ¹H qNMR. For each sample, ¹H qNMR experiments were optimized before quantitative analysis. The results showed that the measured values of each sample were equivalent to the corresponding reference labeled value. Furthermore, assessment of these ¹H qNMR data using the normalized error, E_n-value, concluded that statistically ¹H qNMR has the competence to obtain the same quantification

performance and accuracy as the conventional primary methods of measurement.

Keywords: collaborative study, measurement uncertainty, quantitative (q)NMR

^{*1} FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation

^{*2} United States Pharmacopeial Convention

^{*3} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

^{*4} Baxter Healthcare

^{*5} FMC Corporation

^{*6} University of Illinois at Chicago

^{*7} Spectral Service AG.

^{*8} Polytechnic University of Bari

^{*9} Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

^{*10} SHIONOGI & Co., Ltd.

^{*11} Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*12} Roche Diagnostics GmbH.

^{*13} Japan Food Research Laboratories

^{*14} Microbial Chemistry Research Foundation.

^{*15} National Research Institute of Fisheries Science.

Yoshida K^{*}, Teppabut Y^{*}, Sawaguchi R^{*}, Nakane Y^{*}, Hayashi E^{*}, Oyama K^{*}, Nishizaki Y, Goda Y, Kondo T^{*}: 5,7,3',4'-Tetrahydroxyflav-2-en-3-ol 3-O-glucoside, a new biosynthetic precursor of cyanidin 3-O-glucoside in the seed coat of black soybean, *Glycine max*.

Sci. Rep., 2020;10(171834):1-10. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74098-6>

The seed coat of mature black soybean, *Glycine max*, accumulates a high amount of cyanidin 3-O-glucoside (Cy3G), which is the most abundant anthocyanin in nature. In the pod, it takes two months for the seed coat color change from green to black. However, immature green beans rapidly adopt a black color within one day when the shell is removed. We analyzed the components involved in the color change of the seed coat and detected a new precursor of Cy3G, namely 5,7,3',4'-tetrahydroxyflav-2-en-3-ol 3-O-glucoside (2F3G). Through quantitative analysis using purified and synthetic standard compounds, it was clarified that during this rapid color change, an increase in the Cy3G content was observed along with the corresponding decrease in the 2F3G content. Chemical conversion from 2F3G to Cy3G at pH 5 with air and ferrous ion was observed. Our findings allowed

us to propose a new biosynthetic pathway of Cy3G via a colorless glucosylated compound, 2F3G, which was oxidized to give Cy3G.

Keywords: biosynthetic pathway, anthocyanin, black soybean

* Nagoya university

Ohtsuki T*, Matsuoka K*, Fuji Y*, Nishizaki Y, Masumoto N, Sugimoto N, Sato K, Matsufuji H*: Development of an HPLC method with relative molar sensitivity based on ^1H -qNMR to determine acteoside and pedaliin in dried sesame leaf powders and processed foods.

PLoS ONE, 2020:e0243175:1-12. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243175>

A high-performance liquid chromatography (HPLC) method with relative molar sensitivity (RMS) based on ^1H quantitative NMR spectroscopy (^1H -qNMR) has been developed for food ingredients such as acteoside (verbascoside) and pedaliin (pedalitin-6-O-glucoside) without requiring authentic and identical standards as the reliable analytical methods. This method is used methyl 4-hydroxybenzoate (MHB) as an alternative reference standard. Each RMS is also calculated from the ratio of each analyte's molar absorption coefficient to that of MHB after correcting the purities of the analytes and reference standard by ^1H -qNMR. Therefore, this method can quantify several analytes with metrological traceability to the International System of Units (SI) using the RMS and one alternative reference standard. In this study, the content of acteoside and pedaliin in several samples, such as dried sesame leaf powders and commercially processed foods, can be determined by the proposed RMS method and demonstrated in good agreement that obtained by a conventional method. Moreover, the proposed method yields analytical data with SI-traceability without the need for an authentic and identical analyte standard. Thus, the proposed RMS method is a useful and practical tool for determining acteoside and pedaliin in terms of the accuracy of quantitative values, the routine analysis, and the cost of reagents.

Keywords: acteoside, ^1H -qNMR, relative molar sensitivity

* Nihon university

酒井有希*, 増本直子, 西崎雄三, 大槻崇*, 松藤寛*, 杉本直樹, 佐藤恭子: 相対モル感度を用いたsingle-reference HPLC法が定量値に影響を及ぼす要因の検討と機能性表示食品中のルテイン定量への応用.

日本食品化学学会誌 2020;27:123-34. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.27.3_123

Chromatographic techniques, such as high-performance liquid chromatography (HPLC), are typically adopted as quantitative methods for the separation and identification of functional substances classed as Food with Function Claims (FFC). Although the quantitative values determined by chromatographic approaches are ensured by using high purity reference materials, for most functional substances, such references are not commercially available. In this study, we applied an alternative quantitative technique using the relative molar sensitivity (RMS), namely single-reference HPLC, to quantitatively analyze the content of lutein in FFC. In this method, RMS of the analyte to a single reference compound was used to determine the analyte content in FFC using HPLC/ photodiode array detector (PDA). Notably, the approach did not require the use of any reference materials. Since there were no researches on factors affecting on quantitative value by single-reference HPLC method, the concentration ranges of the analyte and single reference, which yielded reliable RMS values, were comprehensively evaluated to obtain accurate quantitative values by single-reference HPLC. Consequently, when the signal to noise ratio of the peaks corresponding to the single reference and analyte was above 50, the differences in the quantitative values were within approximately 1.5%. Based on the obtained results, RMS of lutein to a single reference compound, specifically sudan I, which is a stable commercially available analytical standard, was established at 8.18. It was found that there was no significant difference between the lutein content of FFC determined utilizing the single-reference HPLC method and the absolute calibration curve approach. The calibration curve was generated using lutein with adjusted purity measured by ^1H -qNMR. The outcomes of the study demonstrate that lutein in FFC can be indirectly quantified employing inexpensive and high-purity sudan I as a single reference.

Keywords : ルテイン, 機能性表示食品, 相対モル感度

* 日本大学

Kuroe M*, Numata M*, Masumoto N, Nishizaki Y, Sugimoto N, Itoh N*: Use of relative molar sensitivity as a specific value for evaluating heptaoxyethylene dodecyl ether concentrations in methanol solution.

Anal. Sci., [Epub ahead of print] doi: 10.2116/analsci.20N031

Relative molar sensitivity (*RMS*) determined using quantitative ^1H NMR and HPLC with a refractive index (RI) detector was applied as a specific value for quantifying the levels of heptaoxyethylene dodecyl ether (HOEDE), a typical non-ionic surfactant, in methanol solutions. *RMS* was robust against changes of analytical conditions (i.e., RI cell temperature, acetonitrile content in the mobile phase, HPLC system). Furthermore, the obtained HOEDE concentrations using a previously evaluated *RMS* were comparable to those obtained using a reference method over 1 year.

Keywords: relative molar sensitivity (*RMS*), qNMR, heptaoxyethylene dodecyl ether

* National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Takahashi M*, Nishizaki Y, Masumoto N, Sugimoto N, Sato K, Inoue K*: Quantification of tea-derived catechins without the requirement for respective calibration curves by single reference liquid chromatography based on relative molar sensitivity. *J. Sci. Food Agric.*, [Epub ahead of print] doi: <https://doi.org/10.1002/jsfa.11013>

Many studies report the monitoring of catechins in tea samples by chromatographic techniques. Unfortunately, only a small number of screening assays for catechins exist as a result of the complexity of authentic standards for the respective calibration curves. In the present study, a single reference (SR) exhaustive assay for the simultaneous quantification of tea-derived catechins by liquid chromatography (LC) with photodiode array and fluorescence detectors based on relative molar sensitivity (*RMS*) was developed as a screening assay of common tea

samples without respective calibration curves using authentic standards. Three original SR standards were proposed based on flavonoid structures, evaluated by quantitative ^1H -NMR based on an indirect standard (1,4-bis(trimethylsilyl) benzene- d_4) and successfully separated in a LC chromatogram. In tea samples with these added SR calculated based on *RMS*, the concentrations of eight tea-derived catechins could be measured with a relative SD of < 8.5% by a single LC run. This LC screening assay based on *RMS* allows reliable quantification without the requirement for respective calibration curves using authentic standards.

Keywords: relative molar sensitivity (*RMS*), single-reference HPLC, catechins

* Ritsumeikan university

Abe Y, Kobayashi N, Yamaguchi M, Mutsuga M, Ozaki A*, Kishi E*, Sato K: Determination of formaldehyde and acetaldehyde levels in poly (ethylene terephthalate) (PET) bottled mineral water using a simple and rapid analytical method. *Food Chemistry*, 2020;344:128708 doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128708>

A simple and rapid analytical method was developed for the determination of formaldehyde (FA) and acetaldehyde (AA) contents in water. FA and AA were derivatized by 2,4-dinitrophenylhydrazine in an LC vial for 20 min at room temperature, about 25°C, and analyzed using LC-MS/MS. The calibration curve exhibited excellent linearity for FA and AA concentrations of 2–150 ng/mL. Recovery tests using ultra-pure water and commercially available PET-bottled mineral water samples showed good trueness and precision. We determined the FA and AA contents in 105 PET-bottled mineral water samples on the Japanese market using this method. FA was detected in 61% of the samples at levels from 2.6 to 31.4 ng/mL, while AA was detected in 68% at levels from 5.3 to 143.5 ng/mL. These results demonstrate that the concentrations of FA and AA in PET-bottled mineral water on the Japanese market have not changed significantly over the last decade.

Keywords: polyethylene terephthalate, formaldehyde, acetaldehyde

* Osaka Institute of Public Health

阿部裕, 山口未来, 大野浩之^{*1}, 阿部智之^{*2}, 六鹿元雄, 佐藤恭子: ポリスチレン製食品用器具・容器包装の揮発性物質試験におけるスチレンのキャリアオーバーの低減化に関する検討.

日本食品化学学会誌 2020; 27: 173-7. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.27.3_173

ポリスチレン製食品用器具・容器包装の揮発性物質試験において発生するスチレン (ST) のキャリアオーバーの低減化について検討した. GC測定条件の昇温プログラムの変更, 洗浄溶液の測定, シリンジ洗浄では低減効果はほとんど得られなかった. シリンジ交換ではわずかに低減した. 一方, ライナー内の石英もしくはガラスウールを交換することで完全に除去することができた. したがって, STのキャリアオーバーの主な原因はライナー内のウールに蓄積したSTオリゴマーやポリマーであると考えられた. キャリーオーバーによるST量は規格値の1/10以下であるため, 適否判定に影響を及ぼすことはほとんどないと考えられた. しかし, 厳密な定量を行うためには, キャリーオーバーがないことを測定前に確認する必要がある.

Keywords: スチレン, キャリーオーバー, 揮発性物質試験

^{*1} 名古屋市衛生研究所

^{*2} (公社) 日本食品衛生協会

阿部裕, 山口未来, 大野浩之^{*1}, 阿部智之^{*2}, 六鹿元雄, 佐藤恭子: ナイロン製食品用器具・容器包装のカプロラクタム試験におけるピーク形状改善のためのGC測定条件の検討.

日本食品化学学会誌 2020; 27:178-183. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.27.3_178

ナイロン製食品用器具・容器包装のカプロラクタム (CPL) 試験において発生するCPLのピーク分離などのピーク形状悪化現象の原因を推測するとともに, GC測定条件を変更し, ピーク形状が改善されるかを検討した. CPLのピーク形状悪化現象は, 試験溶液をGCに注入する際のオーバーロードが原因であると推測された. そこで, カラムサイズ, 注入量, スプリット比, 注入口温度, オープン昇温条件, ライナー種類もしくはガラスウール量の変更および試験溶液の有機溶媒の希釈によるピーク形状の改善効果を検討した. その結果, 注入口温度をカラムの最高耐熱温度である280℃に設定し, さらに試験溶液の注入量を半分にするか, もしくは注入口温度を280℃に設定し, さらに試験溶液をエタノールなど

の有機溶媒で倍に希釈したものを注入することでもピーク形状の大幅な改善が確認された. また内標準物質として添加したヘプタラクタム (HPL) は, クロマトグラム上でのピーク形状がCPLと同一の挙動を示した. したがって, HPLは内標準物質本来の試験溶液の注入誤差の補正という目的以外に, CPLの分離を確認する指標物質としても有用であることが示唆された.

Keywords: カプロラクタム, ポリアミド, 水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフ

^{*1} 名古屋市衛生研究所

^{*2} (公社) 日本食品衛生協会

片岡洋平, 竹内温教*, 小林尚*, 菊川浩史*, 佐藤恭子, 穂山浩: 2018年のミネラルウォーター類製品における六価クロムの含有実態調査.

食品衛生学雑誌 2020; 61:72-76. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.61.72>

2018年にわが国の市場から購入したミネラルウォーター類 (MW) 155製品中の六価クロム濃度をポストカラム誘導体化法を用いたイオンクロマトグラフィーにより実態調査した. 実態調査の分析と併行して行った155製品の添加試料の分析から95-106%の範囲で回収率が得られ, 規格値への適合判定を行うための分析が適正に実施されたと評価した.

調査した155製品のうち54製品から六価クロムが定量下限値 (0.0001 mg/L) を上回る濃度で検出され, 検出率は35%となった. また, 検出された濃度の最小値は0.0001 mg/L, 最大値は0.045 mg/L, 中央値は0.0003 mg/Lであった. 0.0001-0.0002 mg/Lの範囲で六価クロムが検出される製品数が最も多かった. 現状の食品衛生法により設定されているMW中の規格値 (0.05 mg/L) を超過する濃度で検出された製品はなかった.

Keywords: 六価クロム, イオンクロマトグラフィー, ミネラルウォーター

* (一財) 食品分析開発センター SUNATEC

片岡洋平, 渡邊敬浩, 鴫田敦*, 近藤翠, 滝澤和宏*, 佐藤恭子, 穂山浩: ミネラルウォーター類製品におけるフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの含有実態調査.

日本食品化学学会誌 2020; 27:118-122. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.27.2_118

2018年に国内流通していたミネラルウォーター類 (MW) 155製品中のフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) 濃度をGC-MS法を用いて実態調査した. 調査に先立ち, 使用したGC-MS法を性能評価し, 妥当性を

確認した。また、実態調査した製品から無作為に選択した20製品の一部を採取しDEHPを添加して調製した添加試料を分析した。回収率は93-99%の範囲で得られ、MW製品への分析法の適用性が確認された。妥当性確認された分析法を用いて調査した全155製品から、定量下限値 (0.007 mg/L) を上回る濃度でDEHPは検出されなかった。この結果により、調査した155製品中のDEHP濃度が、WHO飲料水水質ガイドライン値 (0.008 mg/L) を下回っていることが確認された。

Keywords: フタル酸ジ-2-エチルヘキシル, ミネラルウォーター, 実態調査

* (一財) 日本食品検査

Yamamoto S, Kitagawa W^{*1}, Nakano M^{*1}, Asakura H, Iwabuchi E^{*2}, Sone T^{*1}, Asano K^{*1}: Plasmid sequences of four large plasmids carrying antimicrobial resistance genes in *Escherichia coli* strains isolated from beef cattle in Japan.

Microbiology Resource Announcements 2020;9 (20):e00219-20. doi:10.1128/MRA.00219-20

Escherichia coli is a common reservoir for antimicrobial resistance genes that can be easily transformed to possess multidrug resistance through plasmid transfer. To understand multidrug resistance plasmids, we report the plasmid sequences of four large plasmids carrying a number of genes related to antimicrobial resistance that were found in *E. coli* strains isolated from beef cattle.

Keywords: antimicrobial resistance gene, *Escherichia coli*, beef cattle

^{*1} Hokkaido University

^{*2} Tenshi College

Montejo MU*, Tanyag EB*, Perelonia SKB*, Cambia DF*, Oshiro N: Ciguatera in the Philippines: Examining reef fish vectors and its causative benthic dinoflagellates in Visayan and Sibuyan Seas.

Philipp J Fisher. 2020;27(1):19-29. doi:10.31398/tjpf/27.1.2019A0015

Ciguatera Fish Poisoning (CFP) is primarily caused by ingesting reef fishes contaminated with ciguatoxins (CTX) produced by the *Gambierdiscus* species. The unpredictability of this type of food poisoning poses risks to public health and adversely affecting the fish trade industry. This study aimed to provide useful

information on ciguatera in the Philippines. Different reef fish species and host-macroalgae for benthic dinoflagellates were collected in Visayan and Sibuyan Seas. Ciguatoxins were extracted from reef fish samples, and toxicity was determined qualitatively using mouse bioassay. Meanwhile, cell density estimation of toxic benthic dinoflagellates isolated from the host-macroalgae was done through microscopy. It was observed that 4.46% of the total reef fish samples were positive with ciguatoxins. Spatially, Carles, Iloilo in Visayan sea had the highest number of toxic specimens belonging to *Epinephelus merra*, *Lethrinus lentjan*, *Lutjanus campechanus*, *Scarus quoyi*, *Siganus guttatus*, and *Sphyraena barracuda*. Based on data gathered from three sampling sites, fish toxin occurrence is observed to be site-specific. Geographical conditions affect the frequency of toxic samples. Moreover, fish weight is not a good predictor of fish toxicity. For toxic benthic dinoflagellates, *Gambierdiscus* spp. were observed to have the lowest cell density count among other dinoflagellates averaging 7-115 cells per 100 g macroalgae. On the other hand, *Ostreopsis* spp. had the highest average cell density of 118-1,455 cells per 100 g macroalgae, followed by *Prorocentrum* spp. (207-594 cells per 100 g macroalgae). Fish toxicity is directly proportional to the occurrence of benthic dinoflagellates in areas as seen during dry season. Monitoring and management of CFP on identified reef fish vectors and its causative benthic dinoflagellates in the area are necessary to promote food safety and fair trade practice.

Keywords: ciguatoxin, *Gambierdiscus*, toxic reef fish

* National Fisheries Research and Development Institute

Asakura H, Sakata J^{*1}, Yamamoto S, Igimi S^{*2}: Draft genome sequences of non-H₂S-producing strains of *Salmonella enterica* serovars Infantis, Enteritidis, Berta, and Kiambu in Japan.

Microbiology Resource Announcements 2020;9 (30):e00335-20. doi:10.1128/MRA.00335-20

We report the draft genome sequences of six strains of *Salmonella enterica* serovars Berta, Enteritidis, Infantis, and Kiambu, isolated from humans or chicken meats in Osaka, Japan, that were negative for hydrogen sulfide production. Their genome sizes

ranged from 4,460,389 to 4,933,483 bp, with 3 to 9 rRNAs and 64 to 73 tRNAs and with coverages of 95 × to 159 ×.

Keywords: *Salmonella enterica*, H₂S, genome sequence

*¹ Osaka Institute of Public Health

*² Tokyo University of Agriculture

Sugiyama H^{*1}, Morishima Y^{*1}, Kagawa C^{*1}, Araki J^{*1}, Iwaki T^{*2}, Ikuno H^{*3}, Miguchi Y^{*3}, Komatsu N^{*4}, Kawakami Y^{*5}, Asakura H: Current Incidence and Contamination Sources of Ascariasis in Japan.

Shokuhin Eiseigaku Zasshi 2020;61(4):103-108. doi: 10.3358/shokueishi.61.103

Ascaris lumbricoides or roundworm is one of the key soil-transmitted helminths affecting humans. A small number of infections continue to occur in Japan, suggesting plant foodstuff contamination as the source of infection. To understand the current status of ascariasis incidence and to identify potential sources of infection, we extensively surveyed the available literature and collected data from testing facilities that examined clinical samples or foodstuffs. We observed that from 2002 onwards, there was a decrease in the number of ascariasis cases reported in scientific journals. Data from a clinical testing facility indicated that the number of detected cases declined remarkably from 2009. Foodstuff testing facilities reported that 11 of 10,223 plant foodstuff specimens were contaminated with anisakid nematodes but not with *Ascaris*. Imported kimchi was suspected as the most probable source of ascarid nematode infection, as one *Ascaris* egg-positive sample was detected among 60 kimchi samples in a testing facility. Therefore, the sources of *Ascaris* infection are still not fully known and need to be clarified to establish preventive countermeasures to safeguard *Ascaris* infections that continue to occur in Japan.

Keywords: *Ascaris* infection, plant foodstuff, incidence

*¹ National Institute of Infectious Diseases

*² Meguro Parasitological Museum

*³ Civil International Corporation

*⁴ BML Inc.

*⁵ Azabu University

Sasaki Y, Asai T^{*1}, Haruna M^{*2}, Sekizuka T^{*3},

Kuroda M^{*3}, Yamada Y^{*2}: Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from pigs in Japan.

Japanese Journal of Veterinary Research 2020;68(3):197-202. doi:10.14943/jjvr.68.3.197

Two investigations were conducted to confirm the presence of MRSA ST398 in domestic Japanese pigs. In the first investigation, nasal swabs were collected from 500 pigs on 50 pig farms between August 2012 and February 2013. MRSA ST398 was isolated from four pigs from a farm. In the second investigation, nasal swabs were collected from 480 pigs on 24 pig farms between November 2013 and March 2014. MRSA ST398 was isolated from 54 pigs on five farms. These results indicate that MRSA ST398 has become established in domestic Japanese pigs.

Keywords: MRSA, ST398, pig

*¹ Gifu University

*² Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

*³ National Institute of Infectious Diseases

Sasaki Y, Yamanaka M^{*1}, Nara K^{*1}, Tanaka S^{*1}, Uema M, Asai T^{*2}, Tamura Y^{*3}: Isolation of ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pigs at abattoirs in Tohoku region, Japan.

Journal of Veterinary Medical Science 2020;82(9):1400-1403. doi: 10.1292/jvms.20-0184

We investigated the presence of ST398 livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) in nasal swabs of 420 slaughtered pigs from 84 farms at three abattoirs in Tohoku, Japan. MRSA were isolated from 13 (3.1%) samples from 9 (10.7%) farms at two abattoirs. All isolates were classified as ST398 and were resistant to ampicillin and tetracycline. Ten and three isolates were classified as Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec) types V and IVa, respectively. All type V isolates possessed *czrC*. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of zinc chloride against types IVa and V were 1 and 4 mM, respectively. This study shows the presence of ST398 MRSA in pigs in this region. Antimicrobials and zinc compounds in feed and drugs might select SCCmec type V ST398 MRSA.

Keywords: MRSA, ST398, pig

*¹ Towada Meat Inspection Center of Aomori

Prefecture

*2 Gifu University

*3 Rakuno Gakuen University

Kumagai Y^{*1}, Pires SM^{*2}, Kubota K, Asakura H: Attributing human foodborne diseases to food sources and water in Japan using analysis of outbreak surveillance data.

Journal of Food Protection 2020;83:2087-2094. doi:10.4315/JFP-20-151

In Japan, strategies for ensuring food safety have been developed without reliable scientific evidence on the relationship between foodborne diseases and food sources. This study aimed to provide information on the proportions of foodborne diseases caused by seven major causative pathogens (*Campylobacter* spp., *Salmonella*, enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC), *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, and Norovirus) attributed to foods and to explore factors affecting changes in these source attribution proportions over time using analysis of outbreak surveillance data. For the calculation of the number of outbreaks attributed to each source, simple-food outbreaks were assigned to the single-food category in question, and complex-food outbreaks were classified under each category proportional to the estimated probability. During 2007 to 2018, 8,730 outbreaks of foodborne diseases caused by seven pathogens were reported, of which 6,690 (76.6%) were of unknown source. We estimated the following source attribution proportions of foodborne diseases: chicken products (80.3%, 95% uncertainty interval [UI] 80.1 to 80.4) for *Campylobacter* spp.; beef products (50.1%, UI 47.0 to 51.5) and vegetables (42.3%, UI 40.9 to 45.5) for EHEC; eggs (34.6%, UI 27.8 to 41.4) and vegetables (34.4%, UI 27.8 to 40.8) for *Salmonella*; finfish (50.3%, UI 33.3 to 66.7) and shellfish (49.7%, UI 33.3 to 66.7) for *V. parahaemolyticus*; grains and beans (57.8%, UI 49.7 to 64.9) for *S. aureus*; vegetables (63.6%, UI 48.5 to 74.6), chicken products (12.7%, UI 4.6 to 21.5), and beef products (11.1%, UI 8.5 to 13.1) for *C. perfringens*; and shellfish (75.5%, UI 74.7 to 76.2) for Norovirus. In this study, we provide the best available evidence-based information to evaluate the link between foodborne diseases and foods. Our results on source attribution for *Campylobacter* spp. and EHEC suggest that the strict health regulations for raw beef

were reflected in the proportions of these diseases attributed to this food.

Keywords: foodborne outbreak, foodborne surveillance, source attribution

*1 Wayo Women's University

*2 Technical University of Denmark

Sasaki Y, Sakurada H^{*1}, Yamanaka M^{*1}, Nara K^{*1}, Tanaka S^{*1}, Uema M, Ishii Y^{*2}, Tamura Y^{*3}, Asai T^{*4}: Effectiveness of ear skin swabs for monitoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs at abattoirs.

Journal of Veterinary Medical Science 2021;83(1):112-115. doi: 10.1292/jvms.20-0592

To optimize sampling for LA-MRSA monitoring, we compared the sensitivity of MRSA isolation from skin swabs taken behind the ear and nasal swabs collected from 276 pigs and investigated the prevalence of MRSA in their carcasses. MRSA was isolated from 40 behind the ear skin swabs (14.5%), which was statistically higher than the number isolated from nasal swabs (23 samples, 8.3%). MRSA prevalence in the carcasses was 0.4%. All MRSA isolates were sequence type 398 lineage. Sampling of both the skin behind the ear and nasal mucosa in a pig is recommended to investigate the prevalence of LA-MRSA in pigs.

Keywords: MRSA, ST398, pig

*1 Towada Meat Inspection Center of Aomori Prefecture

*2 Toho University

*3 Rakuno Gakuen University

*4 Gifu University

Kawase J^{*1}, Hirai S^{*2}, Yokoyama E^{*3}, Hayashi F^{*1}, Kurosaki M^{*1}, Kawakami Y^{*1}, Fukuma A^{*1}, Sakai T^{*1}, Kotani M^{*1}, Asakura H: Phylogeny, prevalence, and shiga toxin (Stx) production of clinical *Escherichia coli* O157 clade 2 strains isolated in Shimane Prefecture, Japan.

Current Microbiology 2021;78(1):265-273. doi:10.1007/s00284-020-02252-4

This study investigated the genetic and pathogenic variation of the subgroups of clade 2 strains of Shiga toxin (Stx)-producing *Escherichia coli* (STEC) O157. A total of 111 strains of STEC O157 isolated in

Shimane prefecture, Japan, were classified in clade 2 (n = 39), clade 3 (n = 16), clade 4/5 (n = 3), clade 7 (n = 14), clade 8 (n = 17), and clade 12 (n = 22) by single-nucleotide polymorphism analysis and lineage-specific polymorphism assay. These results showed a distinct difference from our previous study in which clade 3 strains were the most prevalent strains in three other prefectures in Japan, indicating that the clade distribution of O157 strains was different in different geographic areas in Japan. Phylogenetic analysis using insertion sequence (IS) 629 distribution data showed that clade 2 strains formed two clusters, designated 2a and 2b. Stx2 production by cluster 2b strains was significantly higher than by cluster 2a strains ($P < 0.01$). In addition, population genetic analysis of the clade 2 strains showed significant linkage disequilibrium in the IS629 distribution of the strains in clusters 2a and 2b ($P < 0.05$). The Φ_{PT} values calculated using the IS629 distribution data indicated that strains in clusters 2a and 2b were genetically different ($P < 0.001$). Cluster 2b strains are a highly pathogenic phylogenetic group and their geographic spread may be a serious public health concern.

Keywords: STEC, clade 2, phylogeny

*¹ Shimane Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

*² National Institute of Infectious Diseases

*³ Chiba Prefectural Institute of Public Health

Oshiro N, Tomikawa T, Kuniyoshi K, Ishikawa A^{*1}, Toyofuku H^{*2}, Kojima T^{*3}, Asakura H: LC-MS/MS Analysis of Ciguatoxins Revealing the Regional and Species Distinction of Fish in the Tropical Western Pacific.

J Marine Sci Eng. 2021;9(3):299. doi:10.3390/jmse9030299

Ciguatera fish poisoning (CFP) is one of the most frequently reported seafood poisoning diseases. It is endemic to the tropical region and occurs most commonly in the regions around the Pacific Ocean, Indian Ocean, and Caribbean Sea. The principal toxins causing CFP are ciguatoxins (CTXs). In the Pacific region, more than 20 analogs of CTXs have been identified to date. Based on their skeletal structures, they are classified into CTX1B-type and CTX3C-type toxins. We have previously reported species-specific

and regional-specific toxin profiles. In this study, the levels and profiles of CTXs in fish present in the tropical western Pacific regions were analyzed using the liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) technique. Forty-two fish specimens, belonging to the categories of snappers, groupers, Spanish mackerel, and moray eel, were purchased from various places such as Fiji, the Philippines, Thailand, and Taiwan. Only the fish captured from Fijian coastal waters contained detectable amounts of CTXs. The toxin levels in the fish species found along the coastal regions of the Viti Levu Island, the main island in Fiji, and the toxin profiles were significantly different from those of the fish species present in other coastal regions. The toxin levels and profiles varied among the different fish samples collected from different coastal areas. Based on the toxin levels and toxin profiles, the coast was demarcated into three zones. In Zone-1, which covers the northern coast of the main island and the regions of the Malake Island and Korovau, CTXs in fish were below the detection level. In Zone-2, CTX3C-type toxins were present in low levels in the fish. CTX1B-type and CTX3C-type toxins co-occurred in the fish present in Zone-3. The toxin profiles may have reflected the variation in *Gambierdiscus* spp.

Keywords: ciguatera, ciguatoxin, Fiji

*¹ Mie University

*² Yamaguchi University

*³ Teikyo University of Science

Oshiro N, Nagasawa H, Kuniyoshi K, Kobayashi N^{*1}, Sugita-Konishi Y^{*1}, Asakura H, Yasumoto T^{*2}: Characteristic distribution of ciguatoxins in the edible parts of a grouper, *Variola louti*.

Toxins 2021;13(3):218. doi:10.3390/toxins13030218

Ciguatera fish poisoning (CFP) is one of the most frequently encountered seafood poisoning syndromes; it is caused by the consumption of marine finfish contaminated with ciguatoxins (CTXs). The majority of CFP cases result from eating fish flesh, but a traditional belief exists among people that the head and viscera are more toxic and should be avoided. Unlike the viscera, scientific data to support the legendary high toxicity of the head is scarce. We prepared tissue samples from the fillet, head, and eyes taken from five yellow-edged lyretail (*Variola louti*) individuals

sourced from Okinawa, Japan, and analyzed the CTXs by LC-MS/MS. Three CTXs, namely, CTX1B, 52-*epi*-54-deoxyCTX1B, and 54-deoxyCTX1B, were confirmed in similar proportions. The toxins were distributed nearly evenly in the flesh, prepared separately from the fillet and head. Within the same individual specimen, the flesh in the fillet and the flesh from the head, tested separately, had the same level and composition of toxins. We, therefore, conclude that flesh samples for LC-MS/MS analysis can be taken from any part of the body. However, the tissue surrounding the eyeball displayed CTX levels two to four times higher than those of the flesh. The present study is the first to provide scientific data demonstrating the high toxicity of the eyes.

Keywords: ciguatera, ciguatoxin, LC-MS/MS

*¹ Azabu University

*² Japan Food Research Laboratories

Fukatsu S^{*1}, Horinouchi H^{*1}, Nagata S^{*1}, Kamei R^{*1}, Tanaka D^{*1}, Hong W^{*1}, Kazami Y^{*1}, Fujimori M^{*1}, Itoh K^{*2}, Momose Y, Kasakura K^{*1}, Hosono A^{*1}, Kaminogawa S^{*1}, Hanazawa S^{*1}, Nakanishi Y^{*1}, Takahashi K^{*1}: Post-translational suppression of the high affinity IgE receptor expression on mast cells by an intestinal bacterium.

Immunobiology 2021;226(2):152056. doi:10.1016/j.imbio.2021.152056

Mast cells, which express the high-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) on their surface, play a crucial role in inducing allergic inflammation. Since mast cells are activated by crosslinking of Fc ϵ RI with IgE and allergens, the cell surface expression level of Fc ϵ RI is an important factor in determining the sensitivity to allergens. In this study, it is indicated that *B. acidifaciens* type A43 suppresses cell surface expression of Fc ϵ RI on mast cells in a post-translational manner via inhibition of Erk. The suppression of Fc ϵ RI expression on mast cells by specific bacteria might be the underlying mechanism involved in the regulation of allergy by gut microbiota. Keywords: *Bacteroides acidifaciens*, Fc ϵ RI, mast cell

*¹ Nihon University

*² The University of Tokyo

佐々木貴正, 岩田剛敏*, 上間匡, 朝倉宏: 牛胆嚢内胆汁のカンピロバクター汚染状況と分離株の性状.

食品衛生学雑誌 2020;61(4):126-131. doi:10.3358/shokueishi.61.126

と畜場において、胆汁のカンピロバクター汚染状況およびその分離株の性状を調査した。カンピロバクターは35.7% (55/154) から分離され、*C. jejuni*と*C. fetus*が上位2菌種であった。*C. jejuni*では、テトラサイクリン(63.0%)とシプロフロキサシン(44.4%)に高率な耐性が認められた。Multi-locus sequence typingにより、*C. jejuni*は12型に分類され、ST806が最も多く、37.0%を占めていた。*C. fetus*では、シプロフロキサシン(66.6%)、ストレプトマイシン(58.3%)およびテトラサイクリン(33.3%)に高率な耐性が認められた。すべての*C. fetus*は、ST3(16株)およびST6(8株)に分類された。16株のST3のうち、15株(93.8%)はストレプトマイシンとシプロフロキサシンの両方に耐性であった。と畜場における牛肝臓の胆汁汚染防止は、カンピロバクター感染のリスク低減策の1つである。

Keywords: カンピロバクター, 牛胆汁, 薬剤耐性

* 農研機構動物衛生部門

佐々木貴正, 百瀬愛佳, 朝倉宏, 浅井鉄夫*: 孵化場におけるセフトオフル使用中止後のブロイラー鶏群由来および鶏肉由来サルモネラの薬剤耐性.

鶏病研究会報 2020;56(2):47-52.

孵化場における第3世代セファロスポリン(TGC)使用を2012年3月末に中止した鶏肉生産者1社の協力の下、孵化場、肉用鶏農場および鶏肉のサルモネラ汚染および薬剤耐性の動向調査を実施した。孵化場で採取した種卵80ロットの死ごもり卵検体のうち、12検体(15.0%)からサルモネラが分離されたが、いずれもTGCの1つであるセフトオキシム(CTX)に感受性であった。また、食鳥処理場で採取した24鶏群の盲腸内容物のうち、23鶏群(95.8%)からサルモネラが分離されたが、いずれもCTXに感受性であった。さらに、鶏肉では、24鶏群のすべてからサルモネラが分離されたが、いずれもCTX感受性であった。孵化場におけるTGC使用中止は、孵化場、肉用鶏農場および鶏肉に由来するサルモネラ株のTGC耐性率低下に貢献したと考えられた。

Keywords: サルモネラ, 孵化場, 薬剤耐性

* 岐阜大学

佐々木貴正, 上間匡, 百瀬愛佳, 米満研三, 浅井鉄夫*, 朝倉宏: 2食鳥処理場におけるブロイラー群お

よび胸肉のカンピロバクターおよびサルモネラ汚染状況と薬剤耐性.

鶏病研究会報 2020;56(4):153-158.

2カ所の食鳥処理場(中規模および大規模)の協力の下, 13鶏群の盲腸内容物とその胸肉を採取し, カンピロバクターとサルモネラの汚染状況とその分離株の薬剤耐性状況を調査した. カンピロバクターは, 12鶏群(92.3%)の盲腸内容物と11鶏群(84.6%)の胸肉から分離された. 胸肉の汚染菌数については, 大規模食鳥処理場(平均 $2.19 \log_{10}$ CFU/g)の方が中規模食鳥処理場(平均 $1.46 \log_{10}$ CFU/g)と比べ有意に高かった. 盲腸内容物または胸肉から分離された*Campylobacter jejuni*の58.3%または36.4%がシプロフロキサシンに耐性であった. サルモネラは調査した全鶏群の盲腸内容物と胸肉から分離された. 中規模食鳥処理場では, 第3世代セファロsporinの1つであるセフォタキシムに耐性な*Salmonella* Infantisが5鶏群の盲腸内容物から分離され, その鶏群から加工された胸肉からも分離された. 残りの1鶏群の盲腸内容物と胸肉からは*S. Anatum*が分離された. 大規模食鳥処理場では, *S. Schwarzengrund*または*S. Manhattan*が全鶏群の盲腸内容物と胸肉から分離された. 両血清型の大部分がストレプトマイシンとテトラサイクリンの両方に耐性であったが, セフォタキシム耐性は認められなかった.

Keywords: サルモネラ, カンピロバクター, 薬剤耐性

* 岐阜大学

大城直雅, 富川拓海, 國吉杏子, 木村圭介^{*1}, 小島尚^{*2}, 安元健^{*3}, 朝倉宏: 卸売市場に搬入された魚類から検出されたシガトキシン類.

食品衛生学雑誌 2021;62(1):8-13. doi: 10.3358/shokueishi.62.8

世界最大規模の自然毒食中毒シガテラの未然防止のために, 地方自治体では可能性のある魚種を指定して販売自粛を指導している. 水産卸売市場で販売が自粛された魚類7種18試料についてLC-MS/MSによりシガトキシン類(CTXs)を分析した結果, 5試料(バラフエダイ4試料およびバラハタ1試料)からCTXsが検出された. 含量の高かった2試料(No.5: $0.348 \mu\text{g}/\text{kg}$, No.8: $0.362 \mu\text{g}/\text{kg}$)は200g程度の摂食で発症すると推定され, 販売自粛がCFPを未然に防止したことが示唆された. 産地不明のバラフエダイ(1試料)からはCTX1B系列(CTX1B, 52-*epi*-54-deoxyCTX1Bおよび54-deoxyCTX1B)のみが検出され, 沖縄・奄美産バラフエダイと組成が類似していることから沖縄・奄美海域で漁獲された可能性が示唆される. 一方, 和歌山産

バラフエダイ(2試料)からはCTX1B系列とCTX3C系列(2,3-dihydroxyCTX3C, 2,3,51-trihydroxyCTX3C, 2-hydroxyCTX3C)の両方が検出された. なお, 本州沿岸産魚類からCTXsを検出したのは初めての例である.

Keywords: シガトキシン, バラフエダイ, バラハタ

^{*1} 東京都健康安全研究センター

^{*2} 帝京科学大学

^{*3} 日本食品分析センター

Aoki W*, Watanabe M, Watanabe M*, Kobayashi N*, Terajima J, Sugita-Konishi Y*, Kondo K, Hara-Kudo Y: Discrimination between edible and poisonous mushrooms among Japanese *Entoloma sarcopum* and related-species based on phylogenetic analysis and insertion/deletion patterns of nucleotide sequences of cytochrome oxidase 1 gene. *Genes and Genetic Systems*. 2020;95:133-139

<https://doi.org/10.1266/ggs.19-00032>

Entoloma sarcopum is widely known as an edible mushroom but appears morphologically similar to the poisonous mushrooms *E. rhodopolium* sensu lato (s. l.) and *E. sinuatum* s. l. Many cases of food poisoning caused by eating these poisonous mushrooms occur each year in Japan. Therefore, they were recently reclassified based on both morphological and molecular characteristics as sensu stricto species. In this study, we analyzed the nucleotide sequences of the rRNA gene (rDNA) cluster region, mainly including the internal transcribed spacer regions and mitochondrial cytochrome oxidase 1 (CO1) gene, in *E. sarcopum* and its related species, to evaluate performances of these genes as genetic markers for identification and molecular phylogenetic analysis. We found that the CO1 gene contained lineage-specific insertion/deletion sequences, and our CO1 tree yielded phylogenetic information that was not supported by analysis of the rDNA cluster region sequence. Our results suggested that the CO1 gene is a better genetic marker than the rDNA cluster region, which is the most widely used marker for fungal identification and classification, for discrimination between edible and poisonous mushrooms among Japanese *E. sarcopum* and related species. Our study thus reports a new genetic marker that is useful for detection of Japanese poisonous mushrooms, *Entoloma*.

Keywords: CO1 gene, *Entoloma rhodopolium*,

Entoloma sarcopum

* Azabu University

Arai S, Yoshinari T, Terajima J, Hara-Kudo Y, Ohnishi T: Detection of *Kudoa hexapunctata* and *Kudoa neothunni* from retail raw tuna in Japan using a novel duplex polymerase chain reaction.

Parasitology International. 2020;75:102048. doi:10.1016/j.parint.2019.102048

Kudoa hexapunctata was taxonomically separated from *Kudoa neothunni*, but their main host is tuna. *K. hexapunctata* has been identified as causative agent of foodborne diseases associated with the ingestion of raw Pacific bluefin tuna (PBT) in Japan, but *K. neothunni* has not. Therefore, it is clinically and epidemiologically important to detect and distinguish these two species. In the present study, we developed a novel duplex polymerase chain reaction (dPCR) targeting the 28S rRNA gene sequences of *K. hexapunctata* and *K. neothunni*. The dPCR amplified the desired genetic regions of each species, and the detection limit was 10 copies/reaction. A total of 36 retail tuna samples from different fishing ports were purchased and tested by dPCR. Thirty-one tested positive for *K. hexapunctata* and four tested positive for *K. neothunni*. Several retail PBT samples were examined in some of the fishing ports, and among these samples, the detection rates of *K. hexapunctata* was higher than 85%, and the rates were similar between wild and farmed PBT. The detection rates of *K. hexapunctata* in wild and farmed retail PBT were 75% and 71%, respectively, in May. However, the rates in June and July were 100% for both. *K. hexapunctata* and *K. neothunni* myxospores were not observed in the dPCR-positive samples, except in juvenile PBT, suggesting that the number of parasites was insufficient to cause foodborne disease. Thus, dPCR is a useful method for detecting and distinguishing *K. hexapunctata* and *K. neothunni*, and can be used in epidemiological studies of these parasites.

Keywords: *Kudoa hexapunctata*, *Kudoa neothunni*, duplex PCR, tuna

Bryła M^{*1}, Ksieniewicz-Woźniak E^{*1}, Agnieszka Waśkiewicz A^{*2}, Yoshinari T, Szymczyk K^{*1}, Podolska G^{*3}, Gwiazdowski R^{*4}, Kubiak K^{*4}:

Transformations of Selected Fusarium Toxins and Their Modified Forms During Malt Loaf Production. *Toxins (Basel)*. 2020;12:385. doi:10.3390/toxins12060385

An increasing number of studies have found that modified mycotoxins, such as free mycotoxins, naturally occur in food, and severely impact food safety. The present study investigated concentrations of trichothecenes nivalenol, deoxynivalenol, and zearalenone, together with their modified forms, nivalenol-3-glucoside, deoxynivalenol-3-glucoside, and zearalenone-14-glucoside and zearalenone-14-sulfate, respectively, at successive stages of malt loaf production (flour, dough kneading/fermentation, loaf baking). Toxins in bakery products originate in flour produced from wheat grain that is naturally contaminated with *Fusarium culmorum*. Mycotoxin concentrations were determined using high-performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry, and did not significantly change during the successive stages of bread production.

Keywords: Fusarium toxins, baking, bread, malt, modified mycotoxins

^{*1} Prof. Wacław Dąbrowski Institute of Agricultural and Food Biotechnology

^{*2} Poznań University of Life Sciences

^{*3} Institute of Soil Science and Plant Cultivation-State Research Institute

^{*4} Institute of Plant Protection-National Research Institute

Daud N^{*}, Currie V^{*}, Duncan G^{*}, Farquharson F^{*}, Yoshinari T, Louis P^{*}, Gratz S^{*}. Prevalent Human Gut Bacteria Hydrolyse and Metabolise Important Food-Derived Mycotoxins and Masked Mycotoxins. *Toxins (Basel)*. 2020;12:654. doi:10.3390/toxins12100654

Mycotoxins are important food contaminants that commonly co-occur with modified mycotoxins such as mycotoxin-glucosides in contaminated cereal grains. These masked mycotoxins are less toxic, but their breakdown and release of unconjugated mycotoxins has been shown by mixed gut microbiota of humans and animals. The role of different bacteria in hydrolysing mycotoxin-glucosides is unknown, and this study therefore investigated fourteen strains of

human gut bacteria for their ability to break down masked mycotoxins. Individual bacterial strains were incubated anaerobically with masked mycotoxins, or unconjugated mycotoxins for up to 48 h. Bacterial growth, hydrolysis of mycotoxin-glucosides and further metabolism of mycotoxins were assessed.

Keywords: de-acetylation, gut microbiota, microbiome, mycotoxin-glucosides, release; trichothecenes

* University of Aberdeen

Hara-Kudo Y, Otsuka K^{*1}, Konishi N^{*2}, Yoshida T^{*3}, Iwabuchi K^{*4}, Hiratsuka T^{*5}, Nagai Y^{*6}, Kimata K^{*7}, Wada H^{*8}, Yamazaki T^{*9}, Tsuchiya A^{*10}, Mori T^{*11}, Inagaki S^{*12}, Shiraishi S^{*13}, Terajima J: An interlaboratory study on the detection methods for enterotoxigenic *Escherichia coli* in vegetables using enterotoxin gene screening and selective agars for ETEC-specific isolation.

International Journal of Food Microbiology. 2020;334:108832. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108832

Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) causes acute diarrhea and is transmitted through contaminated food and water; however, systematic procedures for its specific detection in foods have not been established. To establish an efficient detection method for ETEC in food, an interlaboratory study using ETEC O148 and O159 as representative serogroups was first conducted with 13 participating laboratories. A series of tests including enrichment, real-time PCR assays, plating on selective agars, and concentration by immunomagnetic separation followed by plating onto selective agar (IMS-plating methods) were employed. This study particularly focused on the detection efficiencies of real-time PCR assays for enterotoxin genes (*sth*, *stp*, and *lt*), IMS-plating methods, and direct plating onto sorbitol MacConkey agar and CHROMagar STEC medium, supplemented with tobramycin, which is a novel modification in the preparation of a selective agar. Cucumber and leek samples inoculated with ETEC O148 and O159, either at 4–7 CFU/25 g (low levels) or at 21–37 CFU/25 g (high levels) were used as samples with uninoculated samples used as controls. At high inoculation levels, the sensitivities of *sth*, *stp*, and *lt* detection, direct-plating, and IMS-plating methods in cucumber inoculated with O148 and in both foods inoculated with

O159 were 100%. In leek inoculated with high levels of O148, the sensitivities of *sth*, *stp*, and *lt* detection, direct-plating, and the IMS-plating method were 76.9%, 64.1%, and 74.4%, respectively. At low inoculation levels, the sensitivities of *sth*, *stp*, and *lt* detection, direct plating, and IMS-plating method in cucumber inoculated with O148 and in both foods inoculated with O159 were in the range of 87.2–97.4%. In leek inoculated with low levels of O148, the sensitivities of *sth*, *stp*, and *lt* detection, direct plating, and the IMS-plating method were 59.0%, 33.3%, and 38.5%, respectively. Thus, ETEC in food contaminated with more than 21 CFU/25 g were detected at high rate (over 74%) using real-time PCR assays and IMS-plating onto selective agar. Therefore, screening *sth*, *stp*, and *lt* genes followed by isolation of STEC using the IMS-plating method may be an efficient method for ETEC detection.

Keywords: ETEC, food, interlaboratory study

^{*1} Saitama Institute of Public Health

^{*2} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*3} Nara Prefectural Institute of Health

^{*4} Research Institute for Environmental Sciences and Public Health of Iwate Prefecture

^{*5} Hiroshima Prefectural Technology Research Institute

^{*6} Mie Prefecture Health and Environment Research Institute

^{*7} Toyama Institute of Health

^{*8} Shizuoka City Institute of Environmental Sciences and Public Health

^{*9} Suginami City Institute of the Public Health

^{*10} Saitama City Institute of Health Science and Research

^{*11} Institute for Food and Environment Sciences Tokyo Kenbikyoin Foundation

^{*12} Center of Inspection of Imported Foods and Infectious Diseases, Yokohama Quarantine Station

^{*13} Center of Inspection of Imported Foods and Infectious Diseases, Kobe Quarantine Station

Izawa K^{*1}, Kubosaki A, Kobayashi N^{*2}, Akiyama Y^{*1}, Yamazaki A^{*3}, Hashimoto K^{*4}, Konuma R^{*5}, Kamata Y^{*6,7}, Hara-Kudo Y, Hasegawa K^{*8}, Ikaga T^{*9}, Watanabe M. Comprehensive fungal community analysis of house dust using next-generation

sequencing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17:5842

<https://doi.org/10.3390/ijerph17165842>

Fungal community analyses in homes have been attracting attention because fungi are now generally considered to be allergens. Currently, these analyses are generally conducted using the culture method, although fungal communities in households often contain species that are difficult to culture. In contrast, next-generation sequencing (NGS) represents a comprehensive, labor- and time-saving approach that can facilitate species identification. However, the reliability of the NGS method has not been compared to that of the culture method. In this study, in an attempt to demonstrate the reliability of this application, we used the NGS method to target the internal transcribed spacer 1 in the fungal genome, conducted fungal community analyses for 18 house-dust samples and analyzed fungal community structures. The NGS method positively correlated with the culture method regarding the relative abundance of *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium* and yeasts, which represent the major fungal components found in houses. Furthermore, several genera, such as *Malassezia*, could be sensitively detected. Our results imply that the reliability of the NGS method is comparable to that of the culture method and indicates that easily available databases may require modifications, including the removal of registrations that have not been sufficiently classified at the genus level.

Keywords: house dust, fungal community analysis, next-generation sequencing

*1 Tokyo Institute of Technology

*2 Azabu University

*3 Iwate University

*4 FCG Research Institute, Inc.

*5 Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

*6 Koshien University

*7 Senri Kinran University

*8 Akita Prefectural University

*9 Keio University

Kubosaki A, Kobayashi N^{*1}, Watanabe M, Yoshinari T, Takatori K^{*2}, Kikuchi Y, Hara-Kudo Y, Terajima

J, Sugita-Konishi Y^{*1}: A new protocol for detection of *Aspergillus* section *Versicolores* using a high discrimination polymerase. *Biocontrol Science*. 2020; 25:113-118

<https://doi.org/10.4265/bio.25.113>

Aspergillus section *Versicolores* species, except *Aspergillus sydowii*, produce a carcinogenic mycotoxin sterigmatocystin (STC). Since these fungi are found in varied environmental milieu including indoor dust and food products, our aim was to develop a sensitive and convenient assay to detect STC producing fungal strains. We made use of a high discrimination DNA polymerase (HiDi DNA polymerase), for single nucleotide polymorphism (SNP)-based PCR amplification. Using specific primer pairs based on the SNPs between *A. sydowii* and other strains of the genomic DNA all target strains except *A. sydowii*. These results confirm that the SNP-based PCR amplification technique, using a high discrimination DNA polymerase, was a reliable and robust screening method for target fungal strains.

Keywords: *Aspergillus* section *Versicolores*, SNP-based PCR amplification, high discrimination polymerase

*1 Azabu University

*2 Center for Fungal Consultation

Ohnishi T, Furuya A*, Arai S, Yoshinari T, Goto K*, Hara-Kudo Y: Discovery of putative anti-*Kudoa septempunctata* chemical agents by comprehensive assay.

Food Hygiene and Safety Science. 2020;61:183-185. doi:10.3358/shokueishi.61.183.

We screened 360 chemicals and discovered that 71 chemicals had anti-*Kudoa septempunctata* effect. Especially 19 and seven of 71 chemicals were antibiotics and antibacterial agents/disinfectants, respectively. The other 45 chemicals were pesticides, natural toxins, industrial chemicals and medicines for non-infectious diseases. Nineteen antibiotics that possessed anti-*Kudoa* effect contained four tetracyclines, one steroid, two macrolides, one aminoglycoside, three β -lactams, one quinolone, two rifamycines, one polyene, one novobiocine, one sulfonamide and two nitroimidazoles. To use these drugs for prevention of *Kudoa* infection, the further study is need for the determination of effective dose.

Keywords: Kudoa, food-borne disease

* Tokai University

Oshikata C^{*1,2}, Watanabe M, Ishida M^{*3}, Kobayashi S^{*3}, Kubosaki A, Yamazaki A^{*4}, Konuma R^{*5}, Hashimoto K^{*6}, Kobayashi N^{*7}, Kaneko T^{*2}, Kamata Y^{*8}, Yanai M^{*3}, Tsurikisawa N^{*1,2}: Increase in asthma prevalence in adults in temporary housing after the Great East Japan earthquake. *International Journal of Disaster Risk Reduction*. 2020;50:101696
<https://doi.org/10.1016/j.ijdr.2020.101696>

It is unknown whether disasters such as earthquakes and tsunamis affect asthma development or exacerbation in adults. Here, we investigated whether asthma prevalence increased in those aged ≥ 15 years living in temporary housing after the Great East Japan Earthquake. We diagnosed asthma according to GINA guidelines in residents aged ≥ 15 years who were living, or had lived, in temporary housing in the city of Ishinomaki. We analyzed serum antigen-specific anti-immunoglobulin E (IgE) antibody levels to *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus amstelodami*, and *Aspergillus restrictus*. The average age of the 337 inhabitants was 61.3 ± 15.8 years (men, 37.7%). The asthma prevalence was 24.9% according to respiratory specialist diagnosis. The antigen-specific IgE antibody titer against Der f, but none of the other test antigens, was significantly higher in the asthma group than in the no-asthma group ($p < 0.01$). Time of asthma onset was before the earthquake in 44.6%; in shelters, 9.5%, and after moving into temporary housing, 45.9%. In 71.4% of asthmatics there was exacerbation of asthma after temporary housing occupancy. Logistic regression revealed that the risk factors for developing asthma after moving into temporary housing were allergic rhinitis or allergic conjunctivitis ($p < 0.05$), family asthma history ($p < 0.05$), never having smoked ($p < 0.01$), and peripheral airways disorder (low % V50) ($p < 0.05$) but not depression. The earthquake and tsunami disasters increased mite allergen sensitization and exacerbation or development of asthma in temporary housing residents aged ≥ 15 years.

Keywords: adult asthma, Great East Japan Earthquake, temporary housing

^{*1} Hiratsuka City Hospital

^{*2} Yokohama City University

^{*3} Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

^{*4} Iwate University

^{*5} Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

^{*6} FCG Research Institute, Inc.

^{*7} Azabu University

^{*8} Senri Kinran University

Watanabe M, Konuma R^{*1}, Kobayashi N^{*2}, Yamazaki A^{*3}, Kamata Y^{*3,4}, Hasegawa K^{*5}, Kimura N^{*6}, Tsurikisawa N^{*7,8}, Oshikata C^{*7,8}, Sugita-Konishi Y^{*2}, Takatori K^{*9}, Yoshino H^{*10}, Hara-Kudo Y: Indoor fungal contamination in temporary housing after the East Japan Great Earthquake Disaster. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18:3296
<https://doi.org/10.3390/ijerph18063296>

To understand fungal contamination in the indoor environment of the disaster region, a field survey was performed to measure the number of fungal counts and identify isolates in the indoor air of prefabricated temporary housing, privately independent-housing, and rented apartments flooded by the East Japan Great Earthquake disaster tsunami. As a result, the period with the highest detected fungal count was from the rainy season to summer in independent-housing and rented apartments. Moreover, in the temporary housing, the fungal number increased further in winter as indicated by the maximum fungal-number throughout the measurement period. The detection frequency of *Aspergillus* species was relatively higher in the indoor air of temporary housing than in typical housing in the non-disaster area. Since *Aspergillus* is known as an allergenic genus, it requires careful attention to the health risk for residents. The extremely high level of fungal condensation in indoor air possibly occurred due to high relative humidity and loss of heat insulation in the building attics. It is suggested that this problem commonly happened in the cold region including the entire disaster region of the East Japan Great Earthquake.

Keywords: mycoflora, Great East Japan Earthquake, temporary housing, *Aspergillus*

*1 Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

*2 Azabu University

*3 Iwate University

*4 Senri Kinran University

*5 Akita Prefectural University

*6 Nagaoka University

*7 Hiratsuka City Hospital

*8 Yokohama City University

*9 Center for Fungal Consultation Japan

*10 Tohoku University

Yoshinari T, Watanabe M, Ohnishi T, Hara-Kudo Y: Assessment of Modified Forms of Fumonisin in Corn-Based Products Retailed in Japan by an Alkaline Hydrolysis Method.

Food Hygiene and Safety Science. 2020;61:119-125. doi:10.3358/shokueishi.61.119.

Fumonisin, which are secondary metabolites produced by some *Fusarium* species, are detected mainly in corn and corn-based products. Recently, the presence of modified forms of fumonisins in fumonisin-contaminated food products has been reported. In order to evaluate the health risk of modified forms of fumonisins to the Japanese population, we analyzed modified forms of fumonisins in corn-based products retailled in Japan. The modified and free forms of fumonisins in food samples were hydrolyzed by alkaline treatment. The resulting hydrolyzed fumonisins were quantified by LC-MS/MS, and total fumonisins (sum of modified and free forms) was calculated. A total of 166 samples of corn-based products were analyzed over two years.

Keywords: corn-based products, fumonisin, modified mycotoxin

湯之前雄太*1, 林克彦, 大谷梓*2, 松村佳代子*3, 中尾亮介*3, 毛利聡里*3, 古田美玲, 小原有弘*2, 河合充生*3, 内田恵理子, 清水則夫*1, 伊豆津健一, 工藤由起子, 菊池裕: 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に関する研究 (第2報) 第十七改正日本薬局方収載NBRC由来マイコプラズマの核酸増幅法 (NAT) による検出感度に関する共同比較研究. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2020;51:224-233

第十七改正日本薬局方参考情報のマイコプラズマ否定試験では, 核酸増幅法 (NAT) を利用する場合には,

用いる手法が, 十分な検出感度を持つことを, バリデーションで示す必要がある。マイコプラズマ参照品は, ゲノムコピー (GC) 数及びコロニー形成数 (CFU数) が測定された凍結菌株であり, ゲノムの核酸配列を検出するNATにおいて, バリデーションの陽性対照として使用される。製品評価技術基盤機構バイオテクノロジーセンター (NBRC) から分譲されるマイコプラズマ菌株では, 陽性対照としての妥当性検証が不十分であったことから, 再検証を目的として, 参考情報に記載されたNBRC由来のマイコプラズマ5菌株及びアコレプラズマ1菌株, また, 参考情報に未記載の *Mycoplasma arginini* NBRC 111899の計7菌種に, 試験の対照として, 参考情報に記載され十分な検証がなされた *M. arginini* 23838を加えた合計8菌株を培養して, 参照品を調製し, 市販されるNATキット4種で試験した。全ての菌株で, 検出感度が10 CFU/mL未満であり, 十分な感度で検出されたことから, これらの菌株は, NATのバリデーションの陽性対照として妥当であることが示された。

Keywords: mycoplasma testing, nucleic acid amplification test (NAT), validation

*1 東京医科歯科大学再生医療研究センター

*2 (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

*3 (一財) 日本食品分析センター

Hirano M, Saito C*, Yokoo H, Goto C, Kawano R*, Misawa T, Demizu Y: Structure-activity relationship analysis of Mag2-based peptide foldamers. *Molecules*, 2021, 26, 444. doi: 10.3390/molecules26020444

Magainin 2 (Mag 2), which is isolated from the skin of frogs, is a representative antimicrobial peptide (AMP), exerts its antimicrobial activity via microbial membrane disruption. It has been reported that both the amphipathicity and helical structure of Mag 2 play an important role in its antimicrobial activity. In this study, we revealed that the sequence of 17 amino acid residues in Mag 2 (peptide 7) is required to exert sufficient activity. We also designed a set of Mag 2 derivatives, based on enhancement of helicity and/or amphipathicity, by incorporation of *α*, *α*-disubstituted amino acid residues into the Mag 2 fragment, and evaluated their preferred secondary structures and their antimicrobial activities against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. As a result, peptide 11 formed a stable helical structure in

solution, and possessed potent antimicrobial activities against both Gram-positive and Gram-negative bacteria without significant cytotoxicity.

Keywords: antimicrobial peptides; magainin 2; stapled peptide; helical structure; amphipathicity

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Yuyama M^{*1}, Misawa T, Demizu Y, Kanaya T^{*1}, Kurihara M^{*1}: Design and synthesis of novel estrogen receptor antagonists with acetal containing biphenylmethane skeleton.

Results in Chemistry, 2021, 3, 100124. doi: 10.1016/j.rechem.2021.100124

The estrogen receptor (ER) is a member of the nuclear receptor family, wherein ER α is a subtype of the estrogen receptor. The ER α receptor is primarily expressed in the mammary glands and the gonads, and is associated with human breast cancer. Several studies have reported that approximately 75% of human breast cancer cases are hormone-dependent (ER α -positive). Therefore, several ER α antagonists, such as tamoxifen, are frequently used to treat ER α -positive breast cancer (Fig. 1). As reported, the biphenylmethane skeleton has been used as a template for developing nuclear receptor ligands, such as those for the ER and vitamin D receptors (VDR), since this skeleton is known to stably bind to these receptors. In previous studies, various types of ER α antagonists bearing the biphenylmethane skeleton have been developed and reported to exhibit good ER α antagonistic activities. For example, Maruyama et al. reported that bisphenol A analogs (BPA analogs) exhibited strong ER α inhibitory activities (Fig. 1). It has been suggested that the hydrophobic moiety in the center of the biphenylmethane unit is characteristic of a structure that exhibits a good ER α antagonist activity. These BPA analogs were synthesized from ketones and phenols in low yields (7–35%).

Keywords: ER antagonist; Acetal; Biphenylmethane skeleton

* International University of Health and Welfare

Terui R, Yanase Y, Yokoo H, Sahara Y^{*1}, Makishima M^{*2}, Demizu Y, Misawa T: Development of novel selective TGR5 ligands based on

5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphthalene skeleton.

ChemMedChem, 2021, 16, 458-462. doi: 10.1002/cmdc.202000567

TGR5, a G-protein-coupled receptor (GPCR), plays an important role in several physiological functions. TGR5 activation through bile acids induces an increase in energy expenditure. Therefore, synthetic TGR5 ligands could be useful for the treatment of obesity or dyslipidemia. In this study, we designed and synthesized a set of TGR5 ligands with a 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphthalene (TMN) skeleton, and evaluated their TGR5 agonistic activity. We also investigated the selectivity of the synthesized compounds for TGR5 relative to the farnesoid X receptor (FXR) and retinoic acid receptor (RAR). Our results show that compound 4b [N-(2-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenecarboxamide] exhibited potent TGR5 agonist activity with an IC₅₀ value of 8.4 nM without significant cytotoxicity. In addition, compound 4b showed only slight agonistic activity toward FXR and RAR at 1 μ M treatment. These data indicate that compound 4b is a selective TGR5 agonist, and could be a promising therapeutic agent for dyslipidemia.

Keywords: GPCR, TGR5, Bile acids, Retinoid, FXR

^{*1} Shibaura Institute of Technology

^{*2} Nihon University School of Medicine

Hirano M, Saito C*, Goto C, Yokoo H, Kawano R*, Misawa T, Demizu Y: Rational design of helix-stabilized antimicrobial peptide foldamers containing α, α -disubstituted amino acids or side-chain stapling. *ChemPlusChem*, 2020, 85, 2731-2736. doi: 10.1002/cplu.202000749

Antimicrobial peptides (AMPs) are expected to be good candidate molecules for novel antimicrobial therapies. Most AMPs exert their antimicrobial activity through disruption of microbial membranes due to their amphipathic properties. Recently, the helical peptide 'Stripe' was reported by our group, a rationally designed amphipathic AMP focused on distribution of natural cationic and hydrophobic amino acid residues. In this study, a set of Stripe-based AMP foldamers was designed, synthesized and investigated that contain α, α -disubstituted amino acids or side-

chain stapling to stabilize their helical structures. Our results showed that a peptide containing 2-aminoisobutyric acid (Aib) residues exhibited potent antimicrobial activity against both Gram-positive *S.aureus* (MIC value: 3.125 μ M) and Gram-negative bacteria (including a multidrug-resistant strain, MDRP, MIC value: 1.56 μ M), without significant hemolytic activity ($>100 \mu$ M). Electrophysiological measurements revealed that this peptide formed stable pores in a 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (DOPE) /1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoglycerol (DOPG) bilayer but not in a dioleoylphosphocholine (DOPC) bilayer. The introduction of Aib residues into Stripe could be a promising way to increase the antimicrobial activity of AMP foldamers, and the peptide could represent a promising novel therapeutic candidate to treat multidrug-resistant bacterial infection.

Keywords: amphipathic peptides; antimicrobial activity, foldamers, helical structures, hemolysis

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Ikeda K, Yanase Y, Hayashi K, Hara-Kudo Y, Tsuji G, Demizu Y: Amine skeleton-based c-di-GMP derivatives as biofilm formation inhibitors.

Bioorg. Med. Chem.Lett. 2020, 32, 127713. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127713

Bacteria can form a biofilm composed of diverse bacterial microorganism, which work as a barrier to protect from threats, such as antibiotics and host immunity system. The formation of biofilms significantly impairs the efficacy of antibiotics against pathogenic bacteria. It is also a serious problem to be solved that the emergence of multidrug-resistant bacteria (such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) accelerated by the overuse of antibiotics. Therefore, the usage of biofilm inhibition agents has attracted immense interest as a novel strategy for treatment of diseases related to bacterial infection. From the difference of mode of action against bacterial cells, biofilm inhibition agents are expected to circumvent the emergence of multidrug-resistant bacteria. In this study, we have developed the derivatives of c-di-GMP, a kind of cyclic dinucleotide that is expected to have the effect of inhibiting bacterial biofilm formation. Some of the synthesized derivatives were found to inhibit biofilm formation of

Gram-positive bacteria.

Keywords: Amine skeleton, Biofilm formation inhibitor, Cyclic dinucleotide, Gram-negative bacteria, Gram-positive bacteria, c-di-GMP

* National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

Sakuraba S^{*1}, Iwakiri J^{*2}, Hamada M^{*3}, Kameda T^{*4}, Tsuji G, Kimura Y^{*5}, Abe H^{*5}, Asai K^{*2}: Free-Energy Calculation of Ribonucleic Inosines and Its Application to Nearest-Neighbor Parameters.

J. Chem. Theory Comput. 2020, 16, 5923-5935. doi: 10.1021/acs.jctc.0c00270

Can current simulations quantitatively predict the stability of ribonucleic acids (RNAs)? In this research, we apply a free-energy perturbation simulation of RNAs containing inosine, a modified ribonucleic base, to the derivation of RNA nearest-neighbor parameters. A parameter set derived solely from 30 simulations was used to predict the free-energy difference of the RNA duplex with a mean unbiased error of 0.70 kcal/mol, which is a level of accuracy comparable to that obtained with parameters derived from 25 experiments. We further show that the error can be lowered to 0.60 kcal/mol by combining the simulation-derived free-energy differences with experimentally measured differences. This protocol can be used as a versatile method for deriving nearest-neighbor parameters of RNAs with various modified bases.

Keywords: Free energy, Melting, Genetics, Chemical calculations, Nucleic acid structure

^{*1} National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

^{*2} Tokyo University Graduate School of Frontier Sciences

^{*3} Waseda University Faculty of Science and Engineering

^{*4} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

^{*5} Nagoya University Graduate School of Science

Nakamoto K^{*1}, Abe N^{*1}, Tsuji G, Kimura Y^{*1}, Tomoike F^{*1}, Shimizu Y^{*2}, Abe H^{*1}: Chemically synthesized circular RNAs with phosphoramidate linkages enable rolling circle translation.

Chem. Commun., 2020, 56, 6217-6220. doi: 10.1039/d0cc02140g

Circular RNA without a stop codon enables rolling circle translation. To produce circular RNAs, we carried out one-pot chemical synthesis of circular RNA from RNA fragments with the use of an EDC/HOBt-based chemical ligation reaction. The synthesized circular RNAs acted as translation templates, despite the presence of unnatural phosphoramidate linkages.

Keywords: circular RNA, chemical ligation, cyclization, phosphoramidate

*¹ Nagoya University Graduate School of Science

*² RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

Mizuno M*, Mori K*, Tsuchiya K, Misawa T, Demizu Y, Shibamura M*, Fukuhara K*: Design, synthesis, and biological activity of conformationally-restricted analogues of silibinin.

ACS Omega, 2020, 5, 23164-23174. doi: 10.1021/acsomega.0c02936

Silibinin (Sib), one of the main components of milk thistle extract, has attracted considerable attention because of its various biological activities, which include antioxidant activity and potential effects in diabetes and Alzheimer's disease (AD). In a previous study, we synthesized catechin analogues by constraining the geometries of (+)-catechin and (-)-epicatechin. The constrained analogues exhibited enhanced bioactivities, with the only major difference between the two being their three-dimensional structures. The constrained geometry in (+)-catechin resulted in a high degree of planarity (PCat), while (-)-epicatechin failed to maintain planarity (PEC). The three-dimensional structure of Sib may be related to its ability to inhibit aggregation of amyloid beta (A β). We therefore introduced PCat and PEC into Sib to demonstrate how the constrained molecular geometry and differences in three-dimensional structures may enhance such activities. Introduction of PCat into Sib (SibC) resulted in effective inhibition of A β aggregation, α -glucosidase activity, and cell growth, suggesting that not only reduced flexibility but also the high degree of planarity may enhance the biological activity. SibC is expected to be a promising lead compound for the treatment of several diseases.

Keywords: Peptides and proteins, Chemical structure,

Aggregation, Inhibition, Toxicity

* Showa University

Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Usui A, Tomita N, Kanno H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu K, Goda Y, Okuda H: Formation of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) from ranitidine powders and tablets under high-temperature storage conditions.

Chem. Pharm. Bull., 2020, 68, 1008-1012. doi: 10.1248/cpb.c20-00431

The purpose of this study was to elucidate the effect of high-temperature storage on the stability of ranitidine, specifically with respect to the potential formation of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA), which is classified as a probable human carcinogen. Commercially available ranitidine reagent powders and formulations were stored under various conditions, and subjected to LC-MS/MS analysis. When ranitidine tablets from two different brands (designated as tablet A and tablet B) were stored under accelerated condition (40 °C with 75% relative humidity), following the drug stability guidelines issued by the International Conference on Harmonisation (ICH-Q1A), for up to 8 weeks, the amount of NDMA in them substantially increased from 0.19 to 116 ppm and from 2.89 to 18 ppm, respectively. The formation of NDMA that exceeded the acceptable daily intake limit (0.32 ppm) at the temperature used under accelerated storage conditions clearly highlights the risk of NDMA formation in ranitidine formulations when extrapolated to storage under ambient conditions. A forced-degradation study under the stress condition (60 °C for 1 week) strongly suggested that environmental factors such as moisture and oxygen are involved in the formation of NDMA in ranitidine formulations. Storage of ranitidine tablets and reagent powders at the high temperatures also increased the amount of nitrite, which is considered one of the factors influencing NDMA formation. These data indicate the necessity of controlling/monitoring stability-related factors, in addition to controlling impurities during the manufacturing process, in order to mitigate nitrosamine-related health risks of certain pharmaceuticals.

Keywords: *N*-nitrosodimethylamine (NDMA),

ranitidine, forced degradation, storage; impurity

Ueda A^{*1}, Ikeda M^{*1}, Kasae T^{*1}, Doi M^{*2}, Oba M^{*1}, Demizu Y, Tanaka M^{*1}: Synthesis of chiral alpha-trifluoromethyl alpha, alpha-disubstituted alpha-amino acids and conformational analysis of L-Leu-based peptides having an (*R*)- or a (*S*)-alpha-trifluoromethylalanine.

ChemistrySelect, 2020, 5, 10882-10886. doi: 10.1002/slct.202002888

Various racemic alpha-trifluoromethyl alpha, alpha-disubstituted alpha-amino acids were synthesized by the reaction of methyl 3,3,3-trifluoropyruvate imines with Grignard reagents. The optical resolution of racemates using (*R*)-1,1'-bi-2-naphthol {(*R*)-BINOL} esters gave optically active alpha-trifluoromethylated alpha, alpha-disubstituted alpha-amino acids, such as alpha-trifluoromethylalanine (alpha-CF₃Ala), alpha-trifluoromethylleucine (alpha-CF₃Leu), and alpha-trifluoromethylphenylalanine (alpha-CF₃Phe). The optically active (*R*)- or (*S*)-alpha-CF₃Ala was incorporated into the L-Leu-based pentapeptides, and their preferred conformation in solution and in the crystal state was studied by Fourier transform infrared (FT-IR) absorption, nuclear Overhauser effect spectroscopy (NOESY) NMR, and circular dichroism (CD) spectra, as well as X-ray crystallographic analysis. Both L-Leu-based peptides with (*R*)- or (*S*)-alpha-CF₃Ala formed right-handed 3₁₀-helical structures. Both peptide-backbones at the N-terminal residues 1-3 were very similar, but the ϕ and ψ torsion angles of residues 4 and 5 between peptides with (*R*)- or (*S*)-alpha-CF₃Ala were different.

Keywords: amino acid, conformation, helix · peptide, trifluoromethyl

^{*1} Nagasaki University

^{*2} Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Tsuji G, Yusa M, Masada S, Yokoo H, Hosoe J, Hakamatsuka T, Demizu Y, Uchiyama N: Facile synthesis of kwakhurin, a marker compound of *Pueraria mirifica*, and its quantitative NMR analysis for standardization as a reagent.

Chem. Pharm. Bull., 2020, 68, 797-801. doi: 10.1248/cpb.c20-00346

The side effects of kwao keur dietary supplements

(obtained from the tuberous root of *Pueraria mirifica*) have recently been reported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. To control the quality of kwao keur products, its ingredients need to be maintained by characteristic marker compounds, such as miroestrol, deoxymiroestrol, and kwakhurin (KWA). In this study, we described the facile synthesis of KWA, a marker compound of *P. mirifica*. Our revised synthetic method produced KWA with shorter steps and higher yield than the reported method. Furthermore, the absolute purity of KWA was determined by quantitative NMR analysis for standardization as a reagent, and its purity was 92.62 ± 0.12%.

Keywords: Kwakhurin, *Pueraria mirifica*, synthesis, quantitative NMR

Yokoo H, Ohoka N, Naito M, Demizu Y: Design and synthesis of peptide-based chimeric molecules to induce degradation of the estrogen and androgen receptors.

Bioorg. Med. Chem., 2020, 28, 115595. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115595

Peptide-based inducers of estrogen receptor (ER) α and androgen receptor (AR) degradations via the ubiquitin-proteasome system (UPS) were developed. The designated inducers were composed of two biologically active scaffolds: the helical peptide PERM3, which is an LXXLL-like mimic of the coactivator SRC-1, and various small molecules (MV1, LCL161, VH032, and POM) that bind to E3 ligases (IAPs, VHL, and cereblon, respectively), to induce ubiquitylation of nuclear receptors that bind to SRC-1. All of the synthesized chimeric E3 ligand-containing molecules induced the UPS-mediated degradation of ER α and AR. The PERM3 peptide was applicable for the development of the ER α and AR degraders using these E3 ligands.

Keywords: Nuclear receptors; Helical peptide; Protein-protein interaction; Protein knockdown

Yamamoto K*, Tsuda Y*, Kuriyama M*, Demizu Y, Onomura O*: Cu-catalyzed enantioselective synthesis of oxazolines from aminotriols via asymmetric desymmetrization.

Chem. Asian J., 2020, 15, 840-844. doi: 10.1002/asia.201901742

A copper-catalyzed enantioselective transformation of tris(hydroxymethyl)aminomethane-derived aminotriols was developed to provide multisubstituted oxazolines with a tetrasubstituted carbon center. The present transformation consisted of sequential reactions involving mono-sulfonylation of aminotriols, subsequent intramolecular cyclization to afford prochiral oxazoline diols, and sulfonylative asymmetric desymmetrization of resultant oxazoline diols. In addition, the kinetic resolution process would be involved in the sulfonylative asymmetric desymmetrization step, which would amplify the enantiopurities of the desired products. Various aminotriols were tolerated in the present reaction, affording the desired oxazolines in good to high yields with excellent enantioselectivities. The synthetic utility of the present reaction was demonstrated by the transformation of the optically active oxazoline into a chiral α -tertiary amine motif.

Keywords: copper, asymmetric synthesis, α -tertiary amines, triols, oxazolines

* Nagasaki University

Yamano K^{*1}, Kikuchi R^{*1,2}, Kojima W^{*1,2}, Hayashida R^{*1}, Koyano F^{*1}, Kawawaki J^{*1}, Shoda T, Demizu Y, Naito M, Tanaka K^{*1}, Matsuda N^{*1}: Essential roles of ubiquitin signals and OPTN-ATG9A axis in mitochondria selective autophagy.

J. Cell. Biol., 2020, 219, e201912144. doi: 10.1083/jcb.201912144

Damaged mitochondria are selectively eliminated in a process called mitophagy. Parkin and PINK1, proteins mutated in Parkinson's disease, amplify ubiquitin signals on damaged mitochondria with the subsequent activation of autophagic machinery. Autophagy adaptors are thought to link ubiquitinated mitochondria and autophagy through ATG8 protein binding. Here, we establish methods for inducing mitophagy by mitochondria-targeted ubiquitin chains and chemical-induced mitochondrial ubiquitination. Using these tools, we reveal that the ubiquitin signal is sufficient for mitophagy and that PINK1 and Parkin are unnecessary for autophagy activation per se. Furthermore, using phase-separated fluorescent foci, we show that the critical autophagy adaptor OPTN forms a complex with ATG9A vesicles. Disruption of OPTN-ATG9A interactions does not induce

mitophagy. Therefore, in addition to binding ATG8 proteins, the critical autophagy adaptors also bind the autophagy core units that contribute to the formation of multivalent interactions in the de novo synthesis of autophagosomal membranes near ubiquitinated mitochondria.

^{*1} Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

^{*2} The University of Tokyo

Shibata N, Ohoka N, Tsuji G, Demizu Y, Miyazawa K^{*1}, Ui-Tei K^{*2}, Akiyama T^{*2}, Naito M: Deubiquitylase USP25 prevents degradation of BCR-ABL protein and ensures proliferation of Ph-positive leukemia cells.

Oncogene, 2020, 39, 3867-3878. doi: 10.1038/s41388-020-1253-0

Fusion genes resulting from chromosomal rearrangements are frequently found in a variety of cancer cells. Some of these are known to be driver oncogenes, such as BCR-ABL in chronic myelogenous leukemia (CML). The products of such fusion genes are abnormal proteins that are ordinarily degraded in cells by a mechanism known as protein quality control. This suggests that the degradation of BCR-ABL protein is suppressed in CML cells to ensure their proliferative activity. Here, we show that ubiquitin-specific protease 25 (USP25) suppresses the degradation of BCR-ABL protein in cells harboring Philadelphia chromosome (Ph). USP25 was found proximal to BCR-ABL protein in cells. Depletion of USP25 using shRNA-mediated gene silencing increased the ubiquitylated BCR-ABL, and reduced the level of BCR-ABL protein. Accordingly, BCR-ABL-mediated signaling and cell proliferation were suppressed in BCR-ABL-positive leukemia cells by the depletion of USP25. We further found that pharmacological inhibition of USP25 induced rapid degradation of BCR-ABL protein in Ph-positive leukemia cells, regardless of their sensitivity to tyrosine kinase inhibitors. These results indicate that USP25 is a novel target for inducing the degradation of oncogenic BCR-ABL protein in Ph-positive leukemia cells. This could be an effective approach to overcome resistance to kinase inhibitors.

Keywords: Deubiquitylase, USP25, BCR-ABL, chronic myelogenous leukemia

*¹ University of Yamanashi

*² The University of Tokyo

Ishimoto H^{*1}, Kano M^{*2}, Sugiyama H^{*3}, Takeuchi H^{*4}, Terada K^{*5}, Aoyama A^{*6}, Shoda T, Demizu Y, Shimamura J^{*8}, Yokoyama R^{*9}, Miyamoto Y^{*10}, Hasegawa K^{*11}, Serizawa M^{*12}, Unosawa K^{*13}, Osaki K^{*14}, Asai N^{*15}, Matsuda Y^{*16}: Approach to Establishment of Control Strategy for Oral Solid Dosage Forms Using Continuous Manufacturing. *Chem Pharm Bull.* 2021, 69(2), 211-217. doi: 10.1248/cpb.c20-00824

As a result of the research activities of the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), this document aims to show an approach to establishing control strategy for continuous manufacturing of oral solid dosage forms. The methods of drug development, technology transfer, process control, and quality control used in the current commercial batch manufacturing would be effective also in continuous manufacturing, while there are differences in the process development using continuous manufacturing and batch manufacturing. This document introduces an example of the way of thinking for establishing a control strategy for continuous manufacturing processes.

Keywords: Quality by Design (QbD), continuous manufacturing, control strategy, regulatory science, solid drug product, state of control

S^{*2}, Soga K, Nakamura K, Kondo K, Mano J^{*1}, Kitta K^{*1}: Development of a Novel Detection Method Targeting an Ultrashort 25 bp Sequence Found in *Agrobacterium*-Mediated GM Plants.

J. Agric. Food Chem. 2020;68:15327-15334. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c03864

Agrobacterium-mediated transformation is the most commonly used technique for plant genetic engineering. During the transformation, a T-DNA region, which is flanked by the right border (RB) and the left border, is transferred to plant nuclear chromosomes. Simultaneously, a sequence adjacent to the RB on T-DNA is frequently transferred to plant genomes together with the intentionally introduced recombinant DNA. We developed a novel polymerase chain reaction (PCR)-mediated detection method targeting this region. The conserved sequence of the region found in genetically modified (GM) crops is only 25 bp in length. To detect this ultrashort 25 bp sequence near the RB region, we designed a primer set consisting of a 12-base forward primer and a 13-base reverse primer. The predicted band was detected from GM crops by optimizing the PCR conditions. We used lateral flow DNA chromatography for rapid and inexpensive detection. The developed method would be applicable for screening the GM crops generated by *Agrobacterium*-mediated transformation.

Keywords: genetically modified (GM), polymerase chain reaction (PCR), screening detection

*¹ Eisai Co., Ltd.

*² Kyoto University.

*³ The University of Tokyo.

*⁴ Gifu Pharmaceutical University.

*⁵ Takasaki University of Health and Welfare.

*⁶ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

*⁸ TAKATA Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁹ Shionogi Co., Ltd., Formulation R&D Laboratory.

*¹⁰ Kyowa Kirin Co., Ltd.

*¹¹ POWREX Corporation.

*¹² BeatSensing Co., Ltd.

*¹³ FREUND CORPORATION.

*¹⁴ Metrohm Japan Ltd.

*¹⁵ DALTON CORPORATION.

*¹⁶ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

Takabatake R^{*1}, Ohnishi M^{*2}, Minegishi Y^{*3}, Futo

*¹ Food Research Institute, NARO

*² FASMAC Co., Ltd.

*³ Nippon Gene Co., Ltd.

高島令王奈*, 大西真理*, 真野潤一*, 岸根雅宏*, 曾我慶介, 中村公亮, 近藤一成, 橋田和美*: 遺伝子組換えトウモロコシ定量のための内標比の算出.

食品衛生学雑誌, 2020;61:235-238. DOI: 10.3358/shokueishi.61.235

安全性審査済み遺伝子組換え (GM) トウモロコシおよびダイズの粉碎試料中の混入率を、重量混合比として算出するためには、内標比が必要である。内標比は、GMダイズに関しては、リアルタイムPCR新機種 QuantStudio5, QuantStudio12K Flex, LightCycler 96およびLightCycler 480において、組換え配列と内在性配列のコピー数比を基に既に測定されているが、GMトウモロコシに関しては未対応であった。本研究では、GM

トウモロコシのスクリーニング検査法の対象であるカリフラワーモザイクウイルス35Sプロモーター, GA21構造特異的領域, MIR604系統特異的領域, MIR162系統特異的領域において, 上記リアルタイムPCR 4機種を用いて内標比を算出した。

Keywords: 遺伝子組換え, リアルタイムPCR, 内標比

* 農研機構

Soga K, Kimata S, Narushima J, Sato S^{*1}, Sato E^{*1}, Mano J^{*2}, Takabatake R^{*2}, Kitta K^{*2}, Kawakami H^{*1}, Akiyama H, Kondo K, Nakamura K: Development and Testing of an Individual Kernel Detection System for Genetically Modified Soybean Events in Non-identity-preserved Soybean Samples.

Biol. Pharm. Bull. 2020;43:1259-1266. DOI: 10.1248/bpb.b20-00382

A genetically modified (GM) soybean kernel detection system using combination of DNA preparation from individual soybean kernels and event-specific real-time PCR was developed to simultaneously identify GM soybean events authorized for food after safety assessments in Japan. Over 100 kernels in the non-identity-preserved soybean samples imported from the United States of America (two U.S.A. lots) and Brazil (one lot) were randomly selected and examined. In total, 98 and 96% of the two independent U.S.A. lots, and 100% of the Brazilian lot contained GM soybean kernels. Herbicide-tolerant events, MON89788 (trade name Genuity[®] Roundup Ready 2 YieldTM), GTS 40-3-2 (trade name Roundup ReadyTM soybean) and A2704-12 (trade name Liberty Link[®] soybean), were detected similarly in both U.S.A. lots. In the Brazilian lot, in addition to GTS 40-3-2, a stacked GM event, MON87701 × MON89788, having insect-resistance and herbicide-tolerance, was detected. There were no unauthorized GM soybeans comingled, and the ratio of GM soybean events detected was consistent with statistical reports on the cultivated GM soybean events in both countries. Keywords: event identification, genetically modified (GM), real-time PCR

^{*1} Kyoritsu Women's University

^{*2} Food Research Institute, NARO

Shibata N, Ohoka N, Tsuji G, Demizu Y, Miyawaza K^{*1}, Ui-Tei K^{*2}, Akiyama T^{*2}, Naito M^{*2}:

Deubiquitylation USP25 prevents degradation of BCR-ABL protein and ensures proliferation of Ph-positive leukemia cells.

Oncogene. 2020;39:3867-3878. DOI: 10.1038/s41388-020-1253-0.

Fusion genes resulting from chromosomal rearrangements are frequently found in a variety of cancer cells. Some of these are known to be driver oncogenes, such as BCR-ABL in chronic myelogenous leukemia (CML). The products of such fusion genes are abnormal proteins that are ordinarily degraded in cells by a mechanism known as protein quality control. This suggests that the degradation of BCR-ABL protein is suppressed in CML cells to ensure their proliferative activity. Here, we show that ubiquitin-specific protease 25 (USP25) suppresses the degradation of BCR-ABL protein in cells harboring Philadelphia chromosome (Ph). USP25 was found proximal to BCR-ABL protein in cells. Depletion of USP25 using shRNA-mediated gene silencing increased the ubiquitylated BCR-ABL, and reduced the level of BCR-ABL protein. Accordingly, BCR-ABL-mediated signaling and cell proliferation were suppressed in BCR-ABL-positive leukemia cells by the depletion of USP25. We further found that pharmacological inhibition of USP25 induced rapid degradation of BCR-ABL protein in Ph-positive leukemia cells, regardless of their sensitivity to tyrosine kinase inhibitors. These results indicate that USP25 is a novel target for inducing the degradation of oncogenic BCR-ABL protein in Ph-positive leukemia cells. This could be an effective approach to overcome resistance to kinase inhibitors.

Keywords: chronic myelogenous leukemia (CML), deubiquitylation, degradation

^{*1} University of Yamanashi

^{*2} The University of Tokyo

Narushima J, Kimata S, Soga K, Sugano Y^{*1}, Kishine M^{*2}, Takabatake R^{*2}, Mano J^{*2}, Kitta K^{*2}, Kanamaru S^{*3}, Shirakawa N^{*3}, Kondo K, Nakamura K: Rapid DNA template preparation directly from a rice sample without purification for loop-mediated isothermal amplification (LAMP) of rice genes.

Biosci Biotechnol Biochem. 2020;84:670-677. DOI: 10.1080/09168451.2019.1701406

Rapid DNA template preparation directly from a

single rice (*Oryza sativa*) grain or rice flour of its equivalent weight was developed for loop-mediated isothermal amplification (LAMP). LAMP efficiency using DNA extract obtained from consecutive addition of alkaline lysis reagent (25 mM NaOH, 0.2 mM EDTA) and neutralizing reagent (40 mM Tris-HCl [pH 5]) was comparable to that using an equivalent amount of purified DNA as template. The stability of the prepared DNA extract was confirmed for up to six-day storage at room temperature. Without using any special laboratory devices, the developed method enabled a rapid, simple, and low-cost DNA template preparation method for reliable LAMP testing to detect rice genes.

Keywords: Loop-mediated isothermal amplification; genetically modified; rice grain

*¹ Hokkaido Institute of Public Health

*² Food Research Institute, NARO

*³ Nippon Kaiji Kentei Kyokai

戸渡寛法^{*1}, 宮崎悦子^{*1}, 赤木浩一^{*2}, 中牟田啓子^{*1}, 片岡洋平, 渡邊敬浩: 新規開発したLC-MS/MS法を用いた魚に含まれる有機ヒ素化合物の分析.

食品衛生学雑誌 2021;61:86-94 <https://doi.org/10.3358/shokueishi.61.86>

多くの魚に複数の種類の有機ヒ素化合物が含まれているが、化学形態ごとに毒性が異なることから、長期摂取による健康影響のリスクを評価するためには、形態別の濃度を定量する必要がある。本研究では、魚中のモノメチルアルソン酸 (MMA), ジメチルアルシン酸 (DMA), トリメチルアルシンオキサイド (TMAO), テトラメチルアルソニウム (TeMA), アルセノベタイン (AB), アルセノコリン (AC) を対象としたLC-MS/MSによる分析法を開発し、妥当性を確認した。また、福岡市内に流通する魚10種 (計50試料) について総ヒ素濃度および各有機ヒ素化合物濃度を調査した。その結果、総ヒ素はすべての試料から0.53~25 mg/kgの範囲で検出され、カワハギからは8.3~25 mg/kgの範囲で検出された。イワシを除く9種においては、総ヒ素濃度に占める各化合物濃度のうち、AB濃度の割合が最も高かったが、イワシにおいてはAB濃度よりDMA濃度の割合が高く、総ヒ素濃度のうち16~24%を占めていた。養殖マダイにおける総ヒ素、ABおよびACの濃度は天然マダイより低かった。

Keywords: 有機ヒ素化合物, 実態調査, 魚

*¹ 福岡市保健環境研究所

*² 福岡市多々良浄水場

Watanabe T, Matsuda R, Uneyama C: Probabilistic Estimation of Dietary Intake of Methylmercury from Fish in Japan.

Food Safety. 2021;9:1-9 <https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.D-20-00018>

Dietary intake of methylmercury from fish was estimated via Monte Carlo simulation using data for methylmercury concentrations in 210 fish samples and data regarding fish consumption extracted from the Japanese National Health and Nutrition Survey. The fish analyzed were classified into 5 groups according to categories used in the survey. The distribution of consumption of fish from each group was used without fitting to statistical distributions. A log-normal distribution was fitted to the distribution of methylmercury concentration in each fish group. Two random numbers that followed these distributions were generated, and a trial value was calculated by multiplying these random numbers. The trial value was divided by the body weight (50 kg) to arrive at an estimate of dietary methylmercury intake. A total of 100,000 Monte Carlo simulation iterations were performed. The estimated mean daily intake of methylmercury was 0.093 µg/kg body weight (bw)/day. This value is well below the tolerable daily intake of 0.292 µg/kg bw/day calculated from the tolerable weekly intake (2.0 µg/kg bw/week) established by the Food Safety Commission of Japan. The probability that the daily intake of methylmercury exceeds the tolerable daily intake was 7.6%. As there are no data regarding fish consumption for consecutive days, estimation of the weekly intake of methylmercury is a subject for future studies.

Keywords: Methylmercury, Dietary intake, Probabilistic estimation

Yuko Kumagai^{*1}, Sara Monteiro Pires^{*2}, Kunihiro Kubota, Hiroshi Asakura: Attributing Human Foodborne Diseases to Food Sources and Water in Japan Using Analysis of Outbreak Surveillance Data. *Journal of Food Protection*. 2020 Dec 1;83(12):2087-2094

In Japan, strategies for ensuring food safety have been developed without reliable scientific evidence

on the relationship between foodborne diseases and food sources. This study aimed to provide information on the proportions of foodborne diseases caused by seven major causative pathogens (*Campylobacter* spp., *Salmonella*, enterohemorrhagic *Escherichia coli* [EHEC], *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, and norovirus) attributed to foods and to explore factors affecting changes in these source attribution proportions over time using analysis of outbreak surveillance data. For the calculation of the number of outbreaks attributed to each source, simple-food outbreaks were assigned to the single-food category in question, and complex-food outbreaks were classified under each category proportional to the estimated probability. During 2007 to 2018, 8,730 outbreaks of foodborne diseases caused by seven pathogens were reported, of which 6,690 (76.6%) were of unknown source. We estimated the following source attribution proportions of foodborne diseases: chicken products (80.3%, 95% uncertainty interval [UI] 80.1 to 80.4) for *Campylobacter* spp.; beef products (50.1%, UI 47.0 to 51.5) and vegetables (42.3%, UI 40.9 to 45.5) for EHEC; eggs (34.6%, UI 27.8 to 41.4) and vegetables (34.4%, UI 27.8 to 40.8) for *Salmonella*; finfish (50.3%, UI 33.3 to 66.7) and shellfish (49.7%, UI 33.3 to 66.7) for *V. parahaemolyticus*; grains and beans (57.8%, UI 49.7 to 64.9) for *S. aureus*; vegetables (63.6%, UI 48.5 to 74.6), chicken products (12.7%, UI 4.6 to 21.5), and beef products (11.1%, UI 8.5 to 13.1) for *C. perfringens*; and shellfish (75.5%, UI 74.7 to 76.2) for norovirus. In this study, we provide the best available evidence-based information to evaluate the link between foodborne diseases and foods. Our results on source attribution for *Campylobacter* spp. and EHEC suggest that the strict health regulations for raw beef were reflected in the proportions of these diseases attributed to this food.

Keywords: Foodborne outbreaks, Foodborne surveillance, Source attribution

*¹ The Wayo Women's University

*² National Food Institute, Technical University of Denmark

Akiyama H^{*1}, Kawamata K^{*2}, Fukutomi Y^{*3}, Matsufuji H^{*2}, Kai S^{*4}, Miyazawa M^{*4}, Nakamura R: Novel *in vitro* test for pollen-related vegetable/fruit

allergy using the EXiLE method.

Allergy International. 2020;69:459-461. doi:10.1016/j.alit.2019.12.007.

Pollen-associated food allergy syndrome (PFS), which is a common problem worldwide, develops when an individual who is sensitized to an inhaled pollen ingests fruits or vegetables that cross-react with the sensitizing pollen allergen. The *in vivo* prick-prick test using fresh fruits or vegetables is the most sensitive test for detecting IgE to food in PFS. However, test results vary depending on the overall condition of the patient, and the number of antigens that can be tested at one time is limited. We established a novel allergy test based on IgE crosslinking-induced luciferase expression (EXiLE) using a humanized cultured rat mast cell line, which expresses human FcεRI and the nuclear factor of activated T-cell-responsive luciferase reporter gene. Using preserved sera, preserved extracts, and a cultured mast cell line, the EXiLE method can detect cross-reactive IgE and allergen-specific IgE from several microliters of serum. The use of freshly prepared tomato or apple skin juice, which is a stimulating antigen, was also effective. Therefore, the EXiLE method can be used for the screening of potentially cross-reactive fruit and vegetable allergens in patients allergic to pollen. In addition to pollen allergen-specific IgE titers, this novel *in vitro* method may help clinicians in diagnosing PFS before performing the *in vivo* prick-prick test, which is burdensome.

Keywords: Pollen-associated food allergy syndrome, EXiLE method, prick-prick test

*¹ Teikyo Heisei University

*² Nihon University

*³ Sagamihara National Hospital

*⁴ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

Sun Y, Nitta S^{*1}, Saito K, Hosogai R^{*1}, Nakai K^{*1}, Goda R^{*2}, Kakehi M^{*3}, Murata K^{*4}, Yamaguchi T^{*4}, Okuzono T^{*5}, Yamane S^{*5}, Enoki Y^{*6}, Kawabata M^{*6}, Takahara K^{*7}, Sato S^{*8}, Yoshida T, Inoue T, Saito Y: Development of a bioanalytical method for an antisense therapeutic using high-resolution mass spectrometry.

Bioanalysis. 2020;12:1739-1756. doi:10.4155/bio-2020-0225.

Ion-pairing reverse-phase LC coupled with high-resolution mass spectrometry (IP-LC/HRMS) has gained attention in oligonucleotide therapeutic bioanalyses owing to its high sensitivity and selectivity. However, optimization and validation of IP-LC/HRMS-based methods are rare. The objective of this study is the development of a sensitive and reproducible IP-LC/HRMS-based bioanalytical method using clinically approved mipomersen as a model for antisense oligonucleotides.

Mipomersen was extracted from rat plasma using Clarity OTX SPE and quantified by IP-LC/HRMS. The calibration range was 0.5-250.0 ng/ml. The developed method met the general regulatory criteria for accuracy, precision, carry-over, selectivity, matrix effect and dilution integrity. In conclusion, a highly sensitive and reliable method for mipomersen measurement with potential antisense oligonucleotide bioanalysis applications has been developed.

Keywords: antisense oligonucleotide, clarity OTX, bioanalysis

*¹ LSI Medience Corporation

*² Daiichi Sankyo Company, Limited

*³ Takeda Pharmaceutical Company, Limited

*⁴ Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

*⁵ Sekisui Medical Co., Ltd.

*⁶ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

*⁷ Thermo Fisher Scientific K.K.

*⁸ Shimadzu GLC Ltd.

Imatoh T, Sai K, Saito Y: The association between concurrence of infection and the onset of severe eruption or liver injury in patients using antipyretic analgesics: A matched, nested case-control study.

J Clin Pharmacol. 2020;60:1177-1184. doi: 10.1002/jcph.1613

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrosis (TEN) or drug-induced liver injury (DILI) are severe drug-induced reactions, known as idiosyncratic drug reactions. It is believed that immune response can lead to these severe adverse drug reactions. We conducted a matched, nested case-control study to elucidate the association between concurrent infection and the onset of SJS/TEN or liver injury in patients prescribed antipyretic analgesics. We extracted 4,112,055 patients who were prescribed

antipyretic analgesics between January 2014 and December 2015. Amongst them, 553 (0.01%) were diagnosed with SJS/TEN and 12,606 (0.3%) with liver injury. In a matched, nested case-control study, 131 and 2847 cases matched for SJS/TEN or liver injury, respectively. For each case, 3 controls were randomly matched with the case for age at index date and sex. In the conditional logistic regression analysis, there was a significant association between the combination of infection and antipyretic analgesics and the onset of SJS/TEN or liver injury (SJS/TEN: adjusted OR, 5.59; 95%CI, 2.01-15.51; liver injury: adjusted OR, 2.79; 95%CI, 2.24-3.46). Although it was not possible to distinguish whether the associations were caused by the infection or were a direct consequence of the antibiotic agents, our findings may help to increase awareness of the possibility of the increased onset of idiosyncratic drug reactions (SJS/TEN and liver injury) in antipyretic analgesic users because of infections.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrosis, drug-induced liver injury

Nakamura R, Ozeki T^{*1}, Hirayama N^{*2}, Sekine A^{*3}, Yamashita T^{*3}, Mashimo Y^{*3}, Mizukawa Y^{*4}, Shiohara T^{*4}, Watanabe H^{*5}, Sueki H^{*5}, Ogawa K^{*6}, Asada H^{*6}, Kaniwa N, Tsukagoshi E, Matsunaga K^{*7}, Niihara H^{*8}, Yamaguchi Y^{*9}, Aihara M^{*9}, Mushiroda T^{*1}, Saito Y, Morita E^{*8}: Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients.

J Invest Dermatol. 2020;140:1659-1662. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025.

Sulfonamides, globally used as antibacterial agents and anti-rheumatic drugs, can cause Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) which are categorized as severe cutaneous adverse reactions (SCARs). In the present study, we examined HLA types associated with SJS/TEN cases from Japanese patients, and found significantly higher frequencies of *HLA-A*11:01* than in the corresponding healthy volunteer population ($P_{\text{corrected}} = 0.0034$), and its association was also observed in DIHS cases. Overall odds ratio for SCARs was 9.84 and $P = 2.67 \times 10^{-5}$. In these SCAR cases, influence of slow acetylator genotypes of arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2), a metabolic enzyme of sulfonamides, was only

marginal. Furthermore, we performed *in silico* docking simulations to predict interactions between HLA and sulfonamides, and found that the sulfamethoxazole and salazosulfapyridine were predicted to have affinity to the peptide-binding groove of HLA-A*11:01 with energies of -5.60 and -6.67 kcal/mol, respectively. These values corresponded to 50% inhibitory concentrations of 78 and 13 μM , respectively, which are lower than clinical concentrations of these sulfonamides. Furthermore, Arg114 and Gln156 of HLA-A*11:01 were predicted to be important residues for sulfonamide interactions. These findings suggested HLA-A*11:01 as a risk factor for sulfonamide-induced onset of SCARs in the Japanese population.

Keywords: Severe cutaneous adverse reactions, Sulfa drugs, HLA-A*11:01

*¹ RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

*² Tokai University

*³ Chiba University

*⁴ Kyorin University School of Medicine

*⁵ Showa University School of Medicine

*⁶ Nara Medical University

*⁷ Fujita Health University School of Medicine

*⁸ Shimane University Faculty of Medicine

*⁹ Yokohama City University Graduate School of Medicine

Hattori N*, Takumi A*, Saito K, Saito Y: Effects of serial cervical or tail blood sampling on toxicity and toxicokinetic evaluation in rats.

J Toxicol Sci. 2020;45:599-609. doi: 10.2131/jts.45.599.

To assess the influences of blood sampling volumes or sites on toxicological and toxicokinetic (TK) evaluations, 4-week duration animal studies and a single-dose TK study of imipramine were conducted. In the toxicological evaluation, six-week-old Sprague-Dawley rats were divided into no blood and blood sampling groups. Fifty microliters (microsampling) or 100 μL (larger sampling) of blood/time point was collected from the jugular vein (50 μL of data was reported previously as Yokoyama et al., 2020) or the tail vein 6 to 7 times on days 1/2 and in week 4. Although no parameters were affected by the 100 μL sample from the tail vein, the 100 μL jugular vein sampling decreased the red blood cell parameters in females, possibly due to hemorrhage at the sampling

site. Regarding the TK assessment, 50 μL of blood/site/time point was collected at 6 time points from the tail and jugular vein of the same male rats after single oral administration of 10 or 100 mg/kg imipramine, which was selected as a representative drug with high distribution volume. Although there were no differences in the AUC_{0-24hr} and C_{max} values between the sites, the plasma concentrations at the early time points were significantly lower from the tail vein than the jugular vein. From our studies, 50 μL of jugular and tail vein microsampling did not affect the toxicity parameters or AUC/C_{max}. However, appropriate toxicity considerations and/or selection of the blood sampling site may be important in the case of larger sampling volumes or blood concentration assessment.

Keywords: Microsampling, Rats, Sampling site

* Ajinomoto Co., Inc.

Saito K, Hattori K*¹, Andou T*², Satomi Y*³, Gotou M*³, Kobayashi H*³, Hidese S*¹, Kunugi H*¹: Characterization of Postprandial Effects on CSF Metabolomics: A Pilot Study with Parallel Comparison to Plasma.

Metabolites. 2020;10:185. doi: 10.3390/metabo10050185.

Cerebrospinal fluid (CSF) metabolites reflect biochemical diffusion/export from the brain and possibly serve as biomarkers related to brain disease severity, pathophysiology, and therapeutic efficacy/toxicity. Metabolomic studies using blood matrices have demonstrated interindividual and preanalytical variation of blood metabolites, whereas those of CSF metabolites remain unclear. In this study, we aimed to delineate the postprandial effects on CSF metabolites because fasting of patients with brain-related disorders is challenging. We collected pre- and postprandial (1.5, 3, and 6 h) plasma and CSF from nine healthy subjects. Using a mass-spectrometry-based global metabolomics approach, 150 and 130 hydrophilic metabolites and 263 and 340 lipids were detected in CSF and plasma, respectively. Principal component analysis of CSF hydrophilic metabolites and lipids primarily classified individual subjects at any time point, suggesting that the postprandial effects had a lower impact than interindividual variations on CSF metabolites. Individually, less than 10% of the CSF metabolites were putatively altered by postprandial

effects (with either significant differences or over 2-fold changes, but not both) at any time point. Thus, global CSF metabolite levels are not directly associated with food intake, and except for several putatively altered CSF metabolites, postprandial effects are not a major concern when applying CSF metabolomics to screen biomarkers.

Keywords: CSF metabolites, lipidomics, metabolomics

*¹ National Center of Neurology and Psychiatry

*² Axcelead Drug Discovery Partners

*³ Takeda Pharmaceutical Company Limited

Saito K, Kagawa T^{*1}, Tsuji K^{*2}, Kumagai Y^{*3}, Sato K^{*4}, Sakisaka S^{*5}, Sakamoto N^{*6}, Aiso M^{*7}, Hirose S^{*1}, Mori N^{*2}, Tanaka R^{*3}, Uraoka T^{*4}, Takata K^{*5}, Ogawa K^{*6}, Mori K^{*8}, Sato M^{*9}, Nishiya T^{*8}, Takamatsu K^{*9}, Arakawa N, Izumi T^{*10}, Ohno Y^{*10}, Saito Y, Takikawa H^{*7}: Plasma Lipid Profiling of Three Types of Drug-Induced Liver Injury in Japanese Patients: A Preliminary Study.

Metabolites. 2020;10:355. doi: 10.3390/metabo10090355.

Drug-induced liver injury (DILI) is a major adverse event caused by drug treatment, which can be categorized into three types: hepatocellular, mixed, and cholestatic. Although nearly every class of drugs can cause DILI, an overall understanding of lipid profiles in DILI patients is lacking. We used lipidomics to analyze the plasma lipid profiles of patients to understand their hepatic pathophysiology and identify DILI biomarkers. We identified 463 lipids and compared their levels between the acute and recovery phases of the three types of DILI patients. Mixed and cholestatic types demonstrated specific plasma lipid alterations between the phases, but the hepatocellular type did not. Moreover, as specific indicators of mixed-type DILI, levels of several ceramides increased in the acute phase, while those of arachidonic acid-containing ether-linked phosphoglycerolipids decreased. In contrast, as specific indicators of cholestatic-type DILI, levels of palmitic acid-containing saturated or monounsaturated phosphatidylcholines increased in the acute phase, while those of arachidonic acid- or docosahexaenoic acid-containing ether-linked phosphoglycerolipids and phosphatidylinositols decreased. We also identified lipids with a relatively high capacity to discriminate the acute phase from the recovery phase and healthy

subjects. These findings may help with understanding the pathophysiology of different DILI types and identify candidate biomarkers.

Keywords: biomarker, drug-induced liver injury, lipidomics

*¹ Tokai University School of Medicine

*² Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic-Bomb Survivors Hospital

*³ Kitasato University School of Medicine

*⁴ Gunma University Graduate School of Medicine

*⁵ Fukuoka University Faculty of Medicine

*⁶ Hokkaido University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine

*⁷ Teikyo University School of Medicine

*⁸ Daiichi Sankyo Co., Ltd.

*⁹ Astellas Pharma Inc.

*¹⁰ Kihara Memorial Foundation

Yokoyama H^{*1}, Hattori N^{*2}, Ohtsuka H^{*3}, Murata E^{*4}, Kobayashi A^{*1}, Muta K^{*1}, Takumi A^{*2}, Kitaura H^{*3}, Jinno F^{*3}, Iwai A^{*4}, Nakai K^{*4}, Mori K^{*4}, Saito K, Saito Y: Lack of toxicological influences by microsampling (50 μ L) from jugular vein of rats in a collaborative 28-day study.

J Toxicol Sci. 2020;45:319-325. doi: 10.2131/jts.45.319.

Due to finalization of the ICH S3A Q&A focusing on microsampling, application of microsampling technique to regular non-clinical animal studies is expected for non-clinical safety assessment of pharmaceuticals. In Europe, microsampling from the tail vein or saphenous vein has often been used, whereas sampling from the jugular vein is thought to be more common for non-clinical studies in Japan. Therefore, we assessed the toxicological effects of serial microsampling from the jugular vein of SD rats in a common 28-day study at 4 independent organizations. Fifty microliter sampling was performed at 6 timepoints on day 1 to 2 and 7 timepoints on day 27 to 28 and its toxicological influences on body weight, food consumption, hematological and clinical chemistry parameters, and organ weights (on day 29 for 3 and day 28 for 1 organizations) were evaluated. The serial microsampling was shown to have no or minimal influences on the assessed parameters. The observed statistical differences for the 18 parameters were sporadic and did not appear to be systemically

associated with microsampling. However, the sporadic changes were more often observed in females (14/18 parameters) than in males (6/18), suggesting the possibility that female rats were more susceptible to treatment-based influences. The current results indicate that serial 50 μ L sampling from the jugular vein of SD rats had no or very slight toxicological effects, suggesting that this microsampling condition is applicable for toxicokinetic evaluation of non-clinical rat toxicity studies.

Keywords: Microsampling, Rats, Toxicological influence.

*¹ Japan Tobacco Inc.

*² Ajinomoto Co., Inc.

*³ Axcelead Drug Discovery Partners Inc.

*⁴ LSI Medience Co.

Maeda M^{*1}, Tanaka R^{*1}, Aso M^{*2}, Sakamoto Y^{*3}, Song I^{*1}, Ochiai M^{*1}, Saito Y, Maekawa K, Arakawa N, Ohno Y^{*4}, Kumagai Y^{*1}: Hepatic Adaptation to Therapeutic Doses of acetaminophen: An Exploratory Study in healthy Individuals. *Clin Ther*, 2020;42:1276-1291. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.003.

Acetaminophen (APAP) has hepatotoxic potential when overdosed. Recent studies have reported serum alanine aminotransferase (ALT) elevations that resolve spontaneously with continued use of the drug, referred to as adaptation, in several individuals receiving therapeutic doses of APAP. However, the clinical significance of these ALT elevations remains unclear. This study was performed to investigate the incidence and characteristics of hepatic adaptation to therapeutic doses of APAP in healthy individuals. In a randomized, single-blind, placebo-controlled study, 242 healthy Japanese individuals were enrolled. Each person received 3 g/d of APAP (n = 202) or placebo (n = 40) for 28 days. All study participants underwent analysis of genetic polymorphisms of CYP2E1 and UGT1A1; measurements of plasma APAP concentration and urine metabolites (glucuronide, sulfate, cysteine, and mercapturate); liver function monitoring, including ALT, microRNA-122, and high-mobility group box 1. Individuals with ALT levels remaining below the upper limit of normal (ULN; 40 U/L) during the study period were defined as tolerant and those with ALT

elevations above the ULN as susceptible. Susceptible individuals who developed ALT elevations exceeding $2 \times$ ULN discontinued use of the study drug for tolerability consideration. Susceptible individuals who had ALT elevations that decreased toward the ULN spontaneously with continued use of the study drug were classified as adaptation. In the APAP group, 129 individuals (66%) were classified as tolerant and 65 (34%) as susceptible. Among 65 susceptible individuals, 12 (18%) discontinued use of APAP because of ALT elevations ($>2 \times$ ULN), whereas 53 (82%) completed 28-day APAP dosing. Thirty of 65 susceptible individuals (46%) had adaptation within 28 days. In the placebo group, no individuals was withdrawn from the study because of elevated ALT levels, 33 individuals (89%) were classified as tolerant, and 4 (11%) were classified as susceptible. None had clinical signs of liver injury. ALT level correlated significantly with microRNA-122 but not with high-mobility group box 1. No association was found between plasma APAP concentrations and ALT levels. Urinary excretion of APAP mercapturate was higher in susceptible than in tolerant individuals (P = 0.018, Wilcoxon or Kruskal-Wallis test). The frequency of homozygotes and compound heterozygotes for UGT1A1*28 and UGT1A1*6 (*28/*28, *6/*28, and *6/*28) was higher in susceptible than in tolerant individuals (13.9% vs 3.9%; P = 0.011, χ^2 test). These findings indicate that in healthy individuals, APAP at a therapeutic dose can cause transient and self-limiting ALT elevation, reflecting subclinical hepatocellular damage, and these ALT elevations may be associated with the disposition of APAP metabolites and genetic factors. UMIN-CTR identifier: UMIN000019607.

Keywords: Acetaminophen, Adaptation, Pharmacokinetics.

*¹ Kitasato University

*² Soleil Kawasaki Medical Center for the Handicapped

*³ National Cancer Center Hospital East

*⁴ Kihara Memorial Yokohama Foundation for the Advancement of Life Sciences

Tsuboi I*, T Harada*, Hirabayashi Y, Aizawa S*: Dynamics of hematopoiesis is disrupted by impaired hematopoietic microenvironment in a mouse model of hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Ann. Hematol. 2020;99(7):1515-1523. doi 10.1007/s00277-020-04095-2

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening systemic hyperinflammatory disorder. We found recently that repeated lipopolysaccharide (LPS) treatment induces HLH-like features in senescence-accelerated mice (SAMP1/TA-1) but not in senescence-resistant control mice (SAMR1). In this study, we analyzed the dynamics of hematopoiesis in this mouse model of HLH. When treated repeatedly with LPS, the numbers of myeloid progenitor cells (CFU-GM) and B-lymphoid progenitor cells (CFU-preB) in the bone marrow (BM) rapidly decreased after each treatment in both strains. The number of CFU-GM in SAMP1/TA-1 and SAMR1, and of CFU-preB in SAMR1, returned to pretreatment levels by 7 days after each treatment. However, the recovery in the number of CFU-preB in SAMP1/TA-1 was limited. In both strains, the BM expression of genes encoding positive regulators of myelopoiesis (granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and interleukin (IL)-6), and negative regulators of B lymphopoiesis (tumor necrosis factor (TNF)-alpha) was increased. The expression of genes encoding positive regulators of B lymphopoiesis (stromal-cell derived factor (SDF)-1, IL-7, and stem cell factor (SCF)) was persistently decreased in SAMP1/TA-1 but not in SAMR1. Expression of the gene encoding p16(INK4a) and the proportion of beta-galactosidase-positive cells were increased in cultured stromal cells obtained from LPS-treated SAMP1/TA-1 but not in those from LPS-treated SAMR1. LPS treatment induced qualitative changes in stromal cells, which comprise the microenvironment supporting appropriate hematopoiesis, in SAMP1/TA-1; these stromal cell changes are inferred to disrupt the dynamics of hematopoiesis. Thus, hematopoietic tissue is one of the organs that suffer life-threatening damage in HLH.

Keywords: LPS, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, hematopoietic microenvironment

Neurodevelopmental Rat Model Showing Prenatal 5-Bromo-2'-Deoxyuridine Treatment-Induced Hyperactivity and Hyporeproductivity.

Neuropsychobiology 2020;79(2):161-169. doi: 10.1159/000504552.

Objective: Prenatal treatment of rats with 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) is a neurodevelopmental model showing hyperactivity and impaired sexual activity. Human neurodevelopmental disorders, such as autism, exhibit sex-related pathology, but sex-related neurodevelopment has not been fully investigated in this model. We conducted this study to facilitate the understanding of the pathophysiology of neurodevelopmental disorders.

Methods: Pregnant rats received 50 mg/kg BrdU on gestational days 9-15. The tissue content of dopamine (DA), serotonin (5-HT), and their metabolites dihydroxyphenylacetic acid, homovanillic acid, and 5-hydroxyindoleacetic acid were measured in male and female offspring at 3 weeks (juveniles) and 10 weeks (adults) of age.

Results: Prenatally BrdU-treated rats had reduced DA metabolism or DA content in the hypothalamus from the juvenile through the adult period without sex differences, but sex-specific striatal DA abnormalities emerged after maturation. A reduction in 5-HT metabolism was measured in the hypothalamus without sex differences throughout development. Developmental alterations in the striatal 5-HT states were sex-dependent. Temporal changes in DA or 5-HT metabolism were found in the frontal cortex and midbrain.

Conclusion: The sex-specific influence of a genotoxic factor on the development of the DA and 5-HT systems was clarified in the hypothalamus and striatum. The results suggest that the observed sex dependence and region specificity are related to the pathology of social dysfunction in neurodevelopmental disorders.

Keywords: hyperactivity, hypothalamus, sexual activity

* Showa University School of Medicine

* Nihon University School of Medicine

Kuwagata M, Muneoka K*, Honda K*, Miyazaki A*: Hypothalamic Monoaminergic Pathology in a

Kumamoto T^{*1}, Senuma M^{*2}, Todoroki M^{*2}, Kumagai F^{*2}, Imai H^{*3}, Suzuki R^{*3}, Ogawa T^{*4}, Kuwagata M: 5-Fluorocytosine induces fetal skeletal malformations in rats by altering expression of

Homeobox genes.

Fundam. Toxicol. Sci. 2020;7(2):97-103. doi.org/10.2131/fts.7.97

5-Fluorocytosine (5-FC) is an antimycotic and teratogenic compound. Oral administration of 5-FC to pregnant rats on gestation days (GD) 9 and 13 was shown to induce thoracolumbar supernumerary ribs (TSR, 14th rib) and abnormal digits, respectively, in fetuses. This study investigated the effects of 5-FC on homeobox genes, which control the anterior-posterior-axis. 5-FC (75 mg/kg) was administered orally on GD9 and GD13, and tissues collected from cranial and caudal regions of TSR sites were analyzed. Following 5-FC administration on GD9, the levels of expression of Hoxa10, which determine the position of the thoracic and lumbar vertebrae, were decreased at GD13. Analysis of hindlimbs 6 hours after administration on GD13 showed decreases in expression of Hoxa11, Hoxd12, and Hoxd13, the Hox genes responsible for limb formation from the proximal to distal, and from the anterior to posterior directions. The present findings showed that altered expression of Hox genes contributes to 5-FC teratogenicity.

Keywords: 5-FC (flucytosine), homeobox, thoracolumbar supernumerary rib

*¹ School of Pharmaceutical Sciences, Ohu University

*² Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

*³ School of Dentistry, Ohu University

*⁴ Faculty of Medicine, Saitama Medical University

Ono R, Yoshioka Y^{*1}, Furukawa Y, Naruse M^{*2}, Kuwagata M, Ochiya T^{*3}, Kitajima S, Hirabayashi Y: Novel hepatotoxicity biomarkers of extracellular vesicle (EV)-associated miRNAs induced by CCl₄.

Toxicology Reports 2020;29(7):685-692. doi 10.1016/j.toxrep.2020.05.002

Recent findings have revealed that extracellular vesicles (EVs) are secreted from cells and circulate in the blood. EVs are classified as exosomes (40–100 nm), microvesicles (50–1,000 nm) or apoptotic bodies (500–2,000 nm). EVs contain mRNAs, microRNAs, and DNAs and have the ability to transfer them from cell to cell. Recently, especially in humans, the diagnostic accuracy of tumor cell type-specific EV-associated miRNAs as biomarkers has been

found to be more than 90%. In addition, microRNAs contained in EVs in blood are being identified as specific biomarkers of chemical-induced inflammation and organ damage. Therefore, microRNAs contained in the EVs released into the blood from tissues and organs in response to adverse events such as exposure to chemical substances and drugs are expected to be useful as novel biomarkers for toxicity assessment. In this study, C57BL/6 J male mice orally dosed with carbon tetrachloride (CCl₄) were used as a hepatotoxicity animal model. Here, we report that not only the known hepatotoxicity biomarkers miR-122 and miR-192 but also 42 novel EV-associated biomarkers were upregulated in mice dosed with CCl₄. Some of these novel biomarkers may be expected to be able to use for better understanding the mechanism of toxicity. These results suggest that our newly developed protocol using EV-associated miRNAs as a biomarker would accelerate the rapid evaluation of toxicity caused by chemical substances and/or drugs.

Keywords: exosome, biomarker, carbon tetrachloride (CCl₄)

*¹ Division of Molecular and Cellular Medicine, Institute of Medical Science, Tokyo Medical University

*² Central Animal Division, National Cancer Center Research Institute

*³ Division of Molecular and Cellular Medicine, National Cancer Center Research Institute

Saito H, Hara K^{*}, Kitajima S, Tanemura K^{*}: Effect of vitamin E deficiency on spermatogenesis in mice and its similarity to aging.

Reprod. Toxicol. 2020;98:225-232. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.10.003.

Vitamin E (VE) plays numerous important roles in mammals because of its antioxidant activity. As a result, VE deficiency (VED) leads to the dysfunction of central nervous, reproductive, and immune systems. However, few studies have reported the effects of VED on the male reproductive system. In this study, we investigated the effects of VED on male reproductive function and examined its relationship to involution in the male reproductive system with aging. We fed a VED or control diet to 4-week-old mice for 12 or 24 weeks. Following the histopathological analysis of

reproductive organs, we found seminiferous tubules with exfoliation in the VED groups, and its frequency was significantly increased compared with the controls. Additionally, in the epididymis, a decrease in spermatozoa and an increase in apoptotic germ cells were observed in the VED groups compared with the controls. By Papanicolaou staining, we also found an increase in the proportion of sperm with abnormal morphology in the VED groups compared with the controls. These reproductive effects induced by VED were highly similar to one aspect of those observed in aged mice. Our findings demonstrate that the aging of the male reproductive system may be accelerated because of the impaired in vivo antioxidant capacity induced by VED.

Keywords: testis, vitamin E, spermatogenesis

* Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University

Nock R^{*1}, Polouliakh N^{*2}, Nielsen F^{*2}, Oka K^{*3}, Connell C R^{*4}, Heimhofer C^{*5}, Shibani K^{*6}, Ghosh S^{*7}, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J, Akama T^{*2}, Kitano H^{*2,7}: A Geometric Clustering Tool (AGCT) to robustly unravel the inner cluster structures of time-series gene expressions.

PLoS One 2020;15(7):e0233755. doi 10.1371/journal.pone.0233755

Systems biology aims at holistically understanding the complexity of biological systems. In particular, nowadays with the broad availability of gene expression measurements, systems biology challenges the deciphering of the genetic cell machinery from them. In order to help researchers, reverse engineer the genetic cell machinery from these noisy datasets, interactive exploratory clustering methods, pipelines and gene clustering tools have to be specifically developed. Prior methods/tools for time series data, however, do not have the following four major ingredients in analytic and methodological view point: (i) principled time-series feature extraction methods, (ii) variety of manifold learning methods for capturing high-level view of the dataset, (iii) high-end automatic structure extraction, and (iv) friendliness to the biological user community. With a view to meet the requirements, we present AGCT (A Geometric Clustering Tool), a software package used to unravel

the complex architecture of large-scale, non-necessarily synchronized time-series gene expression data. AGCT capture signals on exhaustive wavelet expansions of the data, which are then embedded on a low-dimensional non-linear map using manifold learning algorithms, where geometric proximity captures potential interactions. Post-processing techniques, including hard and soft information geometric clustering algorithms, facilitate the summarizing of the complete map as a smaller number of principal factors which can then be formally identified using embedded statistical inference techniques. Three-dimension interactive visualization and scenario recording over the processing helps to reproduce data analysis results without additional time. Analysis of the whole-cell Yeast Metabolic Cycle (YMC) moreover, Yeast Cell Cycle (YCC) datasets demonstrate AGCT's ability to accurately dissect all stages of metabolism and the cell cycle progression, independently of the time course and the number of patterns related to the signal. Analysis of Pentachlorophenol induced dataset demonstrate how AGCT dissects data to identify two networks: Interferon signaling and NRF2-signaling networks.

Keywords: gene expression clustering, software, system biology

*¹ Australian National University

*² Sony Computer Science Laboratories Inc.

*³ University of Tokyo

*⁴ Queensland University of Technology

*⁵ ETH Zurich

*⁶ Tokyo Institute of Technology

*⁷ Systems Biology Institute

Takaya M*, Matsuda R*, Inamori G*, Kamoto U*, Isoda Y*, Tachibana D*, Nakamura F*, Fuchiwaki O*, Okubo Y, Ota H*: Transformable Electrocardiograph Using Robust Liquid-Solid Heteroconnector.

ACS Sens. 2021;6(1):212-219. doi:10.1021/acssensors.0c02135

In this study, a highly transformable electrocardiograph that can considerably deform the position of stretchable electrodes based on the lead method for diagnosing heart disease was developed; these electrodes exhibited high resistance stability

against considerable stretching and multiple stretching. To realize the large deformable functionality of the electrodes of a system, liquid metal electrodes and a heteroconnector composed of a liquid metal paste and carbon-based conductive rubber were employed. The developed device can achieve a 200% strain with only 6% resistance change and a high stability of resistances after the 100-time stretching test. In addition, the study demonstrated electrocardiograms in different lead methods of adult and child using the same device. The proposed combination of large deformable electrodes with high electric stability and a robust heteroconnector is an important technology, and it presents a considerable advancement in the application of stretchable electronic systems.

Keywords: wearable ECG, liquid metal, electric connector

* Department of Mechanical Engineering, Yokohama National University

Marx-Stoelting P^{*1}, Solano MLM^{*1}, Aoyama H^{*2}, Adams RH^{*3}, Bal-Price A^{*4}, Buschmann J^{*5}, Chahoud I^{*6}, Clark R^{*7}, Fang T^{*8}, Fujiwara M^{*9}, Gelinsky M^{*10}, Grote K^{*6}, Horimoto M^{*11}, Bennekou SH^{*12}, Kellner R^{*13}, Kuwagata M, Leist M^{*14}, Lang A^{*6}, Li W^{*8}, Mantovani A^{*15}, Makris SL^{*16}, Paumgartten F^{*17}, Perron M^{*18}, Sachana M^{*19}, Schmitt A^{*1}, Schneider S^{*20}, Schönfelder G^{*21}, Schulze F^{*1}, Shiota K^{*22}, Solecki R^{*1}: 25th anniversary of the Berlin workshop on developmental toxicology: DevTox database update, challenges in risk assessment of developmental neurotoxicity and alternative methodologies in bone development and growth.

Reprod. Toxicol. 2021;100:155-162. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.11.003

25 years after the first Berlin Workshop on Developmental Toxicity this 10th Berlin Workshop aimed to bring together international experts from authorities, academia and industry to consider scientific, methodologic and regulatory aspects in risk assessment of developmental toxicity and to debate alternative strategies in testing developmental effects in the future. Proposals for improvement of the categorization of developmental effects were discussed as well as the update of the DevTox database as

valuable tool for harmonization. The development of adverse outcome pathways relevant to developmental neurotoxicity (DNT) was debated as a fundamental improvement to guide the screening and testing for DNT using alternatives to animal methods. A further focus was the implementation of an in vitro mechanism-based battery, which can support various regulatory applications associated with the assessment of chemicals and mixtures. More interdisciplinary and translation research should be initiated to accelerate the development of new technologies to test developmental toxicity. Technologies in the pipeline are (i) high throughput imaging techniques, (ii) models for DNT screening tests, (iii) use of computer tomography for assessment of thoracolumbar supernumerary ribs in animal models, and (iv) 3D biofabrication of bone development and regeneration tissue models. In addition, increased collaboration with the medical community was suggested to improve the relevance of test results to humans and identify more clinically relevant endpoints. Finally, the participants agreed that this conference facilitated better understanding innovative approaches that can be useful for the identification of developmental health risks due to exposure to chemical substances.

Keywords: DevTox-project, Grey zone anomalies, neurodevelopmental toxicology testing

*1 German Federal Institute for Risk Assessment

*2 Institute of Environmental Toxicology

*3 Max Planck Institute for Molecular Biomedicine

*4 European Commission, Joint Research Centre (JRC)

*5 Private Consultant, Hannover, Germany.

*6 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health

*7 Ruth Clark Associates Ltd.

*8 Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Fudan University

*9 Astellas Pharma Inc.

*10 Technische Universität Dresden

*11 Chiba Institute of Science

*12 Technical University of Denmark

*13 Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine

*14 University of Konstanz

*15 Istituto Superiore Di Sanità (ISS)

*¹⁶ U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development

*¹⁷ Oswaldo Cruz Foundation

*¹⁸ U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticides Programs

*¹⁹ Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Environment Health and Safety Division

*²⁰ BASF SE

*²¹ German Federal Institute for Risk Assessment

*²² Kyoto University, Kyoto, Japan

Inamori G^{*1}, Kamoto U^{*1}, Nakamura F^{*1}, Isoda Y^{*1}, Uozumi A^{*2}, Matsuda R^{*1}, Shimamura M^{*1}, Okubo Y, Ito S^{*2}, Ota H^{*1}: Neonatal wearable device for colorimetry-based real-time detection of jaundice with simultaneous sensing of vitals.

Science Advances 2021;7(10):eabe3793. doi: 10.1126/sciadv.abe3793

Neonatal jaundice occurs in >80% of newborns in the first week of life owing to physiological hyperbilirubinemia. Severe hyperbilirubinemia could cause brain damage owing to its neurotoxicity, a state commonly known as kernicterus. Therefore, periodic bilirubin monitoring is essential to identify infants at-risk and to initiate treatment including phototherapy. However, devices for continuous measurements of bilirubin have not been developed yet. Here, we established a wearable transcutaneous bilirubinometer that also has oxygen saturation (SpO₂) and heart rate (HR) sensing functionalities. Clinical experiments with neonates demonstrated the possibility of simultaneous detection of bilirubin, SpO₂, and HR. Moreover, our device could consistently measure bilirubin during phototherapy. These results demonstrate the potential for development of a combined treatment approach with an automatic link via the wearable bilirubinometer and phototherapy device for optimization of the treatment of neonatal jaundice.

Keywords: neonatal wearable device, colorimetry-based real-time detection, simultaneous sensing of vitals

*¹ Department of Mechanical Engineering, Yokohama National University

*² Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

Yokota S, Sekine N^{*1}, Wakayama T^{*2}, Oshio S^{*1}: Impact of chronic vitamin A excess on sperm morphogenesis in mice.

Andrology. 2021; doi:10.1111/andr.13013

Background: The increasing availability of fortified foods and supplements have caused an overconsumption of vitamin A (VA), above the recommended level. To date, the effects of chronic VA excess (VAE) on spermatogenesis remains unclear.

Objective: This study aims to investigate the long-term excessive intake of VA effects on spermatogenesis in mice.

Materials and methods: Dams were initially fed a control diet (4 IU/g) or a VAE diet (250 IU/g), 4 weeks prior to mating and during pregnancy. Dams and their male pups continued this diet regimen until the offspring reached 12 weeks of age. At 12 weeks of age, epididymis caudal spermatozoa and testes were collected. For histological analysis, sections were stained with periodic acid-Schiff-hematoxylin, and quantitative PCR was used to detect changes in gene expression in the testes of the VAE mice. Sperm motility and morphology were evaluated to detect the endpoint of VAE toxicity.

Results: Body weights were not significantly different between the control and VAE groups. Testicular cross-sections from the control and VAE mice contained a normal array of germ cells, and the daily sperm production was similar between the two groups. However, the percentage of seminiferous tubules in stages VII and VIII was significantly lower in the VAE mice than in the control. In addition, significant changes in the expression of genes involved in retinoid metabolism, spermatogenesis, and spermiogenesis were detected in the testes of the VAE mice. Consistently, sperm motility and head morphology were significantly impaired in the VAE mice.

Discussion and Conclusion: Our findings suggest that long-term dietary intake of VAE were able to influence both pre- and post-meiotic spermatogenesis. As a result of testicular toxicity, we demonstrated, to the best of our knowledge, for the first time that long-term VAE caused sperm-head abnormalities.

Keywords: reproductive toxicology, spermatogenesis, vitamin A

*¹ Department of Hygiene Chemistry, School of

Pharmaceutical Sciences, Ohu University

*² Department of Histology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

Figarol A*¹, Naka Y*¹, Shigemoto-Mogami Y, Furihata T*², Sato K, Matsusaki M*¹: In Vitro self-organized three-dimensional model of the blood-brain barrier microvasculature.

Biomed Mater. 2020. doi: 10.1088/1748-605X/aba5f1.

The blood-brain barrier (BBB) protects the human brain from external aggressions. Despite its great importance, very few in vitro models of the BBB reproducing its complex organization are yet available. Here we fabricated such a three-dimensional (3D) self-organized in vitro model of BBB microvasculature by means of collagen microfibers (CMF) and fibrin gel combination. The interconnected fibres supported human brain microvascular endothelial cell migration and the formation of a capillary-like network with lumen diameter close to in vivo values. Fibrin, a protein involved in blood vessel repair, favored further the 3D conformation of brain microvascular endothelial cells, astrocytes and pericytes, ensured gel cohesion and avoided shrinkage. The maturation of the BBB microvasculatures network was stimulated by both the CMF and the fibrin in the hydrogel. Expression of essential tight junction proteins, carriers and transporters were validated in regards to bidimensional simple coculture. The volume of gel drops was easily tunable to fit in 96 well-plates. D-Mannitol cytotoxicity and impacts on microvascular network were evaluated, as an example of the pertinence of this 3D BBB capillary model for screening applications.

Keywords: blood-brain barrier, self-organized 3D microvasculature; tissue engineering

*¹ Osaka University

*² Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

Irie T, Yamazaki D, Kikura-Hanajiri R: F-phenibut (beta-(4-Fluorophenyl)-GABA), a potent GABAB receptor agonist, activates an outward-rectifying K(+) current and suppresses the generation of action potentials in mouse cerebellar Purkinje cells.

Eur J Pharmacol 2020;884:173437-45. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173437

The GABA analog phenibut (beta-Phenyl-GABA) is

a GABAB receptor agonist that has been licensed for various uses in Russia. Phenibut is also available as a dietary supplement from online vendors worldwide, and previous studies have indicated that phenibut overdose results in intoxication, withdrawal symptoms, and addiction. F-phenibut (beta-(4-Fluorophenyl)-GABA), a derivative of phenibut, has not been approved for clinical use. However, it is also available as a nootropic supplement from online suppliers. F-phenibut binds to GABAB with a higher affinity than phenibut; therefore, F-phenibut may lead to more serious intoxication than phenibut. However, the mechanisms by which F-phenibut acts on GABAB receptors and influences neuronal function remain unknown. In the present study, we compared the potency of F-phenibut, phenibut, and the GABAB agonist (+/-)-baclofen (baclofen) using in vitro patch-clamp recordings obtained from mouse cerebellar Purkinje cells slice preparations. Our findings indicate that F-phenibut acted as a potent GABAB agonist. EC₅₀ of outward current density evoked by the three GABAB agonists decreased in the following order: phenibut (1362 μM) > F-phenibut (23.3 μM) > baclofen (6.0 μM). The outward current induced by GABAB agonists was an outward-rectifying K(+) current, in contrast to the previous finding that GABAB agonists activates an inward-rectifying K(+) current. The K(+) current recorded in the present study was insensitive to extracellular Ba(2+), intra- or extracellular Cs(+), and intra- or extracellular tetraethylammonium-Cl. Moreover, F-phenibut suppressed action potential generation in Purkinje cells. Thus, abuse of F-phenibut may lead to severe damage by inhibiting the excitability of GABAB-expressing neurons.

Keywords: F-phenibut, phenibut, GABAB

Izumi-Nakaseko H*, Chiba K*, Hagiwara-Nagasawa M*, Satsuka A, Goto A*, Nunoi Y*, Kambayashi R*, Matsumoto A*, Takei Y*, Kanda Y, Naito AT*, Sugiyama A*: Optimizing the Direction and Order of the Motion Unveiled the Ability of Conventional Monolayers of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes to Show Frequency-Dependent Enhancement of Contraction and Relaxation Motion.

Frontiers in Cell and Developmental Biology.

2020;8:542562. doi: 10.3389/fcell.2020.542562

Contractility of the human heart increases as its beating rate is elevated, so-called positive force-frequency relationship; however, human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) have been reported to exert a negative force-frequency relationship. We tested the hypothesis that the regulation of motion directions by electrical pacing and/or oxygen supply may improve the electro-mechanical properties of hiPSC-CMs monolayers. To better evaluate the spatial and temporal relationship between electrical excitation and contractile motion, we simultaneously observed the field potential and motion vector of hiPSC-CMs sheets. Under spontaneous contraction, although an electrical excitation originating from a region propagated unidirectionally over the cell sheet, contraction wave started from multiple sites, and relaxation wave was initiated from a geometric center of hiPSC-CMs sheet. During electrical pacing, contraction and relaxation waves were propagated from the stimulated site. Interestingly, the maximum contraction speed was more increased when the hiPSC-CMs sheet was stimulated at an area relaxation initiated under spontaneous condition. Furthermore, motion vector analysis demonstrated that “positive contraction velocity-frequency relationship” in contraction and “frequency-dependent enhancement of relaxation” were produced in the cell sheet by optimizing the direction and order of the contractile motion with pacing at the relaxation-initiating area. A close analysis of motion vectors along with field potential recording demonstrated that relaxation process consists of fast and slow phases, and suggest that intracellular Ca^{2+} dynamics may be closely related to functions of Ca^{2+} -ATPase pump and Na^+ - Ca^{2+} exchangers. Namely, the slow relaxation phase occurred after the second peak of field potential, suggesting that the slow phase may be associated with extrusion of Ca^{2+} by Na^+ - Ca^{2+} exchangers during repolarization. Increase of oxygen concentration from 20 to 95% as well as β -adrenergic stimulation with isoproterenol accelerated the fast relaxation, suggesting that it could depend on Ca^{2+} uptake via Ca^{2+} -ATPase during the depolarization phase. The ratio of maximum contraction speed to field potential duration was increased by the β -adrenergic stimulation, indicating the elevated contraction

efficiency per Ca^{2+} -influx. Thus, these findings revealed potential ability of conventional monolayers of hiPSC-CMs, which will help apply them to translational study filling the gap between physiological as well as pharmacological studies and clinical practice.

Keywords: contraction velocity-frequency relationship, field potential, frequency-dependent enhancement of relaxation

* Toho University

Goto A^{*1}, Sakamoto K^{*2}, Kambayashi R^{*1}, Nunoi Y^{*1}, Izumi-Nakaseko H^{*1}, Kawai S^{*1}, Takei Y^{*1}, Matsumoto A^{*1}, Kanda Y, Sugiyama A^{*1}: Torsadogenic action of cisapride, dl-sotalol, bepridil and verapamil analyzed by the chronic atrioventricular block cynomolgus monkeys: Comparison with that reported in the CiPA in silico mechanistic model.

Toxicological Sciences. 2021;181:125-133. doi: 10.1093/toxsci/kfab015

In order to bridge the gap of information between the in silico model and human subjects, we evaluated torsadogenic risk of cisapride, dl-sotalol, bepridil and verapamil selected from 12 training compounds in the comprehensive in vitro proarrhythmia assay using the chronic atrioventricular block monkeys. Cisapride (0, 1, and 5 mg/kg, n = 5 for each dose), dl-sotalol (0, 1, 3, and 10 mg/kg, n = 5 for each dose), bepridil (0, 10, and 100 mg/kg, n = 4 for each dose), verapamil (0, 1.5, 15, and 75 mg/kg, n = 4 for each dose) were orally administered to the monkeys in conscious state. Five mg/kg of cisapride, 1, 3, and 10 mg/kg of dl-sotalol and 100 mg/kg of bepridil prolonged $\Delta\Delta\text{QTcF}$, which was not observed by verapamil. Torsade de pointes was induced by 5 mg/kg of cisapride in 2 out of 5 animals, by 10 mg/kg of dl-sotalol in 5 out of 5 and by 100 mg/kg of bepridil in 2 out of 4, which was not induced by verapamil. These torsadogenic doses were normalized by their maximum clinical daily ones to estimate torsadogenic risk. The order of risk was dl-sotalol > bepridil \geq cisapride > verapamil in our study. Since the order was bepridil \geq dl-sotalol > cisapride > verapamil in comprehensive in vitro proarrhythmia assay (CiPA) in silico mechanistic model validation, sympathetic regulation on the heart may play a pivotal role in the onset of torsade de pointes in vivo.

Keywords: in silico model, CiPA, atrioventricular block.

*¹ Toho University

*² Safety Research Center Ina Research Inc

Fukushima H^{*1}, Yoshioka M^{*1}, Kawatou M^{*1,2}, López-Dávila V^{*1}, Takeda M^{*1}, Kanda Y, Sekino Y^{*3}, Yoshida Y^{*1}, Yamashita JK^{*1}: Specific induction and long-term maintenance of high purity ventricular cardiomyocytes from human induced pluripotent stem cells.

PLoS One. 2020;15:e0241287. doi: 10.1371/journal.pone.0241287

Currently, cardiomyocyte (CM) differentiation methods require a purification step after CM induction to ensure the high purity of the cell population. Here we show an improved human CM differentiation protocol with which high-purity ventricular-type CMs can be obtained and maintained without any CM purification process. We induced and collected a mesodermal cell population (PDGFR α -positive cells) that can respond to CM differentiation cues, and then stimulated CM differentiation by means of Wnt inhibition. This method reproducibly generated CMs with purities above 95% in several human pluripotent stem cell lines. Furthermore, these CM populations were maintained in culture at such high purity without any further CM purification step for over 200 days. The majority of these CMs (>95%) exhibited a ventricular-like phenotype with a tendency to structural and electrophysiological maturation, including T-tubule-like structure formation and the ability to respond to QT prolongation drugs. This is a simple and valuable method to stably generate CM populations suitable for cardiac toxicology testing, disease modeling and regenerative medicine.

Keywords: cardiomyocyte differentiation, human pluripotent stem cell, ventricular-like phenotype

*¹ Kyoto University

*² Kyoto University Hospital

*³ University of Tokyo

Kamata S^{*1}, Hashiyama R^{*1}, Hana-Ika H^{*1}, Ohkubo I^{*1}, Saito R^{*1}, Honda A^{*1}, Anan Y^{*1}, Akahoshi N^{*1}, Noguchi K^{*2}, Kanda Y, Ishii I^{*1}: Cytotoxicity comparison of 35 developmental neurotoxicants in

human induced pluripotent stem cells (iPSC), iPSC-derived neural progenitor cells, and transformed cell lines.

Toxicology in Vitro. 2020;69:104999. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104999

The Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) test guideline 426 for developmental neurotoxicity (DNT) of industrial/environmental chemicals depends primarily on animal experimentation. This requirement raises various critical issues, such as high cost, long duration, the sacrifice of large numbers of animals, and interspecies differences. This study demonstrates an alternative protocol that is simple, quick, less expensive, and standardized to evaluate DNT of many chemicals using human induced pluripotent stem cells (iPSC) and their differentiation to neural progenitor cells (NPC). Initially, concentration-dependent cytotoxicity of 35 DNT chemicals, including industrial materials, insecticides, and clinical drugs, were compared among iPSC, NPC, and two transformed cells, Cos-7 and HepG2, using tetrazolium dye (MTS)-reducing colorimetric and ATP luciferase assays, and IC50 values were calculated. Next, inhibitory effects of the 14 representative chemicals (mainly insecticides) on iPSC differentiation to NPC were evaluated by measuring altered expression of neural differentiation and undifferentiation marker genes. Results show that both iPSC and NPC were much more sensitive to most DNT chemicals than the transformed cells, and 14 chemicals induced differential patterns of marker gene expression, highlighting the validity and utility of the protocol for evaluation and classification of DNT chemicals and preclinical DNT tests for safety assessment.

Keywords: cell viability assay, cytotoxicity, developmental neurotoxicity

*¹ Showa Pharmaceutical University

*² Tokyo University of Science

Tsukada K^{*1}, Shinki S^{*1}, Kaneko A^{*1}, Murakami K^{*2}, Irie K^{*2}, Murai M^{*2}, Miyoshi H^{*2}, Dan S^{*3}, Kawaji, K^{*4}, Hayashi H^{*4}, Kodama NE^{*4}, Hori A^{*5}, Salim E^{*5}, Kuraishi T^{*5}, Hirata N, Kanda Y, Asai T^{*1,4}: Synthetic biology based construction of biological activity-related library of fungal decalin-containing

diterpenoid pyrenes.

Nature Communications. 2020;11:1830. doi: 10.1038/s41467-020-15664-4.

A synthetic biology method based on heterologous biosynthesis coupled with genome mining is a promising approach for increasing the opportunities to rationally access natural product with novel structures and biological activities through total biosynthesis and combinatorial biosynthesis. Here, we demonstrate the advantage of the synthetic biology method to explore biological activity-related chemical space through the comprehensive heterologous biosynthesis of fungal decalin-containing diterpenoid pyrenes (DDPs). Genome mining reveals putative DDP biosynthetic gene clusters distributed in five fungal genera. In addition, we design extended DDP pathways by combinatorial biosynthesis. In total, ten DDP pathways, including five native pathways, four extended pathways and one shunt pathway, are heterologously reconstituted in a genetically tractable heterologous host, *Aspergillus oryzae*, resulting in the production of 22 DDPs, including 15 new analogues. We also demonstrate the advantage of expanding the diversity of DDPs to probe various bioactive molecules through a wide range of biological evaluations.

Keywords: genetic engineering, metabolic engineering, combinatorial library

*¹ The University of Tokyo

*² Kyoto University,

*³ Japanese Foundation for Cancer Research

*⁴ Tohoku University

*⁵ Kanazawa University

Sasaki H^{*1}, Masuno H^{*2}, Kawasaki H^{*1}, Yoshihara A^{*1}, Numoto N^{*2}, Ito N^{*2}, Ishida H^{*3}, Yamamoto K^{*3}, Hirata N, Kanda Y, Kawachi E^{*2}, Kagechika H^{*2}, Tanatani A^{*1}: Lithocholic Acid Derivatives as Potent Vitamin D Receptor Agonists.

Journal of Medicinal Chemistry. 2021;64:516-526. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01420

Lithocholic acid (2) was identified as a second endogenous ligand of vitamin D receptor (VDR), though its activity is very weak. In this study, we designed novel lithocholic acid derivatives based on the crystal structure of VDR-ligand-binding domain (LBD) bound to 2. Among the synthesized

compounds, 6 bearing a 2-hydroxy-2-methylprop-1-yl group instead of the 3-hydroxy group at the 3 *a*-position of 2 showed dramatically increased activity in HL-60 cell differentiation assay, being at least 10 000 times more potent than lithocholic acid (2) and 3 times more potent than 1 *a*,25-dihydroxyvitamin D₃ (1). Although the binding affinities of 6 and its epimer 7 were less than that of 1, their transactivation activities were greater than that of 1. X-ray structure analyses of VDR LBD bound to 6 or 7 showed that the binding positions of these compounds in the ligand-binding pocket are similar to that of 1.

*¹ Ochanomizu University

*² Tokyo Medical and Dental University

*³ Showa Pharmaceutical University

Yamada T, Toyoda T, Matsushita K, Cho YM, Akagi J, Morikawa T, Mizuta Y, Ogawa K: Expression of stem cell markers as useful complementary factors in the early detection of urinary bladder carcinogens by immunohistochemistry for γ -H2AX.

Arch Toxicol. 2021;95:715-26. doi: 10.1007/s00204-020-02950-9.

We previously demonstrated that immunohistochemistry for γ -H2AX, a biomarker of DNA damage, is useful for early detection of urinary bladder carcinogens in rats. In a 28-day repeated-dose study, γ -H2AX was shown to have high sensitivity for detection of bladder carcinogens. However, no reports have evaluated whether a combination of multiple biomarkers may further improve sensitivity. Accordingly, in this study, we aimed to evaluate the applicability of bladder tissue and cancer stem cell markers, including cytokeratin 14 (KRT14), aldehyde dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1), and cluster of differentiation 44 (CD44), as complementary markers for early detection of bladder carcinogens. Bladder samples obtained from male F344 rats orally treated with 14 bladder carcinogens and 5 nonbladder carcinogens for 28 days were used for immunohistochemical analysis of stem cell markers. In the bladder carcinogen-treated rats, increases in KRT14, ALDH1A1, and CD44 expression were observed in 9, 10, and 10 out of 14 groups, respectively, whereas the 5 nonbladder carcinogens did not cause upregulation of these markers. Although most

epithelial cells with KRT14 or ALDH1A1 expression were also positive for CD44, KRT14 and ALDH1A1 expression were mutually exclusive. Twelve bladder carcinogens showed increases in at least one of the three markers, indicating that the combined evaluation showed higher sensitivity than the use of individual markers alone. Importantly, 2 of 3 bladder carcinogens that did not induce γ -H2AX immunostaining showed stem cell marker expression. Our results demonstrated that these stem cell markers may be useful as complementary markers for γ -H2AX in evaluation of bladder carcinogens.

Keywords: γ -H2AX, stem cell, urinary bladder

Kobayashi T^{*1}, Toyoda T, Tajima Y^{*1}, Kishimoto S^{*1}, Tsunematsu Y^{*1}, Sato M^{*1}, Matsushita K, Yamada T, Shimamura Y^{*1}, Masuda S^{*1}, Ochiai M^{*1}, Ogawa K, Watanabe K^{*1}, Takamura-Enya T^{*2}, Totsuka Y^{*3}, Wakabayashi K^{*1}, Miyoshi N^{*1}: *o*-Anisidine dimer, 2-methoxy-*N*⁴-(2-methoxyphenyl) benzene-1,4-diamine, in rat urine associated with urinary bladder carcinogenesis.

Chem Res Toxicol. 2021;34:912-9. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00536.

Monocyclic aromatic amines, *o*-toluidine (*o*-Tol) and its structural analog *o*-anisidine (*o*-Ans) are IARC Group 1 and Group 2A urinary bladder carcinogens, respectively, and are involved in metabolic activation and DNA damage. Our recent study revealed that 2-methyl-*N*⁴-(2-methylphenyl) benzene-1,4-diamine (MMBD), a psemidine-type homodimer of *o*-Tol, was detected and identified in an *in vitro* reaction of *o*-Tol with S9 mix and *in vivo* urinary samples of *o*-Tol-exposed rats. Potent mutagenic, genotoxic, and cytotoxic activities were reported with MMBD, suggesting its involvement in urinary bladder carcinogenesis. However, it remains unknown whether *o*-Ans is converted to active metabolites to induce DNA damage in a similar manner as *o*-Tol. In this study, we report that a novel *o*-Ans metabolite, 2-methoxy-*N*⁴-(2-methoxyphenyl) benzene-1,4-diamine (MxMxBD), a dimer by head-to-tail binding (psemidine form), was for the first time identified in *o*-Ans-exposed rat urine. MxMxBD induced a stronger mutagenicity in *N*-acetyltransferase overexpressed *Salmonella typhimurium* strains, and potent genotoxicity and cytotoxicity in human

bladder carcinoma T24 cells compared with *o*-Ans. These results suggest that MxMxBD may to some extent contribute toward urinary bladder carcinogenesis. In addition to homodimerization, such as MxMxBD, heterodimerizations were observed when *o*-Ans was coincubated with *o*-Tol or aniline (Ani) in *in vitro* reactions with S9 mix. This study highlights the important consideration of homo- and heterodimerizations of monocyclic aromatic amines, including *o*-Ans, *o*-Tol, and Ani, in the evaluation of the combined exposure risk of bladder carcinogenesis.

Keywords: aromatic amine, carcinogenesis, urinary bladder

^{*1} University of Shizuoka

^{*2} Kanagawa Institute of Technology

^{*3} National Cancer Center Research Institute

Tajima Y^{*1}, Toyoda T, Hirayama Y^{*1}, Matsushita K, Yamada T, Ogawa K, Watanabe K^{*1}, Takamura-Enya T^{*1}, Totsuka Y^{*2}, Wakabayashi K^{*1}, Miyoshi N^{*1}: A novel *o*-toluidine metabolite in rat urine associated with urinary bladder carcinogenesis.

Chem Res Toxicol. 2020;33:1907-14. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00098.

ortho-Toluidine (*o*-Tol), a monocyclic aromatic amine, causes bladder cancers in human and experimental animals, and is therefore classified as a Group 1 carcinogen (IARC), in which the carcinogenicity of *o*-Tol is involved in metabolic activation, DNA damage and DNA adduct formation. In the DNA adduct formation mechanism, *o*-Tol is metabolized by *N*-hydroxylation, *N*-acetoxylation, and then deacetoxylation to produce an electrophilic nitrenium ion, which is able to bind to a DNA base, such as dG-C8. Therefore dG-C8-*o*-Tol is thought to be a plausible DNA adduct of *o*-Tol exposure. However direct detection of dG-C8-*o*-Tol in biological samples has not been reported yet. Here we show that a novel *o*-Tol metabolite, 2-methyl-*N*¹-(2-methylphenyl) benzene-1,4-diamine (MMBD), a dimer by head-to-tail binding, was identified for the first time in *o*-Tol-exposed rat urine. MMBD was also detected in a reaction of *o*-Tol and S9 mix, indicating the formation was catalyzed by an enzymatic reaction. Moreover, MMBD showed a potent stronger mutagenicity in *N*-acetyltransferase overexpressed *Salmonella typhimurium* strains, and

cytotoxicity in human bladder carcinoma T24 cells and human spleen lymphoblastoid TK6 cells compared with *o*-Tol. Furthermore, a DNA adduct (m/z 478.1) corresponding to dG-MMBD was detected in the reaction of calf thymus DNA with rat urine containing MMBD, and also in hepatic DNA of rats treated with *o*-Tol. These results therefore suggested that *o*-Tol-induced bladder carcinogenesis could be at least partly attributed to MMBD formation. The possible dimerization of monocyclic aromatic amines should be considered in the evaluation of the risk of bladder carcinogenesis following exposure.

Keywords: aromatic amine, carcinogenesis, urinary bladder

*¹ University of Shizuoka

*² National Cancer Center Research Institute

Nakamura K, Ishii Y, Takasu S, Ogawa K: A 90-day subchronic toxicity study of 5-methyl-2-phenyl-2-hexenal in F344 rats.

Food Chem Toxicol. 2021;150:112041. doi: 10.1016/j.fct.2021.112041.

5-Methyl-2-phenyl-2-hexenal (MPH) has been used as a flavoring agent. In the present study, we performed a subchronic toxicity study in male and female F344 rats with oral administration of MPH by gavage at 0, 8, 24 and 70 mg/kg body weight (BW)/day for 90 days. No mortality or clinical signs were observed during the experimental period. Body weight and food consumption for all treated groups of both sexes were essentially the same as for the respective control groups. Hematologic examination demonstrated significant decreases in monocyte counts for females given 24 and 70 mg/kg BW/day. However, these changes were not substantial and no related histopathological changes were observed, suggesting that these changes were not toxicologically significant. Among organ weights, the absolute and/or relative weights of testes and liver were significantly increased in the 70 mg/kg BW/day groups of males and females, respectively, but no related histopathological changes were observed, suggesting that these changes did not reflect adverse effects. In addition, no treatment-related histopathological changes were observed for any of the tissues examined. Based on the overall data, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for

MPH was determined to be 70 mg/kg BW/day, the highest dose tested, in both male and female rats.

Keywords: 5-methyl-2-phenyl-2-hexenal, flavoring agent, subchronic toxicity

Matsushita K, Toyoda T, Yamada T, Morikawa T, Ogawa K: Comprehensive expression analysis of mRNA and microRNA for investigation of compensatory mechanisms in the rat kidney after unilateral nephrectomy.

J Appl Toxicol. 2020;40:1373-83. doi: 10.1002/jat.3990.

Compensation is a physiological response that occurs during chemical exposure to maintain homeostasis. Because compensatory responses are not usually considered adverse effects, it is important to understand compensatory mechanisms for chemical risk assessment. Although the kidney is a major target organ for toxicity, there is controversy over whether hyperplasia or hypertrophy contributes to the compensatory mechanism, and there is limited information to apply for chemical risk assessment. In the current study, compensatory mechanisms of the kidney were investigated in a unilateral nephrectomy (UNx) model using adult male and female F344 rats. In residual kidneys of male and female rats after UNx, 5-bromo-2'-deoxyuridine-labeling indices and mRNA expression of cell cycle-related genes were increased, although there were no fluctuations in mRNA expression of transforming growth factor- β 1, which contributes to hypertrophy in renal tubules. Pathway analysis using mRNA expression data from a cDNA microarray revealed that canonical pathways related to cell proliferation were mainly activated and that forkhead box M1 (FOXO1) was an upstream regulator of compensatory cell proliferation in residual kidneys of male and female rats. cDNA microarray for microRNAs (miRNAs) demonstrated that 9 miRNAs were downregulated in residual kidneys, and mRNA/miRNA integrated analysis indicated that miRNAs were associated with the expression of factors downstream of FOXO1. Overall, these results suggested that FOXO1-mediated hyperplasia rather than hypertrophy contributed to compensatory mechanisms in the kidney and that miRNAs regulated downstream FOXO1 signaling. These results will be beneficial for evaluating nephrotoxicity in chemical risk assessment and for developing new biomarkers to

predict nephrotoxicity.

Keywords: renal compensation, compensatory hyperplasia, unilateral nephrectomy

Yamada T, Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Ogawa K: Dose dependency of γ -H2AX formation in the rat urinary bladder treated with genotoxic and nongenotoxic bladder carcinogens.

J Appl Toxicol. 2020;40:1219-27. doi: 10.1002/jat.3978.

We previously reported that immunostaining for γ -H2AX, a biomarker of DNA damage, in the rat urinary bladder is useful for early detection of bladder carcinogens in 28-day toxicity studies. Here, we aimed to examine the dose dependency of γ -H2AX formation in the urinary bladder of rats. Male F344 rats (aged 6 weeks) were orally administered *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN; 0%, 0.0001%, 0.001%, 0.01%, 0.02%, or 0.05% in drinking water), a genotoxic bladder carcinogen, and melamine (0%, 0.3%, 1.0%, or 3.0% in the diet), a nongenotoxic bladder carcinogen, for 2 days or 4 weeks. Immunohistochemical analysis showed that γ -H2AX- and Ki67-positive epithelial cells in the bladder urothelium were significantly increased, with a clear dose dependency, in both BBN- and melamine-treated groups. Additionally, γ -H2AX formation was detected from the lower-dose group, without increased Ki67 expression or histopathologic findings. The ratios of γ -H2AX-positive cells at week 4 in both BBN- and melamine-treated groups were higher than those on day 2, indicating the time-dependent increase in γ -H2AX formation. Immunofluorescence double-staining revealed that γ -H2AX single-positive cells without Ki67 expression were often found in the urothelium of BBN-treated rats, whereas most γ -H2AX-positive cells were Ki67-positive in the melamine group. Our results demonstrated that γ -H2AX formation in the urinary bladder increased in a clear dose-dependent manner and that γ -H2AX immunostaining has the potential to detect bladder carcinogens after a 2-day administration. Furthermore, the association of genotoxic mechanisms in bladder carcinogenesis could be determined by analyzing the colocalization of γ -H2AX and Ki67 in the urothelium.

Keywords: γ -H2AX, carcinogenicity, urinary bladder

Yamada T, Toyoda T, Ide T, Matsushita K,

Morikawa T, Ogawa K: Neuromuscular and vascular hamartoma of the small intestine in an F344 rat.

J Toxicol Pathol. 2021;34:113-7. doi: 10.1293/tox.2020-0059.

An intestinal mass was found in the border area of the jejunum and ileum of a 110-week-old male F344 rat. Histopathologically, the mass protruded into the lumen and was covered with intestinal epithelium, exhibiting a normal architecture. The lesion was located in the submucosa and consisted of loose connective tissue, smooth muscle, scattered ganglion cells, and blood vessels of various sizes. Although these components showed an irregular and disordered structure, no cellular atypia, increased proliferation activity, or invasive growth to adjacent tissues were detected. Immunohistochemical analyses revealed that smooth muscle, ganglion, and endothelial cells were positive for α -smooth muscle actin and vimentin, S-100, and CD34 and von Willebrand factor, respectively, indicating maturation of these cells. Thus, the mass was diagnosed as a neuromuscular and vascular hamartoma of the small intestine. To the best of our knowledge, this is the first report of this type of lesion in rodents.

Keywords: hamartoma, small intestine, case report

Matsushita K, Ishii Y, Kijima A, Takasu S, Kuroda K, Takagi H*, Nohmi T, Ogawa K, Umemura T: Background data of 2-year-old male and female F344 *gpt* delta rats.

J Toxicol Pathol. 2021;34:23-31. doi: 10.1293/tox.2020-0060.

Although *gpt* delta rats, as reporter gene-transgenic rats, were originally developed for *in vivo* mutation assays, they have also been used to evaluate chemical carcinogenesis and comprehensive toxicity. Therefore, it is necessary to accumulate background data on carcinogenicity and general toxicity in *gpt* delta rats. Here, we investigated the background data of 110-week-old male and female F344 *gpt* delta rats and wild-type rats. There was no effect of reporter gene transfection on animal survival rates and body weights during the experiment. The relative weight of male *gpt* delta rat adrenals was significantly higher than that of wild-type rats, possibly due to the higher incidence of pheochromocytoma. There were no intergenotype differences in the incidence of nonneoplastic lesions in

both sexes, including chronic progressive nephropathy and focus of cellular alteration in the liver, which had a higher incidence in both genotypes. Additionally, the significantly higher incidence of adrenal pheochromocytoma in male *gpt* delta rats than that in wild-type rats was likely incidental because of the lack of differences in the incidences of preneoplastic (male and female) and neoplastic (female) adrenal lesions in both genotypes. Other neoplastic lesions in both sexes showed no intergenotype differences in incidence rates, although large granular lymphocytic leukemia in the spleen and Leydig cell tumors in the testes of males showed higher incidence rates. Overall, there were no effects of reporter gene transfection on the spectrum of spontaneous lesions in F344 *gpt* delta rats, thus supporting their applicability in evaluating chemical toxicity and carcinogenicity.

Keywords: *gpt* delta rat, F344 rat, background data

* Japan SLC, Inc.

Suzuki S^{*1}, Gi M^{*1}, Toyoda T, Kato H^{*2}, Naiki-Ito A^{*2}, Kakehashi A^{*1}, Ogawa K, Takahashi S^{*2}, Wanibuchi H^{*1}: Role of γ -H2AX as a biomarker for detection of bladder carcinogens in F344 rats.

J Toxicol Pathol. 2020;33:279-85. doi: 10.1293/tox.2020-0038.

Phosphorylation of histone H2AX at serine 139 (γ -H2AX) is known to be induced by direct DNA damage or cellular metabolic imbalances and malfunctions. Previous studies have reported that γ -H2AX is a useful biomarker for early detection of genotoxic bladder carcinogens in rats. The purpose of the present study was to determine the role of γ -H2AX as a biomarker for detection of non-genotoxic bladder carcinogens in rats. Six-week-old male F344 rats were treated with 15 different chemicals for 4 weeks. Immunohistochemical analyses revealed that all three genotoxic bladder carcinogens and six out of seven non-genotoxic bladder carcinogens significantly increased γ -H2AX formation in the bladder urothelium of rats. In addition, four out of five rat bladder noncarcinogens did not increase γ -H2AX formation in the bladder urothelium regardless of genotoxicity. These results suggest that γ -H2AX is a useful biomarker for detection of both genotoxic and non-genotoxic bladder carcinogens in rats.

Keywords: γ -H 2 AX, carcinogenicity, urinary bladder

^{*1} Osaka City University

^{*2} Nagoya City University

Ide T, Mizuta Y, Akagi J, Masumoto N, Sugimoto N, Sato K, Ogawa K, Cho YM: A 90-day repeated oral dose toxicity study of four stereoisomers of 2,4-dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran, a synthetic flavoring substance, in F344 rats.

Regul Toxicol Pharmacol. 2020;114:104664. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104664.

2,4-Dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran (CAS no. 82461-14-1) is a food additive used as a synthetic flavoring substance. To investigate the toxicological properties and determine the no-observed-adverse-effect level (NOAEL), a 90-day repeated oral dose toxicity study of 2,4-dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran containing four stereoisomers was conducted in F344 rats at doses of 0, 6, 24, and 96 mg/kg body weight (BW)/day. No mortality or abnormal clinical signs related to treatment in any group was observed. At a dose of 96 mg/kg BW, serum total protein and total cholesterol and increased absolute and relative liver and kidney weights were observed in both sexes. Increased serum albumin in males and decreased Na and Cl in females were also observed. On histopathological assessment, at a dose of 96 mg/kg BW, diffuse hepatocellular hypertrophy in the liver in both sexes and tubular regeneration with scattered proximal tubular degeneration and/or necrosis throughout the cortex in the kidney were detected in males. Based on these findings, the NOAEL for 2,4-dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran used in the current study was found to be 24 mg/kg BW/day for both sexes.

Keywords: food additive, subchronic toxicity, rat

Sakai W^{*1}, Yuasa-Sunagawa M^{*1}, Kusakabe M^{*1}, Kishimoto A^{*1}, Matsui T^{*1}, Kaneko Y^{*1}, Akagi J, Huyghe N^{*2}, Ikura M^{*3}, Ikura T^{*3}, Hanaoka F^{*4}, Yokoi M^{*1}, Sugawara K^{*1}: Functional impacts of the ubiquitin-proteasome system on DNA damage recognition in global genome nucleotide excision repair.

Sci Rep. 2020;10:19704. doi: s41598-020-76898-2.

The ubiquitin-proteasome system (UPS) plays

crucial roles in regulation of various biological processes, including DNA repair. In mammalian global genome nucleotide excision repair (GG-NER), activation of the DDB2-associated ubiquitin ligase upon UV-induced DNA damage is necessary for efficient recognition of lesions. To date, however, the precise roles of UPS in GG-NER remain incompletely understood. Here, we show that the proteasome subunit PSMD14 and the UPS shuttle factor RAD23B can be recruited to sites with UV-induced photolesions even in the absence of XPC, suggesting that proteolysis occurs at DNA damage sites. Unexpectedly, sustained inhibition of proteasome activity results in aggregation of PSMD14 (presumably with other proteasome components) at the periphery of nucleoli, by which DDB2 is immobilized and sequestered from its lesion recognition functions. Although depletion of PSMD14 alleviates such DDB2 immobilization induced by proteasome inhibitors, recruitment of DDB2 to DNA damage sites is then severely compromised in the absence of PSMD14. Because all of these proteasome dysfunctions selectively impair removal of cyclobutane pyrimidine dimers, but not (6-4) photoproducts, our results indicate that the functional integrity of the proteasome is essential for the DDB2-mediated lesion recognition sub-pathway, but not for GG-NER initiated through direct lesion recognition by XPC.

Keywords: DNA repair, ubiquitin, proteasome

*¹ Kobe University

*² Catholic University of Louvain

*³ Kyoto University

*⁴ National Institute of Genetics

Takasu S, Ishii Y, Kijima A, Ogawa K, Nakane S, Umemura T: Furan induced characteristic glutathione S-transferase placental form-positive foci in terms of cell kinetics and gene expression.

Toxicol Pathol. 2020;48:756-65. doi: 10.1177/0192623320948782.

Glutathione S-transferase placental form-positive (GST-P⁺) foci are markers of preneoplastic lesions in rat hepatocarcinogenesis. Our previous studies using reporter gene transgenic rats showed that furan, a hepatocarcinogen in rodents, rapidly induces the formation of GST-P⁺ foci after short exposure without reporter gene mutation. We

hypothesized that GST-P⁺ foci induced by furan may have biological characteristics different from those induced by diethylnitrosamine (DEN), a genotoxic hepatocarcinogen. Accordingly, we compared the cell kinetics of GST-P⁺ foci after cessation of DEN treatment and performed comprehensive gene expression in DEN- or furan-induced GST-P⁺ foci. The number and area of DEN-induced GST-P⁺ foci were increased after cessation of treatment, whereas furan decreased these parameters. Size distribution analysis showed that large furan-induced GST-P⁺ foci disappeared after cessation of treatment. Hierarchical cluster analysis showed that all samples from GST-P⁺ foci induced by furan were separated from those induced by DEN. SOX9 expression was upregulated in furan-induced GST-P⁺ foci and was detected by immunohistochemistry in large furan-induced GST-P⁺ foci. Our results indicated that large furan-induced GST-P⁺ foci were quite different from DEN-induced GST-P⁺ foci at the molecular and cellular levels. And one of the properties of disappearing large GST-P⁺ foci were characterized by inclusion of hepatocytes expressing SOX9.

Keywords: SOX9, GST-P, hepatocarcinogen

Nakamura K, Ishii Y, Takasu S, Nohmi T, Shibutani M*, Ogawa K: Lack of *in vivo* mutagenicity of acetamide in a 13-week comprehensive toxicity study using F344 *gpt* delta rats.

Toxicol Sci. 2020;177:431-40. doi: 10.1093/toxsci/kfaa126.

Acetamide, a food contaminant, has been shown to induce hepatocellular tumors in rats. However, the mode of action underlying acetamide-induced hepatocarcinogenesis remains unclear. In the current study, we aimed to examine the possible involvement of *in vivo* mutagenicity in hepatocarcinogenesis of acetamide and evaluate its toxicological profile using a comprehensive medium-term toxicity study in *gpt* delta rats. Six-week-old male F344 *gpt* delta rats were given a basal diet containing 0%, 0.625%, 1.25%, or 2.5% acetamide for 13 weeks. In general toxicologic assessment, hepatotoxic parameters in serum, such as aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase were significantly changed at the 1.25% group and higher. Histopathological examination of the liver revealed that various changes related to

hepatic injury were observed at the 1.25% group and higher. Interestingly, Feulgen-positive cytoplasmic inclusion was frequently observed in hepatocytes in these groups. In the hematopoietic system, red blood cell parameters in plasma, such as mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin were significantly changed at the 1.25% group and higher, and decrease of erythroblast in the spleen was observed histopathologically in the 2.5% group. Thus, the no-observed-adverse-effect level of acetamide in this study was 0.625% (equivalent to 394 mg/kg body weight/day). *In vivo* mutation assays showed that acetamide induced no changes in *gpt* and *red/gam* gene mutant frequencies, even at the carcinogenic target site. In contrast, Ki67-positive hepatocytes were increased significantly at carcinogenic doses. Therefore, these results suggested that cell proliferation activity, but not mutagenicity, played crucial roles in acetamide-induced hepatocarcinogenesis in rats.

Keywords: *gpt* delta rat, acetamide, *in vivo* mutagenicity

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Honma M, Kitazawa A, Kasamatsu T, Sugiyama K: Screening for Ames mutagenicity of food flavor chemicals by (quantitative) structure-activity relationship.

Genes Environ. 2020;42:32. doi: 10.1186/s41021-020-00171-1

Background: (Quantitative) Structure-Activity Relationship ((Q)SAR) is a promising approach to predict the potential adverse effects of chemicals based on their structure without performing toxicological studies. We evaluate the mutagenicity of food flavor chemicals by (Q) SAR tools, identify potentially mutagenic chemicals, and verify their mutagenicity by actual Ames test.

Results: The Ames mutagenicity of 3942 food flavor chemicals was predicted using two (Q)SAR tools, DEREK Nexus and CASE Ultra. Three thousand five hundred seventy-five chemicals (91%) were judged to be negative in both (Q) SAR tools, and 75 chemicals (2%) were predicted to be positive in both (Q) SAR tools. When the Ames test was conducted on ten of these positive chemicals, nine showed positive results.

Conclusion: The (Q) SAR method can be used for screening the mutagenicity of food flavors.

Keywords: (quantitative) structure-activity relationship ((Q)SAR), Ames test, food flavors

Van Bossuyt M^{*1,2}, Raitano G^{*3}, Honma M, Van Hoeck E^{*1}, Vanhaecke T^{*2}, Rogiers V^{*2}, Mertens B^{*1}, Benfenati E^{*3}: New QSAR models to predict chromosome damaging potential based on the *in vivo* micronucleus test.

Toxicol Lett. 2020;329:80. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.04.016

A large number of computer-based prediction methods to determine the potential of chemicals to induce mutations at the gene level has been developed over the last decades. Conversely, only few such methods are currently available to predict potential structural and numerical chromosome aberrations. Even fewer of these are based on the preferred testing method for this endpoint, *i.e.* the micronucleus test. For the present work, *in vivo* micronucleus test results of 718 structurally diverse compounds were collected and applied for the construction of new models by means of the freely available SARpy *in silico* model building software. Multiple QSAR models were created using parameter variation and manual verification of (non-) alerting structures. To this extent, the original set of 718 compounds was split into a training (80%) and a test (20%) set. SARpy was applied on the training set to automatically extract sets of rules by generating and selecting substructures based on their prediction performance whereas the test set was used to evaluate model performance. Five different splits were made randomly, each of which had a similar balance between positive and negative substances compared to the full dataset. All generated models were characterised by an overall better performance than existing free and commercial models for the same endpoint, while demonstrating high coverage.

Keywords: chromosome damage, *in vivo* micronucleus, QSAR

*¹ Sciensano

*² Vrije Universiteit Brussel

*³ Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

Masumura K, Yatagai F^{*1}, Ochiai M^{*2}, Nakagama H^{*2}, Nohmi T: Effects of the *scid* mutation on X-ray-induced deletions in the brain and spleen of *gpt* delta

mice.

Genes Environ. 2020;42:19. doi: 10.1186/s41021-020-00158-y

Background: DNA-dependent protein kinase (DNA-PK), consisting of a Ku heterodimer (Ku70/80) and a large catalytic subunit (DNA-PKcs), plays an important role in the repair of DNA double-strand breaks via nonhomologous end-joining (NHEJ) in mammalian cells. Severe combined immunodeficient (*scid*) mice carry a mutation in the gene encoding DNA-PKcs and are sensitive to ionizing radiation. To examine the roles of DNA-PKcs in the generation of deletion mutations *in vivo*, we crossed *scid* mice with *gpt* delta transgenic mice for detecting mutations.

Results: The *scid* and wild-type (WT) *gpt* delta transgenic mice were irradiated with a single X-ray dose of 10 Gy, and Spi⁻ mutant frequencies (MFs) were determined in the brain and spleen 2 days after irradiation. Irradiation with X-rays significantly enhanced Spi⁻ MF in both organs in the *scid* and WT mice. The MFs in the brain of irradiated *scid* mice were significantly lower than those in WT mice, i.e., $2.9 \pm 1.0 \times 10^{-6}$ versus $5.0 \pm 1.1 \times 10^{-6}$ ($P < 0.001$), respectively. In the spleen, however, both mouse strains exhibited similar MFs, i.e., $4.1 \pm 1.8 \times 10^{-6}$ versus $4.8 \pm 1.4 \times 10^{-6}$. Unirradiated *scid* and WT mice did not exhibit significant differences in MFs in either organ.

Conclusions: DNA-PKcs is unessential for the induction of deletion mutations in the spleen, while it plays a role in this in the brain. Therefore, the contribution of DNA-PKcs to NHEJ may be organ-specific.

Keywords: *scid* mice, deletion, X-irradiation

*¹ The Institute of Physical and Chemical Research

*² National Cancer Center Research Institute

Chen R^{*1}, You X^{*1}, Cao Y^{*1}, Masumura K, Ando T, Hamada S^{*2}, Horibata K, Wan J^{*1}, Xi J^{*1}, Zhang X^{*1}, Honma M, Luan Y.^{*1}: Benchmark dose analysis of multiple genotoxicity endpoints in *gpt* delta mice exposed to aristolochic acid I.

Mutagenesis. 2020;geaa034. doi: 10.1093/mutage/geaa034

As the carcinogenic risk of herbs containing aristolochic acids (AAs) is a global health issue,

quantitative evaluation of toxicity is needed for the regulatory decision-making and risk assessment of AAs. In this study, we selected AA I (AAI), the most abundant and representative compound in AAs, to treat transgenic *gpt* delta mice at six gradient doses ranging from 0.125 to 4 mg/kg/day for 28 days. AAI-DNA adduct frequencies and *gpt* gene mutation frequencies (MFs) in the kidney, as well as *Pig-a* gene MFs and micronucleated reticulocytes (MN-RETs) frequencies in peripheral blood, were monitored. The dose-response (DR) relationship data for these *in vivo* genotoxicity endpoints were quantitatively evaluated using an advanced benchmark dose (BMD) approach with different critical effect sizes (CESs; i.e., BMD₅, BMD₁₀, BMD₅₀ and BMD₁₀₀). The results showed that the AAI-DNA adduct frequencies, *gpt* MFs and the MN-RETs presented good DR relationship to the administrated doses, and the corresponding BMDL₁₀₀ (the lower 90% confidence interval of the BMD₁₀₀) values were 0.017, 0.509 and 3.9 mg/kg/day, respectively. No positive responses were observed in the *Pig-a* MFs due to bone marrow suppression caused by AAI. Overall, we quantitatively evaluated the genotoxicity of AAI at low doses for multiple endpoints for the first time. Comparisons of BMD₁₀₀ values across different endpoints provide a basis for the risk assessment and regulatory decision-making of AAs and are also valuable for understanding the genotoxicity mechanism of AAs.

Keywords: aristolochic acids, benchmark dose, genotoxicity

*¹ Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

*² Bozo Research Center Inc.

Hagio S*, Tsuji N*, Furukawa S*, Takeuchi K*, Hayashi S*, Kuroda Y*, Honma M, Masumura K: Effect of sampling time on somatic and germ cell mutations induced by acrylamide in *gpt* delta mice.

Genes Environ. 2021;43:4. doi: 10.1186/s41021-021-00175-5

Background: Acrylamide (AA) is a rodent carcinogen and classified by the IARC into Group 2A (probable human carcinogen). AA has been reported to induce mutations in transgenic rodent gene mutation assays (TGR assays), the extent of which is presumed to depend on exposure length and the

duration of expression after exposure. In particular, it is not clear in germ cells. To investigate mutagenicity with AA in somatic and germ cells at different sampling times, we conducted TGR assays using *gpt* delta transgenic mice.

Results: The male *gpt* delta mice at 8 weeks of age were treated with AA at 7.5, 15 and 30 mg/kg/day by gavage for 28 days. Peripheral blood was sampled on the last day of the treatment for micronucleus tests and tissues were sampled for gene mutation assays at day 31 and day 77, those being 3 and 49 days after the final treatment (28 + 3d and 28 + 49d), respectively. Another group of mice was treated with *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU) at 50 mg/kg/day by intraperitoneal administration for 5 consecutive days and tissues were sampled at the day 31 and day 77 (5 + 26d and 5 + 72d). Frequencies of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood significantly increased at AA doses of 15 and 30 mg/kg/day. Two- to three-fold increases in *gpt* mutation frequencies (MFs) compared to vehicle control were observed in the testes and lung treated with 30 mg/kg/day of AA at both sampling time. In the sperm, the *gpt* MFs and G:C to T:A transversions were significantly increased at 28 + 3d, but not at 28 + 49d. ENU induced *gpt* mutations in these tissues were examined at both 5 + 26d and 5 + 72d. A higher mutant frequency in the ENU-treated sperm was observed at 5 + 72d than that at 5 + 26d.

Conclusions: The *gpt* MFs in the testes, sperm and lung of the AA-treated mice were determined and compared between different sampling times (3 days or 49 days following 28 day-treatment). These results suggest that spermatogonial stem cells are less sensitive to AA mutagenicity under the experimental condition. Prolonged expression time after exposure to AA to detect mutagenicity may be effective in somatic cells but not in germ cells.

Keywords: acrylamide, germ cell, *gpt* delta mouse

* Nissan Chemical Corporation

Gajewicz-Skretna A^{*1}, Gromelski M^{*1}, Wyrzykowska E^{*1}, Furuhashi A, Yamamoto H^{*2}, Suzuki N^{*2}: Aquatic toxicity (Pre)screening strategy for structurally diverse chemicals: global or local classification tree models?

Ecotoxicol Environ Saf. 2021;208:111738. doi: 10.1016/

j.ecoenv.2020.111738

With an ever-increasing number of synthetic chemicals being manufactured, it is unrealistic to expect that they will all be subjected to comprehensive and effective risk assessment. A shift from conventional animal testing to computer-aided methods is therefore an important step towards advancing the environmental risk assessments of chemicals. The aims of this study are two-fold: firstly, it examines the relationships between structural and physicochemical features of a diverse set of organic chemicals, and their acute aquatic toxicity towards *Daphnia magna* and *Oryzias latipes* using a classification tree approach. Secondly, it compares the efficiency and accuracy of the predictions of two modeling schemes: local models that are inherently restricted to a smaller subset of structurally-related substances, and a global model that covers a wider chemical space and a number of modes of toxic action. The classification tree-based models differentiate the organic chemicals into either 'highly toxic' or 'low to non-toxic' classes, based on internal and external validation criteria. These mechanistically-driven models, which demonstrate good performance, reveal that the key factors driving acute aquatic toxicity are lipophilicity, electrophilic reactivity, molecular polarizability and size. A comparative analysis of the performance of the two modeling schemes indicates that the local models, trained on homogeneous data sets, are less error prone, and therefore superior to the global model. Although the global models showed worse performance metrics compared to the local ones, their applicability domain is much wider, thereby significantly increasing their usefulness in practical applications for regulatory purposes. This demonstrates their advantage over local models and shows they are an invaluable tool for modeling heterogeneous chemical data sets.

Keywords: acute aquatic toxicity, global/local models, hierarchical clustering analysis

^{*1} University of Gdansk

^{*2} National Institute for Environmental Studies

Yasui M, Fukuda T^{*1}, Ukai A, Maniwa J^{*2}, Imamura T^{*3}, Hashizume T^{*4}, Yamamoto H^{*4}, Shibuya K^{*4}, Narumi K^{*5}, Fujiishi Y^{*5}, Okada E^{*5}, Fujishima S^{*6}, Yamamoto M^{*7}, Otani N^{*7}, Nakamura M^{*1},

Nishimura R^{*1}, Ueda M^{*8}, Mishima M^{*9}, Matsuzaki K^{*9}, Takeiri A^{*9}, Tanaka K^{*9}, Okada Y^{*10}, Nakagawa M^{*11}, Hamada S^{*1}, Kajiwara A^{*11}, Honda H^{*12}, Adachi J^{*13}, Misaki K^{*14}, Ogawa K, Honma M: Weight of evidence approach using a *TK* gene mutation assay with human TK6 cells for follow-up of positive results in Ames tests: a collaborative study by MMS/JEMS.

Genes Environ. 2021;43:7. doi: 10.1186/s41021-021-00179-1

Background: Conflicting results between bacterial mutagenicity tests (the Ames test) and mammalian carcinogenicity tests might be due to species differences in metabolism, genome structure, and DNA repair systems. Mutagenicity assays using human cells are thought to be an advantage as follow-up studies for positive results in Ames tests. In this collaborative study, a thymidine kinase gene mutation study (TK6 assay) using human lymphoblastoid TK6 cells, established in OECD TG490, was used to examine 10 chemicals that have conflicting results in mutagenicity studies (a positive Ames test and a negative result in rodent carcinogenicity studies).

Results: Two of 10 test substances were negative in the overall judgment (20% effective as a follow-up test). Three of these eight positive substances were negative after the short-term treatment and positive after the 24 h treatment, despite identical treatment conditions without S9. A toxicoproteomic analysis of TK6 cells treated with 4-nitroanthranilic acid was thus used to aid the interpretation of the test results. This analysis using differentially expressed proteins after the 24 h treatment indicated that in vitro specific oxidative stress is involved in false positive response in the TK6 assay.

Conclusions: The usefulness of the TK6 assay, by current methods that have not been combined with new technologies such as proteomics, was found to be limited as a follow-up test, although it still may help to reduce some false positive results (20%) in Ames tests. Thus, the combination analysis with toxicoproteomics may be useful for interpreting false positive results raised by 24 h specific reactions in the assay, resulting in the more reduction (> 20%) of false positives in Ames test.

Keywords: Ames test, TK6 assay, toxicoproteomics

^{*1} BoZo Research Center Inc.

^{*2} AstraZeneca KK

^{*3} Ina Research Inc

^{*4} Japan Tobacco Inc.

^{*5} Yakult Central Institute

^{*6} Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

^{*7} Astellas Pharma Inc.

^{*8} BioSafety Research Center Inc.

^{*9} Chugai Pharmaceutical Co., Ltd

^{*10} Teijin Pharma Limited

^{*11} LSI Medience Corporation

^{*12} Kao Corporation

^{*13} National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*14} University of Shizuoka

Takeishi A^{*1}, Kogashi H^{*1}, Odagiri M^{*1}, Sasanuma H^{*2}, Takeda S^{*2}, Yasui M, Honma M, Suzuki T^{*3}, Kamiya H^{*3}, Sugawara K^{*4}, Ura K^{*1}, Sassa A^{*1}: Tyrosyl-DNA phosphodiesterases are involved in mutagenic events at a ribonucleotide embedded into DNA in human cells.

PLoS One. 2020;15:e0244790. doi: 10.1371/journal.pone.0244790

Ribonucleoside triphosphates are often incorporated into genomic DNA during DNA replication. The accumulation of unrepaired ribonucleotides is associated with genomic instability, which is mediated by DNA topoisomerase 1 (Top1) processing of embedded ribonucleotides. The cleavage initiated by Top1 at the site of a ribonucleotide leads to the formation of a Top1-DNA cleavage complex (Top1cc), occasionally resulting in a DNA double-strand break (DSB). In humans, tyrosyl-DNA phosphodiesterases (TDPs) are essential repair enzymes that resolve the trapped Top1cc followed by downstream repair factors. However, there is limited cellular evidence of the involvement of TDPs in the processing of incorporated ribonucleotides in mammals. We assessed the role of TDPs in mutagenesis induced by a single ribonucleotide embedded into DNA. A *supF* shuttle vector site-specifically containing a single riboguanosine (rG) was introduced into the human lymphoblastoid TK6 cell line and its *TDPI*-, *TDP2*-, and *TDPI/TDP2*-deficient derivatives. *TDPI* and *TDP2* insufficiency remarkably decreased the mutant frequency caused by an embedded rG. The ratio

of large deletion mutations induced by rG was also substantially lower in *TDPI/TDP2*-deficient cells than wild-type cells. Furthermore, the disruption of TDPs reduced the length of rG-mediated large deletion mutations. The recovery ratio of the propagated plasmid was also increased in *TDPI/TDP2*-deficient cells after the transfection of the shuttle vector containing rG. The results suggest that TDPs-mediated ribonucleotide processing cascade leads to unfavorable consequences, whereas in the absence of these repair factors, a more error-free processing pathway might function to suppress the ribonucleotide-induced mutagenesis. Furthermore, base substitution mutations at sites outside the position of rG were detected in the *supF* gene via a TDPs-independent mechanism. Overall, we provide new insights into the mechanism of mutagenesis induced by an embedded ribonucleotide in mammalian cells, which may lead to the fatal phenotype in the ribonucleotide excision repair deficiency.

Keywords: ribonucleotide, DNA topoisomerase 1, tyrosyl-DNA phosphodiesterase

*¹ Graduate School of Science, Chiba University

*² Graduate School of Medicine, Kyoto University

*³ Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

*⁴ Biosignal Research Center, Kobe University

Ibrahim MA^{*1}, Yasui M, Saha LK^{*1,2}, Sasanuma H^{*1}, Honma M, Takeda S^{*1}: Enhancing the sensitivity of the thymidine kinase assay by using DNA repair-deficient human TK6 cells.

Environ Mol Mutagen. 2020;61:602-610. doi: 10.1002/em.22371

The OECD guidelines define the bioassays of identifying mutagenic chemicals, including the thymidine kinase (*TK*) assay, which specifically detects the mutations that inactivate the *TK* gene in the human TK6 lymphoid line. However, the sensitivity of this assay is limited because it detects mutations occurring only in the *TK* gene but not any other genes. Moreover, the limited sensitivity of the conventional *TK* assay is caused by the usage of DNA repair-proficient *wild-type* cells, which are capable of accurately repairing DNA damage induced by chemicals. Mutagenic chemicals produce a variety

of DNA lesions, including base lesions, sugar damage, crosslinks, and strand breaks. Base damage causes point mutations and is repaired by the base excision repair (BER) and nucleotide excision repair (NER) pathways. To increase the sensitivity of *TK* assay, we simultaneously disrupted two genes encoding *XRCCI*, an important BER factor, and XPA, which is essential for NER, generating *XRCCI*^{-/-}/*XPA*^{-/-} cells from TK6 cells. We measured the mutation frequency induced by four typical mutagenic agents, methyl methane sulfonate (MMS), cis-diamminedichloro-platinum(II) (cisplatin, CDDP), mitomycin-C (MMC), and cyclophosphamide (CP) by the conventional *TK* assay using *wild-type* TK6 cells and also by the *TK* assay using *XRCCI*^{-/-}/*XPA*^{-/-} cells. The usage of *XRCCI*^{-/-}/*XPA*^{-/-} cells increased the sensitivity of detecting the mutagenicity by 8.6 times for MMC, 8.5 times for CDDP, and 2.6 times for MMS in comparison with the conventional *TK* assay. In conclusion, the usage of *XRCCI*^{-/-}/*XPA*^{-/-} cells will significantly improve *TK* assay.

Keywords: DNA-damaging agent, OECD guideline, TK6 cells

*¹ Graduate School of Medicine, Kyoto University

*² National Cancer Institute, NIH

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Cabral H^{*2}, Aoyagi K^{*3}, Hirose A, Yokozaki H^{*4}, Sasaki H^{*3}: Molecular Network Profiling in Intestinal- and Diffuse-Type Gastric Cancer

Cancers. 2020;12:3833. doi: 10.3390/cancers12123833

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays an important role in the acquisition of cancer stem cell (CSC) feature and drug resistance, which are the main hallmarks of cancer malignancy. Although previous findings have shown that several signaling pathways are activated in cancer progression, the precise mechanism of signaling pathways in EMT and CSCs are not fully understood. In this study, we focused on the intestinal and diffuse-type gastric cancer (GC) and analyzed the gene expression of public RNAseq data to understand the molecular pathway regulation in different subtypes of gastric cancer. Network pathway analysis was performed by Ingenuity Pathway Analysis (IPA). A total of 2815 probe set IDs were significantly different between intestinal- and

diffuse-type GC data in cBioPortal Cancer Genomics. Our analysis uncovered 10 genes including male-specific lethal 3 homolog (*Drosophila*) pseudogene 1 (MSL3P1), CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B (CKS1B), DEAD-box helicase 27 (DDX27), golgi to ER traffic protein 4 (GET4), chromosome segregation 1 like (CSE1L), translocase of outer mitochondrial membrane 34 (TOMM34), YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1 (YTHDF1), ribonucleic acid export 1 (RAE1), par-6 family cell polarity regulator beta (PARD6B), and MRG domain binding protein (MRGBP), which have differences in gene expression between intestinal- and diffuse-type GC. A total of 463 direct relationships with three molecules (MYC, NTRK1, UBE2M) were found in the biomarker-filtered network generated by network pathway analysis. The networks and features in intestinal- and diffuse-type GC have been investigated and profiled in bioinformatics. Our results revealed the signaling pathway networks in intestinal- and diffuse-type GC, bringing new light for the elucidation of drug resistance mechanisms in CSCs.

Keywords: cancer stem cell, epithelial-mesenchymal transition, molecular network

*¹ Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

*² University of Tokyo

*³ National Cancer Center Research Institute

*⁴ Kobe University of Graduate School of Medicine

Kawashima A, Inoue K, Yoshizaki Y, Ushida K, Kai K, Suzuki H, Takano M^{*1}, Fujii S^{*2}, Yabe K^{*2}, Matsumoto M, Yamada T and Hirose A: Combined repeated-dose and reproductive/developmental oral toxicity of 3-methylpentane, isooctane, and isononane in rats.

Fundam Toxicol Sci. 2020;7:259-279. doi: 10.2131/fts.7.259

3-Methylpentane, isooctane, and isononane are acyclic branched saturated hydrocarbons with carbon numbers C6, C8, and C9, respectively. To assess human risk, we conducted a combined repeated-dose and reproductive/developmental oral toxicity studies in rats. [Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) Test Guideline 422]. Each hydrocarbon was administered by gavage to rats at three doses (plus a control group). All three

chemicals targeted the liver and kidney. An increase in liver weight without hepatic injury was observed as the adaptive response to the chemical treatments. Males treated by each chemical showed a 2u-globulin nephropathy, which is a rat-specific finding that bears no human relevance. Reproduction/developmental toxicity parameters showed no treatment-related effects in parents or offspring at any dose for the three chemicals, except for the retardation of offspring bodyweight development which may be a secondary effect of a maternal systemic condition or direct effect on offspring in isononane. No observed adverse effect levels (NOAELs) of repeated toxicity in either sex were determined to be 300 mg/kg/day for 3-methylpentane, 100 mg/kg/day for isooctane, and 250 mg/kg/day for isononane. NOAELs of reproductive/developmental toxicity in parents and offspring were determined to be 1000 mg/kg/day for 3-methylpentane, and 300 mg/kg/day for isooctane. For isononane, NOAELs were determined to be 1000 mg/kg/day for reproduction, and 250 mg/kg/day for offspring development. These results provide new toxicological information and support the category assessment of published reports that evaluate the acyclic branched saturated hydrocarbons as low-toxicity substances.

Keywords: 3-Methylpentane (CAS No. 96-14-0), Isooctane (CAS No. 26635-64-3), Isononane (CAS No. 34464-40-9)

*¹ BoZo Research Center Inc.

*² Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

Yamazoe Y^{*1,2}, Yamada T, Nagata K^{*3}: Prediction and Characterization of CYP3A4-mediated metabolisms of azole fungicides: an application of the fused-grid template system.

Food Saf (Tokyo). 2020;8(2):34-51. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.D-20-00010. eCollection 2020 Jun.

Human CYP3A4 is involved in metabolisms of diverse hydrophobic chemicals. Using the data of therapeutic azole fungicides known to interact with CYP3A4, applicability of CYP3A4 Template system was first confirmed to reconstitute faithfully the interaction on Template. More than twenty numbers of pesticide azoles were then applied to the Template

system. All the azole stereo-isomers applied, except for talarozole, interacted through nitrogen atoms of triazole or imidazole parts and sat stably for inhibitions through fulfilling three-essential interactions. For their CYP3A4-mediated oxidations, clear distinctions were suggested among the enantiomers and diastereomers of azole pesticides on Templates. Thus, the stereoisomers would have their-own regio- and stereo-selective profiles of the metabolisms. A combined metabolic profile of each azole obtained with CYP3A4 Template system, however, resembled with the reported profile of the *in vivo* metabolism in rats. These results suggest the major roles of CYP3A forms on the metabolisms of most of azole pesticides in both rats and humans. Free triazole is a metabolite of azole fungicides having a methylene-spacer between triazole and the rest of the main structures in experimental animals and humans. During the simulation experiments, a placement for the oxidation of a methylene spacer between the triazole and main carbon-skeleton was found to be available throughout the azole fungicides tested on Template. The occurrence of this reaction to lead to triazole-release is thus discussed in relation to the possible involvement of CYP3A forms.

Keywords: CYP3A4 inhibition and metabolism, fungicide

^{*1} Division of Drug Metabolism and Molecular Toxicology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan

^{*2} Division of Drug Metabolism and Molecular Toxicology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan

^{*3} Department of Environmental Health Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai, Japan

山田隆志 : IATAの実践および毒性データベースと*in silico*ツールの利用から学んだ知見.

フロンティア. 2020;2(3):133-139.

Hazard assessment of a huge number of chemical substances without toxicity test data has become a major issue. There is a strong demand for improving the Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)-based read-across for filling data gaps of systemic toxicity endpoints. Herein, I demonstrate

how read-across is undertaken by introducing the case study which I developed for hazard assessment of a particular class of chemical substances of high concern to human health. The case study was reviewed by the experts of OECD IATA Case Studies Project. Sharing the experience of development and the review of read-across cases is valuable for guiding principles for different read-across decision contexts and further acceptance of the predictions in the future. Moreover, importance of read-across resources including the toxicity database and *in silico* prediction tool are discussed based on my experience of their development and use.

Keywords : 毒性データベース, リードアクロス, 行政受入

Rovida C^{*1}, Escher SE^{*2}, Herzler M^{*3}, Hougaard Bennekou S^{*4}, Kamp H^{*5}, Kroese, DE^{*6}, Maslankiewicz L^{*7}, Moné MJ^{*8}, Patlewicz G^{*9}, Sipes N^{*10}, van Aerts L^{*11}, White A^{*12}, Yamada T, van de Water B^{*8}: NAM-supported read-across: From case studies to regulatory guidance in safety assessment. *ALTEX*. 2021;38(1):140-150. doi: 10.14573/altex.2010062

The use of new approach methodologies (NAMs) in support of read-across (RAx) approaches for regulatory purposes is a main goal of the EU-ToxRisk project. To bring this forward, EU-ToxRisk partners convened a workshop in close collaboration with regulatory representatives from key organizations including European regulatory agencies, such as the European Chemicals Agency (ECHA) and the European Food Safety Authority (EFSA), as well as the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), national agencies from several European countries, Japan, Canada and the USA, as well as the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). More than a hundred people actively participated in the discussions, bringing together diverse viewpoints across academia, regulators and industry. The discussion was organized starting from five practical cases of RAx applied to specific problems that offered the opportunity to consider real examples. There was general consensus that NAMs can improve confidence in RAx, in particular in defining category boundaries as well as characterizing the similarities/dissimilarities between

source and target substances. In addition to describing dynamics, NAMs can be helpful in terms of kinetics and metabolism that may play an important role in the demonstration of similarity or dissimilarity among the members of a category. NAMs were also noted as effective in providing quantitative data correlated with traditional no observed adverse effect levels (NOAELs) used in risk assessment, while reducing the uncertainty on the final conclusion. An interesting point of view was the advice on calibrating the number of new tests that should be carefully selected, avoiding the allure of “the more, the better”. Unfortunately, yet unsurprisingly, there was no single approach befitting every case, requiring careful analysis delineating the optimal approach. Expert analysis and assessment of each specific case is still an important step in the process.

Keywords: read across, NAMs, regulatory evaluation

*¹ Center for Alternatives to Animal Testing, CAAT-Europe, University of Konstanz, Konstanz, Germany

*² Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM), Hannover, Germany

*³ German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

*⁴ Danish Technical University, FOOD, Lyngby, Denmark

*⁵ Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE, Ludwigshafen, Germany

*⁶ Department of Risk Analysis of Products in Development, TNO, Utrecht, The Netherlands

*⁷ Centre for Safety of Substances and Products, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands

*⁸ Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden University, Leiden, The Netherlands

*⁹ Center for Computational Toxicology & Exposure (CCTE), US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

*¹⁰ Division of the National Toxicology Program (DNTP), National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), Research Triangle Park, NC, USA

*¹¹ Medicines Evaluation Board (CBG-MEB), Utrecht, The Netherlands

*¹² Unilever PLC, Sharnbrook, United Kingdom

Yamazoe Y^{*1,2}, Yamada T, Hirose A, Murayama N^{*3}: Deciphering key interactions of ligands with CYP3A4-Template system.

Food Saf (Tokyo). 2021;9(1):10-21. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.D-20-00023

Cytochrome P450 (CYP)-mediated metabolisms are often associated with biological and toxicological events of chemicals. A major hepatic enzyme, CYP3A4, showed clear distinctions on their catalyses even among ligands having resemble structures. To better understand mechanisms of their distinct catalyses, possible associations of ligand interactions at specific parts of CYP3A4 residues were investigated using CYP3A4-Template system developed (DMPK 2019 and 2020). A placement was available selectively for CYP3A4-mediated R-thalidomide 5-oxidation on Template, but not for the 5'-oxidation and the S-isomer oxidations. Similar placements were generated for pomalidomide (4-amino-thalidomide), but not for a poor ligand, lenalidomide (3-deoxy-pomalidomide). The latter ligand took placements lacking IJK-Interaction or sticking the 4-amino part beyond the facial-side wall on Template. A placement was available for the tert-butyl oxidation of terfenadine, but not for an analog, ebastine. Their interactions with upper-Cavity-2 residue were expected to differ at their sites of oxygen substituents. Some phenolic antioxidants behave distinctly toward biological oxidations *in vitro* and *in vivo*. Butylated hydroxytoluene is oxidized to the peroxy-derivative *in vitro*, but solely to the oxidized metabolites at the benzyl and tert-butyl methyl positions *in vivo*. Involvement of CYP3A4 were suggested for all the three reactions from the placements on Template. Tocopherols were also applied on Template for the oxidations for chroman and side-chain terminals. The primary placement was suggested to undergo the futile-recycling through formation of the peroxide intermediate subsequently to lead the substantial lack of the CYP3A4-mediated oxidation. These data suggest the effectiveness of CYP3A4-Template assessment to understand the causal basis of poor oxidations and also to verify the *in vivo* contribution of CYP3A4-mediated peroxidative reactions.

Keywords: thalidomide, lenalidomide, ebastine

*¹ Division of Drug Metabolism and Molecular Toxicology, Graduate School of Pharmaceutical

Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan

^{*2} Division of Drug Metabolism and Molecular Toxicology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan

^{*3} Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Showa Pharmaceutical University, Machida, Tokyo, Japan.

Yamada T, Kurimoto M, Hirose A, Yang C^{*1,2}, Rathman J^{*1,2}: Development of a new threshold of toxicological concern database of non-cancer toxicity endpoints for industrial chemicals.

Front. Toxicol. 2023;3:1-9. doi: 10.3389/ftox.2021.626543

In cases where chemical-specific toxicity data are absent or limited, the threshold of toxicological concern (TTC) offers an alternative to assess human exposure below which “there would be no appreciable risk to human health.” The application of TTC to non-cancer systemic endpoints has been pursued for decades using a chemical classification and Point of Departure (POD). This study presents a new POD dataset of oral subacute/subchronic toxicity studies in rats for 656 industrial chemicals retrieved from the Hazard Evaluation Support System (HESS) Integrated Platform, which contains hundreds of reliable repeated-dose toxicity test data of industrial chemicals under the Chemical Substances of Control Law in Japan. The HESS TTC dataset was found to have less duplication with substances in other reported TTC datasets. Each chemical was classified into a Cramer Class, with 68, 3, and 29% of these 656 chemicals distributed in Classes III, II, and I, respectively. For each Cramer Class, a provisional Tolerable Daily Intake (TDI) was derived from the 5th percentile of the lognormal distribution of PODs. The TDIs were 1.9 and 30 µg/kg bw/day for Classes III and I, respectively. The TDI for Cramer Class II could not be determined due to insufficient sample size. This work complements previous studies of the TTC approach and increases the confidence of the thresholds for non-cancer endpoints by including unique chemical structures. This new TTC dataset is publicly available and can be merged with existing databases to improve the TTC approach.

Keywords: TTC database, industrial chemicals, non-cancer endpoint

^{*1} Molecular Networks GmbH, Nürnberg, Germany

^{*2} Department of Chemical and Biomolecular Engineering, College of Engineering, The Ohio State University, Columbus, OH, United States

Mizoi K^{*1}, Hosono M^{*1}, Kojima H, Ogihara T^{*2}: Establishment of a primary human hepatocyte spheroid system for evaluating metabolic toxicity using dacarbazine under conditions of CYP1A2 induction.

Drug Metab Pharmacokinet. 2020;35(2):201-206. doi: 10.1016/j.dmpk.2019.11.002

Some drugs induce cytochrome P450s (CYPs), and thus may cause increased metabolic toxicity from concomitantly administered agents. Hence, we need a means of evaluating the potential of compounds to cause drug-induced liver injury (DILI) under conditions where inducers of CYP1A2 are present. Here, we present a system for evaluating CYP1A2-mediated metabolic toxicity using three-dimensional (3D) cultures of primary human hepatocyte spheroids treated with the CYP1A2 inducer omeprazole (OPZ). As a test substrate, we employed dacarbazine (DTIC), which causes toxicity during the metabolic process. We measured cell viability, CYP1A2 mRNA expression level and metabolism of DTIC, as well as several markers of hepatic function, i.e. albumin secretion, urea secretion, and aspartate aminotransferase (AST) leakage. Markers of hepatic function were significantly decreased by addition of OPZ and DTIC even under conditions where the cell viability was largely unchanged. This experimental system sensitively detected CYP1A2-mediated metabolic toxicity. Therefore, the developed system should be helpful for evaluating the potential of compounds to cause DILI under conditions where inducers of CYP1A2 are present.

Keywords: cytochrome P450s (CYPs), drug-induced liver injury (DILI), primary human hepatocyte spheroid system

^{*1} Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Takasaki University of Health and Welfare

Mizoi K^{*1}, Arakawa H^{*1,2}, Yano K^{*1,3}, Koyama S^{*1}, Kojima H, Ogihara T^{*1,4}: Utility of Three-

Dimensional Cultures of Primary Human Hepatocytes (Spheroids) as Pharmacokinetic Models.

J Biomedicines. 2020;8(10):374. doi: 10.3390/biomedicines8100374

This paper reviews the usefulness, current status, and potential of primary human hepatocytes (PHHs) in three-dimensional (3D) cultures, also known as spheroids, in the field of pharmacokinetics (PK). Predicting PK and toxicity means pharmaceutical research can be conducted more efficiently. Various in vitro test systems using human hepatocytes have been proposed as tools to detect hepatic toxicity at an early stage in the drug development process. However, such evaluation requires long-term, low-level exposure to the test compound, and conventional screening systems such as PHHs in planar (2D) culture, in which the cells can only survive for a few days, are unsuitable for this purpose. In contrast, spheroids consisting of PHH are reported to retain the functional characteristics of human liver for at least 35 days. Here, we introduce a fundamental PK and toxicity assessment model of PHH spheroids and describe their applications for assessing species-specific metabolism, enzyme induction, and toxicity, focusing on our own work in these areas. The studies outlined in this paper may provide important information for pharmaceutical companies to reduce termination of development of drug candidates.

Keywords: cytochrome P450s (CYPs), drug-induced liver injury (DILI), primary human hepatocyte spheroid system

*¹ Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare

*² Faculty of Pharmacy, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences

*³ Faculty of Pharmacy, Yokohama University of Pharmacy

*⁴ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Takasaki University of Health and Welfare

Kato Y^{*1}, Yamamoto N^{*2}, Hiramatsu N^{*3}, Sato A^{*1}, Kojima H: Inhouse Fabrication of a Reconstructed Human Corneal Epithelium Model for Use in Testing for Eye Irritation Potential.

Applied in Vitro Toxicology. 2020;6(3), doi: 10.1089/aivt.2020.0003

In the last decade, a variety of in vitro eye irritation test (EIT) methods have been developed and validated as an alternative to animal testing to assess the ocular toxicity of chemicals. Among these in vitro test methods, that using reconstructed human corneal epithelium (RhCE) is considered to be most useful, but RhCE is expensive and cannot be purchased at any time in Japan. Thus, we undertook this study to establish a method for in house fabrication of RhCE using the immortalized human corneal epithelial cell lines.

Keywords: eye irritation test (EIT), human corneal epithelium (RhCE), immortalized human corneal epithelial cell lines

*¹ Nippon Menard Cosmetic Co., Ltd.

*² Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University

*³ Research Promotion and Support Headquarters, Fujita Health University

Imamura M^{*1}, Wanibuchi S^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Kojima H, Ono A^{*2}, Kasahara T^{*1}, Fujita M^{*1}: Improving predictive capacity of the Amino acid Derivative Reactivity Assay test method for skin sensitization potential with an optimal molar concentration of test chemical solution.

J Appl Toxicol. 2021;41(2):303-329. doi: 10.1002/jat.4082

The Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) is a convenient and effective *in chemico* test method for assessing covalent binding of test chemicals with protein-derived nucleophilic reagents as a means of predicting skin sensitization potential. Although the original molar-concentration approach to ADRA testing was not suitable for testing multiconstituent substances of an unknown composition, a weight-concentration approach that is suitable for such substances was developed, which also led to the realization that test chemical solutions prepared to molar concentrations higher than the original 1 mM would reduce false negative results as well as enhance predictive capacity. The present study determined an optimal molar-concentration that achieves even higher predictive capacity than the original ADRA. Eight chemicals that were false negatives when tested with 1 mM test chemical solutions were retested with

test chemical solutions between 2 and 5 mM, which showed 4 mM to be the optimal molar-concentration for ADRA testing. When 82 chemicals used in the original development were retested with 4 mM test chemical solutions, false negative results were reduced by four. When an additional 85 chemicals used to evaluate the weight-concentration approach to ADRA were retested, the results essentially replicated those obtained with 0.5 mg/ml test chemical solutions and gave 10 fewer false negatives than original ADRA with 1 mM solutions. A comparison of these results for 136 chemicals showed that ADRA testing with 4 mM solutions achieved a four percentage point improvement in accuracy over original ADRA and a two percentage point improvement over DPRA testing.

Keywords: Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA), *in chemico*, skin sensitization

*¹ Safety Evaluation Center, Fujifilm Corporation

*² Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Division of Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Saleh DM^{*1,2,3}, Alexander WT^{*1}, Numano T^{*1}, Ahmed OHM^{*1,2,4}, Gunasekaran S^{*1,2}, Alexander DB^{*1}, Abdelgied M^{*1,2,5}, El-Gazzar AM^{*1,2,6}, Takase H^{*7}, Xu J^{*1,8}, Naiki-Ito A^{*2}, Takahashi S^{*2}, Hirose A, Ohnishi M^{*9}, Kanno J, Tsuda H^{*1}: Comparative carcinogenicity study of a thick, straight-type and a thin, tangled-type multi-walled carbon nanotube administered by intra-tracheal instillation in the rat. *Part Fibre Toxicol.* 2020;17(1):48. doi: 10.1186/s12989-020-00382-y

BACKGROUND: Multi-walled carbon nanotubes can be divided into two general subtypes: tangled and straight. MWCNT-N (60 nm in diameter) and MWCNT-7 (80-90 nm in diameter) are straight-type MWCNTs, and similarly to asbestos, both are carcinogenic to the lung and pleura when administered to rats via the airway. Injection of straight-type MWCNTs into the peritoneal cavity also induces the development of mesothelioma, however, injection of tangled-type MWCNTs into the peritoneal cavity does not induce carcinogenesis. To investigate these effects in the lung we conducted a 2-year comparative study of the potential carcinogenicities of a straight-

type MWCNT, MWCNT-A (approximately 150 nm in diameter), and a tangled-type MWCNT, MWCNT-B (7.4nm in diameter) after administration into the rat lung. Crocidolite asbestos was used as the reference material, and rats administered vehicle were used as the controls. Test materials were administered by intra-Tracheal Intra-Pulmonary Spraying (TIPS) once a week over a 7 week period (8 administrations from day 1 to day 50), followed by a 2-year observation period without further treatment. Rats were administered total doses of 0.5 or 1.0 mg MWCNT-A and MWCNT-B or 1.0 mg asbestos.

RESULTS: There was no difference in survival between any of the groups. The rats administered MWCNT-A or asbestos did not have a significant increase in bronchiolo-alveolar hyperplasia or tumors in the lung. However, the rats administered MWCNT-B did have significantly elevated incidences of bronchiolo-alveolar hyperplasia and tumors in the lung: the incidence of bronchiolo-alveolar hyperplasia was 0/20, 6/20, and 9/20 in the vehicle, 0.5 mg MWCNT-B, and 1.0 mg MWCNT-B groups, respectively, and the incidence of adenoma and adenocarcinoma combined was 1/19, 5/20, and 7/20 in the vehicle, 0.5 mg MWCNT-B, and 1.0 mg MWCNT-B groups, respectively. Malignant pleural mesothelioma was not induced in any of the groups.

CONCLUSIONS: The results of this initial study indicate that tangled-type MWCNT-B is carcinogenic to the rat lung when administered via the airway, and that straight-type MWCNT-A did not have higher carcinogenic potential in the rat lung than tangled-type MWCNT-B.

Keywords: carcinogenicity, intratracheal, MWCNT

*¹ Nanotoxicology Project, Nagoya City University

*² Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

*³ Department of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Faculty of Medicine, Assuit University

*⁴ Department of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Faculty of Medicine, Aswan University

*⁵ Department of Forensic Medicine and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Beni-Suef University

*⁶ Department of Veterinary Toxicology, Faculty of

Veterinary Medicine, Alexandria University

*⁷ Core Laboratory, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences.

*⁸ Department of Immunology, Anhui Medical University College of Basic Medical Sciences

*⁹ Japan Industrial Safety and Health Association, Japan Bioassay Research Center

Yoshii K^{*1}, Nishiura H^{*1}, Inoue K, Yamaguchi T^{*2}, Hirose A: Simulation-based assessment of model selection criteria during the application of benchmark dose method to quantal response data.

Theor Biol Med Model. 2020; 7(1):13. doi: 10.1186/s12976-020-00131-w.

Background: To employ the benchmark dose (BMD) method in toxicological risk assessment, it is critical to understand how the BMD lower bound for reference dose calculation is selected following statistical fitting procedures of multiple mathematical models. The purpose of this study was to compare the performances of various combinations of model exclusion and selection criteria for quantal response data.

Methods: Simulation-based evaluation of model exclusion and selection processes was conducted by comparing validity, reliability, and other model performance parameters. Three different empirical

datasets for different chemical substances were analyzed for the assessment, each having different characteristics of the dose-response pattern (i.e. datasets with rich information in high or low response rates, or approximately linear dose-response patterns).

Results: The best performing criteria of model exclusion and selection were different across the different datasets. Model averaging over the three models with the lowest three AIC (Akaike information criteria) values (MA-3) did not produce the worst performance, and MA-3 without model exclusion produced the best results among the model averaging. Model exclusion including the use of the Kolmogorov-Smirnov test in advance of model selection did not necessarily improve the validity and reliability of the models.

Conclusions: If a uniform methodological suggestion for the guideline is required to choose the best performing model for exclusion and selection, our results indicate that using MA-3 is the recommended option whenever applicable.

Keywords: benchmark dose, model averaging, simulation

*¹ Graduate School of Medicine, Hokkaido University

*² The Center for Data Science Education and Research, Shiga University

合田幸広：日本薬局方の役割と今後の展開。

薬学雑誌 2020;140:759-61. doi: 10.1248/yakushi.19-00253-1

In the Basic Principles for the Preparation of the Japanese Pharmacopoeia (JP), 18th edition, the JP is referred to as an official document that defines the specifications, criteria, and standard test methods necessary to properly ensure the quality of medicines in Japan and as a public property that should be widely used by all parties concerned, such as pharmaceutical administrations, companies, and those involved in research, education, and medical practice. In addition, it states that the JP should play an appropriate role of providing information and proper understanding of drug quality to the public and should promote and maintain advances, consistency, and harmonization of technical requirements in the international community. These show that the JP not only contributes as a written standard but also as a provider of information on test methods and international understanding for drug quality control. JP articles refer to a wide range of drugs at various phases of the product life cycle, as it should cover all drugs in terms of importance from the healthcare viewpoint. When the JP is viewed from a panoramic perspective, these are the reasons why its contents are extremely profound and complex. This report discusses the JP's role and expected future as a scientific document from the author's viewpoint as a JP Expert Committee member for more than 30 years.

Keywords: Japanese Pharmacopoeia, role, characteristic

合田幸広：コロナ禍に思う。

食品衛生研究 2020;70(8):5

ウイルスと生命の違いについて説明し、マスクミが取り上げる科学記事について、もう一步踏み込んで科学的に説明してもらえると、科学リテラシーを高めるリスクコミュニケーションになることを提言した。

Keywords：ウイルス，生命，リスクコミュニケーション

合田幸広：漢方処方製剤の近未来：医療用漢方処方製剤の剤形変更。

日本薬剤師会雑誌 2020;72:1205

漢方処方製剤は、健常な状態から要介護状態の間である「フレイル」状態の高齢者にも処方される場合が多く、その場合身体機能が低下しているので、現行の顆粒

状/細粒状の製剤は飲みにくい。従って、それ以外の剤形、例えば、錠剤やゼリー状の剤形があれば便利である。しかしながら現状では、そのような医薬品は開発できない。それは、漢方処方製剤のような多成分系の医薬品について、生物学的同等性 (BE) 試験をどのように実施すべきかのガイドラインがないからである。この隘路を打破するため、AMED研究費で臨床研究を実施した。その結果、標準湯剤 (T) と医療用漢方処方製剤 (P) との間で、BEが確認できる成分があるかどうかヒト試験により検討し、両者でBEを確認出来る成分があれば、その成分を指標として、同じ漢方処方エキス原薬を用い、現行の剤形 (P) と新剤形 (N) の間でBEを確認することができることを実証、この考えに基づき現在ガイドラインが作成されつつあることを紹介した。

Keywords：医療用漢方処方製剤，剤形変更，生物学的同等試験

合田幸広：書評『緒方洪庵の薬箱研究 マテリアルサイエンスで見る東西融合医療』高橋京子著。

適塾 2020;53:89-91

表題の本について、国立衛研の成り立ちや日本での東西融合医療と関連づけて解説するとともに、本書が、薬史学だけでなく、日本の生薬学・漢方医学の独自性を国際的に説明する上でも重要な役割を果たしていることを考察した。

Keywords：緒方洪庵，東西融合，薬箱

伊豆津健一：ジェネリック医薬品の品質と日本薬局方
薬学雑誌 2020;140:773-6. doi:10.1248/yakushi.19-00253-4

The rapid increase in the use of ethical generic pharmaceutical formulations in Japan emphasizes the importance of measures to ensure the quality of pharmaceutical distribution. This short review discusses the contributions of the Japanese Pharmacopoeia (JP) to pharmaceutical quality control. Numerous monographs have defined specifications and tests for multiple active pharmaceutical ingredients and excipients. Standardized methods of performing general tests and reference standards allow efficient, reliable evaluation of pharmaceutical quality during development processes and commercial manufacturing. Some new methods of characterizing the structure and performance of nonbiological complex drugs have been included in recent editions. An introduction to general tests and general information regarding the control

of impurities in accordance with the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use guidelines should significantly reduce the safety risks of pharmaceuticals.
Keywords: pharmacopeia, formulation, generic drug

伊豆津健一：漏れ試験法設定の基本的考え方とその概略。

Pharm Tech Japan, 2020;36:1307-13

第十八改正日本薬局方に収載予定の無菌医薬品包装の漏れ試験法について、収載の背景と代表的な試験法を紹介するとともに、製剤にあわせた選択や注意点を解説した。

Keywords: pharmacopeia, formulation, leak test

阿部康弘：局所皮膚適用の軟膏製剤におけるジェネリック医薬品の有効性，安全性の現状と課題－評価試験法の検討という立場から－。

ジェネリック研究 2020;14:80-5

Drug products for topical use are applied to a wide range of conditions, due to the complex nature of the skin as well as the diversity of patient skin conditions. As topical drugs are activated on the skin surface and in the adjacent lower stratum corneum, the blood drug concentration is not always regarded as the appropriate index for therapeutic equivalence. Thus, bioequivalence (BE) evaluations for such drugs are very difficult, and countries around the world have adopted a variety of approaches. In this paper, we summarize the commonalities and differences between Western and Japanese BE guidelines, and present the latest trends in evaluation methods.

Keywords: bioequivalence, generic topical drug, biowaiver

宮崎玉樹：貼付剤の粘着特性とその評価法。

日本接着学会誌 2021;57:19-25

Transdermal patches are one of pharmaceutical dosage forms, whose adhesive properties such as ease of administration and difficulty in peeling off during medication tend to affect patients' adherence to treatment. Depending on the stickiness of the products, some patients prefer to use brand-name drugs to generic drugs, and vice versa. Transdermal patches are a type of adhesive product, but have some aspects that are different from industrial tapes: First, they must be harmless to human body. For this reason, the

adhesives that can be used are very limited. Second, many of them are small in size. Since quality tests are performed using the final product, the adhesion test methods applicable to rather small transdermal patches are limited. This article introduces the types of patches, the excipients used in adhesives, the adhesive properties of formulations, and how to evaluate them, while briefly explaining the pharmaceutical-specific conditions and regulations.

Keywords: transdermal patch, pharmaceutical excipient, methods of adhesion testing

坂本知昭，志村啓*，愛甲健二*，茂原瑞希*：日本薬局方収載医薬品の品質評価に向けた遠赤外／テラヘルツ分光法など低波数振動分光技術の標準化に関する研究－遠赤外／テラヘルツスペクトルを用いた市販医薬品（錠剤）の識別性評価－。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51:555-63

Terahertz (THz) spectral distinguishability was examined by using Japanese Pharmaceutical (JP) ofloxacin (OFXN) tablets to evaluate the feasibility of using THz spectroscopy for qualitative pharmaceutical analysis. The characteristic THz absorption of OFXN were observed in the THz spectra obtained from JP OFXN tablets (OFXN content in the tablets: approximately 50 w/w%). Moreover, grouping of JP OFXN tablets depending on their source was successfully achieved by cluster analysis and principal component analysis (PCA) using second derivative THz spectra. These results suggest that THz spectroscopy is applicable not only to confirm the identity of commercial JP pharmaceuticals, but also to detect substandard or suspected counterfeit pharmaceuticals on the market.

Keywords: terahertz spectroscopy, cluster analysis, principal component analysis

* 日立ハイテク

坂本知昭，佐々木哲朗*：遠赤外／テラヘルツ分光法－スペクトル集〈1〉。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51:628-33

54品目の日本薬局方医薬品を中心とした医薬品及び添加物について標準的なテラヘルツスペクトルを作成した。

Keywords: terahertz spectroscopy, reference spectra, spectral library

* 静岡大学

坂本知昭, 樋口祐士^{*1}, 福田晋一郎^{*2}, 赤尾賢一^{*1}:
規格・基準設定に向けた標準的ラマンスペクトル取得
のための分析条件の最適化アプローチ 第1回 エス
トラジオール類の例.

Pharm Tech Japan 2020;36:7-16

エストラジオール類のラマンスペクトル取得のための
条件最適化に関するアプローチを示した. ここでは, 蛍
光の影響とスリットの選択が条件最適化において重要な
因子となった. 十分な散乱強度を得るために照射面積が
大きい長方形型のスリットを第一選択的に用いた. 蛍光
が強く出る化合物の場合には, その影響を減じるため
に, 小さいサイズの長方形型スリット, そしてピンホー
ル型スリットと, 順次, 照射面積を小さくした. 市販さ
れている多くのラマン分光器の基本構成である532 nm
と785 nmの2つの励起波長のレーザー光源を搭載する
デュアルモード分光器を想定した条件最適化アプローチ
を示した.

Keywords: Raman spectroscopy, optimization of
analytical condition, estradiols

^{*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}:
規格・基準設定に向けた標準的ラマンスペクトル取得
のための分析条件の最適化アプローチ 第2回 イミ
ダゾール類の例.

Pharm Tech Japan 2021;37:89-96

イミダゾール類のラマンスペクトル取得のための条件
最適化に関するアプローチを示した. 十分なラマン散乱
強度を得るために照射面積が大きい長方形型のスリット
を第一選択的に用いた. 蛍光の影響を減じるために, ピ
ンホール型スリットと比較し, 照射面積を小さくした.
最適条件を用いたイミダゾール類の標準的スペクトルを
作成した.

Keywords: Raman spectroscopy, optimization of
analytical condition, imidazoles

^{*1} JASCO

^{*2} JASCO Engineering

坂本知昭, 佐々木哲朗^{*}: 遠赤外/テラヘルツ分光法

—スペクトル集〈2〉.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51:
694-9.

54品目の日本薬局方医薬品を中心とした医薬品及び添
加物について標準的なテラヘルツスペクトルを作成し
た.

Keywords: terahertz spectroscopy, reference spectra,
spectral library

* 静岡大学

坂本知昭, 佐々木哲朗^{*}: 遠赤外/テラヘルツ分光法
—スペクトル集〈3〉.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:62-6.

54品目の日本薬局方医薬品を中心とした医薬品及び添
加物について標準的なテラヘルツスペクトルを作成し
た.

Keywords: terahertz spectroscopy, reference spectra,
spectral library

* 静岡大学

坂本知昭, 佐々木哲朗^{*}: 遠赤外/テラヘルツ分光法
—スペクトル集〈4〉.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:
135-40

54品目の日本薬局方医薬品を中心とした医薬品及び添
加物について標準的なテラヘルツスペクトルを作成し
た.

Keywords: terahertz spectroscopy, reference spectra,
spectral library

* 静岡大学

小出達夫: 医薬品の開発・製造におけるケミカルイ
メージング技術の活用

Pharm Tech Japan 2020;36(8):15-20

一般的にイメージングといえば, 細胞組織などを見る
ための蛍光イメージング, がん細胞を発見するPETイ
メージングなどが想像されるが, 製剤中の含有成分分
布を見るために用いられるケミカルイメージングも近
年, 認知されるようになってきた. 医薬品分野において
は, 製剤設計や製造工程において不具合があった場合に
製剤中の含有成分分布からその原因を解明する, いわゆる
Root Cause Analysisに主に用いられる. 一方, 医薬
品の規格試験にはその性質上使い難いのが現状である.
製剤開発研究, 製造工程管理の場においてはQuality by

Designの概念の浸透に伴い、ケミカルイメージング技術の重要性は高くなっており、現在でも種々の新しい技術が開発研究されている。本稿では、ケミカルイメージング技術の最近の動向、事例紹介をすると共に、ケミカルイメージングを用いるための重要なポイントについて記述した。

Keywords: chemical imaging, pharmaceuticals, quality by design

小出達夫：医薬品の連続生産における計測技術を活用したプロセス制御と管理戦略

Pharmstage 2020;20(4):48

連続生産は、食品や石油化学製品等の製造においては以前から導入されていたが、医薬品製造においては従来のバッチ生産とは大きく異なる方法であるために、特に規制の問題で導入に向けた対応が必要であったことから導入は遅れていた。しかし、2015年に連続生産を導入した初めてのケースとして嚢胞性線維症治療薬Orkambiが米国FDAにより承認されたのを皮切りにこれまで既に数品目が承認され、日本においても承認例が出ている。そのため各局における申請時のルール作り及び医薬品規制調和国際会議 (ICH) におけるガイドライン (ICH Q13) の作成等、連続生産の導入に向けた環境整備が急ピッチで進んでおり、今後の進展に大きく期待が持たれている技術である。そこで本稿では連続生産を行う場合の医薬品の規制に関連して、品質保証のあり方、その中心となる管理戦略とそれに伴うプロセス解析工学 Process Analytical Technology (PAT) の活用について記述した。

Keywords: continuous manufacturing, process analytical technology, control strategy

小出達夫：ラマン分光法を用いた製剤の定量分析
製剤機械技術学会誌 2020;29(4):422-6

ラマン分光法は、医薬品製造工程の分析技術としてPATの重要なツールとなりつつあり、特に定量法への適用が注目されている。ラマン分光法の中ではWide illumination方式の後方散乱や透過型が主に定量分析に用いられているが、最近特に注目されている透過型を中心にその研究の経緯と現在の状況、応用例について記述した。透過型は錠剤のみではなくカプセル剤、スラリーや懸濁液なども測定可能であり、また製剤中の結晶多形、非晶質や共結晶の判別、定量に大きく活用されている。海外では既に透過型を用いた医薬品品質試験が規制当局から承認されており、透過型ラマン分光法の分析法開発と規制当局への申請に関する考慮事項についての研究も行われ始めたところである。ラマン分光法は、透過

型を含めたその分析手法の多様性から、今後も有用な測定法として発展していくと考えられる。

Keywords: Raman spectroscopy, transmission, quantification

原園景, 柴田寛子, 石井明子：平成30年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告書 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。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:50-61.

Peptide mapping using liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) is a fundamental methodology for identifying, characterizing, and quantifying therapeutic protein products. Here, we examine the impact of various analytical procedures on the performance of LC-MS/MS-based peptide mapping, and discuss the points that need to be considered when using this methodology as a purity test.

Keywords: peptide mapping, liquid chromatography-mass spectrometry, deamidation

橋井則貴, 坂本健作^{*1}, 多田稔, 中木戸誠^{*2}, 木吉真人, 柴田寛子, 鈴木琢雄, 青山道彦, 藤田理恵^{*3}, 津本浩平^{*2}, 石井明子：低分子抗体医薬品の品質安全性確保における留意事項。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51:194-203.

新規モダリティの一角をなす低分子抗体は、従来型抗体より分子量が小さく、高い組織浸透性が期待できること、特異性の異なる複数の低分子抗体を繋げることにより複数種類の抗原に結合する抗体を作製できること、大腸菌や酵母発現系を用いた低コスト生産が可能であることなどの利点があると考えられており、高性能・低コストを実現するための新規モダリティとして期待を集めている。一方で、低分子抗体医薬品の品質確保と臨床試験の安全性確保の観点から、開発早期に必要な品質安全性評価要件の明確化が課題となっている。そこで、低分子抗体医薬品の開発に際して、品質安全性確保の観点から留意すべき事項を整理することを目的として、文献情報等をもとに低分子抗体医薬品の特徴、開発動向、及び関連するガイドラインに関する情報をまとめた。また、品質評価における留意事項、安全性に影響する要因、及びそれらを踏まえたリスク低減策について考察した。

Keywords: 低分子抗体, 品質安全性確保, 品質評価

^{*1} 理化学研究所

*² 東京大学

*³ 医薬品医療機器総合機構

Ishii-Watabe A, Shibata H, Suetomo H^{*1}, Ikeda Y^{*2}, Telikepalli S^{*3}, Kiyoshi M, Hayashi Y^{*4}, Muto T^{*4}, Tanaka Y^{*4}, Ueda S^{*4}, Iwura T^{*1}, Saitoh S^{*2}, Aoyama M, Harazono A, Hyuga M, Goda Y, Torisu T^{*5}, Uchiyama S^{*5}: Recent Achievements and Current Interests in Research on the Characterization and Quality Control of Biopharmaceuticals in Japan.

J Pharm Sci. 2020; 109(5): 1652-1661. doi: 10.1016/j.xphs.2020.01.001

As reported in the previous commentary (Ishii-Watabe et al., *J Pharm Sci* 2017), the Japanese biopharmaceutical research group is promoting collaborative multilaboratory studies to evaluate and standardize new methodologies for biopharmaceutical characterization and quality control. We have conducted the studies and held 2 annual meetings in 2018 and 2019. At the 2018 meeting, Dr. Rukman DeSilva of the U.S. Food and Drug Administration and Dr. Srivalli Telikepalli of the National Institute of Standards and Technology participated as guest speakers. At the 2019 meeting, we invited Prof. John Carpenter of the University of Colorado, Prof. Gerhard Winter and Prof. Wolfgang Friess of Ludwig Maximilian University of Munich, and Dr. Tim Menzen of Coriolis Pharma Research, as guest commentators. In both meetings, the main research topic was strategies for the characterization and control of protein aggregates/subvisible particles in drug products. Specifically, the use of the light obscuration method for insoluble particulate matter testing with reduced injection volumes, and a comparison of analytical performance between flow imaging and light obscuration were discussed. Other topics addressed included host cell protein analysis, bioassay, and quality control strategies. In this commentary, the recent achievements of the research group, meeting discussions, and future perspectives are summarized. Keywords: therapeutic protein product, quality, collaborative study

*¹ Kyowa Kirin Co., Ltd.

*² Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

*³ National Institute of Standards and Technology

*⁴ Astellas Pharma Inc.

*⁵ Osaka University

石井明子：日本薬局方と生物薬品。

YAKUGAKU ZASSHI 2020;140(6):777-782. doi: 10.1248/yakushi.19-00253-5

Biologics listed in the Japanese Pharmacopoeia (JP) include drugs in which the active pharmaceutical ingredient is a peptide, protein, or polysaccharide. Biologics were previously manufactured by purification from biological sources, however, most recently developed products are manufactured using biotechnology such as genetic recombination and cell culture technologies. The JP provides useful information to ensure the quality of such products in the form of monographs, general test, and general information. A recent topic related to biologics is the adoption of general test <6.17> “Insoluble Particulate Matter Test for Protein Injections”. Test <6.17> enables the determination of insoluble particulate matter using the light obscuration method with smaller sample volumes and indicates points to consider in handling protein samples. In addition, the draft general information “Basic Concept of Quality Assurance of Biotechnology Products (Biopharmaceuticals)” has been released for public consultation and will be listed in the 18th edition of the JP. In this review, the contents of JP monographs, general chapters, and general information on biologics are introduced, and future perspectives on the role of the JP for ensuring the quality of biologics are discussed.

Keywords: Japanese Pharmacopoeia, quality, biologics

橋井則貴：質量分析によるタンパク質医薬品の血中薬物濃度測定。

ファルマシア 2020; 56: 632-636. doi: 10.14894/faruawpsj.56.7_632

タンパク質医薬品の血中薬物濃度は、リガンド結合法により測定されているが、近年、液体クロマトグラフィー／質量分析 (LC/MS) 法がリガンド法を補完する手法として注目されている。本稿では、タンパク質医薬品の血中濃度を測定するための2種類のLC/MS法について概説するとともに、LC/MS法がタンパク質医薬品の生体内構造変化の解析に応用されていることを踏まえ、その現状について説明する。

Keywords：液体クロマトグラフィー／質量分析，血中薬物濃度測定，タンパク質医薬品

柴田寛子, 石井明子:平成30年度「日本薬局方の試験法等に関する研究」研究報告書「バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方に関する検討」.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51(8):418-425.

Basic concepts and elements for quality risk management to ensure the quality of biopharmaceuticals are summarized with reference to the ICH guidelines (ICH Q5A-E, Q6B, and Q8-Q11) in accordance with the QbD approach. The biopharmaceutical-specific concepts will be used for the drafting of a general information chapter about the basic concepts for the quality assurance of biopharmaceuticals.

Keywords: biopharmaceuticals, quality risk management, control strategy

Morimoto K: Study to determine if Japanese new biopharmaceuticals were approved by FDA and EMA authorities.

Jpn J. History Pharm. 2020;55(1):65-69. doi: 10.34531/jjhp.55.1_65

Objective: To study if Japanese new-biopharmaceuticals (1985-2016), including nine hormones and cytokines, three enzymes, one other medicine, and three antibody medicines originating in Japan, were approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) authorities. Results and Discussion: Of the nine hormones and cytokines, the Ministry of Health and Welfare, Japan (MHW) approved the use of Mecermin on October 5, 1994 and the FDA approved its use on August 30, 2005. Mecermin is given for the long-term treatment of growth failure in children with severe primary insulin-like growth factor (IGF) deficiency or with growth hormone (GH) gene deletion. None of the three enzymes and one other pharmaceutical were approved. The three antibody medicines were approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (MHLW) / the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) as follows: The EMA approved the use of Tocilizumab as a rheumatoid on January 16, 2009, and the FDA approved use on August 1, 2010. The FDA approved the use of Mogamulizumab for the treatment of relapsed or refractory mycosis fungoides (MF) or Sezary syndrome (SS) on August 8, 2018.

The FDA approved the use of Nivolumab for the treatment of melanoma on December 22, 2014 and for the treatment of metastatic squamous non-small cell lung cancer on March 4, 2015. The EMA approved the use of Nivolumab for four types of treatment on June 19, 2015. In this article, I analyzed why the 12 other biopharmaceuticals were not approved by the FDA and/or EMA. The importance of the ICH guidelines for adapting new GCP(E6) in 1998, and that of the quality of biotechnological/biological products are discussed. The establishment of the PMDA in 2004, and history of enhancing the transparency of the review process are also discussed.

Keywords: mecermin, tocilizumab, mogamulizumab

Spitz S^{*1}, Zhang Y^{*2}, Fischer S^{*3}, McGuire K^{*4}, Sommer U^{*5}, Amaravadi L^{*6}, Bandukwala A^{*7}, Eck S^{*8}, Garofolo F^{*9}, Islam R^{*10}, Jordan G^{*11}, King L^{*12}, Saito Y, Sumner G^{*4}, Terry L^{*13}, Vitaliti A^{*5}, Wang Y^{*7}, Grimaldi C^{*14}, Joyce A^{*15}, Palmer R^{*16}, Andisik M^{*4}, Araya M^{*17}, Azadeh M^{*18}, Baltrukonis D^{*19}, Elliott R^{*3}, Haidar S^{*7}, Kumar S^{*20}, Mayer A^{*21}, Neff F^{*11}, Palackal N^{*4}, Peng K^{*3}, Abhari MR^{*7}, Satterwhite C^{*22}, Savoie N^{*23}, Soo C^{*24}, Vinter S^{*25}, Welink J^{*26}, Yan W^{*3}, Maher K, Lanham D^{*7}, Bertholet S^{*28}, Dakappagari N^{*29}, Gonneau C^{*30}, Green C^{*3}, Junker F^{*31}, Kar S^{*23}, Patti-Diaz L^{*32}, Sarikonda S^{*29}, McCausland M^{*33}, Teixeira PC^{*31}, Decman V^{*34}, Estevam J^{*18}, Hedrick M^{*35}, Hidalgo Robert A^{*3}, Hopkins G^{*36}, Nuti S^{*28}, Tangri S^{*29}, Wnek R^{*37}, Dandamudi S^{*7}, Dasgupta A^{*7}, Edmison A^{*24}, Faustino P^{*7}, McGuinness M^{*25}, Lima Santos GM^{*38}, Mirza T^{*7}, Shakleya D^{*7}, Stojdl S^{*24}, Tampal N^{*7}, Zhang J^{*7}, Cherry E^{*24}, Cludts I^{*39}, Exley A^{*25}, Ishii-Watabe A, Kirshner S^{*7}, Pedras-Vasconcelos J^{*7}, Shen M^{*7}, Siggers R^{*24}, Solstad T^{*40}, Verthelyi D^{*7}, Yan H^{*7}, Zhang L^{*24}: 2020 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: BAV Guidance, CLSI H62, Biotherapeutics Stability, Parallelism Testing, CyTOF and Regulatory Feedback (Part 2A - Recommendations on Biotherapeutics Stability, PK LBA Regulated Bioanalysis, Biomarkers Assays, Cytometry Validation & Innovation Part 2B - Regulatory Agencies' Inputs on Bioanalysis, Biomarkers, Immunogenicity, Gene & Cell Therapy and Vaccine).

Bioanalysis. 2021; Mar; 13(5): 295-361. doi: 10.4155/

bio-2021-0005

The 14th edition of the Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (14th WRIB) was held virtually on June 15-29, 2020 with an attendance of over 1000 representatives from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations, and regulatory agencies worldwide. The 14th WRIB included three Main Workshops, seven Specialized Workshops that together spanned 11 days in order to allow exhaustive and thorough coverage of all major issues in bioanalysis, biomarkers, immunogenicity, gene therapy and vaccine. Moreover, a comprehensive vaccine assays track; an enhanced cytometry track and updated Industry/Regulators consensus on BMV of biotherapeutics by LCMS were special features in 2020. As in previous years, this year's WRIB continued to gather a wide diversity of international industry opinion leaders and regulatory authority experts working on both small and large molecules to facilitate sharing and discussions focused on improving quality, increasing regulatory compliance and achieving scientific excellence on bioanalytical issues. This 2020 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop, and is aimed to provide the Global 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 2020 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication covers the recommendations on (Part 2A) BAV, PK LBA, Flow Cytometry Validation and Cytometry Innovation and (Part 2B) Regulatory Input. Part 1 (Innovation in Small Molecules, Hybrid LBA/LCMS & Regulated Bioanalysis), Part 3 (Vaccine, Gene/Cell Therapy, NAb Harmonization and Immunogenicity) are published in volume 13 of Bioanalysis, issues 4, and 6 (2021), respectively.

Keywords: bioanalysis, biomarker, ligand binding assay

*1 Incyte Research Institute

*2 Bristol-Myers Squibb, Lawrenceville

*3 Genentech, South San Francisco

*4 Regeneron Pharmaceuticals

*5 Novartis

*6 Boston Pharmaceuticals

*7 US FDA

*8 Integrated Bioanalysis, Clinical Pharmacology & Safety Sciences, R&D, AstraZeneca

*9 BRI

*10 Celerion

*11 Roche Pharma Research & Early Development, Roche Innovation Center

*12 Pfizer, Andover

*13 GlaxoSmithKline, Stevenage

*14 Boehringer Ingelheim

*15 Pfizer, Groveland

*16 Sanofi

*17 Pfizer, Medford

*18 Takeda

*19 Pfizer, Groton

*20 EMD Serono

*21 GlaxoSmithKline, Collegeville

*22 Charles River

*23 CFABS

*24 Health Canada

*25 UK MHRA

*26 EMA

*27 Eurofins Bioanalysis Services

*28 GSK vaccines

*29 Navigate, a Novartis Subsidiary

*30 Covance

*31 F. Hoffmann-La Roche

*32 Bristol-Myers Squibb, Mt. Laurel

*33 Q2 Solutions

*34 GlaxoSmithKline, Philadelphia

*35 Bristol-Myers Squibb, Holland

*36 bluebird bio

*37 Merck

*38 Brazil ANVISA

*39 UK MHRA-NIBSC

*40 Norwegian Medicines Agency

Corsaro B^{*1}, Yang TY^{*2}, Murphy R^{*3}, Sonderegger I^{*4}, Exley A^{*5}, Bertholet S^{*1}, Dakappagari N^{*6}, Dessy F^{*7}, Garofolo F^{*8}, Kierstead L^{*9}, Koch H^{*4}, Sarikonda G^{*6}, Savoie N^{*10}, Siggers R^{*11}, Solstad T^{*12}, Lu Y^{*13}, Milton M^{*14}, Marshall JC^{*15}, DelCarpini J^{*16}, Gorovits B^{*17}, Gupta S^{*18}, Jesaitis L^{*19}, Kamerud J^{*17}, Kromminga A^{*20}, Ma A^{*21}, McNally J^{*22}, Yan H^{*23}, Wu B^{*2}, Verthelyi D^{*23}, Kirshner S^{*23}, Pedras-

Vasconcelos J^{*23}, Rajadhyaksha M^{*24}, Staack RF^{*25}, Cherry E^{*11}, Cludts I^{*26}, Dahlbäck M^{*27}, Gunn GR^{*28}, Ishii-Watabe A, Jawa V^{*29}, Kubiak R^{*30}, Partridge M^{*24}, Petrillo M^{*31}, Pine SO^{*32}, Poetzl J^{*33}, Song S^{*34}, Stebbins C^{*35}, Wu Y^{*30}, Zhang L^{*11}, Kar S^{*10}, Liang M^{*36}, Abhari MR^{*23}, Schweighardt B^{*19}, Stubenrauch K^{*25}, Xu Y^{*37}: 2020 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: Vaccine Assay Validation, qPCR Assay Validation, QC for CAR-T Flow Cytometry, NAb Assay Harmonization and ELISpot Validation (Part 3 - Recommendations on Immunogenicity Assay Strategies, NAb Assays, Biosimilars and FDA/EMA Immunogenicity Guidance/Guideline, Gene & Cell Therapy and Vaccine Assays).

Bioanalysis. 2021; Mar;13(6):415-463. doi: 10.4155/bio-2021-0007

The 14th edition of the Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (14th WRIB) was held virtually on June 15-29, 2020 with an attendance of over 1000 representatives from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations, and regulatory agencies worldwide. The 14th WRIB included three Main Workshops, seven Specialized Workshops that together spanned 11 days in order to allow exhaustive and thorough coverage of all major issues in bioanalysis, biomarkers, immunogenicity, gene therapy and vaccine. Moreover, a comprehensive vaccine assays track; an enhanced cytometry track and updated Industry/Regulators consensus on BMV of biotherapeutics by LCMS were special features in 2020. As in previous years, this year's WRIB continued to gather a wide diversity of international industry opinion leaders and regulatory authority experts working on both small and large molecules to facilitate sharing and discussions focused on improving quality, increasing regulatory compliance and achieving scientific excellence on bioanalytical issues. This 2020 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop and is aimed to provide the Global 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 2020 edition of this comprehensive White Paper has been divided into

three parts for editorial reasons. This publication (Part 3) covers the recommendations on Vaccine, Gene/Cell Therapy, NAb Harmonization and Immunogenicity). Part 1 (Innovation in Small Molecules, Hybrid LBA/LCMS & Regulated Bioanalysis), Part 2A (BAV, PK LBA, Flow Cytometry Validation and Cytometry Innovation) and Part 2B (Regulatory Input) are published in volume 13 of *Bioanalysis*, issues 4 and 5 (2020), respectively.

Keywords: bioanalysis, immunogenicity, NAb

*1 GlaxoSmithKline, Rockville

*2 Janssen R&D

*3 Merck, West Point

*4 Takeda, Opfikon

*5 UK MHRA

*6 Navigate, a Novartis Subsidiary

*7 GlaxoSmithKline, Rixensart

*8 BRI

*9 PPD

*10 CFABS

*11 Health Canada

*12 Norwegian Medicines Agency

*13 Sangamo Therapeutics

*14 Novartis

*15 Pfizer, Groton

*16 bluebird bio

*17 Pfizer, Andover

*18 Abbvie

*19 BioMarin

*20 BioAgilytix, Hamburg

*21 CRISPR Therapeutics

*22 BioAgilytix, Durham

*23 US FDA

*24 Regeneron Pharmaceuticals

*25 Roche Pharma Research & Early Development, Roche Innovation Center

*26 UK MHRA-NIBSC

*27 Novo Nordisk

*28 GlaxoSmithKline, Collegeville

*29 Merck, Kenilworth

*30 AstraZeneca, Gaithersburg

*31 Biogen

*32 Ablynx

*33 Hexal AG

*34 Takeda, Cambridge

*35 Immunologix Labs

*³⁶ AstraZeneca, South San Francisco

*³⁷ Intellia Therapeutics

袴塚高志：日本薬局方における生薬の標準化。

YAKUGAKU ZASSHI 2020;140:783-788

The latest Japanese Pharmacopoeia is the second supplement of the 17th edition containing 324 herbal medicines, of which 176 are crude drugs and 35 are Kampo extracts. Although 148 prescription Kampo extracts are covered by national health insurance, only 35 are listed in the latest Japanese Pharmacopoeia. However, the sales volume of these 35 Kampo extracts accounts for more than 70% of the total sales volume of Kampo products as Kampo formulas with higher sales volumes are preferentially listed in the Pharmacopoeia. The Japanese Pharmacopoeia officially defines the origin and description of the listed crude drugs and Kampo extracts, and further elaborates on the limited values and their testing methods. As crude drugs and Kampo extracts are derived from natural products and have characteristics of traditional medicines, some degree of diversity has been experienced during the long-term use, which is one of the crucial differences from chemical drugs. The Japanese Pharmacopoeia Committee on Crude Drugs promotes standardization of the Japanese Pharmacopoeia by reflecting the actual Japanese market situation. In this review, I will explain the characteristics of the natural and traditional medicines of crude drug-related items, the drafting process of the Japanese Pharmacopoeia and the points to be noted, and the significance of being listed in the Pharmacopoeia.

Keywords: crude drugs, Kampo medicines, Japanese pharmacopoeia

田中誠司：HPLCフィンガープリント分析による生薬品質評価の発展性。

ファルマシア 2020;56(12):1132.

現在、生薬の品質管理は少数の指標成分により行われているが、本来は生薬の品質は多成分で評価されるべきである。本稿では、生薬の多成分同時評価の一手法であるHPLCフィンガープリント法を用い、生薬エンゴサクに対する品質評価法としての妥当性について評価した最新の論文をトピックスとして紹介した。

Keywords：HPLCフィンガープリント、品質評価、エンゴサク

花尻（木倉）瑠理：危険ドラッグと合成カンナビノイド

Clinical Neuroscience, 2020;38(8):1033-1036.

日本においては、危険ドラッグの規制及び取締強化が再三にわたり実施された結果、2015年以降には新規危険ドラッグ出現数し、健康被害も減少した。しかし、危険ドラッグ製品のインターネット販売やデリバリー販売が完全に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、合成カンナビノイドとともに、欧米を中心にフェンタニルなどの合成麻薬や向精神薬の構造類似化合物による深刻な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。本稿では、代表的な危険ドラッグの一種である合成カンナビノイドを中心に、危険ドラッグとは何か、なぜ危険ドラッグは危険なのか、最近の危険ドラッグを取り巻く国内外の状況を論じた。

Keywords：危険ドラッグ、合成カンナビノイド、指定薬物

Umezawa A^{*1}, Sato Y, Kusakawa S, Amagase R^{*1}, Akutsu H^{*1}, Nakamura K^{*1}, Kasahara M^{*2}, Matsubara Y^{*3}, Igarashi T^{*4}: Research and Development strategy for future embryonic stem cell-based therapy in Japan.

JMA Journal. 2020;3:287-94. doi: 10.31662/jmaj.2018-0029

Herewith, we review an updated progress of regenerative medical products using human embryonic stem cells (ESCs) in Japan. Two groups from Kyoto University and the National Center for Child Health and Development (NCCHD) established a novel derivation/cultivation system of ESCs for potential application in translational and clinical research. At the first stage of ESC derivation, murine feeder cells have been used in line with Japanese guidelines on public health associated with the implementation of the xenograft. To avoid exposure of ESCs to animal products in culture media, a xeno-free cultivating system has been established. Twelve ESCs (KhES-1, KhES-2, KhES-3, KhES-4, KhES-5, SEES-1, SEES-2, SEES-3, SEES-4, SEES-5, SEES-6, and SEES-7) are now available under a clinically relevant platform for industrially and clinically applicable regenerative medical products. NCCHD submitted an investigative new drug application to the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) for using ESC-

based products in patients with hyperammonemia due to genetic defects on March 2018 under the Pharmaceutical Affairs Law (now revised to the Pharmaceuticals, Medical Devices, and Other Therapeutic Products Act). Currently, up to ten ESC-based products are being prepared for intractable and rare disorders in Japan.

Keywords: embryonic stem cell, The Pharmaceuticals, Medical Devices, and Other Therapeutic Products Act, The Act on the Safety of Regenerative Medicine

*¹ Center for Regenerative Medicine, National Center for Child Health and Development

*² Organ Transplantation Center, National Center for Child Health and Development

*³ National Center for Child Health and Development Research Institute

*⁴ National Center for Child Health and Development

黒田拓也, 佐藤陽治: ヒトiPS細胞分化指向性におけるSALL3の機能解析.

生化学 2020;92:806-10.

iPS細胞の持つ分化指向性のバラツキについて, 最近の新しい知見と問題点について, 分化指向性マーカーSALL3を中心に解説した.

Keywords: ヒト人工多能性幹細胞, 分化指向性, SALL3

河野健, 平井孝昌, 佐藤陽治: バイオ医薬品のウイルス安全性評価.

PHARM STAGE 2020;4:1-3.

バイオ医薬品のウイルス安全性試験の現状と, ウイルス試験への応用が期待されている次世代シーケンシング技術について説明した.

Keywords: バイオ医薬品, ウイルス安全性試験, 次世代シーケンシング技術

河野健: 次世代シーケンシングによるバイオ医薬品等のウイルス安全性評価 (番外編6): PDA Europe Virtual Conference - Virus Forum参加報告.

PHARM STAGE 2020;36:163-74.

2020年6月22, 23日に開催されたPDA Europe Virtual Conference - Virus Forumに関して, 次世代シーケンサー (NGS) を用いたウイルス安全性試験の多施設共同研究や, NGSを用いた新たなウイルス検出法に関する発表を中心に概要を紹介した.

Keywords: 次世代シーケンシング技術, ウイルス安

全性試験, 多施設共同研究

平澤竜太郎*, 河野健: 次世代シーケンシングによるバイオ医薬品等のウイルス安全性評価 (第11回): 感染性リスクのあるウイルスの選択的な検出.

PHARM STAGE 2020;36:63-7.

次世代シーケンシング技術を用いた, 細胞で増殖しているウイルス, 増殖していないウイルスを識別できる方法に関する論文を解説した.

Keywords: 次世代シーケンシング技術, ウイルス安全性試験, アルキル化

* (独) 医薬品医療機器総合機構

梅澤明弘*, 佐藤陽治: NRMDをご存じですか?

再生医療 2020;19:123.

2018年に運用が開始された日本再生医療学会の再生医療等製品使用データ登録システムであるNRMDについて, その概要と有用性, 今後の方針などを紹介した.

Keywords: NRMD, 再生医療

* 国立成育医療研究センター研究所

早川堯夫*¹, 青井貴之*², 梅澤明弘*³, 岡田潔*¹, 小澤敬也*⁴, 澤芳樹*¹, 嶽北和宏*¹, 松山晃文*⁵, 安田智, 大和雅之*⁶, 佐藤陽治: 「ヒト幹細胞等加工再生医療製品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・留意事項」(ミニマム・コンセンサス・パッケージ: MCP) の策定とその活用について.

再生医療 2020;19:409-48.

薬機法下での個別製品の研究開発や承認審査にあたっては, その品質及び安全性を的確にかつ合理的に確保するために, 各製品の種類や特性, 臨床適用法などを踏まえた製品のリスクに基づく適切な試験の実施やデータの評価がなされるべきであり, 過剰な試験やデータが求められるべきではない. 本文書は, 想定される大多数の製品に共通の基本となる技術要件や基準 (ミニマム・コンセンサス・パッケージ: MCP) を提言し, 現行指針と合わせて活用することにより, より合理的, 効率的, 効果的な製品開発を促進し, 再生医療実用化の推進に寄与することを目的として作成した.

Keywords: 再生医療等製品, 細胞加工物, 品質・安全性評価

*¹ 大阪大学大学院医学系研究科

*² 神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科

*³ 国立成育医療研究センター研究所

*⁴ 自治医科大学

*⁵ 大阪はびきの医療センター

*⁶ 東京女子医科大学先端生命医学研究所

我妻昭彦*¹, 渡辺武志*², 糀谷高敏*³, 福原良文*⁴, 安田智, 佐藤陽治: ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品開発における造腫瘍性評価に関する日米欧三極の規制の状況.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51: 256-62.

Tumorigenicity is one of the major concerns for a medical use of pluripotent stem cell-derived products (PSCPs). However, no detailed guidance document for evaluating and assessing the tumorigenicity of PSCPs has been issued. Internationally acceptable concepts/consensus and testing methods for reduction in the tumorigenicity risk of PSCPs are needed, in particular when PSCPs are intended to be globally distributed. Forum for innovative regenerative medicine (FIRM) has established a new committee, FIRM-CoNCEPT, to address the issues around tumorigenicity evaluation for PSCPs. FIRM-CoNCEPT and National Institute of Health Sciences (NIHS) jointly started "Multisite Evaluation Study on Analytical Methods for Non-clinical Safety Assessment of hUman-derived REgenerative Medical Products (MEASURE)" initiative. International regulatory policies on the safety evaluation and quality control and methods of hazard/risk assessment for tumorigenicity are investigated in the project. As the results, we found 3 points below. 1) Several in vivo and in vitro assays are available. 2) Japanese technical guideline is available for PSCPs. However, globally acceptable consensus in regulatory policies are not observed among Japan, US and EU. 3) By making key opinion leader (KOL) interviews, evaluation methods for genomic instability risk of PSCPs were found unestablished. The purpose of this article is to summarize and publish the output of investigation and discussion which were made in FIRM-CoNCEPT-MEASURE project.

Keywords: pluripotent stem cell, tumorigenicity, testing method

*¹ 富士フイルム (株)

*² 武田薬品工業 (株)

*³ (株) ケー・エー・シー

*⁴ アステラス製薬 (株)

井上貴雄: 核酸医薬-低分子, 抗体に続く第3のモダリティ.

SAR News (日本薬学会構造活性相関部会・ニュースレター) 2020;38:1-8.

近年, 製薬業界では創薬標的の枯渇が指摘されているが, その打開策のひとつとして, 新規の作用機序で機能する医薬品の開拓が活発化している. 核酸医薬品はタンパク質を標的とする従来の医薬品とは異なり, RNAのレベルで生体を制御できる点が大きな特色であり, 原理的にはすべての分子が創薬対象となりうる. この数年で急速に実用化が進み, 劇的な治療効果が得られつつあることから注目を集めており, アンメットメディカルニーズの高い遺伝性疾患や難治性疾患を治療しうる次世代の創薬モダリティとして期待されている. 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, 開発動向を概説した.

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス, siRNA

山口卓男*, 井上貴雄, 小比賀聡*: 核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関する課題の抽出とその解決に向けた提言.

PHARM TECH JAPAN 2020;36:109-13.

核酸医薬品の研究開発が加速するなかで, 国内における原薬の製造や品質管理に関して議論が活発化されている. 日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業における「革新的中分子創薬技術の開発/先端的な中分子創薬関連技術の開発」研究班では, 調査研究として「核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関するアンケート」を実施し, 調査結果について第13回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウムで報告した. 本稿では, 調査研究の詳細および当該シンポジウムにおける議論内容について纏めた.

Keywords: 核酸医薬品, 原料供給, 製造

* 大阪大学大学院薬学研究科

井上貴雄, 柴田識人: がんに対する核酸医薬品の開発. *がん分子標的治療* 2020;18:78-86.

がんゲノム医療の推進を背景に, がん治療の新たなモダリティとして核酸医薬品が注目されている. 現在のがん治療薬開発は低分子医薬品や抗体医薬品が主流であるが, これらのモダリティでは, 例えば酵素活性のない細胞内分子を標的にすることは困難であり, 有望と考えられるターゲット分子があっても創薬が難しいケースがあった. 一方, アンチセンスやsiRNAに代表される核酸医薬品はRNAを標的にすることから, 原理的にすべて

の分子を標的にすることが可能である。本稿では、核酸医薬品の定義、分類、作用機序、開発動向などを概説し、がんに対する核酸医薬品の開発状況を紹介した。

Keywords: 核酸医薬品, がん

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}:
薬の名前 ステムを知られば薬がわかる 追補-2 特
定のチロシンキナーゼ阻害薬を定義する新しいステム
「-ertinib」, 「-trectinib」, 「-metinib」, 「-xertinib」など。
PHARM TECH JAPAN 2020;36:1581-91.

医薬品の国際一般名 (INN) 命名に用いられるステム
とその定義, およびそのステムを用いた医薬品について
紹介している。今回は, チロシンキナーゼ阻害薬を定義
するステム「-tinib」から派生した特定のチロシンキナー
ゼ阻害薬を定義するステムとして, 上皮成長因子受容体
チロシンキナーゼ阻害薬を定義するステム「-ertinib」,
トロポミオシン受容体キナーゼ阻害薬を定義するステム
「-trectinib」, 細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) 阻
害薬を定義するステム「-xertinib」, 分裂促進因子活性
化細胞外シグナル調節キナーゼ (MEK) 阻害薬を定義
するステム「-metinib」, 無ガンマグロブリン血症チロ
シンキナーゼ (ブルトン型チロシンキナーゼ) 阻害薬を
定義するステム「-brutinib」, およびヤヌスチロシンキ
ナーゼ (JAK) 阻害薬を定義するステム「-citinib」と
これらステムを用いた医薬品を紹介した。

Keywords: INN, stem, チロシンキナーゼ阻害薬

^{*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

Kanayasu-Toyoda T^{*1}, Uchida E, Yamaguchi T^{*1,2}:
Cell-surface MMP-9 is a novel functional marker
for early endothelial progenitor cells derived from
CD133+ cells.

J Stem Cell Res Dev 2020;6:042. doi: 10.24966/SRDT-
2060/100042

Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) plays an
important role in the migration of and tissue invasion
by vascular endothelial cells. Additionally, early
Endothelial Progenitor Cells (EPCs) are known to play
a key role in the recruitment of endothelial cells in
angiogenesis. In angiogenesis, MMP-9, which binds on
the plasma membranes of early EPCs, is important in
neo-vascularization. Therefore, early EPCs with MMP-
9 on their cell membranes are a novel candidate for
vascular regeneration therapy.

Keywords: angiogenesis; CD133; endothelial progenitor
cells

^{*1} Nihon Pharmaceutical University

^{*2} Kanazawa Institute of Technology

大岡伸通, 内藤幹彦: キメラ化合物PROTAC/
SNIPERの作用機序と新たな開発の動向。

実験医学 2020;38:2321-25.

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
らの技術の進展に関する最新の動向と今後の展望につ
いて概説した。

Keywords: ユビキチン, PROTAC, SNIPER

山口卓男*, 井上貴雄, 小比賀聡*: 核酸医薬品の製
造・分析の現状とアウトソーシング。

PHARM TECH JAPAN 2020;36:47-56.

国内での核酸医薬品開発においては, 大手製薬企業
のみならずベンチャー企業からの積極的な参加も見られて
おり, 業務の一部をアウトソーシングする動きが大変活
発である。これは核酸医薬品が新しい創薬モダリティ
で, 製造や分析に関して一定の知識と技術が必要である
ためである。日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代
治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業における
「革新的中分子創薬技術の開発/先端的な中分子創薬関連
技術の開発」研究班において, 核酸医薬品の製造・分析
の現状とアウトソーシングについてとりまとめを実施し
ている。本稿では, 核酸医薬品の製造受託や分析受託,
分析機器開発を精力的に実施している18社の取り組みに
ついて纏めた。

Keywords: 核酸医薬品, 製造, 分析

* 大阪大学大学院薬学研究科

鈴木孝昌: 遺伝子パネル検査によって変わる今後の医
療と医薬品開発。

PHARM STAGE 2020;20(6):1-6.

新しく登場した遺伝子パネル検査の現状に関して国内
外の規制動向を含めて紹介し, その課題と今後のゲノム
医療への応用に関して解説した。また規制科学的観点か
ら, 遺伝子パネル検査開発上の留意点についても解説す

るとともに、検査データの蓄積による今後の医薬品開発への利用について言及した。

Keywords: 遺伝子パネル検査, コンパニオン診断薬

大岡伸通, 内藤幹彦: 標的タンパク質を分解する新しい低分子医薬モダリティ。

実験医学増刊 2020;38:2644-50.

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。本稿ではこれらの技術を利用したがん治療薬の開発に関する最新の動向について概説した。

Keywords: ユビキチン, PROTAC, SNIPER

大岡伸通: 新たな低分子医薬の創薬モダリティ「タンパク質分解医薬」

PHARM STAGE 2020;20:1-4.

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

Keywords: ユビキチン, PROTAC, SNIPER

Yamaguchi T^{*1}, Uchida E, Okada T^{*2}, Ozawa K^{*3}, Onodera M^{*4}, Kume A^{*3}, Shimada S^{*5}, Takahashi S^{*6}, Tani K^{*2}, Nasu Y^{*7}, Mashimo T^{*2}, Mizuguchi H^{*8}, Mitani K^{*9}, Maki K^{*10}: Aspects of gene therapy products using current genome-editing technology in Japan.

Hum Gene Ther. 2020;31:1043-53. doi: 10.1089/hum.2020.156

The development of genome-editing technology could lead to breakthrough gene therapy. Genome editing has made it possible to easily knock out or modify a target gene, while current gene therapy using a virus vector or plasmid hampering modification with respect to gene replacement therapies. Clinical development using these genome-editing tools is progressing rapidly. However, it is also becoming clear that there is

a possibility of unintended gene sequence modification or deletion, or the insertion of undesired genes, or the selection of cells with abnormalities in the cancer suppressor gene p53; these unwanted actions are not possible with current gene therapy. The Science Board of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan has compiled a report on the expected aspects of such genome editing technology and the risks associated with it. This article summarizes the history of that discussion and compares the key concepts with information provided by other regulatory authorities.

Keywords: gene therapy, genome editing, safety

*1 Kanazawa Institute of Technology

*2 The University of Tokyo

*3 Jichi Medical University

*4 National Center for Child Health and Development

*5 Nippon Medical School

*6 University of Tsukuba

*7 Okayama University

*8 Osaka University

*9 Saitama Medical University

*10 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 追補 - 3 特定の酵素阻害薬を定義する新しいステム - 1 「-becestat」, 「-castat」, 「-dustat」, 「-elestat」, 「-gacestat」など。

PHARM TECH JAPAN 2020;36:2427-40.

医薬品の国際一般名 (INN) 命名のためのステムのうち、酵素阻害薬を定義する「-stat」から派生した特定の酵素阻害薬を定義する新しいステムとして、カリクレイン阻害薬またはセリンプロテアーゼ阻害薬を定義する「-alstat」, β セクレターゼ阻害薬を定義する「-becestat」, ドパミン β 水酸化酵素阻害薬を定義する「-castat」, リシン残基選択的ヒストン脱メチル化酵素1阻害薬を定義する「-demstat」, インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ1阻害薬を定義する「-dostat」, 低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬を定義する「-dustat」, エラスターゼ阻害薬を定義する「-elestat」, γ セクレターゼ阻害薬を定義する「-gacestat」, ラノステロール14 α -脱メチル化酵素阻害薬を定義する「-lanstat」, 消化管リパーゼ阻害薬を定義する「-listat」, ヒストンN-メチル化酵素阻害薬を定義する「-metostat」, タンパク質分解酵素阻害薬を定義する「-mostat」と、これらのステムを用いて命名された医薬品を紹介した。

Keywords : INN, stem, 酵素阻害薬

*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

吉田徳幸, 井上貴雄: RNAを標的とする核酸医薬品のオフターゲット効果の予測・評価法.

PHARM TECH JAPAN 2020;36:75-83.

近年では, 特にRNAを標的とする核酸医薬品の開発が大きく進展しており, 2020年8月までにアンチセンス医薬品8品目ならびにsiRNA医薬品2品目が日米欧のいずれかで製造販売承認されている. RNAを標的とする核酸医薬品の安全性評価については, 従来の低分子医薬品や抗体医薬品にはない特有の考慮事項として, 標的RNAと似た配列を有するRNAに作用する「オフターゲット効果」に留意する必要がある. 本稿では, オフターゲット効果に起因する毒性の予測・評価法について, 当部の研究成果を交えながら概説した.

Keywords : 核酸医薬品, アンチセンス, オフターゲット効果

築茂由則, 鈴木孝昌, 井上貴雄: コンパニオン診断薬の現状と今後の展望.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51(12):638-48.

近年のゲノムデータの蓄積により, 遺伝情報を利用した個別化医療は現実のものとなりつつある. 特にがん化学療法分野では, 肺がんにおけるEGFRに代表されるように, 遺伝子変異の有無を判別して治療薬を選択する時代に入っている. 我が国では2013年に, 分子標的治療薬の効果を判定するための体外診断薬“コンパニオン診断薬”が新たに定義され, 既に複数の品目が承認されている. 本稿では, 主にごがん分子標的治療薬との関連からコンパニオン診断薬の現状と規制上の課題について概説した.

Keywords: companion diagnostics (CDx), molecular targeted drugs, next generation sequence (NGS)

Uchida E: Regulations and safety assessment of genome editing technologies for human gene therapy.

Translat Regulat Sci. 2020;2:107-14. doi: 10.33611/trs.2020-011

Genome editing technologies, including clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR)/CRISPR-associated protein 9 (Cas9) system,

are expected to become a state-of-the-art strategy for human gene therapy. However, there are several new safety issues to be addressed before clinical use. This review article summarizes the current regulatory status of the safety assessment of genome editing for human gene therapy. In addition, with a focus on unintended genome editing by CRISPR/Cas9 system, this review outlines the methods used to detect off-target sites, and introduces a proposed technical guidance on the safety assessment of ex vivo genome-edited cell products that have been developed by the Regulatory Science research project of the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) for genome editing.

Keywords: genome editing, gene therapy, regulatory science

宮田直樹*¹, 田辺光男*², 内田恵理子, 川崎ナナ*³: 薬の名前 ステムをすれば薬がわかる 追補-4 特定の酵素阻害薬を定義する新しいステム-2 「-parstat」, 「-polstat」, 「-telstat」, 「-tristat」, 「-xestat」など.

PHARM TECH JAPAN 2021;37:109-16.

医薬品の国際一般名 (INN) 命名のためのステムのうち, 前回紹介した酵素阻害薬を定義する新しいステムの続きとして, ヘパラナーゼ阻害薬/ヘパリン誘導体を定義する「-parstat」, DNAポリメラーゼ阻害薬を定義する「-polstat」, スクアレン合成酵素阻害薬を定義する「-quistat」, S-ニトロソグルタチオン (GSNO) 還元酵素阻害薬を定義する「-sonstat」, テロメラーゼ阻害薬を定義する「-telstat」, グルタチオンS-トランスフェラーゼ阻害薬を定義する「-tiostat」, トリプトファン水酸化酵素阻害薬を定義する「-tristat」, 一酸化窒素合成酵素阻害薬を定義する「-unistat」, ウレアーゼ阻害薬を定義する「-urestat」, オートタキシン阻害薬を定義する「-xestat」とこれらを用いて命名された医薬品を紹介した.

Keywords : INN, stem, 酵素阻害薬

*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

高草英生*¹, 岩崎紀彦*², 西川元也*³, 吉田徳幸, 小比賀聡*⁴, 井上貴雄: 核酸医薬品の薬物動態特性とその評価.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:76-

84.

核酸医薬品の動態評価においてはオリゴ核酸に特有の性質を考慮する必要がある。核酸医薬品の動態評価の考え方について、日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業における「アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究」班と日本製薬工業協会「核酸医薬動態評価タスクフォース (核酸動態TF)」とで議論が開始されている。本稿では、核酸医薬品の動態評価について、低分子医薬品で実施される一般的な薬物動態評価を紹介し、核酸医薬品の薬物動態的特徴と現時点でのその評価における留意点を概説した。

Keywords: 核酸医薬品, 薬物動態評価

- *1 第一三共 (株)
 *2 田辺三菱製薬 (株)
 *3 東京理科大学薬学部
 *4 大阪大学大学院薬学研究科

岩崎紀彦^{*1,2}, 小平浩史^{*1,3}, 後藤昭彦^{*1,4}, 山中陽介^{*1,5}, 佐藤正延^{*1,6}, 宮澤憲浩^{*1,7}, 庭山裕孝^{*1,8}, 設楽悦久^{*1,9}, 関口裕太郎^{*1,10}, 田村直美^{*1,11}, 高草英生^{*1,12}, 角辻賢太^{*1,13}, 今井峻司^{*1,14}, 深野泰史^{*1,15}, 福原慶^{*1,16}, 蓼原吉輝^{*1,17}, 吉田徳幸, 小比賀聡^{*1,18}, 西川元也^{*1,19}, 井上貴雄: アンチセンス核酸医薬品の薬物動態評価の現状。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52: 150-63.

吸収, 分布, 代謝, 排泄及び薬物相互作用 (DDI) の観点から医薬品の体内動態を検証する薬物動態評価は, 有効性及び安全性を担保した医薬品の開発において極めて重要である。核酸医薬品は低分子医薬品や抗体医薬品と異なる動態学的特性を持つため, 核酸医薬品の特徴を踏まえた動態評価のあり方を考察する際には, 既承認の核酸医薬品についてどのような薬物動態関連試験が行われ, どのような結果が得られているかを理解することが有用と考えられる。本稿では, 核酸医薬品の薬物動態評価の現状を把握するため, 核酸医薬品の中で既承認品目が最も多いアンチセンス医薬品を対象に, 規制当局の審査報告書や原著論文などの情報からその動態的特徴と評価方法の現状や課題などを体系的に取り纏めた。

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス医薬品, 薬物動態評価

- *1 日本製薬工業協会 核酸医薬動態評価タスクフォース
 *2 田辺三菱製薬 (株)
 *3 協和キリン (株)
 *4 武田薬品工業 (株)

- *5 アステラス製薬 (株)
 *6 MSD (株)
 *7 大塚製薬 (株)
 *8 杏林製薬 (株)
 *9 サノフィ (株)
 *10 (株) 三和化学研究所
 *11 塩野義製薬 (株)
 *12 第一三共 (株)
 *13 大日本住友製薬 (株)
 *14 日本新薬 (株)
 *15 日本ベーリンガーインゲルハイム (株)
 *16 ファイザー R&D (同)
 *17 ヤンセンファーマ (株)
 *18 大阪大学大学院薬学研究科
 *19 東京理科大学薬学部

山影康次^{*1}, 小林美和子^{*1}, 又吉祐子^{*1}, 野田優子^{*1}, 靄島由二, 宮島敦子, 加藤玲子, 藤巻日出夫, 坂口圭介^{*2}, 武田真紀^{*2}, 岡田真幸^{*2}, 太田亮^{*1}: セルディスクLF1が細胞毒性試験における直接接触法用陰性対照材料として適切である根拠データ。

秦野研究所年報 2020;43:1-4

「医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法) で定められている医療機器を製造販売 (承認申請, 認証申請及び届出) する場合, その安全性評価の一環として, 生物学的安全性評価を実施する必要がある。すなわち, 医療機器の接触部位と接触期間に応じた生物学的有害作用 (毒性ハザード) を特定するための項目について評価することが求められている。評価項目の一つである細胞毒性は人体と接触するすべての医療機器で必須の評価項目となっている。細胞毒性試験を実施する場合, 基本的には国内ガイダンスに記載されている方法に準拠して実施される。

国内ガイダンスでは, 細胞毒性試験結果の妥当性を示す材料として陰性および陽性の対照材料の使用が推奨されている。しかしながら, 直接接触法用の陰性対照材料として推奨されている組織培養用プラスチックシートが販売中止となったことから, その代替品が求められている。ここでは, その候補材料であるセルディスクLF1の直接接触法用陰性対照材料としての適切性を確認するために, 3施設による共同実験としてV79細胞を用いるコロニー形成法による細胞毒性試験を実施した。

Keywords: 細胞毒性試験, 陽性対照材料, 生物学的安全性評価

- *1 食品薬品安全センター
 *2 テルモ株式会社

加藤玲子, 宮島敦子, 靛島由二: 刺激性試験のトピックス,

レギュラトリーサイエンス学会誌 2020;10(2):55-62.
doi :10.14982/rsmp.10.55

医療機器の生物学的安全性評価において, 刺激性試験は, 生体と直接あるいは間接的に接触する医療機器に必須の評価項目である。皮膚刺激性試験は, 一般的にin vivo試験で実施されてきた。近年, 動物試験の削減を目指して, 医療機器の抽出液の皮膚刺激性を評価するための再構築ヒト表皮 (RhE) モデルを利用したin vitro試験法が開発され, 国際ラウンドロビンスタディによりその有用性が示された。これを受けて, 令和2年1月6日に発出された厚労省通知の別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」の第5部「皮膚刺激性試験」に, 当該in vitro試験法が採用された。当該試験は皮膚一次試験の代替法であるが, この方法はin vivo試験と異なり刺激性の強さを定量的に評価できない。今後, この課題を克服することが必要と考えられる。

Keywords: Medical device, Skin irritation, Reconstructed human epidermis, In vitro testing

野村祐介, 森下裕貴, 福井千恵, 高原健太郎^{*1}, 宮脇俊文^{*2}, 靛島由二: 化学分析を用いた医療機器の生物学的安全性評価に係る課題と解決策。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2020;10(2):69-78.
doi :10.14982/rsmp.10.69

身体と接触する医療機器は, ISO 10993シリーズに準拠した生物学的安全性評価の実施が求められている。当該規格では, 細胞毒性, 刺激性及び感作性試験等の生物学的安全性試験法を提示しているが, ISO 10993-1「医療機器の生物学的安全性試験の基本的考え方」では, 当該試験実施前に医用材料の化学的特性に関する情報収集を要求している。ISO 10993-18及びISO / TS 21736に新たに記載された医用材料の化学的特性評価及び毒性学的懸念の閾値 (TTC) の概念は, 開発コスト削減や動物福祉促進につながるため, 化学分析を利用した生物学的安全性評価は, 今後ますます利用されると考えられる。化学分析は分析対象が決まっている場合, 医療機器からの溶出量及びヒトへのばく露量評価に非常に有用であるが, 医用材料メーカーは不純物を含めた全組成を開示しないため, 化学分析に利用できる情報は限定される。それゆえ, TTCアプローチは, 医療機器の包括的な定性・定量分析に利用可能であるが, 同アプローチに利用される現在の抽出物/溶出物 (E&L) 分析には, 検討すべき課題が幾つか残存する。本項では, ハザード解析の概念, 検出感度及び分析手法等, 現行のE&L分析の問題を提示する。さらに, 当該E&L分析とは一線を画すと

共に, 遺伝毒性及び感作性試験の代替となるTTC及び新規皮膚感作性の閾値 (DST) の概念を利用した戦略的分析パッケージを紹介する。

Keywords: extractables and leachables, threshold of toxicological concern, dermal sensitization threshold

^{*1} Thermo Fisher Scientific

^{*2} 日本Waters

宮島敦子, 加藤玲子, 中岡竜介, 野村祐介, 靛島由二: 医療機器の生物学的安全性評価に関する動物実験代替法の開発。

SCAS NEWS 2021;53:3-6

近年, 動物福祉に係る3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) を推進するため, 動物実験代替法の開発が提唱されている。欧州においては, 化粧品の安全性評価を対象とした動物実験の実施が禁止された。現在, 化学物質, 医薬品, 農薬分野等において世界的にin vitro試験系への代替が進められており, 医療機器の生物学的安全性評価においても, 刺激性試験動物実験代替法がISO/FDIS 10993-23に導入された。本稿では, 我々が開発を進めている新規試験法を含めて, 医療機器分野の動物実験代替法に係る最近の動向について紹介する。

Keywords: 医療機器, 生物学的安全性評価, 動物実験代替法

野村祐介, 加藤玲子, 宮島敦子, 中岡竜介, 靛島由二: 医療機器の生物学的安全性評価と国内外の規格動向。バイオマテリアル-生体材料- 2021;39(1):34-39

本邦において, 生体に適用する医療機器は承認申請等にあたり生物学的安全性評価が要求されている。同評価に関する基本的考え方を取りまとめた国際規格であるISO 10993-1及びその他の各試験法等に関するISO文書の改訂動向に対応した最新の国内規制として, 厚労省より薬生機審発0106第1号通知が発出された。本稿では, 医療機器の生物学的安全性評価と国内外の規格動向について概説する。

Keywords: 医療機器, 生物学的安全性評価, ISO

中岡竜介, 加藤玲子, 靛島由二: 人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標の策定と今後の動向について。

インナービジョン 2020;35(7):14-15.

医療分野におけるAIの社会実装に向けた研究開発が盛ん行われている背景には, その開発に使用される機械学習技術, 特に, 従来技術では困難な画像等を対象とした演算処理を可能とする深層学習の実装が技術的に可能

となったことが挙げられる。最新技術を適用したAIを医療行為に利用するプログラム等は、その目的等に応じて医療機器として薬事規制対象となることから、当該医療機器の上市化を促進するため、その特性に即した評価における留意点を取りまとめた評価指標の必要性が提言され、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業でその作業を実施することとなった。本項では、AIを利用した医用画像診断支援システムを対象として取り上げ、その評価指標案作成作業における論点及びその解決策、並びに最終案の概要を紹介する。また、2019年5月に当該評価指標が正式に厚生労働省通知として発出された後も存在する解決すべき課題とその解決にかかる取り組みも紹介する。

Keywords : 人工知能, 画像診断支援システム, 評価指標

中岡竜介, 古川浩* : AIを利用した医療機器の薬事規制のあり方に関して。

医学のあゆみ (AIが切り拓く未来の医療) 2020;274 (9):906-911.

機械学習, 特に深層学習技術が世の注目を浴びるようになってから、当該技術を利用した人工知能 (AI) の社会実装への試みが数多く行われてきている。医療分野も例外ではなく、創薬への利用に始まり、画像診断技術への適用等、様々な開発研究が為されている。AIを医療に応用する場合、その目的等に応じて製品は「医療機器」に該当し、市販前にその品質、安全性及び有効性を評価し、規制当局による審査をクリアする必要がある。機械学習, 特に深層学習技術を利用したAIを利用した医療機器の場合には、アルゴリズムのブラックボックス性、性能の可塑性等、従来の医療機器プログラムでは有しない特徴を有することから、それらの評価における留意点を網羅的に取りまとめた評価指標が2019年度に通知として発出された。しかしながら、その特徴の新規性もあり、従来は想定されなかった課題が生じている。現在、AMED研究事業において、産官学によりそれらの課題を解決するための検討が進められており、その活動成果を基にした新たなガイダンス等の整備や必要となる橋渡し研究の推進が望まれる。

Keywords : 人工知能, 深層学習, 医療機器プログラム

* (一社) 日本画像医療システム工業会

靛島由二, 藤盛啓成* : 薬剤投与に使用するプラスチック製医療機器の破損事例と対応策。

薬学雑誌 2021;141:193-194. doi: 10.1248/yakushi.20-00199-F

本誌上シンポジウムでは、現在までに報告された不具合事例、不具合が発生し得る医薬品と医療機器の全組み合わせ、不具合発生原因及びその回避策について紹介する。また、薬剤と医療機器双方の添付文書検索、並びに医療機関を対象とした全国調査の結果を踏まえて、臨床現場の観点から行うべき情報提供のあり方や医療関係者が留意すべき事項について報告する。本誌上シンポジウムでは、これらの話題提供を通じて、相互作用に関する最新情報を医薬品・医療機器製造販売業者及び薬剤師を含む医療従事者と共有し、不具合発生削減につなげたい。

* 東北大学

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, 靛島由二 : プラスチック製医療機器の力学特性に対する薬剤の影響評価。

薬学雑誌 2021;141:199-206. doi :10.1248/yakushi.20-00199-2

Pharmaceuticals reportedly cause damage to some polymeric medical devices that administer them. Because this phenomenon and its causes still remain unclear, in this study, all the possible combinations of polymeric materials and pharmaceutical ingredients that could cause failures were identified by conducting a comprehensive analysis on a wide variety of such combinations and through verification tests using the products. The results of the simple immersion tests and the reports of clinical failures indicated that the failures were not caused by the lack of chemical resistance of the polymers but by the environmental stress cracking (ESC) induced by a combination of the stress generated in the material and the interaction with a specific chemical. Therefore, we evaluated all combinations that could cause ESC by developing and applying a simple method for testing ESC. Polycarbonate and polyethylene terephthalate were found to be damaged by alkaline solutions and oils and fats, and surfactants solutions. These failures were also confirmed by the verification tests. Results from the stress state verification, fractographic analysis, and other studies confirmed that these failures were caused by ESC. Cytotoxicity owing to the induction of ESC was not detected in any combination. These results indicated that the residual stress generated during the manufacturing process was one of the reasons for the failure of the medical devices. This

residual stress can be eliminated by employing additional processes such as annealing, thereby preventing medical device failures induced through interactions with pharmaceutical ingredients.

Keywords: interaction, polymeric medical device, pharmaceutical, failure, stress, cracking

Azuma K^{*1}, Jinno H^{*2}, Tanaka-Kagawa T^{*3}, Sakai S:
Risk assessment concepts and approaches for indoor air chemicals in Japan.

Int J Hyg Environ Health 2020;225:113470. doi: 10.1016/j.ijheh.2020.113470.

Individuals living in general indoor environments are exposed to a greater variety of chemical pollutants, albeit at lower concentrations, compared with industrial workers in occupational environments. These pollutants can result in a variety of adverse health effects, including those affecting the respiratory, neurological, reproductive, dermatologic, and cardiovascular systems. In Japan, indoor air quality guidelines have been established for 13 chemicals since 1997, and these developments have continued on the basis of scientific discussions in the Committee on Indoor Air Pollution (CIAP) that was set up by the Ministry of Health, Labour and Welfare. However, the types and concentrations of these pollutants have been observed to be inconsistent over time due to lifestyle changes and the development of novel household products and building materials. Therefore, continuing the monitoring of indoor chemicals and the development of indoor air quality guidelines for substances that pose potential high health risks are essential for the protection of public health. In indoor environments, there are multiple media by which humans come in contact with indoor chemicals and multiple exposure pathways that can affect human health, particularly for semi-volatile organic compounds (SVOCs). This is defined as aggregate exposure. Furthermore, combined exposure to multiple low-level pollutants occurs in indoor environments. In this article, a comprehensive overview of the indoor air quality guidelines in Japan and assessment approaches for developing indoor air quality guidelines is provided. In addition, future issues facing approaches for indoor chemicals, including aggregate exposure to SVOCs and combined exposure to multiple pollutants with common toxicological effects in indoor environments,

are discussed.

Keywords: Guidelines, Indoor air quality, Indoor chemicals.

^{*1} Kindai University

^{*2} Meijo University

^{*3} Yokohama University of Pharmacy

小林憲弘：2020年4月の水道水質基準と検査方法の改正について

環境と測定技術 2020;47:17-24.

水道水の安全性を確保するため、水道法に基づいて「水道水質基準」が定められている。水道水質基準の標準検査方法は、厚生労働大臣が定める「告示法」であり、検水が水質基準に適合しているかどうかを判定する際には、告示法を用いて検査しなければならない。人口減による水需要の減少により水質管理の人員・予算が削減されている中で、水道水の安全性を確保し続けるためには、より迅速・簡便な標準検査方法が必要であることから、新規検査方法の開発や、既存検査方法の改良・簡略化（試験操作の省略、試薬・溶媒の削減等）が行われている。このような背景の下、2020年4月に改正された水質基準等と検査方法について解説した。

Keywords：水道水，水質基準，検査方法

河上強志，田原麻衣子，五十嵐良明：家庭用除菌剤等による健康被害及び諸外国規制状況

中毒研究 2021;34:68-72.

家庭用除菌剤等による国内外の健康被害事例，並びに諸外国の規制状況について概説した。COVID-19の流行に伴い，多種多様な家庭用除菌剤等が販売されているが，我が国には諸外国の様な認可制度は無く，それらに使用されている成分は不明である。一方，家庭用洗浄剤等は感染拡大防止の消毒剤の代替となるとされているが，いずれにしても安全性が確保された成分を適切に使用し，健康被害のリスクを減らすことが重要と考える。

Keywords：家庭用除菌剤，健康被害，家庭用品規制法

河上強志：生活用品による健康被害と対策

環境ホルモン学会（日本内分泌攪乱化学物質学会）
ニュースレター 2021;23(3):4

日常生活で使われる家庭用品には様々な化学物質が含まれている。これらの化学物質は製品の機能性を高めるのに役立っているが，そうした化学物質による健康被害も発生している。家庭用品の安全性を確保するための法規制及び行政の仕組みや，家庭用品に特徴的な健康被害に関して，その発生要因や必要な対策について概説し

た。

Keywords : 家庭用品, 健康被害, 安全対策

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

明日の食品産業 2020;504:29-35

遺伝子組換え (GM) 作物の食品への利用 (GM食品) の実態と, 我が国のGM食品の規制には欠くことのできない, GM食品検査法の解決すべき問題ならびにその解決策について概説した。

Keywords : 加工食品, 遺伝子組換え, 食品表示

穂山浩, 鈴木美成, 浅井麻弓, 佐藤惣一^{*1}, 井上小夕貴^{*1}, 中村小津枝^{*2}, 牛尾昌史^{*2}, 佐藤清^{*3}, 高木彩^{*4}, 杉浦淳吉^{*5}: 残留農薬等のリスクコミュニケーション手法の確立と評価。

植物防疫 2020;74:284-292

これまでリスクコミュニケーションを支援する手法は試みられているが, 社会科学の研究者と自然科学研究者の共同で行う検討は少ないと考えられる。社会科学研究者と共同で, 一般消費者への残留農薬等に対する正しい知識を普及啓発するために, 残留農薬等のリスクコミュニケーション手法の確立を検討し, 世田谷区と品川区で同様のリスクコミュニケーションを行った。事前と事後のアンケート調査から, 世田谷区と品川区と異なった方法でリスクコミュニケーションの評価を行った。

Keywords : リスクコミュニケーション, 食品, 残留農薬

^{*1} 世田谷区世田谷保健所

^{*2} 品川区保健所

^{*3} 一般財団法人残留農薬研究所

^{*4} 千葉工業大学社会システム科学部

^{*5} 慶應義塾大学文学部

多田敦子: 食品添加物の最近の研究 - 規制関連分野の研究から -。

化学と教育 2021;69:12-15.

食品添加物の研究には, 安全性や有効性についての研究など様々あるが, その内, 食品添加物の公的な規制整備を検討する上で必要とされる化学分野の最近の研究から, 多変量解析を応用した研究, 定量核磁気共鳴法により得られる正確な相対モル感度を応用した研究及び食用色素の不純物に関する研究について解説した。

Keywords : 食品添加物, 多変量解析, 定量核磁気共鳴法

Amakura Y*, Yoshimura M*, Sugimoto N, Akiyama H: Characterization of Components in Natural Products for the Evaluation of Existing Food Additives in Japan

Chem. Pharm. Bull., 2021;69:11-17. doi:10.1248/cpb.c20-00286

In Japan, existing food additives are those included in the List of Existing Food Additives specified in the Supplementary Provisions to the Law Concerning Amendments to the Food Sanitation Law and Nutrition Improvement Law. Most of the currently available food additives are natural extracts containing various ingredients. However, the characteristic and active components of existing food additives are not always properly defined due to poor characterization of the constituents of the respective raw materials. For that reason, the characteristic components of existing food additives from natural extracts have been evaluated using various methods and reported. Here we review examples of our research on the characterization of marker constituents of existing food additives from natural products.

Keywords: existing food additive, gentian root extract, grape skin extract

* Matsuyama University

六鹿元雄: 器具・容器包装へのポジティブリスト制度の導入について。

FFIジャーナル 2020;225:169-176.

The Food Sanitation Act was revised on June 13, 2018. As a result of this revision, a positive list system was introduced for food contact products (utensil, container and packaging). This system will come into effect on June 1, 2021. The main body of the positive list system is a compliance with the positive list, but, this list format is complex and different than the US and EU list. And, the compliance with the manufacturing management standards and the communication of information between the companies are indispensable for operation of the positive list system. In this article, I will explain the details of the Japanese positive list system. Since the detailed part of the system is still under consideration, please refer to the documents published by the Ministry of Health, Labor and Welfare for the latest information.

Keywords: Food Sanitation Act, positive list system,

food contact products

六鹿元雄, 磯崎正季子, 飯塚尚文, 中元昌広: 食品用器具・容器包装に関する食品健康影響評価指針.

食品衛生研究 2020;70:7-15.

食品用器具・容器包装においては, 改正食品衛生法によりポジティブリスト制度が令和2年6月から施行される. 食品安全委員会ではポジティブリスト制度の導入を受け, 器具・容器包装の原材料として新たに用いられる物質の継続的な評価依頼に対応すべく, 評価の公平性・透明性の向上とともに審議等の円滑化を目的として, 令和元年5月に合成樹脂を対象材質とした評価の考え方や方法, 並びに評価に必要な資料の範囲を定めた「食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針(令和元年5月28日食品安全委員会決定)」を策定して公開した. そこで, 本指針の内容について解説した.

Keywords: 器具・容器包装, 食品健康影響評価, 溶出試験

佐々木貴正: 採卵鶏農場のサルモネラ保有状況とサルモネラ食中毒事件数の減少との関係.

鶏卵肉情報 2020;50(4/25):26-29.

直近10年間における採卵鶏農場のサルモネラ保有状況の低下とサルモネラ食中毒発生事件数の減少との関連性について解説した.

Keywords: 採卵養鶏場, サルモネラ, サルモネラ食中毒

佐々木貴正: サルモネラの血清型と薬剤耐性から見えてくる鶏肉を原因とするサルモネラ食中毒の現状.

鶏卵肉情報 2020;50(9/25):26-31.

鶏肉由来サルモネラ株と胃腸炎由来サルモネラ株の血清型と薬剤耐性を比較し, 近年のサルモネラ食中毒の原因食品の多くは鶏卵ではなく, 鶏肉である可能性があるとして推定した.

Keywords: 鶏肉, サルモネラ, 薬剤耐性

中山達哉: ベトナムの食品から分離される薬剤耐性菌について-食品から人へのつながりを考える-

食品微生物学会誌 2020;37(3):91-111. doi:10.5803/jsfm.37.91

ベトナム食品から分離される薬剤耐性菌について, 今までの報告をまとめるとともに, 我々が行った研究について報告した.

Keywords: サルモネラ, 大腸菌, ESBL産生

長島裕二*, 大城直雅: 地球温暖化によるマリントキ

シンの拡大とリスク管理(特集 持続的な水産と海洋環境を支える研究).

JATAFFジャーナル 2020;8(2):40-45.

海洋生物毒素(マリントキシン)により魚介類が毒化され, それを人が食べて食中毒が起こることがある. 日本ではフグによる自然毒食中毒が最も多いが, 地球温暖化による熱帯性有毒フグの日本沿岸への出現と自然交雑フグの頻発が新たな問題に加わった. また, 地球温暖化はマリントキシンの拡大を招き, 熱帯海域における有毒魚類による食中毒シガテラや熱帯性有毒プランクトンによる貝類の毒化も脅威となる. 魚貝類の食の安全を守るため, 今まで以上にマリントキシンのリスク管理が重要になってきた.

Keywords: マリントキシン, 地球温暖化, リスク管理

* 新潟食糧農業大学

長島裕二*, 大城直雅: 気候変動とマリントキシン. 水環境学会誌 2020;43A(10):365-369.

日本で問題となる海産生物毒(マリントキシン)はフグ毒や麻痺性貝毒などであるが, 沖縄を中心に毎年発生しているシガテラ魚類食中毒も忘れてはならない. 生物多様性に富むサンゴ礁海域は, 天然有機化合物の宝庫であり, 顕著な生理活性を示す物質が多い一方, ヒトに対し危害をもたらすものもある. マリントキシンの特徴として, 中毒の原因生物と毒素産生生物が異なることがあげられる. すなわち, 魚が食中毒の原因であっても, 原因毒素は魚ではなく, 細菌や微細藻類が産生し, 食物連鎖で魚に伝搬・蓄積され, 最終的に我々が口にする. そのため, 食中毒が起こるには, 毒素の産生者, 運搬者が存在し, それを餌とする魚介類が揃わなければならない. 地球温暖化などの気候変動は水圏生態系に変化をもたらし, マリントキシンの分布拡大と変化が懸念される. 本稿では, 微細藻類を起源とするシガトキシンとパリトキシン, そして細菌が起源と考えられているフグ毒の広域化について紹介する.

Keywords: マリントキシン, シガテラ, フグ毒

* 新潟食糧農業大学

岡田由美子: HACCPと微生物試験法.

クリーンテクノロジー 2020;30(12):52-56.

国内外における食品中の微生物を検出する試験法の成り立ちと, HACCPが完全制度化される食品製造の現場において用いられる微生物試験法について解説した.

Keywords: HACCP, 微生物試験法, 代替法

左近直美*, 白井達哉*, 上間匡: 国際的にみたノロウイルスの概況と今後への期待.

クリーンテクノロジー 2020;30(12):65-70.

最近のノロウイルスに関する知見, 情報について解説した.

Keywords: ノロウイルス, 発生状況, ワクチン

* 大阪健康安全基盤研究所

佐々木貴正, 浅井鉄夫*: 国内養豚場の家畜関連メチシリン耐性黄色ブドウ球菌浸潤状況.

All about Swine 2021;57:37-44.

国内養豚場における家畜関連型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の保有状況について, 学術論文等のデータに基づき解説した.

Keywords: 黄色ブドウ球菌, メチシリン耐性, 養豚場

* 岐阜大学

渡辺麻衣子: 室内環境の微生物に関わる最近の話題 (5) - 災害時住環境における真菌温泉の実態と対策 -.

室内環境 2020;23:11-19. doi.org/10.7879/siej.23.11

東日本大震災被災地の複数タイプの住環境を取り上げ, それらの真菌汚染の実態とそこからもたらせる居住者の具体的な健康リスク, および真菌汚染対策に関して, これまで得られている知見について紹介した.

Keywords: 真菌叢, 被災地住宅, 東日本大震災

渡辺麻衣子: 特集「食品製造とカビ」はじめに
カビと生活 2020;13:5-6.

カビや酵母は細菌と比較して低い水分活性や低pH環境, 常温~低温でも生育が可能であることから, 非常に多様な食品を汚染しやすい性質がある. 食品製造の場においてカビの汚染が問題になる時, 食品の可食性を損なう腐敗カビ, カビ毒産生菌といったカビがある. さらに, カビが食品を汚染する原因として, 昆虫による媒介があることが知られており, 食品製造環境においては昆虫の防除も重要な課題である. また, 食品に悪い影響をもたらすカビのほか, 日本の食文化においては, 良い影響をもたらす発酵菌もある. これら様々な面から見た食品製造とカビの関係についてスポットをあて, 解説した.

Keywords: 食品カビ汚染, 食品害虫, 発酵菌

渡辺麻衣子: 食品の「良い」真菌「悪い」真菌.
理大科学フォーラム 2020;420:6-9.

食品と関わりのある真菌には, 食品を発酵してヒトに

メリットをもたらす麹菌・酵母や, それ自体を食べておいしいキノコなど「良い」真菌と, 反対に, 食品を腐敗させ食品の味や匂いを悪くしたり, 食品上で生育して毒素を産生しヒトに食中毒を引き起こすなど, 食品を通じてヒトに危害を及ぼす「悪い」真菌がある. 日本の生活環境では非常に多くの真菌を見ることができ, 真菌は日本人にとっては大変馴染みの深い微生物と言える. 本稿では, 真菌の「良い」「悪い」両面にスポットを当て, 日本人の食生活をとりまく真菌について, 具体的に紹介した.

Keywords: 食品危害性真菌, キノコ, 発酵菌

川崎晋*, 細谷幸恵*, 工藤由起子: 食品中における損傷菌の試験法・評価法.

日本防菌防黴学会誌 2020;48:415-419.

食品を取り扱う上で損傷菌の問題が注目されている. 多くの損傷菌評価法が開発されているが, 食品に直接活用するには食品残渣や雑菌が混在するため測定自体が難しい. 本講座では, 食品中での損傷菌評価のため, リアルタイムPCR法による増殖遅延測定法での評価法について解説した. 食品中の菌の加熱および食塩濃度による損傷について, リアルタイムPCR法による増殖遅延測定法が損傷の評価に有用であることを, 例をあげて紹介した. 増殖遅延測定法による本評価法は菌体の損傷進行過程を包括的に捉えていると考えられ, これまで難しかった食品中で発生する損傷データの取得を可能とし, 食品環境および加工処理における微生物の損傷解析に有用であるとされている.

Keywords: 損傷菌, 食中毒菌, 評価法

* (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構

Yokoo H, Hirano M, Misawa T, Demizu Y: Helical antimicrobial peptide foldamers containing non-proteinogenic amino acids.

ChemMedChem, 2021, 16, 1226-1233. doi:10.1002/cmdc.202000940

Antimicrobial peptides (AMPs) are potential novel therapeutic drugs against microbial infections. Most AMPs function by disrupting microbial membranes because of their amphipathic properties and ordered secondary structures. In this minireview, we describe recent efforts to develop helical AMP foldamers containing non-proteinogenic amino acids, such as α , α -disubstituted α -amino acids, β -amino acids, γ -amino acids, side-chain stapling and N-alkyl glycines.

Keywords: Antimicrobial peptides, foldamers, Gram-

negative bacteria, Gram-positive bacteria, helices, non-proteinogenic amino acids

Yokoo H, Misawa T, Demizu Y: De novo design of cell-penetrating foldamers.

Chem. Rec., 2020, 20, 912-921. doi:10.1002/tcr.202000047

Cell-penetrating peptides (CPPs) have gained much attention as carriers of hydrophilic molecules, such as drugs, peptides, and nucleic acids, into cells. CPPs are mainly composed of cationic amino acid residues, which play an important role in their intracellular uptake via interactions with acidic groups on cell surfaces. In addition, the secondary structures of CPPs also affect their cell-membrane permeability. Based on this knowledge, a variety of cell-penetrating foldamers (oligomers that form organized secondary structures) have been developed to date. In this account, we describe recent attempts to develop cell - penetrating foldamers containing various building blocks, and their application as DDS carriers.

Keywords: non-proteinogenic amino acid, cell-penetrating peptide, foldamer, secondary structure, DDS carrier

Ishikawa M*, Tomoshige S*, Demizu Y, Naito M: Selective degradation of target proteins by chimeric small-molecular drugs, PROTACs and SNIPERs.

Pharmaceuticals, 2020, 13, 74. doi:10.3390/ph13040074

New therapeutic modalities are needed to address the problem of pathological but undruggable proteins. One possible approach is the induction of protein degradation by chimeric drugs composed of a ubiquitin ligase (E3) ligand coupled to a ligand for the target protein. This article reviews chimeric drugs that decrease the level of specific proteins such as proteolysis targeting chimeric molecules (PROTACs) and specific and nongenetic inhibitor of apoptosis protein (IAP)-dependent protein erasers (SNIPERs), which target proteins for proteasome-mediated degradation. We cover strategies for increasing the degradation activity induced by small molecules, and their scope for application to undruggable proteins.

Keywords: PROTACs; SNIPERs; chemical protein degradation

柴田識人, 内藤幹彦*: 脱ユビキチン化酵素阻害によるプロテインノックダウン.

実験医学 2020; 38:2337-2341.

脱ユビキチン化酵素はタンパク質分解の抑制する酵素であり, 創薬標的として注目されている. 疾患との関連が報告されているものについて, その詳細と共に阻害剤開発の状況について紹介した.

Keywords: ユビキチン (Ub), 脱ユビキチン化酵素 (DUB), ユビキチン-プロテアソーム系 (UPS)

* 東京大学

安達玲子, 爲廣紀正: 食物アレルギーの表示制度と検査法に関する最近の動向.

月刊フードケミカル 2021;37:21-24

加工食品に含有される食物アレルギーの表示制度, 表示検証のための検査法に関する最近の動向, 及びグルテンフリー (ノングルテン) 米粉規格への小麦検査法の適用について解説した.

Keywords: 食物アレルギー, 食品表示, 食物アレルギー検査法

爲廣紀正, 鈴木春巳: 乾癬重症化のリスク因子としてのRhoH

臨床免疫アレルギー科 2020;73:467-471

乾癬を発症する原因である遺伝的素因について最近報告されたRhoH分子の役割について解説した. また, TCRシグナルを標的とする免疫疾患の治療法の可能性について考察した.

Keywords: 乾癬, TH17細胞, RhoH

松尾真紀子^{*1}, 扇屋りん^{*2}, 渡邊敬浩: 食品安全確保の強化を目指して - WHOの食品安全決議をふまえた日本の取り組み.

食品衛生研究 2021;71(4):33-40

厚生労働行政推進調査事業費「食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究」が主催し, 厚生労働省並びに東京大学未来ビジョン研究センターとの共催で2021年11月27日にオンライン開催された「シンポジウム: 食品安全確保の強化を目指して - WHOの食品安全決議をふまえた日本の取り組み」について報告した.

Keywords: Codex, 多国間協調, 科学的不確実性

*¹ 東京大学 公共政策大学院

*² 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全企画課国際食品室

* Tohoku University

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏, 溝口嘉範*: 海外における小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況①
米国における小規模食品事業者に対する衛生監視指導
食品衛生研究 2020;70(8):33-49

国内の食品等事業者に対するHACCPにもとづく衛生管理指導において, 小規模事業者等に対する弾力的な運用についての検討のための情報提供として, 米国における小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況を現地調査した結果を紹介した。

Keywords: HACCP, 小規模食品事業者, 欧米

* 岡山市保健所衛生課

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏, 溝口嘉範*: 海外における小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況②
デンマークにおける小規模食品事業者に対する衛生監視指導
食品衛生研究 2020;70(11):33-47

国内の食品等事業者に対するHACCPにもとづく衛生管理指導において, 小規模事業者等に対する弾力的な運用についての検討のための情報提供として, デンマークにおける小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況を現地調査した結果を紹介した。

Keywords: HACCP, 小規模食品事業者, 欧米

* 岡山市保健所衛生課

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏, 溝口嘉範*: 海外における小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況③
フランスにおける小規模食品事業者に対する衛生監視指導
食品衛生研究 2020;71(1):15-30

国内の食品等事業者に対するHACCPにもとづく衛生管理指導において, 小規模事業者等に対する弾力的な運用についての検討のための情報提供として, フランスにおける小規模食品事業者に対するHACCP指導の状況を現地調査した結果を紹介した。

Keywords: HACCP, 小規模食品事業者, 欧米

* 岡山市保健所衛生課

登田美桜: 海外における子どもの誤飲の最近の傾向について。
中毒研究 2020;33(4):306-13

小さい子どもは身の回りにあるものを手に取り口に運ぼうとするため, 誤飲による中毒が起りやすいという危険がある。海外において近年報告が増加している子ども

の誤飲の原因と, それに関連した海外公的機関による注意喚起について紹介した。

Keywords: 子ども, 誤飲, 中毒

登田美桜, 北嶋聡: マリンバイオトキシン-フグ毒のリスク評価について-。

中毒研究 2021;34(1):58-62

ヒトが摂取すると中毒を誘発するマリンバイオトキシンを代表するものとしてフグ毒のテトロドトキシン(TTX)がある。我が国におけるTTXによる食中毒の概要, 欧州食品安全機関(EFSA)によるTTXのリスク評価, および今後の課題について解説した。

Keywords: テトロドトキシン, 食中毒, リスク評価

田中庸一, 塚越絵里, 斎藤嘉朗: 精神科関連医薬品の副作用バイオマーカー。

精神科 2020;77(37):634-641.

医薬品による副作用発現には個体差が認められ, 生命に関わる問題となる場合もある。個体差の原因としては, 併用薬(薬物相互作用), 飲食物, 喫煙, 併存疾患等の他に, 各個人が有する遺伝的要因がある。ゲノム上には, 遺伝子多型(塩基の置換・挿入・欠失)があり, コピー数多型も知られる。このような塩基配列の変化の中には, 遺伝子発現やタンパク質機能に影響を及ぼすものがあり, 副作用発現に個体差が現れる原因となりうる。ゲノム薬理学(ファーマコゲノミクス)は, これらの因果関係を明らかにする研究領域であり, 副作用発現と関連する遺伝子多型が多数報告されている。精神科で用いられる医薬品として抗てんかんの副作用及びクロザピンの汎血球減少症に関し, その発症に関連するゲノムバイオマーカーを取り上げ, 日本人で報告された関連を中心に紹介した。

Keywords: human leukocyte antigen (HLA), pharmacogenomics, clozapine

青木良子, 斎藤嘉朗: 2. 医療用医薬品の添付文書に関する活用状況と今後の展望。

臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 2020;51:227-233.
doi.org/10.3999/jscpt.51.227

医薬品情報は, 医療従事者に十分理解され, 患者の治療に活用される必要がある。臨床試験においても, 被験薬の品質, 非臨床試験の結果, さらに前段の臨床試験結果を十分理解し, 活用して試験を行う必要がある。

添付文書は, 医薬品医療機器等法第52条及び第68条の2(改正法の条文番号)に規定される公的文書(届出義務)である。製薬企業が医療関係者に情報を提供する媒体の中で最も基本的なものであり, まず承認時までの情

報に基づき作成し、さらに市販後も副作用報告、使用成績調査、科学論文や海外規制当局の情報等を基に改訂していく必要がある。

本項では、添付文書の記載要領の2017年改訂、及び医薬品医療機器等法の2019年改正における添付文書の電子化のための基礎資料であるアンケート調査結果と、法改正内容に関して概説する。

Keywords: package insert, regulatory instruction, revision of the Pharmaceuticals and Medical Devices Affairs Law

Wan D^{*1}, Wang X^{*1}, Nakamura R, Alcocer JCM^{*1}, Falcone HF^{*2}: Use of humanized RBL reporter systems for the detection of allergen-specific IgE sensitization in human serum.

Methods in molecular biology. 2020;2163:145-153. doi: 10.1007/978-1-0716-0696-4_11.

Determination of allergen-specific immunoglobulin E (IgE) levels in human blood samples is an important diagnostic technology for the assessment of allergic sensitization. The presence of specific IgE in human serum samples can be measured by sensitizing humanized rat basophil leukemia (RBL) cell lines with diluted serum and measuring cellular activation after challenge with the suspected allergens. This has been traditionally performed by measuring the levels of β -hexosaminidase released upon RBL degranulation. Here, we describe the use of two recently developed humanized RBL reporter cell lines, which offer higher sensitivity and are amenable to high-throughput scale experiments.

Keywords: Allergy, Luciferase, RS-ATL8.

^{*1} University of Nottingham

^{*2} Justus Liebig University Giessen

Tohkin M^{*1}, Saito Y, Yagi S^{*2}, Asano K^{*2}, Maekawa K, Osabe M^{*1}, Iida S^{*1}, Miyata N^{*1}: Clinical study designs and patient selection methods based on genomic biomarkers: Points-to-consider documents.

Drug Metab Pharmacokinet. 2020;35:187-190. doi: 10.1016/j.dmpk.2020.01.003.

Recently, genomic biomarkers have been widely used clinically for prediction of the efficacy and safety of pharmacotherapy and diagnosis and prognosis of pathological conditions. Therefore, genomic biomarkers are anticipated to accelerate not only precision

medicine for pharmacotherapy but also development of molecularly targeted drugs. Because the design of clinical studies involving biomarkers may differ from conventional clinical study designs, a concept paper focused on clinical studies and patient selection methods based on genomic biomarkers is desired to prompt innovative drug development. Thus, this concept paper aimed to compile and present current scientific information from the related guidelines regarding application of genomic biomarkers to clinical trials and studies for drug development. We hope that this concept paper will prompt the development of guidelines for biomarker application to drug development by industry, regulatory authorities, the medical profession, and academia.

Keywords: Clinical trial, Genomic biomarker, Patient selection, Precision medicine, Study design.

^{*1} Nagoya City University

^{*2} Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

Tsukagoshi E, Tanaka Y, Saito Y: Implementation of pharmacogenomic information on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

Front Med. 2021;8:644154. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.644154>.

Drug-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) are rare but severe adverse drug reactions, termed as idiosyncratic reactions; however, predicting their onset remains challenging. Pharmacogenomic information associated with SJS/TEN has accumulated on several drugs in the last 15 years, with clinically useful information now included on drug labels in several countries/regions or guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) for implementation. However, label information might be different among countries. This mini-review summarizes pharmacogenomic information on drug labels of five drugs in six countries and compared descriptions of drug labels and CPIC guidelines. Finally, we discuss future perspectives of this issue. Pharmacogenomic information on drug labels is not well-harmonized across countries/regions, but CPIC guidelines are a scientifically sound goal for future pharmacogenomic implementation.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal

necrolysis, pharmacogenomics

Imatoh T, Saito Y.: Associations between Stevens-Johnson Syndrome and infection: Overview of pharmacoepidemiological studies.

Front Med (Lausanne). 2021;8:644871. doi: 10.3389/fmed.2021.644871.

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) are classified as type B adverse drug reactions, and are severe, potentially fatal rare disorders. However, the pathogenesis of SJS/TEN is not fully understood. The onset of SJS/TEN is triggered by the immune system in response to antigens with or by drugs. As activation of the immune system is important, infection could be a risk factor for the onset of SJS/TEN. Based on the hypothesis that infections induce the onset of SJS/TEN, we conducted pharmacoepidemiological investigations using two spontaneous adverse drug reaction reporting databases (Japanese Adverse Drug Event Report database and Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) and Japanese medical information database. These data suggest that infection could be a risk factor for the development of SJS/TEN. In this mini-review, we discuss the association between infection and the development of SJS/TEN.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, infection, pharmacoepidemiology

足利太可雄, 小島肇夫, 平林容子: 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 令和元年度報告書 AATEX-JaCVAM 2020;9(1):58-64.

令和元 (2019) 年度の日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) の活動状況として, 3つの試験法の行政機関への提案, 経済協力機構 (OECD) の試験法ガイドラインへの日本で開発された試験法の取組活動, 国際協調による試験法の評価などをおこなっており, その概要をとりまとめた.

Keywords: 化粧品・医薬部外品の安全性評価, ICATM

Yano T^{*1}, Hasegawa K^{*2}, Sato T^{*1,3}, Tatsumi M^{*4}, Watabe T^{*1}, Kadonaga Y^{*1}, Kabayama K^{*1}, Fukase K^{*1}, Hachisuka A, Hirabayashi Y, Fujii H^{*5}, Yonekura Y^{*1}: Rationale for Translational Research on Targeted Alpha Therapy in Japan —Renaissance of Radiopharmaceuticals utilizing Astatine-211 and Actinium-225 —

RADIOISOTOPES 2020;69(10):329-340. doi: 10.3769/radioisotopes.69.329

We wish to herewith report safety evaluations, microdosimetry, and clinical requirements for first-in-human (FIH) study for handling of targeted alpha therapy (TAT) drug products labelled by ²¹¹At and ²²⁵Ac. 1) The safety evaluation method is proposed including delayed toxicity using the histopathological examination. The biodistribution study using PET or SPECT corresponding to alpha nuclides is also proposed. 2) Two scales of microdosimetry are proposed for the TAT design; one is the organ-microstructure scales and the other is the cellular and subcellular scales. Recently, the stochastic microdosimetric kinetic model was developed by the cellular-scale particle transport simulation using PHITS. 3) The dose of TAT drug for FIH study can be considered in the amount of radioactivity and mass, and radioactivity would often be a more important determining factor than mass. 4) In Japan, Medical Device system for regulatory approval of the synthesizer itself has been adopted as well as Medical Drug system for delivery of radiopharmaceuticals. We propose to start an automatic synthesis device at an early stage and to establish manufacturing process, quality control and GMP evaluations. The need for radiation shielding based on the calculation by effective dose rate coefficients for alpha particles is also introduced. The argument is concluded that the operation in hot cell used at many PET centers is sufficient.

Keywords: targeted alpha therapy (TAT), safety evaluation, quality control and GMP

*¹ Osaka University

*² Kyoto Pharmaceutical University

*³ Japan Atomic Energy Agency

*⁴ Osaka University Hospital

*⁵ National Cancer Center

矢野恒夫^{*1}, 長谷川功紀^{*2}, 山村朝雄^{*3}, 渡部直史^{*1}, 巽光朗^{*1}, 佐藤龍彦^{*1,4}, 角永悠一郎^{*1}, 樺山一哉^{*1}, 深瀬浩一^{*1}, 平林容子, 藤井博史^{*5}, 米倉義晴^{*1}: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その5) —IAEA Technical Meeting報告: α 線核種並びにTAT薬剤の最新動向—.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52

(2):85-106.

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 (内用療法, TAT) のための薬剤開発に係る研究の一環として, 放射性薬剤の取扱い安全基準の構築を企図した課題が進行している. ここでは, 主にIAEA専門家会議でのTAT薬剤の最新動向を終身に解説した.

Keywords: アルファ線核医学治療 (TAT), 放射性薬剤院内製造, 承認認証システム

*¹ 大阪大学

*² 京都薬科大学

*³ 京都大学

*⁴ 日本原子力研究開発機構原子力基礎工学研究センター

*⁵ 国立がんセンター研究所

Hirabayashi Y, Maki K^{*1}, Kinoshita K^{*2}, Nakazawa T^{*3}, Obika S^{*4}, Naota M^{*1}, Watnabe K^{*2}, Suzuki M^{*2}, Arato T^{*5}, Fujisaka A^{*4,6}, Fueki O^{*1}, Ito K^{*1}, Onodera H: Considerations of the Japanese Research Working Group for the ICH S6 & Related Issues Regarding Nonclinical Safety Assessments of Oligonucleotide Therapeutics: Comparison with Those of Biopharmaceuticals.

Nucleic Acid Ther. 2021;31(2):114-125. doi.org/10.1089/nat.2020.0879

This white paper summarizes the current consensus of the Japanese Research Working Group for the ICH S6 & Related Issues (WGS6) on strategies for the nonclinical safety assessment of oligonucleotide-based therapeutics (ONTs), specifically focused on the similarities and differences to biotechnology-derived pharmaceuticals (biopharmaceuticals). ONTs, like biopharmaceuticals, have high species and target specificities. However, ONTs have characteristic off-target effects that clearly differ from those of biopharmaceuticals. The product characteristics of ONTs necessitate specific considerations when planning nonclinical studies. Some ONTs have been approved for human use and many are currently undergoing nonclinical and/or clinical development. However, as ONTs are a rapidly evolving class of drugs, there is still much to learn to achieve optimal strategies for the development of ONTs. There are

no formal specific guidelines, so safety assessments of ONTs are principally conducted by referring to published white papers and conventional guidelines for biopharmaceuticals and new chemical entities, and each ONT is assessed on a case-by-case basis. The WGS6 expects that this report will be useful in considering nonclinical safety assessments and developing appropriate guidelines specific for ONTs.

Keywords: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), biopharmaceuticals, nonclinical safety assessments

*¹ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

*² The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

*³ Open Circle Partners

*⁴ Osaka University

*⁵ Hokkaido University Hospital

*⁶ Osaka Ohtani University

高橋祐次: ナノサイズプラスチックの評価.

バイオインダストリー 2020;37(9):59-68.

ナノサイズプラスチックは, 現時点において観測が事実上不可能であることから海洋中にどれほど存在している不明である. 同様の粒子サイズと考えられる工業的ナノマテリアルにおける知見と過去に「革新的な物質」として大量に使用された化学物質の事故事例を取り上げ, ナノサイズプラスチックの評価について述べた.

Keywords: 海洋プラスチック問題, ライフサイクルアセスメント, ナノサイズプラスチック

Shigemoto-Mogami Y, Sato K: Central Nervous System Developmental Regulation of Microglia via Cytokines and Chemokines.

Yakugaku Zasshi. 2021;141:359-368. doi: 10.1248/yakushi.20-00198-4

Microglia are immune cells resident in the central nervous system (CNS). It has been gradually clarified that microglia play various roles at the developmental stage of the CNS. From embryonic to early postnatal age, microglia remove apoptotic cells by phagocytosis and refine the neural circuits by synaptic pruning. In addition, microglia promote the proliferation and differentiation of neural stem cells by releasing physiologically active substances. Our group has

focused on the physiological actions of microglia via cytokines and chemokines at the early postnatal developmental stage. We found that a large number of activated microglia accumulate in the early postnatal subventricular zone (SVZ). We demonstrated that these SVZ microglia facilitate neurogenesis and oligodendrogenesis via inflammatory cytokines including IL-1 β , TNF α , IL-6, IFN γ . We have also found that microglia regulate the functional maturation of the blood brain barrier (BBB) and identified the cytokines and chemokines involved in the effects of microglia. These findings indicate that microglia are physiologically more important than ever thought to reveal robust brain functions. Furthermore, the new mode of microglial action may lead to the discovery of drug targets of the incurable CNS diseases.

Keywords: blood brain barrier, development, microglia

佐藤薫：血液脳関門チップの創薬におけるニーズと開発動向 (The importance of the blood brain barrier-chip in drug development).

細胞 2020;52:180-184.

血液脳関門 (Blood Brain Barrier: BBB) は血液と脳脊髄液間の物質交換を制限し、神経細胞を末梢由来有害物質から守る中枢神経系特有の機構である。しかし、BBB機能を的確に評価できるとしてコンセンサスが得られた *in vitro* モデルはまだない。新薬開発過程の探索、薬物動態、毒性・安全性といったあらゆるステージにおいてBBB機能は評価対象となっており、予測性の高い *in vitro* BBBモデルの登場が切望されている。現在、工学と生物学の技術基盤が融合した *in vitro* BBBモデル、すなわちBBBチップの開発が進んでいる。さらに、搭載する細胞をヒト型化することでヒト予測性の向上が試みられている。本総説では、これらの技術背景をまとめ、BBBチップの創薬におけるニーズと開発トレンドについて紹介する。

Keywords：血液脳関門，BBBチップ，ヒト型化

高橋華奈子，佐藤薫：世界は神経系非臨床試験の充実に向かっている。

日薬理誌. 2020;155:295-298.

ヒトiPS細胞由来神経細胞 (hiPSC-neuron) はヒト中枢神経系における有害反応の予測性向上に高い期待を集めている。中枢神経系の有害反応は神経細胞死に至らない異常な神経回路活動によるものも多く、hiPSC-neuron から電気生理学的なデータを取得できる意義は大きい。我々の研究グループはhiPSC-neuronを用

いた評価法の一般化、汎用化に注力してきた。この活動の中で、微小電極アレイ法 (microelectrode array method: MEA) の大きな弱点であったデータ解析の主観性を排除し、客観性を向上させるアルゴリズムを開発した。これらのプロトコルは、日本製薬工業組合を母体として始まったヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム (Consortium for Safety Assessment using Human iPS Cells: CSAHi) において、複数施設による再現性も確認されている。さらに、国際コンソーシアムInternational Life Sciences Institute (ILSI): Health and Environmental Sciences Institute (HESI) HESI NeuTox MEA sub team において、共通化合物を用いた国際共同研究が展開している。我が国の産官学結集の成果を積極的に国際発信し、プロトコルの標準化を今後も目指していく。

Keywords：ヒトiPS細胞由来神経細胞，微小電極アレイ，けいれん誘発性予測評価

佐藤薫：分子から迫る神経薬理学-ケモカイン受容体の種類。

CLINICAL NEUROSCIENCE 2021;39:10-12.

ケモカインとサイトカインは混同しやすい。「白血球の走化性 (ケモタキシス) を引き起こすサイトカイン」をケモカインといい、いずれも8~12 kDaのペプチドである。ケモカインは、結合モチーフの種類によって二つの大きなクラス、二つの小さなクラスの4クラスに分類されている (CCL-, CXCL-, CX3CL1, XCLs)。これはN末側にある二つのシステイン残基間のスペースの違いでもある。システイン同士が隣り合っているCCL-, 二つのシステインの間に1アミノ酸が入っているCXCL-が二つの大きなクラスを構成している。また、二つのシステイン残基内に3アミノ酸が入っているCX3CL1 (このタイプは一種類のみ)、最初のシステイン残基を持たないXCLs (XCL1, 2の二種類のみ) が小さなクラスを構成している。ケモカイン受容体は免疫細胞の挙動に関わる7回膜貫通型G蛋白質共役型受容体 (G protein coupled receptors: GPCRs) スーパーファミリーである。結合するリガンドによってCCR1~10, CXCR1~6, CX3CR1, XCR1 に分類されている。今日までに50種類以上のケモカインと18種類のケモカイン受容体がヒトとマウスで確認されている。これらの受容体に加え、細胞内情報伝達を担わずケモカインの作用を調節するatypical chemokine receptor (ACKR), ACKRの一種であるC-C chemokine receptor-like 2 (CCRL2) が存在することも最近明らかとなった。さらに、ケモカインの中には複数の受容体に結合するものがある。以上のことから推察できるように、ケモカインは多岐にわ

たる機能を担っている。したがって、ケモカイン受容体について系統的に理解するというよりは、生理学的反応と薬理学的メカニズムを対応してケースバイケースで理解するのがよいかもしい。膜結合型のCXCL16, CX3CL1 以外は全て可溶性ケモカインである。可溶性ケモカインも、細胞表面プロテオグリカンが持つグリコサミノグリカンに結合するため拡散は制限されている。炎症時に白血球が誘引される場合など、ケモカインの濃度勾配が必要な場合にこのメカニズムは重要である。このような細胞遊走に加えて、血管新生、細胞接着や細胞漏出、抗アポトーシスシグナルの活性化にもケモカインは関連している。ケモカイン受容体は創薬ターゲットとして早くから注目されていたが、その道のりは厳しかった。まず、リガンド受容体が必ずしも1:1対応になっていないことが理由としてあげられる。また、ケモカイン受容体のほとんどはG蛋白質と共役しているが、G蛋白質とは独立に、 β -arrestinを介してケモカインの作用を調節、あるいはスカベンジする情報伝達系がある(これらの薬理学的メカニズムの詳細については次号で述べる)。ケモカインは脊椎動物に特異的な分子であり、進化が進むほどケモカインの種類は多くなる。ヒトとマウスでさえ、ケモカインバリエーションに種差が存在することも新薬開発を困難にする一因である。

Keywords: ケモカイン, サイトカイン, ケモカイン受容体

佐藤薫: 分子から迫る神経薬理学-ケモカイン受容体の生理的および薬理的作用。

CLINICAL NEUROSCIENCE 2021;39:130-131.

ヒトのGタンパク質共役型受容体(G protein coupled receptors: GPCRs)の下流には、GDP、GTP変換を伴うGタンパク質のサブユニット解離に連なる「古典的」シグナル伝達経路以外に「非古典的」シグナル伝達経路がある。「非古典的」シグナル伝達経路としてまず、GPCRシグナルはエンドゾーム膜のエフェクター分子にも影響を与える。また、GPCRは二量体となることで、リガンド結合やシグナルが変化する。さらに、GPCRはGタンパク質とは独立に多くのエフェクター分子を持っている。そして、GPCRの多くが複数のGタンパク質と結合する。GPCR- β -arrestinカップリングは受容体シグナルを終わらせることもできる。このように多様な下流シグナルを持つGPCRであるが、特定のシグナル伝達経路が活性化する、いわゆるバイアスがかかる事例がある。

Keywords: ケモカイン, Gタンパク質共役型受容体, シグナルバイアス

佐藤薫: 分子から迫る神経薬理学ケモカイン受容体の臨床応用。

CLINICAL NEUROSCIENCE 2021;39:267-271.

今回は中枢神経系疾患の薬効標的として、ケモカインを臨床応用するためのヒントとなる最近の報告をご紹介します。ケモカインとその受容体との対応については連載第1回を参照されたい。

Keywords: ケモカイン, 臨床応用, 薬効標的

Gintant G^{*1}, Kaushik EP^{*2}, Feaster T^{*3}, Stoelzle-Feix S^{*4}, Kanda Y, Osada T^{*5}, Smith^{*6}, Czyszk K^{*7}, Kettenhofen R^{*8}, Lu HR^{*9}, Cai B^{*10}, Shi H^{*11}, Herron TJ^{*12}, Dang Q^{*13}, Burton F^{*6}, Pang L^{*14}, Traebert M^{*15}, Abassi Y^{*16}, Pierson JB^{*17}, Blinova K^{*3}: Repolarization studies using human stem cell-derived cardiomyocytes: Validation studies and best practice recommendations.

Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2020; 117:104756. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104756

Human stem cell-derived cardiomyocytes (hSC-CMs) hold great promise as in vitro models to study the electrophysiological effects of novel drug candidates on human ventricular repolarization. Two recent large validation studies have demonstrated the ability of hSC-CMs to detect drug-induced delayed repolarization and “cellrhythmias” (interrupted repolarization or irregular spontaneous beating of myocytes) linked to Torsade-de-Pointes proarrhythmic risk. These (and other) studies have also revealed variability of electrophysiological responses attributable to differences in experimental approaches and experimenter, protocols, technology platforms used, and pharmacologic sensitivity of different human-derived models. Thus, when evaluating drug-induced repolarization effects, there is a need to consider 1) the advantages and disadvantages of different approaches, 2) the need for robust functional characterization of hSC-CM preparations to define “fit for purpose” applications, and 3) adopting standardized best practices to guide future studies with evolving hSC-CM preparations. Examples provided and suggested best practices are instructional in defining consistent, reproducible, and interpretable “fit for purpose” hSC-CM-based applications. Implementation of best practices should enhance the clinical translation of hSC-CM-based cell and tissue preparations in drug safety evaluations and support their growing role in

regulatory filings.

Keywords: cardiotoxicity, cardiovascular safety assessment, cellrhythms

*¹ Integrated Sciences and Technology

*² Takeda Pharmaceutical Co

*³ US Food and Drug Administration

*⁴ Nanion Technologies

*⁵ LSI Medience Corporation

*⁶ University of Glasgow

*⁷ Fujifilm Cellular Dynamics, Inc.

*⁸ Fraunhofer-Institute for Biomed Engineering IBMT

*⁹ Nonclinical Safety, Johnson & Johnson R&D

*¹⁰ Takeda California, Inc.

*¹¹ Bristol-Myers Squibb

*¹² University of Michigan

*¹³ Office of Biostatistics, Center for Drug Evaluation and Research

*¹⁴ National Center for Toxicological Research

*¹⁵ Novartis Inst Biomed Res

*¹⁶ Agilent Technologies

*¹⁷ Health and Environmental Sciences Institute

Yamada S, Kanda Y: Evaluation of Barrier Functions in Human iPSC-Derived Intestinal Epithelium.

Methods in Molecular Biology. 2021;346:1-9. doi: 10.1007/7651_2021_346

The small intestine plays roles in the absorption and metabolism of orally administered drugs and chemicals. Tight junctions between intestinal epithelial cells, which form a tight barrier preventing the invasion of pathogens and toxins, are essential components of the intestinal defense system. These intestinal functions have generally been evaluated using established cell lines or primary cells in two-dimensional culture. However, these culture systems have not shown the complexity of the three-dimensional structure and diversity of cell types comprising the intestinal epithelial tissue. Here, we report the generation of intestinal organoids using human induced pluripotent stem cells subjected to sequential treatment with different cytokines and compounds. We further describe the tool for evaluating intestinal barrier functions using organoids as a physiologically relevant human platform.

Keywords: barrier, human iPSC cell, intestine

柳田翔太*, 佐塚文乃, 林紗代, 小野敦*, 諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を用いた心血管系毒性の評価法.

日本臨牀. 2020;78:1602-1608.

Recent progress in cancer treatment significantly improved survival of patients with cancer. The novel targeted cancer therapies are associated with a wide spectrum of cardiovascular (CV) complications in patients, which are not anticipated from non-clinical safety pharmacology studies. Therefore, there is a growing need for better platforms to understand CV toxicity screening and mechanisms of cardiotoxicities. Human iPSC cell-derived cardiomyocytes (iPSC-CMs) are promising as a new human cell-based platform to assess drug-induced cardiotoxicity. Based on high-speed camera and a specific algorithm, we have developed a novel in vitro contractility assay system. We found that doxorubicin inhibited contractility speed using iPSC-CMs. We are currently planning to perform multi-site study for cardiotoxicities. This review provides new insights on CV safety using iPSC-CMs during anti-cancer drug development.

Keywords: human iPSC cell, cardiotoxicity, non-clinical test

* 岡山大学

佐塚文乃, 諫田泰成: 新たな抗がん薬の心毒性評価法の開発と国際動向.

日本薬理学会雑誌. 2020;155:171-174.

医薬品開発において心毒性評価は重要であり、さらに予測性の高い手法が望まれる。ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈リスク評価法が開発され、国内外のコンソーシアムによる検証を経て、昨年秋よりICHでの議論が開始された。近年、がん治療の進歩により患者の生命予後が延長したこと、新たな作用機序を有する分子標的治療薬が登場をしたことなどにより、抗がん薬による心筋障害、冠動脈疾患、不整脈、高血圧症等の循環器系有害事象が注目を集め、cardio-oncologyと呼ばれる学際領域の重要性が増している。抗がん薬による心毒性に対しても、ヒトiPS細胞由来心筋細胞による評価が期待されている。そこで我々は、抗がん薬による左心室機能障害に着目し、インビトロ評価法の開発に取り組んだ。ヒトiPS細胞由来心筋細胞の動きを高解像度カメラで取得した画像の解析により、収縮・弛緩を評価できる新たなイメージング評価法を開発した。また、陽性対照となる抗がん薬による心毒性を評価できることを見出した。本総説では、抗がん薬による心毒性の評価の必要性や心

筋障害(心筋収縮力低下)の評価法に関して最新の研究や国際動向, 将来展望について紹介したい。

Keywords: cardio-oncology, ヒトiPS細胞, 収縮障害

佐塚文乃, 諫田泰成: Onco-CardiologyにおけるヒトiPS細胞技術の応用。

医学のあゆみ. 2020;273:505-510.

医薬品開発において心毒性評価は最も重要であり, 患者における予測性の高い評価法の開発が期待される。ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたQT間隔延長および不整脈リスク評価法が開発され, 国内外のコンソーシアムによる検証を経て, 2018年秋より医薬品規制調和国際会議において議論が開始された。

近年, がん治療の進歩により患者の生命予後が延長したこと, 新たな作用機序を有する分子標的治療薬が登場をしたことなどにより, 抗がん剤による不整脈, 心筋障害等の循環器系有害事象が注目を集め, Cardio oncologyと呼ばれる学際領域の重要性が増している。抗がん剤による様々な心毒性に対しても, ヒトiPS細胞由来心筋細胞の活用が期待される。

我々は, 抗がん剤による左心室機能障害に着目し, インビトロ評価法の開発に取り組んだ。ヒトiPS細胞由来心筋細胞の動きを高解像度カメラで取得した画像の解析により, 収縮・弛緩を評価できる新たなイメージング評価法を開発した。また, 陽性対照物質となる抗がん剤による心毒性を評価できることを見出し, 国際的な議論を進めている。

本総説では, 抗がん剤による心毒性評価に関する最新の研究や国際動向, 将来展望について紹介したい。

Keywords: ヒトiPS細胞, 収縮障害, 心毒性の予防

佐塚文乃, 林紗代, 柳田翔太*, 小野敦*, 諫田泰成: New Approach Methodologiesの活用による新たな抗がん剤の心毒性評価法の開発。

腎臓内科. 2020;12:718-725.

医薬品開発において非臨床試験は重要であり, 新たな方法論(New Approach Methodologies)をもとに, 臨床段階における予測性がさらに高い試験法の開発が期待される。我々はこれまでヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いてQT間隔延長および不整脈リスク評価法を開発し, 国内外のコンソーシアムによる検証を行うことにより, ベストプラクティスを作成した。

近年, がん治療の進歩により患者の生命予後が延長したこと, 新たな作用機序を有する分子標的治療薬が登場したことなどにより, 抗がん剤による不整脈, 心筋障害等の循環器系有害事象が注目を集め, Cardio-Oncologyと呼ばれる学際領域の重要性が増している。抗がん剤に

よる様々な心毒性に対しても, ヒトiPS細胞由来心筋細胞の活用が期待される。そこで我々は, 抗がん剤による左心室機能障害に着目し, インビトロ評価法の開発に取り組んだ。ヒトiPS細胞由来心筋細胞の動きを高解像度カメラで取得した画像の解析により, 収縮・弛緩を評価できる新たなイメージング評価法を開発した。また, 陽性対照物質となる抗がん剤の心毒性を評価できることを見出した。今後, 抗がん剤の心毒性に関して, 国際的な検証を開始する予定である。

本総説では, 抗がん剤による心毒性評価に関する最新の研究や国際動向, 将来展望について紹介したい。

Keywords: ヒトiPS細胞, 不整脈リスク評価, 収縮評価

* 岡山大学

常本和伸, 山田茂, 諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いた中枢神経系の安全性評価。

日本薬理学雑誌. 2021;156:107-113.

中枢神経系の副作用は, 新薬の開発中止や上市した医薬品の市場撤退につながるため, 適切に予測することが重要である。これまでに主に動物を用いた方法が検討されてきたが, いまだにヒトの中枢神経副作用に対する予測性は高くない。また, 動物実験は多大な労力とコストを要するため, スクリーニング性の問題なども挙げられる。これらの問題を解決するため, *in vitro*評価法の開発が進んでおり, 新しい科学技術(new approach methodology: NAM)の利用が検討されている。特に, ヒトiPS細胞はヒトのデータや情報が得られるために期待が大きく, すでに心毒性評価への応用が先行しているが, 神経毒性に関しても, これまでに蓄積された基礎研究および動物データを基にして, 新たな毒性予測法が開発されつつある。また, 化学物質の発達期における神経毒性評価に対してもヒトiPS細胞や*in silico*などの利用が進められており, 経済協力開発機構(OECD)ではガイダンスの作成が進行中である。そこで本総説ではこれらの国際動向も踏まえて, 中枢神経系の安全性評価法の潮流を概説したい。

Keywords: ヒトiPS細胞, 痙攣リスク, 多点電極アレイシステム

Jacobs MN^{*1}, Colacci A^{*2}, Corvi R^{*3}, Vaccari M^{*2}, Aguila MC^{*4}, Corvaro M^{*5}, Delrue N^{*6}, Desaulniers D^{*7}, Ertych N^{*8}, Jacobs A^{*4}, Luijten M^{*9}, Madia F^{*3}, Nishikawa A, Ogawa K, Ohmori K^{*10}, Paparella M^{*11}, Sharma AK^{*12}, Vasseur A^{*13}: Chemical carcinogen safety testing: OECD expert group international

consensus on the development of an integrated approach for the testing and assessment of chemical non-genotoxic carcinogens.

Arch Toxicol. 2020;94:2899-923. doi: 10.1007/s00204-020-02784-5.

While regulatory requirements for carcinogenicity testing of chemicals vary according to product sector and regulatory jurisdiction, the standard approach starts with a battery of genotoxicity tests (which include mutagenicity assays). If any of the *in vivo* genotoxicity tests are positive, a lifetime rodent cancer bioassay may be requested, but under most chemical regulations (except plant protection, biocides, pharmaceuticals), this is rare. The decision to conduct further testing based on genotoxicity test outcomes creates a regulatory gap for the identification of non-genotoxic carcinogens (NGTxC). With the objective of addressing this gap, in 2016, the Organization of Economic Cooperation and Development (OECD) established an expert group to develop an integrated approach to the testing and assessment (IATA) of NGTxC. Through that work, a definition of NGTxC in a regulatory context was agreed. Using the adverse outcome pathway (AOP) concept, various cancer models were developed, and overarching mechanisms and modes of action were identified. After further refining and structuring with respect to the common hallmarks of cancer and knowing that NGTxC act through a large variety of specific mechanisms, with cell proliferation commonly being a unifying element, it became evident that a panel of tests covering multiple biological traits will be needed to populate the IATA. Consequently, in addition to literature and database investigation, the OECD opened a call for relevant assays in 2018 to receive suggestions. Here, we report on the definition of NGTxC, on the development of the overarching NGTxC IATA, and on the development of ranking parameters to evaluate the assays. Ultimately the intent is to select the best scoring assays for integration in an NGTxC IATA to better identify carcinogens and reduce public health hazards.

Keywords: OECD, IATA, non-genotoxic carcinogen

*¹ Public Health England

*² Regional Agency for Prevention, Environment and Energy Emilia Romagna Region

*³ European Commission Joint Research Centre

*⁴ Food and Drug Administration

*⁵ Corteva Agriscience

*⁶ Organisation for Economic Cooperation and Development

*⁷ Health Canada

*⁸ German Federal Institute for Risk Assessment

*⁹ National Institute for Public Health and the Environment

*¹⁰ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*¹¹ Medical University of Innsbruck

*¹² Technical University of Denmark

*¹³ CNRS University de Lorraine

Marques MM*, Beland FA*, Lachenmeier DW*, Phillips DH*, Chung FL*, Dorman DC*, Elmore SE*, Hammond SK*, Krstev S*, Linhart I*, Long AS*, Mandrioli D*, Ogawa K, Pappas JJ*, Parra Morte JM*, Talaska G*, Tang MS*, Thakur N*, van Tongeren M*, Vineis P*, Benbrahim-Tallaa L*, Chung F*, Das S*, El Ghissassi F*, Grosse Y*, Guyton KZ*, Korenjak M*, Lauby-Secretan B*, Liu Y*, Mattock H*, Middleton D*, Miranda-Filho A*, Schubauer-Berigan MK*, Suonio E*, Talukdar FR*: Carcinogenicity of acrolein, crotonaldehyde, and arecoline.

Lancet Oncol. 2021;22:19-20. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30727-0.

In October-November, 2020, a Working Group of 20 scientists from ten countries met remotely at the invitation of the International Agency for Research on Cancer (IARC) to finalise their evaluations of the carcinogenicity of acrolein, crotonaldehyde, and arecoline. Acrolein was classified as “probably carcinogenic to humans” (Group 2A) on the basis of “sufficient” evidence of carcinogenicity in experimental animals and “strong” mechanistic evidence. Crotonaldehyde and arecoline were classified as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B) on the basis of “strong” mechanistic evidence. For all three agents, the evidence regarding cancer in humans was “inadequate”; no data were available for arecoline, and the few available studies of cancer in humans for acrolein and crotonaldehyde were generally small or uninformative.

Keywords: carcinogenicity, acrolein, IARC

* IARC Monographs Vol 128 Group

DeMarini DM*, Carreón-Valencia T*, Gwinn WM*, Hopf NB*, Sandy MS*, Bahadori T*, Calaf GM*, Chen G*, de Conti A*, Fritschi L*, Gi M*, Josephy PD*, Kirkeleit J*, Kjaerheim K*, Langouët S*, McElvenny DM*, Sergi CM*, Stayner LT*, Toyoda T, Benbrahim-Tallaa L*, Chung F*, Cree IA*, El Ghissassi F*, Grosse Y*, Guyton KZ*, Mattock H*, Müller K*, Schubauer-Berigan MK*, Suonio E*, Turner MC*: Carcinogenicity of some aromatic amines and related compounds.

Lancet Oncol. 2020;21:1017-8. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30375-2.

In May-June, 2020, a Working Group of 19 scientists from nine countries met remotely at the invitation of the International Agency for Research on Cancer (IARC) to finalise their evaluation of the carcinogenicity of aniline (and aniline hydrochloride), *o*-anisidine (and *o*-anisidine hydrochloride), *o*-nitroanisole, and cupferron. Aniline, *o*-anisidine, and *o*-nitroanisole were classified as “probably carcinogenic to humans” (Group 2A). These evaluations were based on “strong” evidence that they belong, on the basis of mechanistic considerations, to a class of aromatic amines for which several members (including *o*-toluidine, 2-naphthylamine, and 4-aminobiphenyl) have been classified as “carcinogenic to humans” (Group 1). Cupferron was classified as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B) on the basis of “sufficient” evidence of carcinogenicity in experimental animals and “strong” evidence in experimental systems that cupferron exhibits key characteristics of carcinogens (it is genotoxic).

Keywords: aromatic amine, carcinogenicity, IARC

* IARC Monographs Vol 127 Group

Honma M: An assessment of mutagenicity of chemical substances by (quantitative) structure-activity relationship.

Genes Environ. 2020;42:23. doi: 10.1186/s41021-020-00163-1

Currently, there are more than 100,000 industrial chemicals substances produced and present in our living environments. Some of them may have adverse effects on human health. Given the rapid expansion in the number of industrial chemicals, international organizations and regulatory authorities 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 a promising approach to predict the potential adverse effects of a chemical on the basis of its chemical structure. Significant effort has been devoted to 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 Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (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 instead of actual toxicological studies for human health assessment. Therefore, (Q) SAR 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 tools for predicting Ames mutagenicity and approaches to improve (Q) SAR models are also reviewed. Finally, I mention the future of (Q) SAR and other advanced in silico technology in genetic toxicology.

Keywords: (quantitative) structure-activity relationship ((Q) SAR), Ames test, ICH-M7

Honma M: Report of the Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society, Tokyo, November 18-20, 2019.

Genes Environ. 2020;42:30. doi: 10.1186/s41021-020-00170-2

The 6th Asian Congress on Environmental Mutagens (ACEM) was held at Hitotsubashi Hall, Chiyoda City, Tokyo on November 18-20, 2019, in conjunction with the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS). Ninety international delegates from Australia, China, Czechia, France, Germany, India, Iran, Italy, Korea, the Netherlands, the Philippines, the UK, and the USA, along with 340 Japanese delegates and students, participated. During the conference, one keynote lecture, seven symposia, and one workshop

were held under the theme of “Innovations towards Environmental Mutagen and Genome Research Originating from Asia.” In the general presentation, 34 oral presentations and 138 poster presentations were made, accompanied by lively discussions. The organizers would like to express their sincere gratitude to those who attended the conference and made it a great success.

Keywords: Asian Association of Environmental Mutagen Societies (AAEMS), Asian Congress on Environmental Mutagens (ACEM), Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)

Chikura S^{*1}, Kimoto T^{*1}, Itoh S^{*2}, Sanada H^{*3}, Muto S^{*4}, Horibata K: Standard protocol for the PIGRET assay, a high-throughput reticulocyte *Pig-a* assay with an immunomagnetic separation, used in the interlaboratory trial organized by the Mammalian Mutagenicity Study Group of the Japanese Environmental Mutagen and Genome Society. *Genes Environ.* 2021;43:10. doi: 10.1186/s41021-021-00181-7

The PIGRET assay is one of the *Pig-a* assays targeting reticulocytes (RETs), an *in vivo* genotoxicity evaluation method using flow cytometry with endogenous reporter glycosylphosphatidylinositol anchor protein. The PIGRET assay with RETs selectively enriched with anti-CD71 antibodies has several desirable features: high-throughput assay system, low background frequency of mutant cells, and early detection of mutation. To verify the potential and usefulness of the PIGRET assay for short-term testing, an interlaboratory trial involving 16 laboratories organized by the Mammalian Mutagenicity Study Group of the Japanese Environmental Mutagen and Genome Society was conducted. The collaborating laboratories assessed the mutagenicities of a total of 24 chemicals in rats using a single-treatment design and standard protocols for conducting the *Pig-a* assay on the total red blood cell assay and the PIGRET assay. Here the standard protocol for the PIGRET assay was described in detail.

Keywords: *in vivo* gene mutation, *Pig-a* assay, reticulocytes

^{*1} Teijin Pharma Limited

^{*2} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

^{*3} Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*4} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Tanabe S: Cancer recognition of artificial intelligence. *Artif Intell Cancer.* 2021;2:1-6. doi: 10.35713/aic.v2.i1.1

The recognition mechanism of artificial intelligence (AI) is an interesting topic in understanding AI neural networks and their application in therapeutics. A number of multilayered neural networks can recognize cancer through deep learning. It would be interesting to think about whether human insights and AI attention are associated with each other or should be translated, which is one of the main points in this editorial. The automatic detection of cancer with computer-aided diagnosis is being applied in the clinic and should be improved with feature mapping in neural networks. The subtypes and stages of cancer, in terms of progression and metastasis, should be classified with AI for optimized therapeutics. The determination of training and test data during learning and selection of appropriate AI models will be essential for therapeutic applications.

Keywords: artificial intelligence, cancer, network

Tanabe S: How can artificial intelligence and humans work together to fight against cancer? *Artif Intell Cancer.* 2020;1:45-50. doi: 10.35713/aic.v1.i3.45

This editorial will focus on and discuss growing artificial intelligence (AI) and the utilization of AI in human cancer therapy. The databases and big data related to genomes, genes, proteins and molecular networks are rapidly increasing all worldwide where information on human diseases, including cancer and infection resides. To overcome diseases, prevention and therapeutics are being developed with the abundant data analyzed by AI. AI has so much potential for handling considerable data, which requires some orientation and ambition. Appropriate interpretation of AI is essential for understanding disease mechanisms and finding targets for prevention and therapeutics. Collaboration with AI to extract the essence of cancer data and model intelligent networks will be explored. The utilization of AI can provide humans with a predictive future in disease mechanisms and treatment as well as prevention.

Keywords: artificial intelligence, cancer, network data

analysis

Tanabe S: The therapeutic mechanism of COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020;2:1-3. doi: 10.37191/Mapsci-2582-4333-2(5)-048

The coronavirus disease-19 (COVID-19) is circulating all over the world. To understand and find a way of the COVID-19 treatment, the therapeutic mechanism of COVID-19 is focused on in this Editorial. The pathogenesis of COVID-19 includes the molecular networks such as the binding of the membrane proteins, signaling pathways and RNA replication. The mechanism of infection and targets of the therapeutics are explored and summarized. The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which is a new type of the coronavirus causing COVID-19, infects the cells via the binding of the membrane proteins of human cells, and is internalized by the cells. The viral genome is replicated by RNA-dependent RNA polymerase (RdRp), followed by the packaging and releasing the viral particles. These steps can be main targets for the therapeutics of COVID-19. On the other hand, over-driven immune responses, so-called “cytokine storm” is one of the main causes of the severe COVID-19. These immune responses are also important targets for the therapeutics of severe COVID-19. In this Editorial, some of the insights in the rapidly increasing abundant research reports on COVID-19 are introduced for the future acceleration of the therapeutic development.

Keywords: COVID-19, RNA, SARS-CoV-2

Garcia-Chica J^{*1,2}, Paraiso WKD^{*3}, Tanabe S, Serra D^{*2,4}, Herrero L^{*2,4}, Casals N^{*1,4}, Garcia J^{*2,4}, Ariza X^{*2,4}, Quader S^{*3}, Rodriguez-Rodriguez R^{*1}: An overview of nanomedicines for neuron targeting. *Nanomedicine.* 2020;15:1617-1636. doi: 10.2217/nnm-2020-0088

Medical treatments of neuron-related disorders are limited due to the difficulty of targeting brain cells. Major drawbacks are the presence of the blood-brain barrier and the lack of specificity of the drugs for the diseased cells. Nanomedicine-based approaches provide promising opportunities for overcoming these limitations. Although many previous reviews are focused on brain targeting with nanomedicines in general, none of those are concerned explicitly on

the neurons, while targeting neuronal cells in central nervous diseases is now one of the biggest challenges in nanomedicine and neuroscience. We review the most relevant advances in nanomedicine design and strategies for neuronal drug delivery that might successfully bridge the gap between laboratory and bedside treatment in neurology.

Keywords: brain and neuron targeting, nanoparticles, targeted drug delivery

^{*1} Universitat Internacional de Catalunya, Spain.

^{*2} Universitat de Barcelona, Spain.

^{*3} Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

^{*4} Instituto de Salud Carlos III, Spain.

Tanabe S, Quader S^{*1}, Cabral H^{*2}, Ono R: Interplay of EMT and CSC in cancer and the potential therapeutic strategies.

Front Pharmacol. 2020;11:904. doi: 10.3389/fphar.2020.00904

The mechanism of epithelial-mesenchymal transition (EMT) consists of the cellular phenotypic transition from epithelial to mesenchymal status. The cells exhibiting EMT exist in cancer stem cell (CSC) population, which is involved in drug resistance. CSCs demonstrating EMT feature remain after cancer treatment, which leads to drug resistance, recurrence, metastasis and malignancy of cancer. In this context, the recent advance of nanotechnology in the medical application has ascended the possibility to target CSCs using nanomedicines. In this review article, we focused on the mechanism of CSCs and EMT, especially into the signaling pathways in EMT, regulation of EMT and CSCs by microRNAs and nanomedicine-based approaches to target CSCs.

Keywords: cancer stem cell, epithelial-mesenchymal transition, microRNA

^{*1} Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

^{*2} University of Tokyo

Tanabe S: Cellular internalization and RNA regulation of RNA virus.

Adv Clin Med Res. 2020;1:1-3. <https://www.genesispub.org/cellular-internalization-and-rna-regulation-of-rna-virus>

Biological responses are regulated by various

molecular networks. It is significantly important to reveal the mechanisms of diseases and cellular responses for the prevention and drug development. The infection mechanism of RNA virus consists of viral internalization, replication including RNA transcription, and expansion. RNA regulation of the RNA virus is critical for the replication of RNA virus. The therapy for the infectious diseases may target the viral internalization, replication and expansion. In this Editorial, the internalization and replication mechanism of RNA virus, especially novel corona virus SARS-CoV-2 which causes infectious diseases, is focused on and described.

Keywords: novel coronavirus, RNA virus, RNA viral infection

Rovida C^{*1}, Barton-Maclaren T^{*2}, Benfenati E^{*3}, Caloni F^{*4}, Chandrasekera PC^{*5}, Chesné C^{*6}, Cronin MTD^{*7}, De Knecht J^{*8}, Dietrich DR^{*9}, Escher SE^{*10}, Fitzpatrick S^{*11}, Flannery B^{*11}, Herzler M^{*12}, Hougaard Bennekou S^{*13}, Hubesch B^{*14}, Kamp H^{*15}, Kisitu J^{*16}, Kleinstreuer N^{*17}, Kovarich S^{*18}, Leist M^{*1,16}, Maertens A^{*19}, Nugent K^{*20}, Pallocca G^{*1}, Pastor M^{*21}, Patlewicz G^{*22}, Pavan M^{*23}, Presgrave O^{*24}, Smirnova L^{*19}, Schwarz M^{*25}, Yamada T, Hartung T^{*1,19}: Internationalization of read-across as a validated new approach method (NAM) for regulatory toxicology.

ALTEX. 2020;37(4):579-606. doi: 10.14573/altex.1912181.

Read-across (RAX) translates available information from well-characterized chemicals to a substance for which there is a toxicological data gap. The OECD is working on case studies to probe general applicability of RAX, and several regulations (e.g., EU-REACH) already allow this procedure to be used to waive new in vivo tests. The decision to prepare a review on the state of the art of RAX as a tool for risk assessment for regulatory purposes was taken during a workshop with international experts in Ranco, Italy in July 2018. Three major issues were identified that need optimization to allow a higher regulatory acceptance rate of the RAX procedure: (i) the definition of similarity of source and target, (ii) the translation of biological/toxicological activity of source to target in the RAX procedure, and (iii) how to deal with issues of ADME that may differ between source and target.

The use of new approach methodologies (NAM) was discussed as one of the most important innovations to improve the acceptability of RAX. At present, NAM data may be used to confirm chemical and toxicological similarity. In the future, the use of NAM may be broadened to fully characterize the hazard and toxicokinetic properties of RAX compounds. Concerning available guidance, documents on Good Read-Across Practice (GRAP) and on best practices to perform and evaluate the RAX process were identified. Here, in particular, the RAX guidance, being worked out by the European Commission's H2020 project EU-ToxRisk together with many external partners with regulatory experience, is given.

Keywords: new approach method, read-across, regulatory toxicology

^{*1} Center for Alternatives to Animal Testing, CAAT-Europe, University of Konstanz, Konstanz, Germany

^{*2} Existing Substances Risk Assessment Bureau, Health Canada, Ottawa, Canada

^{*3} Laboratory of Environmental Chemistry and Toxicology, Department of Environmental Health Sciences, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milan, Italy

^{*4} Università degli Studi di Milano, Department of Veterinary Medicine (DIMEVET) Milan, Italy

^{*5} Canadian Centre for Alternatives to Animal Methods, University of Windsor, Ontario, Canada

^{*6} Biopredic International, Saint Grégoire, France

^{*7} Liverpool John Moores University, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, Liverpool, UK

^{*8} Centre for Safety of Substances and Products, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands

^{*9} Human and Environmental Toxicology, University of Konstanz, Konstanz, Germany

^{*10} Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM), Hannover, Germany

^{*11} US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, MD, USA

^{*12} German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

^{*13} Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen, Denmark / Danish Technical University, FOOD, Lyngby, Denmark

- *¹⁴ European Chemical Industry Council (Cefic), Brussels, Belgium
- *¹⁵ Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE, Ludwigshafen, Germany
- *¹⁶ In vitro Toxicology and Biomedicine, Dept inaugurated by the Doerenkamp-Zbinden Foundation, University of Konstanz, Konstanz, Germany
- *¹⁷ NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM), National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, United States
- *¹⁸ S-IN Soluzioni Informatiche S.r.l., Vicenza, Italy
- *¹⁹ Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT), Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA
- *²⁰ Australian Government Department of Health, Canberra, Australia
- *²¹ Research Programme on Biomedical Informatics (GRIB), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Dept. of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain
- *²² Center for Computational Toxicology & Exposure (CCTE), U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA
- *²³ Innovatune S.r.l., Padova, Italy
- *²⁴ Departamento de Farmacologia e Toxicologia, Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brazil
- *²⁵ University of Tübingen, Tübingen, Germany

小島肇：世界の化粧品における安全性評価の現状と日本の立ち位置－今後の代替法の見通し。
フレグランスジャーナル. 2020;9:30-36.

2012年以降の化粧品および医薬部外品の安全性評価のための代替試験方法の使用に関するガイダンスを作成してきた。皮膚科医、化粧品会社の代表者、医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、国立医薬品食品衛生研究所及びアカデミアの専門家にご協力頂き、OECD (経済協力開発機構) 試験ガイドラインと日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) の評価書をもとに、これまでにいくつかの代替法に関するガイダンス文書を起草した。来年までに、動物実験からのデータなしで医薬部外品や化粧品原料への添加物の承認を得るための試みが段階的に進むと考える。

Keywords：医薬部外品，化粧品原料，動物実験代替法

小島肇：OECD試験法ガイドライン開発におけるCERIの国際貢献。

CERI NEWS. 2020;90:2-3.

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) が公開している試験法ガイドライン (Test Guideline: TG) の中で、一般財団法人化学物質評価研究機構 (CERI) で開発された4つのTGを含む15のTGが日本人研究者により開発された試験法として公開されており、一つの国としては国際的な存在感は高い。TG開発におけるCERIの国際的な存在感は顕著であり、広範な毒性試験を取り扱うCERIが新たなNew Approach Methods (NAM) 開発やNAMを用いた化学物質の安全性評価に引き続き寄与されることを期待している。

Keywords：経済協力開発機構 (OECD)，試験法ガイドライン (TG)，化学物質の安全性評価

小島肇：AOP及びIATAに基づく安全性評価手法の進捗

JETOC 40周年記念誌. 2020;71-101.

動物実験3Rsの浸透に加えて、実験動物とヒトとの種差等の克服のために、既存の毒性試験法の見直しが世界的に進んでいる。経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) においても、全身毒性試験 (免疫毒性、生殖発生毒性、発がん性及び光安全性等) の有害性発現経路 (AOP: Adverse Outcome Pathway) を開発し、その情報を活用して動物実験代替法を念頭においた試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) の公定化や*in silico*法を確立する一方で、AOP等の毒性情報を網羅した試験の実施と評価のための戦略的統合方式 (IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment) を開発し、それに基づき、TGと同格の扱いになる確定方式 (DA: Defined Approach) による化学物質の安全性評価を推進している。

Keywords：経済協力開発機構 (OECD)，有害性発現経路 (AOP)，試験の実施と評価のための戦略的統合方式 (IATA)

山本直樹^{*1}，小島肇，佐々木正治^{*2}，竹内小苗^{*3}，波多野浩太^{*4}，森村智美^{*5}：2018年改定 OECD TG 438ニワトリ眼球を用いた眼刺激性試験 (Isolated Chicken Eye Test: ICE法)。

AATEX-JaCVAM. 2020;9(1), 35-42.

ニワトリ眼球を用いた眼刺激性試験 (Isolated

Chicken Eye Test: ICE法) は、ニワトリから摘出した眼球に被験物質を曝露して生じる角膜の変化をもとに、*in vivo*の眼刺激性を予測する試験であり、経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) 試験法ガイドライン (Test Guideline: TG) 438として試験法が標準化されている。本報告では、2018年6月に採択された改定TG 438 (2018) について改正点の概要を説明し、バリデーショ研究報告書、第三者評価報告書および関連論文などをと、JaCVAM眼刺激性試験資料編纂委員会としての意見をまとめた。

改定TG 438 (2018) では、ボトムアップ方式による区分に該当しない物質の判定基準が変更され、偽陽性率が改善された。また、トップダウン方式によるUN GHS区分1の判定において、これまで偽陰性率の高かった界面活性剤の評価を向上させるため、病理組織学的検査の併用が検証された。

以上より、本委員会は、ボトムアップ方式による判定基準の変更は妥当であり、また、 $2 < \text{pH} < 11.5$ の洗浄剤および界面活性剤については、トップダウン方式によりUN GHS区分1を検出する際、病理組織学的検査を補助的に用いることができると結論した。

Keywords : JaCVAM, 眼刺激性試験, 動物実験代替法

LuSens法は、KeratinoSensTMと同様、リジン残基特異的に結合する物質は偽陰性と判定されることが考えられ、注意が必要である。本試験法に使用する細胞株の代謝能は限定的であり、プロハプテンおよびブレハプテンは陰性となる可能性がある。一方、感作性のないケミカルストレス (例えば酸化ストレスを誘導する物質) もKeratinoSensTMと同様、偽陽性となる可能性がある。さらに、ルシフェラーゼに干渉する化学物質も評価に影響する可能性がある。

以上の結果から、LuSens法は、KeratinoSensTMと同様、試験の実施と評価のための戦略的統合方式 (Integrated approach to testing and assessment: IATA) において他の試験法と組み合わせることにより、感作性物質と非感作性物質との区別に使用することが可能である。しかし、本試験法単独での感作性強度分類やUN Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (UN GHS) のサブカテゴリー分類への応用には適さない。

本委員会は、上記の本試験法の様々な限界を勘案すると、本試験法単独では皮膚感作性の判定は不十分であり、証拠の重み付けや他の試験法との組合せで用いることを推奨する。

Keywords : 皮膚感作性試験, LuSens, 動物実験代替法

*1 金沢医科大学

*2 アツヴィ合同会社

*3 P&Gイノベーション合同会社

*4 ホーユー株式会社

*5 一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所

*1 一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所

*2 福井大学

*3 三井化学株式会社

*4 一般財団法人化学物質評価研究機構

*5 麻布大学

小島幸一^{*1}, 足利太可雄, 安達玲子, 佐藤一博^{*2}, 瀬崎拓人^{*3}, 武吉正博^{*4}, 福山朋季^{*5}: 皮膚感作性試験代替法: ARE-Nrf2 luciferase LuSens Test Method (LuSens法).

AATEX-JaCVAM. 2020;9(1), 43-57.

ARE-Nrf2 luciferase LuSens test method (LuSens法) は、既に経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) 試験法ガイドライン (Test Guideline: TG) TG 442Dに登録されているARE-Nrf2 luciferase KeratinoSensTM test method (KeratinoSensTM) と同様に、感作性発現機序における第2のKey eventに対応する試験法であり、基本原理はKeap1-Nrf2-ARE pathwayを利用したレポーターアッセイである。

本報告書は、OECD TG 442D Appendix 1Bおよび関連資料などをもとに、試験手順をまとめ、有用性や限界などについて評価したものである。

尾上誠良^{*1}, 上月裕一^{*2}, 豊田明美^{*3}, 笛木修^{*4}, 細井一弘^{*5}, 小島肇夫, 足利太可雄, 小野寺博志^{*1}: 光安全性評価の現状と課題

YAKUGAKU ZASSHI. 2021;141:111-124. doi: 10.1248/yakushi.20-00148

Phototoxicity is a toxic response elicited by topically applied or systemically administered photoreactive chemicals after exposure to light and can be broadly categorized into photoirritation, photoallergy, photogenotoxicity, and photocarcinogenicity. The need in the 21st century for accurate evaluation of photosafety has led to the publication of a number of guidelines from government agencies in Europe and the U.S.A. as well as the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). In this review, we first discuss the mechanisms of phototoxicity and how they can be evaluated. We then discuss the state

of the art and challenges now faced in photosafety evaluation of pharmaceuticals and cosmetics. Additionally, we describe the latest developments in OECD test guidelines (TG) for assessing photosafety, including revisions to the *in vitro* 3T3 neutral red uptake (NRU) phototoxicity test (TG 432) and the newly adopted reactive oxygen species (ROS) assay (TG 495). We will emphasize the importance of selecting the most appropriate means of evaluation with reference to the latest guidelines and other legal

criteria for conducting photosafety evaluation.

Keywords : 光安全性, ROSアッセイ, 3T3 NRU光毒性試験

*¹ 静岡県立大学薬学部

*² 資生堂グローバルイノベーションセンター

*³ ポーラ化成工業株式会社

*⁴ 医薬品医療機器総合機構

*⁵ 参天製薬株式会社

Ohtake S, Izutsu K, Lechuga-Ballesteros D. eds., *Drying Technologies for Biotechnology and Pharmaceutical Applications*, Wiley-VCH, Weinheim (2020)

伊豆津健一：“バイオ医薬品の凍結乾燥とその評価”，凍結乾燥の最適な条件設定による品質の安定化，サイエンス&テクノロジー，東京，pp.165-177 (2020)

伊豆津健一：新薬開発以外へのICHガイドラインの適用について：不純物管理を例に，製剤機械技術ハンドブック第3版，製剤機械技術学会，東京，7.4章，(2020)

宮崎玉樹：“熱量測定・熱分析ハンドブック”，非品質薬物の緩和，日本熱測定学会編集，丸善出版(株)，東京，pp.294 (2020)

小出達夫：“フロー合成，連続生産のプロセス設計，条件設定と応用事例” 第9章 フロー合成，連続生産プロセスの品質管理 第2節 医薬品の連続生産における管理戦略とProcess Analytical Technology，(株)情報技術協会，東京，pp.568-74 (2020)

石井明子：“バイオ医薬 基礎から開発まで”，第1章バイオ医薬品の概要，(株)東京化学同人，東京，pp. 1-12 (2020)

石井明子：“バイオ医薬 基礎から開発まで”，第2章バイオ医薬品創出のための探索研究 (バイオ医薬品の分子設計の概要，薬理作用を高める技術，体内動態を改善する技術)，(株)東京化学同人，東京，pp. 13-22 (2020)

石井明子：“バイオ医薬 基礎から開発まで”，第3章代表的バイオ医薬品としての抗体医薬 低分子抗体，(株)東京化学同人，東京，pp. 79-81 (2020)

橋井則貴：“バイオ医薬 基礎から開発まで”，第11章バイオ医薬品の一般的名称，(株)東京化学同人，東京，pp. 185-192 (2020)

川崎ナナ*，石井明子：“有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理序章”，バイオ医薬品とは 主なバイオ医薬品の基原・本質，および製造・品質管理の概略，(株)じほう，東京，pp. 2-12 (2020)

*横浜市立大

石井明子，川崎ナナ*：“有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”，第1章バイオ医薬品の製造と品質管理の概略 バイオ医薬品の製造と品質管理の概略，(株)じほう，東京，pp. 14-17 (2020)

*横浜市立大

多田稔，石井明子：“有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”，第2章 製造 I 製造 (1) 製造用細胞基材，(株)じほう，東京，pp. 20-31 (2020)

石井明子：“有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”，第2章 製造 II 製造 (2) 製造工程管理，(株)じほう，東京，pp. 32-44 (2020)

太田悠葵*，原園景，川崎ナナ*：“有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”，第3章 特性解析 I 構造解析，(株)じほう，東京，pp. 72-96 (2020)

*横浜市立大

木吉真人，柴田寛子：“有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”，第3章 特性解析 II 不純物の評価，1 目的物質由来不純物，(株)じほう，東京，pp. 97-101 (2020)

日向昌司：“有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”，第3章 特性解析 II 不純物の評価，2 製造工程由来不純物，(株)じほう，東京，pp. 102-110 (2020)

原園景，柴田寛子：“有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”，第4章 原薬

の管理 規格及び試験方法, (株)じほう, 東京, pp. 112-127 (2020)

鈴木琢雄, 石井明子: “有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”, 第7章 品質管理戦略の構築と臨床・非臨床試験 I 薬物動態と品質特性, (株)じほう, 東京, pp. 158-172 (2020)

青山道彦, 多田稔: “有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”, 第7章 品質管理戦略の構築と臨床・非臨床試験 II 薬理作用と品質特性, (株)じほう, 東京, pp. 173-181 (2020)

石井明子: “有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”, 第7章 品質管理戦略の構築と臨床・非臨床試験 III 免疫原性, (株)じほう, 東京, pp. 182-196 (2020)

石井明子: “有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”, 第8章 バイオシミラー バイオシミラー(バイオ後続品)の開発と評価, (株)じほう, 東京, pp. 198-219 (2020)

柴田寛子: “有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”, 第9章 バイオ医薬品の今後の展望 III 分析法開発におけるAnalytical QbD, (株)じほう, 東京, pp. 239-246 (2020)

石井明子: “バイオ医薬品における製造プロセスと品質管理のポイント”, 第1章 バイオ医薬品の品質に関する規制, (株)情報機構, 東京, pp.3-13 (2021)

平井孝昌, 草川森士, 佐藤陽治: “再生医療等製品/遺伝子治療用製品の承認取得/審査の視点と実務戦略”, 第1章 再生医療等製品における非臨床試験時のデザイン設計, サイエンス&テクノロジー (株), 東京, pp.79-104 (2020)

田塾慶子, 佐藤陽治: “実験医学:iPS細胞のいま~基盤となるサイエンスと創薬・医療現場への道しるべ”, ヒトiPS細胞加工製品の造腫瘍性評価法の開発, (株)羊土社, 東京, pp.29-34 (2020)

田塾慶子, 佐藤陽治: “別冊・医学のあゆみ 間葉系幹細胞の基礎と臨床応用”, 不均一性の評価 —ヒトMSC加工製品(ヒト間葉系幹細胞加工製品/ヒト間葉系間質細胞加工製品)の品質管理にかかる課題, 医歯薬出版(株), 東京, pp.118-21 (2021)

草川森士, 佐藤陽治: “別冊・医学のあゆみ 間葉系幹細胞の基礎と臨床応用”, 世界における間葉系幹細胞利用製品の開発動向—ClinicalTrials.govに登録された臨床試験の分析より, 医歯薬出版(株), 東京, pp.129-37 (2021)

IARC Monographs Vol 121 Group: Kogevinas M, Gwinn WM, Kriebel D, Phillips DH, Sim M, Bertke SJ, Calaf GM, Colosio C, Fritz JM, Fukushima S, Hemminki K, Jensen AA, Kolstad H, Mráz J, Nesnow S, Nylander-French LA, Parent M-E, Sandy M, Smith-Roe SL, Stoner G, Suzuki T, Teixeira JP, Pavel Vodicka P, Rogelio Tornero-Velez R, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FEI, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Vilahur N, Driscoll T, Hall A, Middleton D, Jaillet C, Mattock H, Straif K: “IARC Monographs”, Styrene, Styrene-7,8-oxide, and Quinoline., pp121 (2020)

内田恵理子: “ゲノム編集技術を応用した製品開発とその実用化”, 第6章 ゲノム編集による遺伝子治療技術・再生医療の開発とその課題解決 第1節 海外におけるゲノム編集技術を用いた医薬品・遺伝子治療開発への規制事項, (株)技術情報協会, pp403-9 (2021)

齋島由二: “モダンメディア”, 世界臨床検査通信シリーズ51 「ISO/TC194の活動について」, 栄研化学株式会社, 東京, 66 (10): 22 (2020)

齋島由二, 山村隼志^{*1}, 鈴木浩子^{*2}, 内藤朋子^{*3}, 藤巻日出夫^{*4}, 菊池裕^{*5}: “PICS/GMPに対応した微生物管理の実施と留意点: 製造環境への要求基準値と分析法バリデーション”, エントトキシ試験法を巡る最近のトピックス, サイエンス&テクノロジー, 東京, pp 27-39 (2021)

^{*1} IHI検査計測

^{*2} ウシオ電機

^{*3} 三浦工業

^{*4} 民生科学協会

^{*5} 千葉県立保健医療大学

迫田秀行: “トライボロジーの評価・制御・応用展開”,

第Ⅲ編 トライボ設計事例, トラブルとその解決事例
第21章 人工関節用樹脂部品のトライボロジー, 株式会社シーエムシー出版, 東京, pp.274-281 (2021)

五十嵐良明: “衛生試験法・注解2020追補2021”, 3.2. 化粧品試験法 3.2.9 不純物 7) 水銀, (公社) 日本薬学会環境・衛生部会, 東京, pp.10-11 (2021)

酒井信夫: “衛生試験法・注解2020追補2021”, 4.4. 空気試験法 4.4.5 有機物質 13) 揮発性有機化合物, (公社) 日本薬学会環境・衛生部会, 東京, pp.12-16 (2021)

五十嵐良明, 小林憲弘, 内野正: “上水試験方法2020年版”, 日本水道協会, 東京 (2021)

永山敏廣^{*1}, 小島尚^{*2}, 高取聡^{*3}, 高野伊知郎^{*4}, 根本了, 水越一史^{*5}, 三宅司郎^{*6}, 宮下隆^{*7}, 望月直樹^{*8}: “衛生試験法・注解2020 追補2021”, 飲食物試験法/天然有毒物質試験法/カビ毒/フザリウムマイコトキシン/高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) によるトリコテセン系カビ毒およびゼアラレノンの定性・定量および確認, (公社) 日本薬学会, 東京, pp.1-4 (2021)

^{*1} 明治薬科大学

^{*2} 帝京科学大

^{*3} (地独) 大阪健康安全基盤研究所

^{*4} 明治薬科大学

^{*5} (一財) 日本食品分析センター

^{*6} 麻布大学

^{*7} キューピー (株)

^{*8} 横浜薬科大学

永山敏廣^{*1}, 小島尚^{*2}, 高取聡^{*3}, 高野伊知郎^{*4}, 根本了, 水越一史^{*5}, 三宅司郎^{*6}, 宮下隆^{*7}, 望月直樹^{*8}: “衛生試験法・注解2020 追補2021”, 飲食物試験法/食品汚染物試験法/有機化合物/その他/ヒスタミン/酵素法によるヒスタミン測定試験, (公社) 日本薬学会, 東京, pp.7-9 (2021)

^{*1} 明治薬科大学

^{*2} 帝京科学大

^{*3} (地独) 大阪健康安全基盤研究所

^{*4} 明治薬科大学

^{*5} (一財) 日本食品分析センター

^{*6} 麻布大学

^{*7} キューピー (株)

^{*8} 横浜薬科大学

鍋師裕美: “実務に役立つ食品分析の前処理と実際”, 第3章 食品成分分析の実際 3.3食品中の異物等 3.3.8放射線物質性物質, 日刊工業新聞社, 東京, pp.226-234 (2020)

中村公亮: “ゲノム編集技術を応用した製品開発とその実用化”, ゲノム編集食品開発に対する世界の法規制対応, (株) 技術情報協会, 東京, pp.567-571 (2021)

種山浩: “実務に役立つ食品分析の前処理と実際”, 食物アレルギー, 日刊工業新聞社, 東京, pp.172-178 (2020)

佐藤恭子, 西島基弘, 久保田浩樹, 多田敦子: “食品衛生検査指針 食品添加物編追補2020”, 第1章 保存料, 第2章 漂白剤, 日本食品衛生協会, 東京, pp.9-99 (2020)

佐藤恭子, 建部千絵, 多田敦子: “食品衛生検査指針 食品添加物編追補2020”, 第6章 製造用剤等, 第7章 未指定添加物, 日本食品衛生協会, 東京, pp.135-174 (2020)

六鹿元雄: “【ポジティブリスト制度導入】改正食品衛生法で変わる対応事項と食品容器包装材料・食品接触材料の規制動向”, サイエンス&テクノロジー, 東京, pp.3-6, pp.19-48 (2020)

Abraham A, Arnich N, Chinain M, Cressey P, Bottein, M-Y D, Diogène J, Friedemann M, Gago-Martínez A, Gatti C, Gerssen A, Gribble M O, Harwood T, Hess P, Hungerford J M, Karunasagar I, Le Garrec R, Oshiro N, Robertson A, Tester P, Vernoux J-P, Enevoldsen H, Botana L M: Report of the Expert Meeting on Ciguatera Poisoning. Rome, 19–23 November 2018. Food Safety and Quality No. 9, FAO and WHO. Rome. 156pp. (2020). doi: 10.4060/ca8817en.

Tamehiro N, Adachi R, Kondo K.: Animal Models of Allergic Disease (Series: Methods in Molecular Biology) Chapter 3: Assessment of Immune Responses in an Animal Model of Wheat Food Allergy via Epicutaneous Sensitization. Editors: (Ed) Kumi Nagamoto-Combs, Springer Nature, P37-47 (2021)

畝山智香子: 食品添加物はなぜ嫌われるのかー食品情報を「正しく」読み解くリテラシー

DOJIN選書 083 株式会社化学同人, 京都, 2020

荒川憲昭：“CRCテキストブック（第4版）”, 有害事象Ⅱ 薬物性肝障害, 日本臨床薬理学会編, (株) 医学素因, 東京, pp.295-299 (2021)

斎藤嘉朗, 今任拓也：“CRCテキストブック（第4版）”, 医薬品情報, 日本臨床薬理学会編, (株) 医学素因, 東京, pp.107-112 (2021)

斎藤嘉朗：“CRCテキストブック（第4版）”, 有害事象Ⅲ 薬疹と間質性肺炎, 日本臨床薬理学会編, (株) 医学素因, 東京, pp.300-304 (2021)

広瀬明彦：E&L不純物の安全性評価の考え方. 医薬品不純物における評価及び管理戦略・運用の実際. サイエンス&テクノロジー, pp.165-179 (2020)

行政報告

Scientific Reports to Governmental Agencies

医薬品等一斉取締試験報告：アトモキセチン塩酸塩錠・カプセル，バルヒディオ配合錠，ミルタザピン錠・OD錠，ラロキシフェン塩酸塩錠：伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘，富田奈緒美，稲垣葵
後発医薬品品質確保対策事業（令和2年4月～令和3年3月），令和3年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

医薬品等一斉取締試験報告：アトモキセチン塩酸塩，カルシトリオール，シチコリン，フルスルチアミン塩酸塩，マキサカルシトール：伊豆津健一，山本栄一，宮崎玉樹，安藤大介，菅野仁美
後発医薬品品質確保対策事業（令和2年4月～令和3年3月），令和3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：リセドロン酸ナトリウム錠，アレンドロン酸ナトリウム錠の溶出性評価：伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘，富田奈緒美，稲垣葵
後発医薬品品質情報提供等推進事業（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

リルマザホン塩酸塩水和物の混入が疑われるイトラコナゾール錠50「MEEK」の分析結果報告（臨時収去）：伊豆津健一，吉田寛幸，山本栄一，阿部康弘，富田奈緒美，稲垣葵
医薬品審査等業務庁費（令和2年12月～令和3年1月），令和3年1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－令和元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31年4月～令和2年3月），令和2年7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－令和元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31年4月～令和2年3月），令和2年7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。

バイオ後続品の品質検査の試験結果報告：インフリキシマブBS点滴静注用100 mg「ファイザー」（生物活性試験）他：石井明子，柴田寛子，多田稔，青山道彦，橋井則貴
後発医薬品品質確保対策事業（令和2年4月～令和3年3月），令和3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ペプチドマップ法を用いた確認試験の設定に関する検討：橋井則貴，蛭田葉子，石井明子
医薬品承認審査等推進費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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（令和2年6月～令和3年3月），令和3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

シコン，ジコッピ及びコロソバ末（局方品）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（令和2年7月～令和3年3月），令和3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（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

含量管理が必要と考えられる指定成分等に係る検討：袴塚高志，内山奈穂子，政田さやか，田中誠司
食品・添加物等規格基準に関する試験検査等・新開発食品保健対策関係事業費（令和2年4月～令和3年3月）令和2年3月に厚生労働省医薬生活衛生局・食品基準審査課に報告

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
厚生労働省庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3年2月（国産あへん5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（令和2年4月～令和3年3月），令和3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（令和2年4月～令和3年3月），令和3年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの麻薬指定調査に関する研究：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，田中理恵
厚生労働省庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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厚生労働省庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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，令和3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121製品）

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（令和2年4月～令和3年3月）令和3年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

医薬品迅速分析法作成のための試験について－ジメチルチオカルボデナフィル，ジメチルジチオデナフィル，トランス-ノルタグラフィルの迅速分析法－：袴塚高志，最所和宏
医薬品審査等調査研究費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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－強化用健康食品－：袴塚高志，最所和宏
医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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－筋肉増強用健康食品－：袴塚高志，最所和宏
医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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：吉治仁志*，佐藤陽治，澤田留美，河野健，草川森士
医薬品等審査業務庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

* 奈良県立医科大学

令和2年度乳がん診断支援装置審査ワーキンググループ報告書：橋爪誠*，福井千恵，加藤玲子，野村祐介，靄島由二
厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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。

* 北九州古賀病院

令和2年度麻酔支援装置分野審査ワーキンググループ報告書：稲田英一*，植松美幸，中岡竜介，靄島由二
厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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。

* 順天堂大学

令和2年度行動変容を伴う医療機器プログラムに関する調査研究班報告書：佐久間一郎*，迫田秀行，岡本吉弘，靄島由二
厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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。

* 東京大学

令和2年度再製造SUD基準策定等事業再製造SUD推進検討委員会報告書：深柄和彦*，野村祐介，宮島敦子，齋島由二

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月）令和3年厚生労働省医薬・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，大嶋直浩

化学物質安全対策費 家庭用品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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における大気汚染測定調査：五十嵐良明，酒井信夫，大嶋直浩

大気・水・土壌環境等保全費 環境保全調査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3年3月環境省水・大気環境局大気環境課調査係に報告

令和二年度化粧品成分の分析法に関する調査：メチルイソチアゾリノン，メチルクロロイソチアゾリノン，イソプロピルメチルフェノール及びパラベン類6種の一斉分析法：久保田領志，秋山卓美，五十嵐良明

医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

令和二年度医薬部外品原料の規格に関する調査：秋山卓美，久保田領志，五十嵐良明

医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

令和二年度医薬品等一斉監視指導収去試験：メチルイソチアゾリノン及びメチルクロロイソチアゾリノン・メチルイソチアゾリノン液の成分のいずれかを含有する化粧品及び医薬部外品：久保田領志，秋山卓美，五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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：内野正，小林憲弘，五十嵐良明

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令

和3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（令和2年4月～令和3年3月），令和3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・脱臭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（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

皮膚障害防止に向けた家庭用品中の化学物質の実態に関する調査：河上強志，田原麻衣子，五十嵐良明
家庭用品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

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及び試験法の検討結果の事前確認：坂井隆敏，縄田裕美，根本了，穂山浩

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 酢酸トレンボロン試験法（畜産物）開発：坂井隆敏，大倉知子，縄田裕美，根本了，穂山浩

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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 ペニシリン系抗生物質のグループ試験法（畜水産物）の開発：坂井隆敏，大倉知子，縄田裕美，根本了，穂山浩

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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 ノルジェストメット試験法（畜産物）の基礎検討：坂井隆敏，辻巖一郎，三澤隆史，出水庸介，根本了，穂山浩

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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 キザロ
ホップエチル及びキザロホップPテフリル試験法（農産
物）の基礎検討：志田（齊藤）静夏，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令
和3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 ニテンピ
ラム試験法（農産物）の開発：志田（齊藤）静夏，山崎
由貴，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令
和3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 APCI法
を用いたGC-MS/MSによる残留農薬一斉分析の検討：
志田（齊藤）静夏，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令
和3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 簡易分析
法開発事例収集・検証業務：志田（齊藤）静夏，穂山浩
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令
和3年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課
に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 LC/MS
による農薬等の一斉試験法I（農産物）への適用検討：
菊地博之，大倉知子，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令
和3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）アプラマイシン試験法
（畜産物），カルプロフェン試験法（畜産物），イソキサ
フルトール試験法（畜産物），ゲンチアナバイオレット
試験法（畜水産物），デメトン-S-メチル及びオキシデメ
トンメチル試験法（農産物），ベンジルアデニン試験法
（農産物），HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法I
（畜水産物）の改良法：根本了，穂山浩
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令
和2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）アラクロール試験法（畜
産物），カナマイシン試験法（畜産物），ガミスロマイシ
ン試験法（畜産物），カルプロフェン試験法（畜産物），
スピラマイシン試験法（畜水産物），スピロジクロフェ
ン試験法（畜産物），プロピリスルフロン試験法（農産
物），プロピリスルフロン試験法（水産物）：根本了，穂
山浩

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令
和2年9月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課
に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の
検討結果の事前確認（第3回）アバメクチン試験法（農
産物），エマメクチン安息香酸塩試験法（畜水産物），オ
キシシン銅試験法（農産物），キンクロラック試験法（畜
産物），クロロタロニル試験法（畜産物），フルエンスル
ホン試験法（農産物），メタラキシル及びメフェノキサ
ム試験法（畜産物）：根本了，穂山浩

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令
和3年2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：堤智昭，鍋師裕美，
高附巧，岡本悠佑，前田朋美，足立利華，穂山浩
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令
和3年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課
に報告

食品中の放射性物質検査結果集計事業：鍋師裕美，中村
公亮，堤智昭，穂山浩
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令
和3年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課
に報告

食品中の放射性物質の摂取量等調査：鍋師裕美，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（令和2年4月～令和3年3月），令
和3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）の開発及び試験法通知等の英訳
（グリホサート試験法の開発の部）：田口貴章，坂井隆敏，
縄田裕美，根本了，穂山浩

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令
和3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（試験法通知等の英訳の部）：穠山浩，田口貴章，中村公亮

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

令和2年度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（1）機能性関与成分の分析方法に関する検証：合田幸広，穠山浩，田口貴章，袴塚高志，内山奈穂子，政田さやか，佐藤恭子，杉本直樹，工藤由起子，大西貴弘

消費者政策調査費（令和2年4月～令和3年3月）令和3年3月消費者庁食品表示企画課に報告

令和2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（2）分析方法に疑念がある届出食品の分析検証：田口貴章，穠山浩，工藤由起子，大西貴弘

消費者政策調査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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 清涼飲料水中スズ及びパツリン試験法の妥当性評価：鈴木美成，吉成知也，工藤由起子，穠山浩

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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天然型ホルモン類の含有量実態調査報告書：鈴木美成，岡本悠佑，布目真梨，穠山浩

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

食品中の残留農薬等基準策定資料の英訳業務：中村公亮，穠山浩

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

食品中の残留農薬等に関する普及啓発資料等作成業務：中村公亮，浅井麻弓，穠山浩

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

残留農薬等の暫定基準見直し加速化の検討業務：中村公亮，五十嵐智女，榎形麻樹子，北嶋聡，穠山浩
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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，長尾なぎさ，日置冬子，窪崎敦隆，西崎雄三，増本直子，石附京子，中島馨，杉本直樹，工藤由紀子，渡辺麻衣子，廣瀬昌平
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，日置冬子，窪崎敦隆，西崎雄三，増本直子，杉本直樹，佐藤恭子
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物の規格基準の設定等に関する試験：建部（佐々木）千絵，久保田浩樹，増本直子，西崎雄三，石附京子，杉本直樹，多田敦子，佐藤恭子
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和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，建部（佐々木）千絵，久保田浩樹，片岡洋平，寺見祥子，西崎雄三，窪崎敦隆，杉本直樹，佐藤恭子
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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（佐々木）千絵，長尾なぎさ，多田敦子，佐藤恭子
食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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（令和2年4月～令和3年3月），令和3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，片岡洋平，佐藤恭子

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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，片岡洋平，六鹿元雄，佐藤恭子

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

ポジティブリスト収載物質の試験法開発：阿部裕，片岡洋平，六鹿元雄，佐藤恭子

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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，安原加壽雄，渡邊英俊，石綿肇，山田隆，西沢元仁，丸山若重，田端節子，多田敦子，杉本直樹，窪崎敦隆，佐藤恭子

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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，岡田由美子，佐々木貴正

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

大量調理施設衛生管理マニュアルの「手洗い」に記載する消毒剤の有効性に関する検証：朝倉宏，百瀬愛佳

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（令和3年2月～令和3年3月），令和3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

令和2年度マリントキシン検査外部精度管理：朝倉宏，大城直雅

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

乾燥きくらげのサルモネラ属菌汚染実態調査事業：工藤由起子，大屋賢司

食品等試験検査費（令和2年11月～令和3年3月），令和3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

カビが産生するアフラトキシン等の産生性，低減性，諸外国におけるカビ毒の検査法及びサンプリング方法等調査事業：工藤由起子，渡辺麻衣子，吉成知也

食品等安全確保対策費（令和2年11月～令和3年3月），令和3年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

食品中のかび毒に係る汚染実態調査及びばく露評価（デオキシニバレノール及びニバレノール，オクラトキシンA並びに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（令和2年7月～令和3年3月），令和3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

食品中のかび毒に係る試験検査（DON試験法検討）：工藤由起子，大西貴弘，吉成知也

食品等試験検査費（令和2年5月～令和2年12月），令和2年12月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物公定書の策定に関わる検討：工藤由起子，渡辺麻衣子，廣瀬昌平

食品等安全確保対策費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

対米食肉輸出認定施設における牛肉からの腸管出血性大腸菌O26，O45，O103，O111，O121，O145及びO157の検査法に関する外部精度管理試験 結果報告書：工藤由起子，大西貴弘，大屋賢司，廣瀬昌平

食品等安全確保対策費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

令和2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：工藤由起子，大西貴弘

消費者政策調査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3年3月消費者庁食品表示企画課に報告

GMP査察体制強化事業における試験検査（無菌試験用アイソレーターの定期バリデーション費用）：林克彦，工藤由起子

医薬品安全対策等推進費（令和2年8月～令和2年3月）、令和2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

エンドトキシン試験法に関する調査：林克彦，工藤由起子

医薬品承認審査等推進費（令和2年7月～令和3年3月）、令和2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

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，田口千恵，曾我慶介，吉場聡子，柴田識人，爲廣紀正，安達玲子

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月）、令和3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

ゲノム編集技術応用食品及び添加物の安全性確保に関する体制整備：近藤一成，田口千恵，中島治

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月）、令和3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：柴田識人，曾我慶介，吉場聡子，近藤一成

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月）、令和3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：吉場聡子，曾我慶介，柴田識人，近藤一成

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月）、令和3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，吉場聡子，柴田識人，近藤一成

消費者政策調査費（令和2年4月～令和3年3月）、令和3年3月消費者庁食品表示企画課に報告

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，爲廣紀正

消費者政策調査費（令和2年4月～令和3年3月）、令和3年3月消費者庁食品表示企画課に報告

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（令和2年4月～令和3年3月）、令和3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（令和2年4月～令和3年3月）、令和3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

国際整合性を踏まえた業務管理要領案の検討：渡邊敬浩，畝山智香子

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月）、令和3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（令和2年4月～令和3年3月）、令和3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（令和2年11月～令和3年2月）、令和3年2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：登田美桜，畝山智香子

食品等試験検査費（令和2年9月～令和3年3月）、令和3年1月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

食品中の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（令和2年4月～令和3年3月）、令和3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

医薬品使用実態調査・安全対策推進事業：佐井君江，齋藤嘉朗

医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月）、令和3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

遺伝子多型探索調査事業：荒川憲昭，田中庸一，齋藤嘉朗

医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

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，山田雅巳，諫田泰成，小川久美子，杉山圭一，広瀬明彦

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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，山田雅巳，諫田泰成，小川久美子，杉山圭一，広瀬明彦

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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に係る情報収集：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

家庭用品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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），パラナフトールベンゼイン（経口投与子宮肥大試験）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

家庭用品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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），パラナフトールベンゼイン（皮下投与子宮肥大試験）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

家庭用品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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），アルファナフトールフタレイン（経口投与子宮肥大試験）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

家庭用品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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），アルファナフトールフタレイン（皮下投与子宮肥大試験）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

家庭用品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

既存添加物の安全性に関する試験：ナリンジナーゼのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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：キナ抽出物のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験（中間報告）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

食品等試験検査費（令和2年10月～令和3年3月），令和3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：キハダ抽出物のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験（中間報告）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

食品等試験検査費（令和2年10月～令和3年3月），令和3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

食肉代替品の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査研究：北嶋聡，栗形麻樹子，齊藤洋克，五十嵐智女

食品等試験検査費（令和2年8月～令和3年3月），令和3年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課新開発食品保健対策室に報告

毒物劇物指定に関する調査：実験動物による急性毒性試験等及び毒物又は劇物の有害性情報の収集：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月），令和3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

タール色素等毒性試験法に関する調査・研究：タール色

素「赤色506号」(ファストレッドS)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, 栗形麻樹子

医薬品審査等業務庁費(令和2年4月~令和3年3月), 令和3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

器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験:N-ブチル1,2-ベンゾイソチアゾロンのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験(中間報告): 北嶋聡, 栗形麻樹子, 高橋祐次, 五十嵐智女, 相田麻子
食品等試験検査費(令和2年5月~令和3年3月), 令和3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・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験:2-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-メチル-6-ラウリルフェノールのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験(中間報告): 北嶋聡, 栗形麻樹子, 高橋祐次, 五十嵐智女, 相田麻子
食品等試験検査費(令和2年5月~令和3年3月), 令和3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:残留農薬等の暫定基準見直し加速化の検討(カルベンダジム等20品目): 中村公亮, 五十嵐智女, 栗形麻樹子, 北嶋聡, 穂山浩

食品等試験検査費(令和2年4月~令和3年3月), 令和3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

一般工業化学物質分野GLPに係る2022年のOECD On-site Evaluation Visitを見据えOECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE MONITORING No.1, 2, 3, 9を包含するInspection及びStudy auditモデル・マニュアルの作成: 北嶋聡, 山本雅也

家庭用品等試験検査費(令和2年4月~令和3年3月), 令和3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

既存添加物の安全性に関する試験(ラットを用いたミルラの90日間反復経口投与毒性試験) 令和2年度最終報告書: 石井雄二, 高須伸二, 並木萌香, 小川久美子

食品等試験検査費(令和2年4月~令和3年3月), 令和3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(ラットを用いたオリゴガラクチュロン酸の90日間亜慢性反復投与試験) 令和2年度中間報告書: 豊田武士, 松下幸平, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子

食品等試験検査費(令和2年8月~令和3年3月), 令和3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

器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験(デシルトリメトキシシランの90日間反復経口投与毒性試験) 令和2年度中間報告書: 石井雄二, 高須伸二, 並木萌香, 小川久美子

食品等試験検査費(令和2年4月~令和3年3月), 令和3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

器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験(ジルコニウムブトキシドのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験) 令和2年度中間報告書: 赤木純一, 水田保子, 小川久美子

食品等試験検査費(令和2年4月~令和3年3月), 令和3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

畜産物の急性暴露評価手法の検討. 令和2年度報告書: 小川久美子

食品等試験検査費, 令和3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

ナノ化による毒性増強とOECDテスト・ガイドライン開発必要性・可能性に係る考察に関する調査. 令和2年度報告書: 小川久美子

化学物質安全対策費, 令和3年3月厚生労働省化学物質安全対策室に報告

指定添加物・既存添加物の安全性に関する試験(Ames試験13品目, *in vitro*染色体異常試験3品目, *in vivo*小核試験3品目, トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験2品目) 令和2年度報告書: 杉山圭一, 堀端克良, 増村健一

食品等試験検査費(令和2年4月~令和3年3月), 令和3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

In vivo Pig-a gene mutation assayのOECDテスト・ガ

イドライン化に向けた専門家グループの活動概要及び論
点報告 令和2年度報告書：増村健一
化学物質安全対策費（令和2年4月～令和3年3月）、
令和3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

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、牛田和夫、
甲斐薫、鈴木洋、吉崎芳郎、川村智子
家庭用品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月）、
令和3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、松本真理子、牛田和夫、甲斐薫、川島明、鈴木洋、
吉崎芳郎
家庭用品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月）、
令和3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、五十嵐智女、
榎形麻樹子、山田隆志、松本真理子、磯貴子、重田善之、
村田康允、広瀬望
家庭用品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月）、
令和3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

残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約
（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、分析、評価資料作成：広瀬明彦、井上薫
家庭用品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月）、
令和3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、松本真理
子、磯貴子、重田善之、広瀬望、村田康允、杉山圭一、
安井学、堀端克良、古濱彩子、笠松俊夫、出水庸介、正
田卓司、三澤隆史、辻巖一郎、北嶋聡、榎形麻樹子、高
橋祐次、五十嵐智女、相田麻子、小川久美子、石井雄二、
赤木純一、水田保子

食品等試験検査費（令和2年4月～令和3年3月）、
令和3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

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：19
種類の分岐型ノニルフェノール（CAS No. 84852-15-3,
91672-41-2, 87247-00-5, 64114-43-8, 52427-13-1, 30784-30-6,
27938-31-4, 24518-48-7, 17404-66-9, 17404-45-4, 91000-35-0,
89585-68-2, 70120-12-6, 58865-77-3, 26543-97-5, 90481-04-2,
122961-18-6, 110327-09-8, 108449-27-0）：松本真理子、重
田善之、磯貴子、村田康允、広瀬望、広瀬明彦
医薬品審査等業務庁費（令和2年4月～令和3年3月）、
令和3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 皮膚感作性試験代替法Interleukin-8
Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay)：小島肇、足利
太可雄

厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（令和
2年4月～令和3年3月）、令和2年12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 エストロゲン受容体（ER）結合親
和性化学物質の検出のための、ヒト組換えエストロゲン
受容体（hrER）*in vitro* 試験法に関する性能準拠試験法
ガイドライン（TG493）：小島肇、足利太可雄

厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（令和
2年4月～令和3年3月）、令和2年12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 Bhas 42細胞形質転換試験法（Bhas
42 CTA）：小島肇、足利太可雄

厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（令和
2年4月～令和3年3月）、令和2年12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

発熱性物質試験代替法に関する調査：小島肇
厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（令和
2年4月～令和3年3月）、令和3年3月厚生労働省医
薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

学会発表

Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.

合田幸広：パネルディスカッション「製薬企業でのqNMRの利用方法について」。

第2回日本定量NMR研究会年会 (2020.12.4)

Honma M: Regulatory Science and Emerging Technology in Japan.

Global Summit Regulatory Science 2020 (2020.9.28)

Honma M: Assessment and Control of Mutagenic Impurities in Pharmaceuticals.

The 5th International Webinar Conference on Pharmaceutical Quality Regulatory Sciences (2020.11.20)

本間正充：医薬品中に存在する変異原性不純物の評価と管理手法の最新動向。

第22回インターフェックスジャパンセミナー (2020.11.25)

本間正充：生活環境で極低レベルで摂取する遺伝毒性発がん物質の安全性評価と管理。

日本環境変異原学会第49回大会基調講演 (2020.11.27)

本間正充：ICH-M7ガイドラインの基本的事項，Q&Aの解説及び最近のトピック。

令和2年度関西医薬品協会技術研究委員会研修講演会 (2020.12.9)

伊豆津健一，白井明子，阿部康弘，吉田寛幸：凍結溶液と凍結乾燥におけるタンパク質と高分子添加剤の相分離－低分子量ゼラチンを用いた検討。

日本薬剤学会第35年会 (2020.5.16)

阿部康弘，白井明子，吉田寛幸，伊豆津健一：テープ剤の無包装状態での経日的な薬物透過率低下に関する検討。

日本薬剤学会第35年会 (2020.5.14)

阿部康弘，白井明子，吉田寛幸，伊豆津健一：無包装状態で保管した外用テープ剤の*in vitro*薬物透過性評価。

第30回日本医療薬学会年会 (2020.9.20)

吉田寛幸，阿部康弘，富田奈緒美，栗田麻里，伊豆津健一：ジェネリック医薬品品質情報検討会による後発医薬品の品質試験－血圧降下剤等の溶出性評価－。

第53回日本薬剤師会学術大会 (2020.10.10)

Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu K, Goda Y, Okuda H: Temperature-dependent formation of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) during the storage of ranitidine reagent powders and tablets. AAPS PharmSci360 (2020.10.26)

吉田寛幸，阿部康弘，富田奈緒美，伊豆津健一：クラリスロマイシンドライシロップ製剤のボトル内における有効成分の偏析。

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

阿部康弘，吉田寛幸，白井明子，山本栄一，伊豆津健一：GC-MSを用いたメトホルミン製剤中のN-ニトロソジメチルアミン (NDMA) の分析。

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

吉田寛幸：消化管内環境を考慮した溶出試験液について。創剤研究コンソーシアム「GIS技術講習会」(2020.12.22)

吉田寛幸，阿部康弘，白井明子，伊豆津健一：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者を想定したシクレソニド吸入剤におけるスプレーの使用に関する検討。

日本薬学会第141年会 (2021.03.27)

村瀬さくら^{*1}，井上雅己^{*1}，阿部康弘，伊勢知子^{*2}，永田諭志^{*2}，角田慎一^{*1}：免疫治療薬を目指したヒトBAFFRモノクローナル抗体の創製と機能解析。

日本薬学会第141年会 (2021.03.27)

^{*1} 神戸学院大薬

^{*2} 医薬健栄研

宮崎玉樹，武田佳彦^{*}，菅野仁美，山本栄一，伊豆津健一，合田幸広：薬物放出に伴う貼付剤中の薬物結晶サイズ変化のX線CTによる観察。

日本薬剤学会第35年会 (2020.5.16)

^{*} (株) リガク

安藤大介，山本栄一，近藤昌夫^{*}，岡田直貴^{*}，伊豆津健一：マイクロニードルアレイ製剤の開発における品質評価項目と課題の調査。

日本薬剤学会第35年会 (2020.5.16)

^{*} 大阪大学大学院薬学研究科

宮崎玉樹, 菅野仁美, 山本栄一, 伊豆津健一: 開封保存したケトプロフェンテープの粘着性に及ぼす温湿度の影響.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

安藤大介, 山本栄一, 伊豆津健一: 溶解型マイクロニードル製剤の品質評価の現状と課題.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

山本栄一, 菅野仁美, 安藤大介, 宮崎玉樹, 阿部康弘, 吉田寛幸, 伊豆津健一: LC-MS/MSによるラニチジン原薬及び製剤中のN-ニトロソジメチルアミン (NDMA) の定量法

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

菅野仁美, 安藤大介, 宮崎玉樹, 山本栄一, 伊豆津健一: 流通する医薬品32品目444製剤の定量によって明らかになった課題

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

Daisuke A, Eiichi Y, Kenji K*, Ying-Shu Q*, Fumio K*, Tamaki M, Ken-ichi I: Raman spectroscopy enables chemical imaging of active pharmaceutical ingredient in dissolving polymeric sheet.

The 6th International Conference on Microneedles (2020.11.10)

* CosMED Pharmaceutical Co. Ltd

宮崎玉樹, 菅野仁美, 安藤大介, 山本栄一, 伊豆津健一: 欧州および米国薬局方における医薬品添加剤の機能性関連特性の収載状況.

日本薬学会第141年会 (2021.3.28)

坂本知昭, 阿波君枝^{*1}, 大島大樹^{*2}, 小野多佳子^{*3}, 佐々木健次^{*2}, 佐藤匠^{*4}, 長田優希^{*5}, 土肥優史^{*6}, 中西敏和^{*4}, 野崎祐介^{*6}, 前田滯^{*4}, 松本成永^{*2}, 山本貢史^{*1}: 先端的工程分析技術を承認試験法として導入する際の技術的要件の標準化に関する研究 その1 ラマンスペクトル測定法を用いた確認試験の設定アプローチの一例.

日本薬剤学会第35年会 (2020.5.14)

^{*1} 大日本住友製薬株式会社

^{*2} 田辺三菱製薬株式会社

^{*3} 武田薬品工業株式会社

^{*4} 塩野義製薬株式会社

^{*5} シオノギファーマ株式会社

^{*6} アステラス製薬株式会社

志村啓*, 愛甲健二*, 茂原瑞希*, 坂本知昭: テラヘルツ吸光分光を用いた市販医薬品 (錠剤) の識別性評価. 日本薬剤学会第35年会 (2020.5.14)

* 株式会社日立ハイテク

藤井ありあ*, 小出達夫, 深水啓朗*: ラマン分光法を用いたコアモルファスの定量に関する研究.

日本薬剤学会第34年会 (2020.5.16)

* 明治薬科大学

羽石一輝*, 藤井美佳*, 久田浩史*, 小出達夫, 深水啓朗*: ラマン分光法を用いたリポソームの相転移モニタリング.

日本薬剤学会第34年会 (2020.5.16)

* 明治薬科大学

船戸恵子^{*1}, 五十嵐柳子^{*2}, 白井功二^{*3}, 岡崎公哉^{*1}, 奥平真一^{*4}, 小島孝夫^{*5}, 坂本知昭, 柴田寛子, 鈴木幹雄^{*6}, 古木健一朗^{*2}, 石井明子: 本邦におけるICH Q12ガイドラインの円滑な運用に向けた承認後変更管理実施計画書 (PACMP) モック作成の取り組み.

第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2020.9.12)

^{*1} グラクソ・スミスクライン株式会社

^{*2} MSD株式会社

^{*3} ファイザー株式会社

^{*4} 医薬品医療機器総合機構

^{*5} アッヴィ合同会社

^{*6} 中外製薬株式会社

山本佳久^{*1}, 鈴木佳奈子^{*1}, 深水啓朗^{*2}, 小出達夫: 近赤外分光法を用いた酸化マグネシウム錠の品質評価.

第30回日本医療薬学会年会 (2020.10.24)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 明治薬科大学

Mohara M*, Shimura K*, Aiko K*, Sakamoto T, Ono T*: Classification of commercially available ofloxacin tablets using frequency-domain terahertz spectroscopy and discriminant analysis.

AAPS 2020 PharmSci360 (2020.10.26)

* Hitachi High-Tech

Shimura K*, Mohara M*, Aiko K*, Sakamoto T, Ono T*: Discrimination of ofloxacin formulation tablets using frequency-domain terahertz spectrometer.

The Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies (FACSS) and the SciX Conference (FACSS-SciX2020) (2020.10.12)

* Hitachi High-Tech

Horita K*, Akiyama K*, Sakamoto T, Takahashi K*, Satozono H*: Terahertz Time-domain Attenuated Total Reflection Spectroscopy Using Flow-through Method for Continuous Analysis of Dehydration Process.

International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (IRMMW-THz 2020) (2020.11.9)

* Hamamatsu Photonics KK

Sasaki T^{*1}, Sakamoto T, Otsuka M^{*2}: Absorption peak shape of the lowest vibrational mode of β -form D-mannitol observed by high frequency accuracy terahertz spectroscopy.

The 45th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz waves (IRMMW-THz 2020) (2020.11.9)

^{*1} Shizuoka University

^{*2} Musashino University

Sakamoto T, Sasaki T*: Vibrational spectroscopic investigation of photocatalytic reaction of titanium dioxide (IV) against a synthetic antibacterial agent using THz and Raman spectroscopy.

The 45th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz waves (IRMMW-THz 2020) (2020.11.12)

* Shizuoka University

堀田和希*, 秋山高一郎*, 高橋和宏*, 里園浩*, 坂本知昭: フロースルー型テラヘルツ減衰全反射分光による脱水プロセスモニタリング.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

* 浜松ホトニクス株式会社

秋山高一郎*, 堀田和希*, 高橋和宏*, 里園浩*, 坂本知昭: フロリナートを用いたTHz-ATR分光の新しい粉体計測手法.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

* 浜松ホトニクス株式会社

高橋和宏*, 秋山高一郎*, 堀田和希*, 里園浩*, 坂本知昭: テラヘルツ波全反射分光法を用いた水和転移モニタリングの再現性に関する検討.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

* 浜松ホトニクス株式会社

坂本知昭, 佐々木哲朗^{*1}, 知久馬敏幸, 藤巻康人^{*2}: 市場流通医薬品の品質確認のための分光分析 第10報 不正・不良(偽造)が疑われた個人輸入国内未承認薬の品質分析 その2.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

^{*1} 静岡大学

^{*2} 東京都立産業技術研究センター

藤巻康人*, 小金井誠司*, 坂本知昭: フォトルミネッセンスを用いた医薬品評価手法の開発.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

* 東京都立産業技術研究センター

山本佳久^{*1}, 鈴木佳奈子^{*1}, 深水啓朗^{*2}, 小出達夫: 酸化マグネシウム錠の吸湿による品質変化~顕微赤外分光法を用いた評価~.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 明治薬科大学

伯遼太郎*, 荒居玖志*, 高山智生*, 小出達夫, 深水啓朗^{*1}: 蛍光指紋を用いた原薬アモルファス状態の評価.

日本薬学会第141年会 (2021.3.28)

* 明治薬科大学

堀江紀匠*, 小出達夫, 深水啓朗*: プローブ型LFラマン分光計を用いた球形晶析過程のモニタリング.
日本薬学会第141年会 (2021.3.28)

* 明治薬科大学

原矢佑樹, 伊豆津健一, 加藤くみ子*: ナノDDS製剤のサイズ・形態および表面特性の評価手法に関する調査研究.

日本薬剤学会第35年会 (2020.5.16)

* 北里大学

扇田隆司^{*1}, 原矢佑樹, 岡田圭祐^{*1}, 松井早希^{*1}, 竹内美紗紀^{*1}, 齋藤千尋^{*2}, 西辻和親^{*3}, 内村健治^{*4}, 川野竜司^{*2}, 長谷川功紀^{*1}, 加藤くみ子^{*5}, 赤路健一^{*1}, 伊豆津健一, 齋藤博幸^{*1}: ポリプロリンIIヘリックス構造によるアルギニンペプチド細胞膜透過促進機構.
膜シンポジウム2020 (2020.11.13)

^{*1} 京都薬科大学

^{*2} 東京農工大学

^{*3} 和歌山県立医科大学

^{*4} (仏) 国立科学研究センター

^{*5} 北里大学

加藤くみ子*, 小坂橋京華*, 原矢佑樹, 伊豆津健一: エクソソームの物理化学的特性を模倣したリポソームの細胞内取り込み効率に寄与する因子.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

* 北里大学

Ishii-Watabe A: Statistical Methods Used for Cut Point Determination in Immunogenicity Assays.

14th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2020.6.22)

Kiyoshi M, Tada M, Shibata H, Aoyama M, Ishii-Watabe A: Characterization of Aggregated Antibody-Silicone Oil Complexes; From Perspectives of Morphology, 3D Image, and Fcγ Receptor Activation. 20th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan (2020.7.7)

谷垣柊乃介^{*1}, 黄雪丹^{*1}, 尾野颯哉^{*1}, 渡部浩平^{*1}, 日向須美子^{*2}, 竹元裕明^{*1}, 山下忠俊^{*3}, 楊金緯^{*3}, 内山

奈穂子, 日向昌司, 大嶋直浩, 天倉吉章^{*4}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1}: 麻黄に含まれるエフェドリンアルカロイドの睡眠及び運動機能に対する作用の解析.

第37回和漢医薬学会学術大会 (2020.8.29)

^{*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} 松山大学薬学部

南可恵^{*1}, 日向須美子^{*2}, 竹内純^{*1}, 中森俊輔^{*1}, 宮嶋直紀^{*1}, 楊金緯^{*3}, 内山奈穂子, 日向昌司, 大嶋直浩, 天倉吉章^{*4}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1}: COX-2の酵素活性に対する麻黄エキス, EFE, エフェドリンアルカロイドの阻害作用の解析.

第37回和漢医薬学会学術大会 (2020.8.29)

^{*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} 松山大学薬学部

石井明子: 中分子ペプチド医薬品の品質確保における留意点.

第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2020.9.11)

小林哲, 柴田寛子, 石井明子: エタネルセプトバイオシミラーの先行品との切り替え試験による同等性/同質性評価に関する国際動向.

第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2020.9.12)

西村和子, 柴田寛子, 齋藤嘉朗, 石井明子: 新型コロナウイルス抗体検査に関する国際的動向と規制科学的課題.

第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2020.9.12)

船戸恵子^{*1}, 五十嵐柳子^{*2}, 臼井功二^{*3}, 岡崎公哉^{*1}, 奥平真一^{*4}, 小島孝夫^{*5}, 坂本知昭, 柴田寛子, 鈴木幹雄^{*6}, 古木健一朗^{*2}, 石井明子: 本邦におけるICH Q12ガイドラインの円滑な運用に向けた承認後変更管理実施計画書 (PACMP) モック作成の取り組み.

第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会

(2020.9.12)

*¹ グラクソ・スミスクライン (株)*² MSD (株)*³ ファイザー (株)*⁴ (独) 医薬品医療機器総合機構*⁵ (同) アツヴィ*⁶ 中外製薬 (株)

木吉真人, 多田稔, 柴田寛子, 青山道彦, 石井明子: プレフィルドシリンジ製剤の品質確保のための抗体医薬品凝集体-シリコンオイル複合体の特性解析.

第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2020.9.12)

石井明子: 多機能バイオリジクスの開発推進に向けたレギュラトリーサイエンスに関する現状と今後の展望.

第93回日本生化学会大会 (2020.9.15)

石井明子: バイオ医薬品の免疫原性評価に関するレギュラトリーサイエンス-抗薬物抗体評価法を中心に-

第60回日本臨床化学会年次学術集会 (2020.10.30)

Shibata H, Kiyoshi M, Harazono A, Ishii-watabe A: Issues on quality control of biopharmaceuticals from regulatory perspective.

Japan Association for Animal Cell Technology 2020 (2020.11.19)

柴田寛子, 西村和子, 宮間ちづる, 斎藤嘉朗, 石井明子: 新型コロナウイルス抗体検査キットの分析性能評価と規制科学的課題.

第41回日本臨床薬理学会学術総会 (2020.12.5)

石井明子, 柴田寛子, 西村和子, 斎藤嘉朗: バイオ医薬品の免疫原性評価における規制科学的な留意事項に関する研究.

第41回日本臨床薬理学会学術総会 (2020.12.5)

石井明子, 柴田寛子, 原園景, 日向昌司, 檜山行雄: バイオ医薬品の規格及び試験方法に用いられる分析法の開発と変更管理における Analytical Quality by Designアプローチの活用.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

柴田寛子, 西村和子, 宮間ちづる, 斎藤嘉朗, 石井明子: 抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体を使った新型コロナ

ウイルス抗体検査キットの分析性能評価.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

西村和子, 柴田寛子, 斎藤嘉朗, 石井明子: 新型コロナウイルス抗体検査キットの性能評価と標準品策定に関する海外動向.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

小林哲, 柴田寛子, 石井明子: リツキシマブバイオシミラーの先行品との切り替え試験による有効性・安全性評価に関する国際動向.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

原園景, 柴田寛子, 石井明子: 超塩基を用いた非還元的β-脱離法によるエタネルセプト先行品及び後続品のO-結合型糖鎖プロファイルの比較.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

日向昌司, 多田稔, 石井明子: ELISAを用いた宿主細胞由来タンパク質 (HCP) の定量における留意点.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

伊藤詩乃^{*1}, 谷垣柊乃介^{*1}, 黄雪丹^{*1}, 日向須美子^{*2}, 内山奈穂子, 日向昌司, 大嶋直浩, 天倉吉章^{*3}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦, 小林義典^{*1}: 麻黄エキス及びエフェドリンアルカロイドにより誘導される自発運動量低下の作用機序の解明.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

*¹ 北里大学薬学部

*² 北里大学東洋医学総合研究所

*³ 松山大学薬学部

中森俊輔^{*1}, 竹内純^{*1}, 日向須美子^{*2}, 内山奈穂子, 辻本恭^{*1}, 宮嶋直紀^{*1}, 楊金緯^{*3}, 日向昌司, 大嶋直浩, 天倉吉章^{*4}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1}: EFE配合漢方薬の品質評価を目的とした指標成分の検討.

日本薬学会第141年会 (2021.3.28)

*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 松山大学薬学部

竹内純^{*1}, 中森俊輔^{*1}, 日向須美子^{*2}, 宮嶋直紀^{*1}, 楊金緯^{*3}, 内山奈穂子, 日向昌司, 大嶋直浩, 天倉吉章^{*4},

袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1}: EFE配合麻杏薏甘湯去麻黄エキスの鎮痛作用の解析.

日本薬学会第141年会 (2021.3.28)

^{*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} 松山大学薬学部

橋井則貴, 田尻道子^{*}, 石井明子: Multi-Attribute Methodによる抗体医薬品の品質評価.

日本薬学会第141年会 (2021.3.29)

^{*} 横浜市大

河村麻衣子, 前橋恭子, 岩楯公晴, 袴塚高志, 花尻(木倉) 瑠理: 頭髪試料中危険ドラッグのLC-IMS-Q-TOFMSスクリーニング分析.

日本法中毒学会第39年会 (2020.6.5, 誌上発表)

田中理恵, 河村麻衣子, 花尻(木倉) 瑠理, 袴塚高志: シート状危険ドラッグ製品中のLSD誘導体の同定と分析.

日本法中毒学会第39年会 (2020.6.5, 誌上発表)

水谷佐久美, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻(木倉) 瑠理: GC/MS, LC/MS及びSFCによるCetilstatの分析法の検討.

日本法中毒学会第39年会 (2020.6.5, 誌上発表)

Pineda Garcia Jorge Carlos ^{*1}, 李任時^{*2}, 花尻(木倉) 瑠理, 田中嘉孝^{*1}, 石井祐次^{*1}: MDMA-CHMICAが自発運動量と学習記憶に及ぼす影響の検討.

日本法中毒学会第39年会 (2020.6.5, 誌上発表)

^{*1} 九州大学大学院薬学研究院

^{*2} 中国薬科大学

緒方潤, 袴塚高志, 花尻(木倉) 瑠理: シロシピン合成系遺伝子を用いたマジックマッシュルーム識別法の検討.

日本法中毒学会第39年会 (2020.6.5, 誌上発表)

末松孝子^{*1}, 内山奈穂子, 細江潤子, 石附京子, 杉本直樹, 小出達夫, 村林美香^{*2}, 小野誠^{*3}, 小林謙吾^{*3}, 藤峰慶徳^{*4}, 横瀬俊幸^{*4}, 大藤克也^{*5}, 清水仁^{*5}, 長谷部

隆^{*6}, 浅井由美^{*6}, 江奈英里^{*6}, 菊池純子^{*7}, 清田浩平^{*7}, 藤田和弘^{*7}, 牧野吉伸^{*8}, 八十歩直子^{*9}, 大原拓郎^{*9}, 岩本芳明^{*10}, 三浦亨^{*10}, 朝倉克夫^{*11}, 小浜亜以^{*12}, 合田幸広: 恒温恒湿下での試料調製における吸湿性試料の定量NMR.

第87回日本分析化学会 有機微量分析研究懇談会 第113回計測自動制御学会 力学量計測部会第37回合同シンポジウム (2020.6.12, 誌上発表)

^{*1} (株) JEOL RESONANCE

^{*2} 武田薬品工業 (株)

^{*3} 第一三共 (株)

^{*4} 大塚製薬 (株)

^{*5} 中外製薬 (株)

^{*6} エーザイ (株)

^{*7} 塩野義製薬 (株)

^{*8} 十全化学 (株)

^{*9} 富士フイルム (株)

^{*10} 富士フイルム和光純薬 (株)

^{*11} 日本電子 (株)

^{*12} (一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

Batsukh Zolboo^{*1}, 當銘一文^{*1}, Javzan Batkhoo^{*2}, 数馬恒平^{*1}, 林茂樹^{*3}, 渥美聡孝^{*4}, 丸山卓郎, 川原信夫^{*3}: Characterization and quantification of metabolites in Saposchnikovia divaricata roots from Mongolia.

第37回和漢医薬学会学術大会 (2020.8.29, オンライン発表)

^{*1} 富山大学和漢薬学総合研究所

^{*2} モンゴル大学

^{*3} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

^{*4} 九州保健福祉大学薬学部

斎藤大地^{*1}, 太田育土^{*2}, 脇岡雅宣^{*2}, 北村佳久^{*1,2}, 丸山卓郎, 横山和正^{*1}, 井之上浩一^{*1,2}: 国内カキシメジの遺伝子学的再分類とその成分の分析に関する研究.

日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.8.31, 誌上発表)

^{*1} 立命館大学大学院薬学研究科

^{*2} 立命館大学薬学部

田中誠司, 新井玲子, 政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志: 指定成分であるコレウス・フォルスコリーを含む健

康食品のTLC・HPLCを用いた分析.

日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.8.31, 誌上発表)

辻本恭*, 小関良宏*, 袴塚高志, 内山奈穂子: トウゲシバエキス含有健康食品中に含まれるHuperzine Aの分析.

日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.8.31, 誌上発表)

* 東京農工大学工学部

政田さやか, 遊佐仁暁, 辻巖一郎, 横尾英知, 細江潤子, 新井玲子, 田中誠司, 出水庸介, 袴塚高志, 合田幸広, 内山奈穂子: プエラリア・ミリフィカ由来kwakhurinの形式全合成と相対モル感度係数を利用したプエラリア・ミリフィカ含有食品中のmiroestrolの定量.

第62回天然有機化合物討論会 (2020.9.23, オンライン発表)

森田いずみ*, 大山浩之*, 木口裕貴*, 田中理恵, 緒方潤, 花尻 (木倉) 瑠理, 小林典裕*: マジックマッシュルーム中シロシピン, シロシンのELISA.

第70回日本薬学会関西支部総会・大会 (2020.10.10, オンライン発表)

* 神戸薬科大学

田中誠司, 細江潤子, 政田さやか, 新井玲子, 袴塚高志, 合田幸広, 内山奈穂子: 機能性関与成分ピペリンの定量に用いる市販試薬の定量NMRを利用した絶対純度測定. 第6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 (2020.11.7, オンライン発表)

最所和宏, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 令和元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57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9, 誌上発表)

田中理恵, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: 2019年-2020年の新規流通危険ドラッグ成分の同定.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9, 誌上発表)

政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志, 合田幸広: 食薬区分照会に係る申請様式の整備について.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9, 誌上発表)

水谷佐久美, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: Zopiclone 構造類似物質の分析法に関する検討.

第57回全国衛生化学技術協議会 (2020.11.9, 誌上発表)

Tanaka R, Kawamura M, Hakamatsuka T, Kikura-Hanajiri R: Identification of 11 substances known as "smart drugs" in Japan.

7th Annual Conference on Novel Psychoactive Substances (2020.11.18, オンライン発表)

内山奈穂子, 細江潤子, 杉本直樹, 石附京子, 小出達夫, 村林美香*¹, 宮下尚人*², 小林謙吾*², 藤峰慶徳*³, 横瀬俊幸*³, 大藤克也*⁴, 清水仁*⁴, 長谷部隆*⁵, 浅井由美*⁵, 江奈英里*⁵, 菊池純子*⁶, 清田浩平*⁶, 藤田和弘*⁶, 牧野吉伸*⁷, 八十歩直子*⁸, 山田裕子*⁹, 岩本芳明*⁹, 三浦亨*⁹, 水井浩司*⁹, 朝倉克夫*¹⁰, 末松孝子*¹¹, 小浜亜以*¹², 五島隆志*¹³, 安田万寿*¹³, 植田知彦*¹⁴, 合田幸広: ³¹P核を用いた³¹P-qNMRの検討 (1) シクロホスファミド水和物の絶対純度の測定.

第2回日本定量NMR研究会年会 (2020.12.4, ポスター発表)

*¹ 武田薬品工業 (株)

*² 第一三共 (株)

*³ 大塚製薬 (株)

*⁴ 中外製薬 (株)

*⁵ エーザイ (株)

*⁶ 塩野義製薬 (株)

*⁷ 十全化学 (株)

*⁸ 富士フイルム (株)

*⁹ 富士フイルム和光純薬 (株)

*¹⁰ 日本電子 (株)

*¹¹ (株) JEOL RESONANCE

*¹² (一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

*¹³ 日本新薬 (株)

*¹⁴ 大日本住友製薬 (株)

田中理恵, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグ製品のNMRを用いた定量分析法の検討.

第2回定量NMR学会年会 (2020.12.4, ポスター発表)

田中誠司, 合田隆大*, 飯田哲生*, 堀江真之介*, 政田

さやか, 新井玲子, 山本栄一, 袴塚高志, 内山奈穂子: SFE/SFC/Q-TOFMSオンラインシステムを用いたシクロソニド吸入剤の簡易迅速分析法の検討 (1).

日本薬学会第141年会 (2021.3.27, オンライン発表)

* 島津製作所 (株)

田中誠司, 合田隆大*, 飯田哲生*, 堀江真之介*, 政田さやか, 山本栄一, 袴塚高志, 内山奈穂子: SFE/SFC/Q-TOFMSオンラインシステムを用いたシクロソニド吸入剤の簡易迅速分析法の検討 (2).

日本薬学会第141年会 (2021.3.26, オンライン発表)

* 島津製作所 (株)

新井玲子, 馬場萌^{*1}, 吉田雅昭^{*1}, 近藤誠三^{*1}, 辻本恭^{*2}, 内山奈穂子, 袴塚高志: ナリンギンを指標としたHPLCによるキジツの定性及び定量分析の検討.

日本薬学会第141年会 (2021.3.26, オンライン発表)

^{*1} 小太郎漢方製薬 (株)

^{*2} 東京農工大学工学部

内山奈穂子, 細江潤子, 杉本直樹, 石附京子, 小出達夫, 村林美香^{*1}, 宮下尚人^{*2}, 小林謙吾^{*2}, 藤峰慶徳^{*3}, 横瀬俊幸^{*3}, 大藤克也^{*4}, 清水仁^{*4}, 長谷部隆^{*5}, 浅井由美^{*5}, 江奈英里^{*5}, 菊池純子^{*6}, 清田浩平^{*6}, 藤田和弘^{*6}, 牧野吉伸^{*7}, 八十歩直子^{*8}, 岩本芳明^{*9}, 三浦亨^{*9}, 水井浩司^{*9}, 朝倉克夫^{*10}, 末松孝子^{*11}, 小浜亜以^{*12}, 五島隆志^{*13}, 安田万寿^{*13}, 植田知彦^{*14}, 合田幸広: ³¹P-quantitative-NMR (³¹P-qNMR) を利用したシクロホスファミド水和物の絶対純度の検討 (2).

日本薬学会第141年会 (2020.3.27, オンライン発表)

^{*1} 武田薬品工業 (株)

^{*2} 第一三共 (株)

^{*3} 大塚製薬 (株)

^{*4} 中外製薬 (株)

^{*5} エーザイ (株)

^{*6} 塩野義製薬 (株)

^{*7} 十全化学 (株)

^{*8} 富士フイルム (株)

^{*9} 富士フイルム和光純薬 (株)

^{*10} 日本電子 (株)

^{*11} (株) JEOL RESONANCE

^{*12} (一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

^{*13} 日本新薬 (株)

^{*14} 大日本住友製薬 (株)

河野徳昭^{*1}, 酒井英二^{*2}, 井上聡^{*3}, 木内文之^{*4}, 丸山卓郎, 山崎真巳^{*5}, 松本敏一^{*6}, 岩本嗣^{*7}, 菱田敦之^{*1,8}, 五十嵐元子^{*1}, 安食菜穂子^{*1}, 林茂樹^{*1}, 乾貴幸^{*1}, 熊谷健夫^{*1}, 瀧野裕之^{*1}, 吉松嘉代^{*1}, 川原信夫^{*1}: 薬用植物総合情報データベースの拡充整備.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27, オンライン発表)

^{*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} 岐阜薬科大学

^{*3} (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構北海道農業研究センター

^{*4} 慶應大学薬学部

^{*5} 千葉大学大学院薬学研究院

^{*6} 島根大学生物資源科学部

^{*7} 神奈川工科大学大学院工学研究科

^{*8} 東京農業大学農学部

北添達樹^{*1}, 白畑辰弥^{*1}, 古平栄一^{*1}, 丸山卓郎, 河野徳昭^{*2}, 瀧野裕之^{*2}, 北野康史^{*3}, 吉松嘉代^{*2}, 川原信夫^{*2}, 小林義典^{*1}: ヒメハギ科生薬の品質評価: ¹H-NMRメタボリックプロファイリング.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27, オンライン発表)

^{*1} 北里大学薬学部

^{*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

^{*3} 日本粉末薬品 (株)

新屋和花^{*1}, 徳本廣子, 林茂樹^{*2}, 安食菜穂子^{*2}, 高浦佳代子^{*3}, 袴塚高志, 丸山卓郎, 森田洋行^{*4}, 川原信夫^{*2}, 小松かつ子^{*4}, 高橋京子^{*3}, 木内文之^{*1}: インドジャボクの鏡検による鑑別.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27, オンライン発表)

^{*1} 慶應大学薬学部

^{*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

^{*3} 大阪大学総合学術博物館

^{*4} 富山大学和漢医薬学総合研究所

辻本恭^{*1}, 山本豊^{*2}, 袴塚高志, 小関良宏^{*1}, 内山奈穂子: ¹³C-NMRメタボロミクスによるニンジンとコウジンの判別研究.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27, オンライン発表)

*1 東京農工大学工学部

*2 (株) 栃本天海堂

徳本廣子, 後藤佑斗, 辻本恭*1, 丸山卓郎, 袴塚高志, 白鳥誠*2, 新井玲子*2, 山本豊*3, 山田修嗣*4, 岡本拓也*5, 内山奈穂子: ロクジョウの鑑別法の検討 (3) 鏡検並びに蛍光を応用したロクジョウとトナカイ幼角の鑑別.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27, オンライン発表)

*1 東京農工大学工学部

*2 (株) ウチダ和漢薬

*3 (株) 栃本天海堂

*4 アルプス薬品工業 (株)

*5 イスクラ産業 (株)

政田さやか, 新井玲子, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 和田篤敬1, 若林健一*1, 伊藤雅文*2, 平雅代*3, 小笠原幸人*4, 川崎純一*5, 平野泰雅*6, 諸田隆*6, 中村高敏, 伊藤美千穂*7, 羽田紀康*8, 袴塚高志: 配合生薬エキス製剤である当帰川芎製剤の品質評価法に関する研究.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27, オンライン発表)

*1 小林製薬 (株)

*2 大幸薬品 (株)

*3 ジューピーエス製薬 (株)

*4 和漢薬研究所 (株)

*5 イスクラ産業 (株)

*6 (株) ツムラ

*7 京都大学大学院薬学研究科

*8 東京理科大学薬学部

Garcia JCP*1, Li R*2, Kikura-Hanajiri R, Tanaka Y*1, Ishii Y*1: Effects of novel synthetic cannabinoids on the endogenous cannabinoids and their involvement on behavioral response.

日本薬学会第141年会 (2021.3.28, オンライン発表)

*1 Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

*2 Research Department of Pharmacognosy, China Pharmaceutical University

河村麻衣子, 堺田志穂, 最所和宏, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: 超臨界流体クロマトグラフィー-四重極飛行

時間型質量分析 (SFC-QTOF-MS) によるED治療薬及び類縁体のスクリーニング分析法の検討.

日本薬学会第141年会 (2021.3.28, オンライン発表)

田中理恵, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: qNMR法による危険ドラッグ製品中のLSD誘導体の定量.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.28, オンライン発表)

水谷佐久美, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: Tryptamine誘導体のGC/MS及びGC/QTOFMSを用いた熱反応生成物の検討.

日本薬学会第141年会 (2021.3.28, オンライン発表)

佐藤陽治: 遺伝子治療における生物多様性評価に関する日本と海外との制度の違い.

第19回日本再生医療学会総会 (2020.5.18)

佐藤陽治: 細胞外小胞製品の品質・安全性上のリスク.

第19回日本再生医療学会総会 (2020.5.18)

佐藤陽治: National Regenerative Medicine Database (NRMD) の運営と今後の展開.

第19回日本再生医療学会総会 (2020.5.18)

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) の概要.

第19回日本再生医療学会総会 (2020.5.18)

安田智: ヒト細胞加工製品の品質・安全性確保に必要なミニマム・コンセンサス・パッケージ.

第19回日本再生医療学会総会 (2020.5.18)

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19回日本再生医療学会総会 (2020.5.18)

* テルモ (株)

澤田留美, 田中和沙, 山原研一*, 佐藤陽治: ヒト間葉系幹細胞の由来の違いによる遊走能及びサイトカイン産生能の比較.

第19回日本再生医療学会総会 (2020.5.18)

* 兵庫医科大学

小林健也*, 草川森士, 安田智, 黒田拓也, 佐藤陽治:

ヒト多能性幹細胞の三次元培養における生存率を向上させる培養方法と造腫瘍性.

第19回日本再生医療学会総会 (2020.5.18)

* 名古屋市立大学大学院

Kusakawa S, Sawada R, Yasuda S, Kuroda T, Sato Y: Trends in global clinical trial registration for MSC-based therapeutic products.

International Society for Cell and Gene Therapy 2020 Paris Virtual (2020.5.28)

Kono K, Kataoka K, Yuan Y*, Yusa K*, Uchida K*, Sato Y: Development of a highly sensitive method for detection of recombinant porcine endogenous retrovirus (PERV-A/C) A highly sensitive method for the detection of recombinant PERV-A/C env RNA using next generation sequencing technologies.

PDA Europe Virtual Conference - Virus Forum (2020.6.22)

* Kobe University

Sawada R, Tanaka K, Yamahara K*, Sato Y: Comparison of migration and cytokine production abilities depending on the origin of human mesenchymal stem cells.

International Society for Stem Cell Research 2020 (2020.6.26)

* Hyogo College of Medicine

Hirai T, Kono K, Sawada R, Kuroda T, Yasuda S, Matsuyama S, Matsuyama A*¹, Koizumi N*², Utoguchi N*², Mizuguchi H*³, Sato Y: Application of selective cytotoxic viral vector for concentration of undifferentiated cells in neural progenitor cells derived from induced pluripotent stem cells.

International Society for Stem Cell Research 2020 (2020.6.26)

*¹ Osaka Habikino Medical Center

*² Showa Pharmaceutical University

*³ Osaka University

Kuroda T, Yasuda S, Matsuyama S, Miura T, Matsuyama A*¹, Itoh M*², Kawaji H*², Kawai J*², Sato

Y: A transcriptomic approach to identify predictive markers for differentiation potential of human induced pluripotent stem cells into neural progenitor cells.

International Society for Stem Cell Research 2020 (2020.6.28)

*¹ Fujita Health University

*² RIKEN Center

Sato Y: Evaluation of Genome Instability and Safety of Cell Therapy Products.

the 47th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology (2020.7.1)

Sato Y: Japanese Guidelines on Ensuring the Quality and Safety of Human Cell-Based Therapeutic Products. Safety Pharmacology Society 2020 Annual Meeting (2020.9.14)

Sato Y: Points to Consider on the Quality of Raw Materials for the Manufacture of Cell-based Therapeutic Products.

The 2020 Cell & Gene Meeting on the Mesa (2020.10.12)

安田智: MEASURE 2 の概要説明.

第20回日本再生医療学会総会 (2021.3.11)

黒田拓也, 安田智, 松山さと子, 三浦巧, 澤田留美, 松山晃文*¹, 森岡勝樹*², 山本由美子*², 川路英哉*², 伊藤昌可*², 河合純*², 佐藤陽治: ヒトiPS細胞における神経分化予測マーカーの同定.

第20回日本再生医療学会総会 (2021.3.11)

*¹ 大阪はびきの医療センター

*² 理化学研究所

草川森士, 安田智, 平井孝昌, 河野健, 西野泰斗*, 大塚敬一朗*, 佐藤陽治: 正常細胞中に混入させたHEK293細胞の造腫瘍性評価.

第20回日本再生医療学会総会 (2021.3.11)

* 日産化学 (株)

平井孝昌, 河野健, 澤田留美, 黒田拓也, 安田智, 松山さと子, 松山晃文*¹, 小泉直也*², 宇都口直樹*², 水口裕之*³, 佐藤陽治: 選択的細胞傷害性ウイルスベクター

による未分化細胞の濃縮効果.
第20回日本再生医療学会総会 (2021.3.11)

*¹ 大阪はびきの医療センター

*² 昭和薬科大学

*³ 大阪大学

佐藤陽治：再生医療等製品市販後データ登録システム
NRMD/PMS の現状と課題.

第20回日本再生医療学会総会 (2021.3.12)

佐藤陽治：細胞加工製品のQbD製造における必須品質
特性評価のための*in vitro*アッセイ.

第20回日本再生医療学会総会 (2021.3.12)

佐藤陽治：再生医療臨床研究のデータベース NRMD/
CRの管理・運営.

第20回日本再生医療学会総会 (2021.3.13)

澤田留美：細胞外小胞製品の品質評価に関する課題と国
内外の規制について.

第20回日本再生医療学会総会 (2021.3.13)

草川森士, 松坂恭成*, 植沢芳広*, 佐藤陽治, 佐藤光
利*: 足場非依存的コロニー形成試験における異常細胞
コロニーの深層学習による画像識別モデルの評価.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

* 明治薬科大学

河野健：医薬品製造基材に含まれる内在性レトロウイル
スの安全性評価について.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.28)

井上貴雄：核酸医薬品の開発動向とDDS.

日本薬剤学会第35年会 (2020.5.15)

平松直人*¹, 内田恵理子, 犬飼直人*¹, 岩井健一*¹, 渡
辺武志*¹, 川崎秀吉*², 田村幸太郎*², 吉見英治*², 高
橋則彦*³, 伊原辰哉*⁴, 藤本和則*⁵, 山下晃人*⁶, 小野
貴士*⁴, 高木観*⁷, 小野竜一, 内藤雄樹*⁸, 井上貴雄:
ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療の開発動向.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

*¹ 武田薬品工業 (株)

*² アステラス製薬 (株)

*³ 大塚製薬 (株)

*⁴ 小野薬品工業 (株)

*⁵ 第一三共 (株)

*⁶ 大日本住友製薬 (株)

*⁷ 田辺三菱製薬 (株)

*⁸ ライフサイエンス統合データベースセンター

井上貴雄：核酸医薬開発の現状と今後の展望.

第63回日本腎臓学会学術総会 (2020.8.19)

梅村圭祐*¹, 大槻昇三*¹, 井上貴雄, 高橋有己*¹, 高倉
喜信*¹, 西川元也*²: ナノ構造化核酸の細胞取り込みに
おけるマクロファージスカベンジャーレセプター1の関
与.

第36回日本DDS学会学術集会 (2020.8.28)

*¹ 京都大学大学院薬学研究科

*² 東京理科大学薬学部

井上貴雄：核酸医薬品開発の現状と課題.

第36回日本DDS学会学術集会 (2020.8.28)

尤馨悦, 築茂由則, 小原有弘*, 鈴木孝昌: がん遺伝子
パネル検査用標準物質の開発とその評価.

第27回日本遺伝子診療学会 (2020.9.11)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所

吉田徳幸, 内藤雄樹*, 築茂由則, 鈴木孝昌, 大岡伸通,
山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: COVID-19診断用
PCRプライマーの交差性解析を支援する検索システムの
構築.

第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会
(2020.9.12)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

築茂由則, 鈴木孝昌, 吉田徳幸, 大岡伸通, 山本武範,
内田恵理子, 井上貴雄: COVID-19診断用PCR検査薬の
性能評価に関する調査研究.

第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会
(2020.9.12)

Ohoka N, Naito M: Targeted protein degradation by
chimeric small molecules that recruit new E3 ligase.

第93回日本生化学会大会 新学術領域研究ケモユビキ
チン共催シンポジウム「New frontier for ubiquitin
biology driven by chemo-technologies」(2020.9.15)

大岡伸通, 柴田識人, 築茂由則, 内藤幹彦: 急性骨髄性白血病に対するFLT3分解誘導キメラ化合物の開発.
第79回日本癌学会学術総会 (2020.10.1)

築茂由則, 大岡伸通, 柴田識人, 内藤幹彦: キメラ化合物SNIPERによるチロシンキナーゼ受容体の分解誘導機構の解析.
第79回日本癌学会学術総会 (2020.10.1)

大岡伸通, 内藤幹彦: 急性骨髄性白血病に対するFLT3分解誘導キメラ化合物の開発.
第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2020.10.8)

内田恵理子: 日本と海外規制の違いーカルタヘナ法について (遺伝子治療にかかるカルタヘナ法規制).
CRCと臨床試験のあり方を考える会議2020 in 長崎 (2020.11.3)

山下拓真, 内藤雄樹*, 山本武範, 吉田徳幸, 井上貴雄, 内田恵理子: CRISPR-Cas9ゲノム編集に伴うオフターゲット変異サイトの配列法則性の包括的解析.
第6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 (2020.11.07)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

吉田徳幸, 内藤雄樹*, 築茂由則, 鈴木孝昌, 大岡伸通, 山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: COVID-19診断用PCRプライマー交差性解析システムの開発.
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

築茂由則, 鈴木孝昌, 吉田徳幸, 大岡伸通, 山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: 緊急開発するPCR検査薬の性能評価の在り方に関する調査研究.
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

鈴木孝昌, 新妻夏季*¹, 尤馨悦*², 欒洋*², 山田雅巳*¹: MinION シークエンサーのホールゲノム遺伝子突然変異試験への応用.
日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.26)

*¹ 防衛大学校

*² 上海交通大学

小藪大智*, 新妻夏季*, 鈴木孝昌, 山田雅巳*: アリス

トロキア酸が誘発する突然変異スペクトラムとその要因.
日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.26)

* 防衛大学校

井上貴雄: ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療による遺伝毒性リスクと安全性評価.
日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.27)

井上貴雄: 核酸医薬開発の現状と今後の展望.
第39回日本認知症学会学術集会 (2020.11.28)

大岡伸通, 横尾英知, 内藤幹彦, 井上貴雄, 出水庸介: 非天然アミノ酸を有するヘリカルペプチドを利用したタンパク質分解誘導キメラ分子の開発.
第43回日本分子生物学会年会 (2020.12.2)

山下拓真, 内藤雄樹*, 山本武範, 吉田徳幸, 井上貴雄, 内田恵理子: 特異性の低いガイドRNAを用いたオフターゲット切断配列条件の包括的解析.
第43回日本分子生物学会年会 (2020.12.3)

* 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, 小比賀聡*, 井上貴雄: アンチセンス医薬のオフターゲット効果の評価法に関する研究.
第43回日本分子生物学会年会 (2020.12.3)

* 大阪大学大学院薬学研究科

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 (2020.12.28)

山下拓真, 内藤雄樹*, 山本武範, 吉田徳幸, 井上貴雄, 内田恵理子: CRISPR-Cas9ゲノム編集を利用した遺伝子治療によるオフターゲット変異候補部位の網羅的解析.
日本薬学会第141年会 (2021.03.27)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

大岡伸通, 横尾英知, 井上貴雄, 出水庸介: ペプチドリガンドを利用したタンパク質分解誘導キメラ分子の開発.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

吉田徳幸, 内藤雄樹*, 築茂由則, 鈴木孝昌, 大岡伸通, 山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: COVID-19診断用PCRプライマーの交差性解析を支援する検索システムの開発.

日本薬学会第141年会 (2021.3.28)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

築茂由則, 鈴木孝昌, 吉田徳幸, 大岡伸通, 山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: COVID-19診断用PCR検査薬の性能評価に使用された検体に関する調査研究.

日本薬学会第141年会 (2021.3.28)

宮島敦子, 黒田幸恵, 干川和枝, 簾内桃子, 満長克祥*¹, 入江智彦, 大野泰雄*², 宇佐見誠: 4- or 5-Methyl-2-mercaptobenzimidazoleによる初代培養ラット肝細胞におけるCYP活性に及ぼす影響.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

*¹ 東邦大学

*² 木原記念横浜生命科学振興財団

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に起因した眼障害の原因究明に関する研究ーレンズの摩擦特性に関する検討ー.

第10回レギュラトリーサイエンス学会大会 (2020.9.12)

*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

*³ 株式会社シート 研究開発部

森下裕貴*¹, 野村祐介, 福井千恵, 河上強志, 大中浩貴*², 飯高健*², 菊池正憲*³, 石井剛*³, 根岸保則*³, 靛島由二: 医療機器の遺伝毒性試験用新規標準材料の開発と国際標準化.

レギュラトリーサイエンス学会第10回学術大会シンポジウム (2020.9.12)

*¹ 日本医療研究開発機構

*² 日精バイリス

*³ 薬物安全性試験センター

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47回日本臨床バイオメカニクス学会 (2020.11.6)

* 大阪大学

植松美幸, 宮本優子, 迫田秀行, 岡本吉弘, 中岡竜介, 靛島由二: 使用済み単回使用医療機器の清浄性評価に向けた残留タンパク質定量法の検討.

第6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 (2020.11.7)

植松美幸, 岡本吉弘, 靛島由二: 降温及び昇温過程における医用材料表面近傍の水分子挙動に関する分子動力学的検討.

第58回日本人工臓器学会 (2020.11.13)

岡本吉弘, 庄島正明*¹, 新妻邦泰*², 太田信*², 植松美幸, 迫田秀行, 靛島由二: コイル塞栓術における脳血管内治療医の注視点の特徴と経験症例数との関係

第58回日本人工臓器学会大会 (2020.11.13)

*¹ 埼玉医科大学

*² 東北大学

森脇健司*, 岡本吉弘, 藤崎和弘*: バルーンカテーテル拡張時に血管モデル内壁に作用する接触圧力の計測: 血管壁の弾性率の影響

第58回日本人工臓器学会大会 (2020.11.13)

* 弘前大学

野村祐介, 藤澤彩乃*, 松下幸平, 豊田武士, 福井千恵, 森下裕貴, 小川久美子, 鄭雄一*, 靛島由二: RNAアプタマーを利用した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.

第58回日本人工臓器学会大会 (2020.11.14)

* 東京大学

岡本吉弘, 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: 企業が悩む医療機器規制対応行動変容プログラムを中心に

第58回日本人工臓器学会大会 (2020.11.14)

岡本吉弘, 森脇健司*¹, 山家弘雄*², 植松美幸, 迫田秀行, 靛島由二: バルーンカテーテルから血管が受ける接触圧力に関する実験的検証

第36回日本脳神経血管内治療学会学術総会 (2020.11.19)

*1 弘前大学

*2 昭和大学

植松美幸, 宮本優子, 追田秀行, 岡本吉弘, 靛島由二:
医療機器の清浄性評価における残留タンパク質定量法の
予備的検討.

第29回日本コンピュータ外科学会 (2020.11.22)

Sakoda H, Okamoto Y, Haishima Y: Acceleration effect
of the use of higher test load on in vitro delamination
test of UHMWPE for joint prostheses.

Orthopaedic Research Society, 67th Annual Meeting
(2021.2.12)

久保田領志, 秋山卓美, 長谷山和子*1, 渡辺慎*2, 五十
嵐良明: 化粧品原料中金属不純物試験法に関する検討:
外原規試験法とマイクロ波分解法の比較.

第45回日本化粧品学会 (2020.6.13)

*1 資生堂グローバルイノベーションセンター

*2 花王株式会社

内野正, 小林憲弘, 五十嵐良明: 水系暴露濃度予測モデ
ルを用いたヒト用医薬品の河川中濃度の推定.

第47回毒性学会学術年会 (2020.6.29)

大嶋直浩, 山下忠俊*1, 丸山卓郎, 内山奈穂子, 日向須
美子*2, 日向昌司, 白畑辰弥*3, 天倉吉章*4, 伊東秀之*5,
楊金緯*1, 嶋田典基*1, 小田口浩*2, 花輪壽彦*2, 小林
義典*3, 袴塚高志, 合田幸広: エフェドリンアルカロイ
ド除去麻黄エキスの製造法と指標成分.

第3回COI学術交流会 (2020.7.2)

*1 (株) 常磐植物化学研究所

*2 北里大学東洋医学総合研究所

*3 北里大学薬学部

*4 松山大学薬学部

*5 岡山県立大学保健福祉学部

飯島茂子*1, 高山典子*1, 鈴木加余子*2, 松永佳世子*2,3,
田原麻衣子, 河上強志: FreeStyleリブレ®センサー接着
テープによるアレルギー性接触皮膚炎の1例.

第103回日本皮膚科学会茨城地方会 (2020.7.5)

*1 はなみずきクリニック

*2 藤田医科大学ばんだね病院総合アレルギー科

*3 藤田医科大学医学部アレルギー疾患対策医療学

Azuma K*1, Jinno H*2, Tanaka-Kagawa T*3, Sakai S:
Comprehensive approach for reducing health risks due
to indoor air pollutants.

32nd Annual Conference of the International Society
for Environmental Epidemiology (2020.8.24)

*1 Kindai University

*2 Meijo University

*3 Yokohama University of Pharmacy

中森俊輔*1, 宮嶋直紀*1, 日向須美子*2, 好村守生*3,
天倉吉章*3, 楊金緯*4, 内山奈穂子, 日向昌司, 大嶋直
浩, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩*2, 花輪壽彦*2, 小
林義典*1: EFEの単回及び2回投与による鎮痛作用の比
較とEFEの活性成分の探索.

第37回和漢医薬学会学術大会 (2020.8.29)

*1 北里大学薬学部

*2 北里大学東洋医学総合研究所

*3 松山大学薬学部

*4 (株) 常磐植物化学研究所

酒井信夫, 田辺新一*1, 金炫兌*2, 伊藤一秀*3, 田原麻
衣子, 斎藤育江*4, 香川(田中)聡子*5, 神野透人*6,
五十嵐良明: 衛生試験法 室内空气中フタル酸エステル
類測定法の国際規格化: ISO16000-33の改訂.

フォーラム2020 衛生薬学・環境トキシコロジー
(2020.9.4)

*1 早稲田大学創造理工学部

*2 山口大学工学部

*3 九州大学大学院総合理工学研究院

*4 東京都健康安全研究センター

*5 横浜薬科大学

*6 名城大学薬学部

森葉子*1, 青木明*1, 岡本誉士典*1, 埴岡伸光*2, 香川
(田中)聡子*2, 田原麻衣子, 河上強志, 酒井信夫, 神
野透人*1: 2-Ethyl-1-hexanol含有エステルの加水分解
性評価に関する研究.

フォーラム2020 衛生薬学・環境トキシコロジー
(2020.9.4)

*1 名城大学薬学部

*² 横浜薬科大学

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: アレルギー性接触皮膚炎の原因究明のための化学分析事例.

フォーラム2020 衛生薬学・環境トキシコロジー (2020.9.4)

大嶋直浩, 勝見映海^{*1}, 加川夏子^{*2}, 小原均^{*2}, 羽田紀康^{*1}: 柿蒂の季節変動成分の解明 (2).

第6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 (2020.11.7)

*¹ 東京理科大学

*² 千葉大学 環境健康フィールド科学センター

五十嵐良明, 酒井信夫, 佐々木和実^{*}, 小濱とも子, 秋山卓美, 安達玲子: 化粧品に用いられるタンパク質性成分の分子プロファイル解析及び欧米における規制基準調査.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

* 独立行政法人製品評価技術基盤機構

酒井信夫, 高木規峰野, 高橋夏子, 田原麻衣子, 五十嵐良明, 大泉詩織^{*1}, 小金澤望^{*2}, 柴田めぐみ^{*3}, 沼野聡^{*4}, 千葉美子^{*5}, 竹熊美貴子^{*6}, 橋本博之^{*7}, 大竹正芳^{*8}, 角田徳子^{*9}, 上村仁^{*10}, 田中礼子^{*11}, 高居久義^{*12}, 細貝恵深^{*13}, 健名智子^{*14}, 小林浩^{*15}, 伊藤彰^{*16}, 青木梨絵^{*17}, 大野浩之^{*18}, 三田村徳子^{*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}, 岩崎綾^{*26}: 令和元年度 室内空気環境汚染に関する全国実態調査.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

*¹ 北海道立衛生研究所

*² 札幌市衛生研究所

*³ 青森県環境保健センター

*⁴ 岩手県環境保健研究センター

*⁵ 宮城県保健環境センター

*⁶ 埼玉県衛生研究所

*⁷ 千葉県衛生研究所

*⁸ 千葉市環境保健研究所

*⁹ 東京都健康安全研究センター

*¹⁰ 神奈川県衛生研究所

*¹¹ 横浜市衛生研究所

*¹² 川崎市健康安全研究所

*¹³ 新潟県保健環境科学研究所

*¹⁴ 富山県衛生研究所

*¹⁵ 山梨県衛生環境研究所

*¹⁶ 静岡県環境衛生科学研究所

*¹⁷ 愛知県衛生研究所

*¹⁸ 名古屋市衛生研究所

*¹⁹ 滋賀県衛生科学センター

*²⁰ 大阪健康安全基盤研究所

*²¹ 大阪市立環境科学研究所

*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 高知県衛生環境研究所

*²⁵ 福岡市保健環境研究所

*²⁶ 沖縄県衛生環境研究所

酒井信夫, 高木規峰野, 高橋夏子, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 寝具から放散される揮発性有機化合物に関する研究.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: マイクロ波分解-ICP-MSによる化粧品原料中金属不純物試験法の検討.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

内野正, 土屋裕子, 小林憲弘, 五十嵐良明: 令和元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57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

西以和貴^{*1}, 上村仁^{*1}, 大嶋智子^{*2}, 菅谷なえ子^{*3}, 印南佳織^{*4}, 田畑佳世^{*5}, 河上強志: 家庭用品試験法における防虫剤改正試験法の妥当性評価例.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

*¹ 神奈川県衛生研究所

*² 大阪健康安全基盤研究所

*³ 横浜市衛生研究所

*⁴ 千葉県衛生研究所

*⁵ 堺市衛生研究所

大嶋智子^{*}, 山口之彦^{*}, 角谷直哉^{*}, 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 (Ⅲ).

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

* 大阪健康安全基盤研究所

河上強志, 菅谷なえ子^{*1}, 田原麻衣子, 大嶋智子^{*2}, 西以和貴^{*3}, 上村仁^{*3}, 塩田寛子^{*4}, 鈴木郁雄^{*4}, 田畑佳

世^{*5}, 五十嵐良明: 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)におけるメタノール, トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレン試験法改定に係る検討.

第57回全国衛生化学技術協議会年会(2020.11.9)

^{*1} 横浜市衛生研究所

^{*2} 大阪健康安全基盤研究所

^{*3} 神奈川県衛生研究所

^{*4} 東京都健康安全研究センター

^{*5} 堺市衛生研究所

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 家庭用芳香・消臭・脱臭剤に使用されている第四級アンモニウム系化合物の実態調査.

第57回全国衛生化学技術協議会年会(2020.11.9)

Norihiro Kobayashi, Yuko Tsuchiya, Sokichi Takagi^{*}, Yoshiaki Ikarashi: GC/MS target screening method for 176 agricultural chemicals in drinking water samples. SETAC North America 41st Annual Meeting (2020.11.15).

^{*} Osaka Institute of Public Health

Takagi S^{*1}, Hasegawa Y.^{*1}, Koike M^{*1}, Yoshida J^{*1}, Adachi F^{*1}, Kobayashi N, Kadokami K^{*2}, Yamaguchi N^{*1}: Concentrations of agricultural chemicals in water sources by the target screening method using LC-QTOF-MS-SWATH.

SETAC North America 41st Annual Meeting (2020.11.15).

^{*1} Osaka Institute of Public Health

^{*2} The University of Kitakyushu

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}, 大貫文^{*2}, 大泉詩織^{*4}, 三浦伸彦^{*1}, 河村伊久雄^{*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標準試験法の妥当性評価.

2020年室内環境学会学術大会(2021.12.3)

^{*1} 横浜薬科大学

^{*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} 名城大学薬学部

木村直樹^{*}, 大嶋直浩, 袴塚高志, 羽田紀康^{*}: 補中益気湯における構成生薬間の相互作用解析.

日本医科大学・東京理科大学第7回合同シンポジウム(2020.12.5)

^{*} 東京理科大学

大室嘉恵^{*}, 今井沙紀^{*}, 坪井妙恵^{*}, 大嶋直浩, 羽田紀康^{*}, 磯濱洋一郎^{*}: 潰瘍性大腸炎に対する青黛由来生理活性成分の探索.

東京理科大学薬学部DDSシンポジウム2020(2020.12.19)

^{*} 東京理科大学

定本真梨子^{*1}, 関東裕美^{*1}, 伊藤崇^{*1}, 田中博子^{*1}, 鷺崎久美子^{*2}, 橋本由起^{*1}, 田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明, 仲田佳子^{*3}, 石河晃^{*1}: CPAP(持続陽圧呼吸療法)のマスクベルトによる接触皮膚炎の一例.

第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会(2020.12.23)

^{*1} 東邦大学医療センター大森病院

^{*2} 大森町皮膚科

^{*3} 仲田クリニック

鈴木加余子^{*1}, 二村恭子^{*1}, 河上強志, 沼田充^{*2}, 佐々木和実^{*2}, 松永佳世子^{*1,3}, 矢上晶子^{*1}: 使い捨て紙ナプキンによる接触皮膚炎の1例.

第50回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会(2020.12.23)

^{*1} 藤田医科大学ばんだね病院総合アレルギー科

^{*2} 製品評価技術基盤機構

^{*3} 藤田医科大学医学部アレルギー疾患対策医療学

内野正, 小林憲弘, 五十嵐良明: ヒト用医薬品4種の水系暴露濃度予測モデル(AIST-SHANEL)による河川中濃度の推計.

第55回水環境学会年会(2021.3.4)

五十嵐良明, 小濱とも子, 吉田充哉^{*1}, 安田純子^{*2}, 久世哲也^{*3}, 野村淳子^{*4}, 森茂樹^{*5}, 高野勝弘^{*6}, 小島尚^{*7}, 藤井まき子^{*8}: 化粧品試験法 水銀.

日本薬学会第141年会(2021.3.27)

- *¹ 日本食品分析センター
 *² (株) コーセー
 *³ (株) カネボウ化粧品
 *⁴ (株) 資生堂
 *⁵ ポーラ化成工業 (株)
 *⁶ 日本化粧品工業連合会
 *⁷ 帝京科学大学
 *⁸ 日本大学

酒井信夫, 大嶋直浩, 田原麻衣子, 山本栄一, 宮崎玉樹, 安藤大介, 伊豆津健一, 安達玲子, 手島玲子*¹, 小村純子*², 五十嵐良明: 豪州における医薬品に含まれるアレルギー物質の表示に関する実態調査.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

- *¹ 岡山理科大学獣医学部
 *² 摂南大学薬学部

大嶋直浩, 酒井信夫, 高木規峰野, 五十嵐良明: 室内空気中フタル酸エステル類のGC/MS分析に用いるキャリアガスの比較.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

大坪桃子*, 大嶋直浩, 羽田紀康*, 月本光俊*: チリロシドによる遅延型過敏症抑制効果の検討.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

- * 東京理科大学

熊谷朝日*, 大嶋直浩, 羽田紀康*: 生薬の配合によるオウゴン由来フラボノイドの抽出量の変化.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

- * 東京理科大学

大河内聡子*, 大嶋直浩, 羽田紀康*: サンショウの季節変動を示す成分の解明 (2).

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

- * 東京理科大学

中森俊輔*^{1,2}, 竹内純*^{1,2}, 日向須美子*², 内山奈穂子, 辻本恭*³, 宮嶋直紀*^{1,2}, 楊金緯*⁴, 大嶋直浩, 天倉吉章*⁵, 日向昌司, 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配合漢方薬の品質管理における指標成分の検討.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

- *¹ 北里大学薬学部
 *² 北里大学東洋医学総合研究所
 *³ 東京農工大学
 *⁴ (株) 常磐植物化学研究所
 *⁵ 松山大学薬学部

秋山卓美, 五十嵐良明: 医薬部外品原料規格に記載される生物種の学名と分類学で用いられる学名との比較.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: 化粧品中アンチモン分析におけるマイクロ波酸分解条件の検討.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

河上強志, 小濱とも子, 酒井信夫, 高木規峰野, 高橋夏子, 大嶋直浩, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 家庭用マスクに含まれる揮発性有機化学物質及び紫外線吸収剤の実態.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

田原麻衣子, 酒井信夫, 大貫文*¹, 斎藤育江*¹, 千葉真弘*², 大泉詩織*², 田中礼子*³, 山之内孝*³, 大野浩之*⁴, 若山貴成*⁴, 横山結子*⁵, 遠藤治*⁶, 鳥羽陽*⁷, 中島大介*⁸, 藤森英治*⁹, 神野透人*¹⁰, 香川 (田中) 聡子*¹¹: 空気試験法 揮発性有機化合物 固相吸着-溶媒抽出-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

- *¹ 東京都健康安全研究センター
 *² 北海道立衛生研究所
 *³ 横浜市衛生研究所
 *⁴ 名古屋市衛生研究所
 *⁵ 千葉県衛生研究所
 *⁶ 麻布大学生命・環境科学部
 *⁷ 長崎大学薬学部
 *⁸ 国立環境研究所
 *⁹ 環境調査研修所
 *¹⁰ 名城大学薬学部
 *¹¹ 横浜薬科大学

堤智昭, 高附巧, 今村正隆, 前田朋美, 穂山浩: マーケットバスケット方式によるポリ塩化ビフェニルの摂取量調査 (2016-2018).

日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.5.28)

中村公亮, 木俣真弥, 成島純平, 志波優, 秋本智, 曾我慶介, 権藤崇裕, 明石良, 近藤一成: ゲノム編集食品に残留する意図せざるDNA切断の予測・検出法の評価(第2報).

日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.5.28)

赤星千絵*, 佐藤英子*, 吉田裕一*, 大森清美*, 中村公亮: 遺伝子組換え食品やアレルゲン含有食品検査を目的とした場合のりんごとバナナドライフルーツ製品中のDNA検出の試み.

日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.5.28)

* 川崎市健康安全研究所

田口貴章, 穂山浩: 健康食品の製造管理及び品質管理(GMP)の現状と課題.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

根本了: 残留農薬等試験法における妥当性確認.

フォーラム2020 衛生薬学・環境トキシコロジー (2020.9.5)

Saito-Shida S, Kashiwabara N, Nemoto S, Akiyama H: Development of an analytical method for determination of total ethofumesate residues in foods by gas chromatography-tandem mass spectrometry.

2020 AOAC Annual Meeting & Exposition (2020.9.8)

Nakamura K, Seki Y*, Arimoto C*, Kikuchi H, Yamakawa H*, Akiyama H: Development of a novel LC-MS/MS detection method to simultaneously detect wheat and buckwheat specific proteins in processed food commodities.

2020 AOAC Annual Meeting & Exposition (2020.9.8)

* Nisshin Seifun Group Inc.

五十嵐由樹*, 堤智昭, 穂山浩, 井之上浩一*: LC-MS/MSを用いた清涼飲料水中の有機フッ素化合物の一斉分析法の確立と実態調査.

第115回日本薬学会関西支部大会 (2020.10.4)

* 立命館大院薬

鈴木美成, 岡本悠佑, 近藤翠, 谷泉美, 田中佑樹*, 小椋康光*, 穂山浩: sp-ICP-MS法によるナノ粒子の特性解析へのベイズ推定の有効性.

生命金属に関する合同年会2020 (2020.11.7)

* 千葉大院薬

根本了, 坂井隆敏, 大倉知子, 縄田裕美, 朝倉敬行*¹, 五十川裕記*², 鳥海栄輔*³, 中島安基江*⁴, 中南真理子*⁵, 平川佳則*⁶, 脇ますみ*⁷, 菊地博之, 志田(齊藤)静夏, 穂山浩: HPLCによる動物用医薬品等の一斉試験法I(畜産物)改良法の妥当性評価結果について.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

*¹ (一財) 東京顕微鏡院

*² (株) 環境科学研究所

*³ (一財) 日本食品分析センター

*⁴ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*⁵ 岩手県環境保健研究センター

*⁶ (一財) 食品環境検査協会

*⁷ 神奈川県衛生研究所

坂井隆敏, 菊地博之, 縄田裕美, 根本了, 穂山浩: 畜産物中の酢酸メレンゲステロールの分析法の開発.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

志田(齊藤)静夏, 柏原奈央, 根本了, 穂山浩: 畜産物中のチアムリン試験法の開発.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

小林麻紀*, 酒井奈穂子*, 大町勇貴*, 森田有香*, 根本了, 大塚建治*: LC-MS/MSによる畜産物中クロタニル代謝Iの分析法.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

* 東京都健康安全研究センター

岡元千明*, 今井浩一*, 吉田栄充*, 石井里枝*, 根本了, 穂山浩: LC-MS/MSを用いた農産物中のプロピリルフロン分析法の検討.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

* 埼玉県衛生研究所

鍋師裕美, 松田りえ子, 曾我慶介, 堤智昭, 中村公亮, 穂山浩, 蜂須賀暁子: 2019年度公表の食品中放射性物質濃度検査データの解析.

第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

堤智昭, 足立利華, 穂山浩: ヘリウムセーパーインジェ

クターを用いた有機塩素系農薬の測定に関する検討.
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

鈴木美成, 近藤翠, 谷泉美, 穂山浩: トータルダイエツトスタディーを用いた有害元素・金属類の摂取量評価—2019年の調査結果—.
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

穂山浩: 残留農薬等のレギュラトリーサイエンス.
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

穂山浩: 残留農薬等のレギュラトリーサイエンス.
公益社団法人日本食品衛生学会ブロックイベント近畿ブロック公開セミナー 食品に関するリスクコミュニケーション: 残留農薬等のリスクアナリシスについて (2020.12.18)

坂井隆敏, 菊地博之, 縄田裕美, 根本了, 穂山浩: 畜産物中のデキサメタゾンおよびベタメタゾンの分析法.
第116回日本食品衛生学会学術講演会 (2020.11.24)

高橋未来*, 矢田真紘*, 坂井隆敏, 根本了, 穂山浩, 井之上浩*: 水蒸気蒸留法およびLC-MS/MSを用いた畜産物におけるアラクロール分析法の構築.
第116回日本食品衛生学会学術講演会 (2020.11.24)

* 立命館大学

田口貴章, 難波樹音, 山下涼香, 岸美紀*, 赤星千絵*, 岡部信彦*, 穂山浩: 食品テロ対策のためのLC-MS/MSによる血液・尿等人体試料中のカーバメート系農薬の一斉分析法の検討.
日本食品衛生学会第116回学術講演会 (2020.11.24)

* 川崎市健康安全研究所

鈴木美成, 穂山浩: トータルダイエツトスタディーによる農薬摂取量の推定におけるベイズモデルを用いた精緻化.
日本食品衛生学会第116回学術講演会 (2020.11.24)

穂山浩: 食品表示と自然毒等のレギュラトリーサイエンス研究.
第116回日本食品衛生学会学術講演会 (2020.11.24)

穂山浩: いわゆる健康食品・機能性食品の安全性評価.
第18回日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会食品安

全フォーラム (2020.11.27)

Hiroshi Akiyama: Food safety risk management in Japan.

2nd International Conference on Preventive Medicine (2020.11.28)

穂山浩: 残留農薬等のレギュラトリーサイエンス.
公益社団法人日本食品衛生学会ブロックイベント近畿ブロック公開セミナー 食品に関するリスクコミュニケーション: 残留農薬等のリスクアナリシスについて (2020.12.18)

Hiroshi Akiyama: Japanese allergy labeling Regulations, Use of Detection Methods in Japan and Regulatory Threshold Approaches.

The University of Manchester Food Allergy Network Meeting (MFAN) (2021.1.21)

永山敏廣*¹, 望月直樹*², 三宅司郎*³, 中川博之*⁴, 下地一彦*⁵, 小島尚*⁶, 高取聡*⁷, 高野伊知郎*⁸, 根本了, 水越一史*⁹, 宮下隆*¹⁰: 衛生試験法・注解 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) によるトリコテセン系カビ毒およびゼアラレノンの定性・定量および確認 (新規) ならびに酵素法によるヒスタミン測定試験 (新規).

日本薬学会第141年会 (2021.3.26)

*¹ 明治薬科大学

*² 横浜薬科大学

*³ 麻布大学

*⁴ 国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構

*⁵ キッコマンバイオケミファ (株)

*⁶ 帝京科学大

*⁷ (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*⁸ 明治薬科大学

*⁹ (一財) 日本食品分析センター

*¹⁰ キューピー (株)

中村公亮, 千葉慎司, 秋本智, 蜂須賀暁子, 穂山浩: 2019年産日本産食品を対象とした放射性核種 (セシウム, ストロンチウム, プルトニウム) の濃度測定と諸外国が設定したその基準値との比較.

日本薬学会第141年会 (2021.3.26)

佐藤恭子, 佐々木隆宏*¹, 櫻井光*², 下山晃*³, 関戸晴子*⁴, 多田敦子, 寺見祥子, 田原正一*¹, 原貴彦*⁵, 伊

藤拓土^{*5}, 山本信次^{*6}, 吉田美佳^{*7}: 食品添加物試験法
ジアゾ化法による亜硝酸の定量.
日本薬学会第141年会 (2021.3.28)

-
- *1 東京都健康安全研究センター
 - *2 横浜市衛生研究所
 - *3 (一財) 日本食品検査
 - *4 神奈川県衛生研究所
 - *5 (一財) 食品環境検査協会
 - *6 (一財) 東京顕微鏡院
 - *7 (一財) 日本食品分析センター

多田敦子, 日置冬子, 石附京子, 久保田浩樹, 建部千絵,
杉本直樹, 佐藤恭子: 食品添加物 *dl*- α -トコフェロール
の色調と純度について.
日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.8.31)

多田敦子, 堀江正一^{*1}, 内山陽介^{*2}, 吉田裕一^{*3}, 小林
千種^{*4}, 杉浦潤^{*5}, 中島安基江^{*6}, 池野恵美^{*7}, 久保田
浩樹, 建部千絵, 寺見祥子, 長谷川久美, 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
(令和元年度).
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

-
- *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 広島県立総合技術研究所保健環境センター
 - *7 横浜市衛生研究所

建部千絵, 藤原由美子, 久保田浩樹, 多田敦子, 佐藤恭
子: LC-MS/MSによるタール色素中の未反応原料及び
反応中間体並びに副成色素の分析法の検討.
日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.8.31)

久保田浩樹, 村越早織^{*1}, 根岸真奈美^{*2}, 佐藤睦実^{*2},
関根百合子^{*2}, 原田利栄^{*3}, 鶴岡則子^{*3}, 杉本幹雄^{*4},
田原正一^{*4}, 紙本佳奈^{*5}, 安永恵^{*5}, 中島安基江^{*6}, 井
原紗弥香^{*6}, 竹下智章^{*7}, 小川尚孝^{*7}, 當間一晃^{*8}, 古
謝あゆ子^{*8}, 恵飛須則明^{*8}, 寺見祥子, 長谷川久美, 建
部千絵, 長尾なぎさ, 古庄紀子, 多田敦子, 佐藤恭子:
令和元年度マーケットバスケット方式による甘味料の一
日摂取量調査.
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

- *1 札幌市衛生研究所
- *2 仙台市衛生研究所
- *3 千葉県衛生研究所
- *4 東京都健康安全研究センター
- *5 香川県環境保健研究センター
- *6 広島県立総合技術研究所保健環境センター
- *7 長崎市保健環境試験所
- *8 沖縄県衛生環境研究所

建部千絵, 石附京子, 窪崎敦隆, 久保田浩樹, 杉本直樹,
多田敦子, 佐藤恭子: 固体NMRを用いた食品添加物の
確認試験法の検討.
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

寺見祥子, 多田敦子, 増本直子, 中島馨, 建部千絵, 久
保田浩樹, 佐藤恭子: 食品添加物公定書一般試験法に関
する研究—ステビオール配糖体のLC-MSによる分析法
の検討—.
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

日置冬子, 多田敦子, 古庄紀子, 建部千絵, 久保田浩樹,
佐藤恭子: プシコースエピメラーゼの規格試験法の検討.
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

西崎雄三, 石附京子, 増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子:
精油除去ウイキョウ抽出物の成分規格作成に向けた基礎
的検討.
日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.8.31)

西崎雄三, 石附京子, 中島馨, 増本直子, 末松孝子*,
杉本直樹, 佐藤恭子: 外部標準qNMRの自動化スクリプ
トの作成.
第2回日本定量NMR研究会年会 (2020.12.4)

* 株式会社 JEOL RESONANCE

石附京子, 建部千絵, 西崎雄三, 窪崎敦隆, 多田敦子,
杉本直樹, 佐藤恭子: ¹³C-CP/MASを用いた食品添加物
キトサンの脱アセチル化度の測定.
第2回日本定量NMR研究会年会 (2020.12.4)

中島馨, 増本直子, 西崎雄三, 石附京子, 杉本直樹, 佐
藤恭子: 既存添加物「カラシ抽出物」および「セイヨウ
ワサビ抽出物」に含まれるイソチアン酸アシル定量法の
改良.
日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.8.31)

寺澤陸^{*1}, 本多亘^{*1}, 榊原みなみ^{*1}, 長谷川文哉^{*1}, 豊島智三^{*1}, 石田康行^{*1}, 堤内要^{*1}, 猪飼誉友^{*1}, 石橋諒^{*2}, 古屋浩太^{*2}, 森本隆司^{*2}, 石附京子, 西崎雄三, 増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子, 岡尚男^{*3}: 固体NMRと熱分解GC-MSを用いたクチナシ青色素の構造解析.

日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.8.31)

^{*1} 中部大学応用生物学部

^{*2} 三栄源エフ・エフ・アイ

^{*3} フジパングループ本社研究室

高橋未来^{*}, 高木映里^{*}, 西崎雄三, 杉本直樹, 佐藤恭子, 井之上浩一^{*}: シングルリファレンスHPLCによるクルクミン類の定量法の検討.

第2回日本定量NMR研究会年会 (2020.12.4)

^{*} 立命館大学

坂口裕子^{*1}, 高橋未来^{*1}, 西崎雄三, 高木映里^{*1}, 橋本誠^{*2}, 杉本直樹, 佐藤恭子, 井之上浩一^{*1}, 一川暢宏^{*1}: 相対モル感度に基づくカルバマゼピンとフェニトインのシングルリファレンス HPLC 定量法の構築と基礎検討. 日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

^{*1} 立命館大学大学院薬学研究科

^{*2} 日立ハイテクサイエンス

片岡洋平, 阿部智之^{*}, 阿部裕, 安藤景子^{*}, 石原絹代^{*}, 牛山温子^{*}, 内山陽介^{*}, 大野浩之^{*}, 木村亜莉沙^{*}, 小林尚^{*}, 佐々木達也^{*}, 佐藤環^{*}, 高橋良幸^{*}, 武田勝久^{*}, 田中葵^{*}, 棚橋高志^{*}, 谷拓哉^{*}, 永井慎一郎^{*}, 中西徹^{*}, 野村千枝^{*}, 八田淳司^{*}, 早川雅人^{*}, 六鹿元雄, 山田恭平^{*}, 吉川光英^{*}, 四柳道代, 渡辺一成^{*}, 佐藤恭子: 器具・容器包装におけるビスフェノール A 溶出試験の室間共同試験.

日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.8.31)

^{*} 試験機関, 衛生研究所等

水口智晴^{*1}, 尾崎麻子^{*1}, 岸映里^{*1}, 浅川大地^{*2}, 阿部裕, 山口未来, 山口之彦^{*1}, 山野哲夫^{*1}, 六鹿元雄: 長期保存食品に用いる器具・容器包装の溶出試験における加速試験条件の検証.

第116回日本食品衛生学会学術講演会 (2020.11.24)

^{*1} (地独) 大阪健康安全基盤研究所

^{*2} 大阪市立環境科学研究センター

尾崎麻子^{*1}, 岸映里^{*1}, 水口智晴^{*1}, 浅川大地^{*2}, 阿部裕, 山口未来, 阿部智之^{*3}, 中西徹^{*4}, 渡辺一成^{*5}, 山口之彦^{*1}, 山野哲夫^{*1}, 六鹿元雄: シミュレーションソフトを用いた合成樹脂製器具・容器包装の溶出量予測と実測値の比較.

第4回日本食品衛生学会近畿地区勉強会 (2020.11)

^{*1} (地独) 大阪健康安全基盤研究所

^{*2} 大阪市立環境科学研究センター

^{*3} (公社) 日本食品衛生協会

^{*4} (一財) 日本食品分析センター

^{*5} (一財) 化学研究評価機構

山本詩織, 長谷川めぐみ^{*}, 岩淵絵里子^{*}, 朝倉宏: 低温環境下における *Listeria monocytogenes* のバイオフィルム特性.

第34回日本バイオフィルム学会学術集会 (2020.8.29)

^{*} 天使大学

渡辺愛^{*}, Amalia Rizky^{*}, 御堂梨香子^{*}, 岡田由美子, 鈴木穂高^{*}: 牛乳の微生物検査における公定法, ISO法, 簡易法の比較.

第163回日本獣医学会 (2020.9.14)

^{*} 茨城大学

米満研三, 佐々木貴正, 上間匡, 朝倉宏: 市販鶏レバーにおけるカンピロバクター汚染の定量調査.

第13回日本カンピロバクター研究会総会 (2020.10.1)

佐々木貴正, 米満研三, 上間匡, 朝倉宏: 廃鶏におけるカンピロバクター汚染と薬剤耐性.

第13回日本カンピロバクター研究会総会 (2020.10.1)

山田和弘^{*}, 續木洋一^{*}, 佐藤克彦^{*}, 朝倉宏: 市販鶏肉から分離される *Campylobacter jejuni* の血清遺伝子型分布調査.

第13回日本カンピロバクター研究会総会 (2020.10.1)

^{*} 愛知県衛生研究所

中村寛海^{*}, 秋吉充子^{*}, 後藤薫^{*}, 柴川紗恵子^{*}, 朝倉宏, 小笠原準^{*}: 輸入食肉からのカンピロバクター, サルモネラおよび腸管出血性大腸菌の検出とこれらを評価するための衛生指標菌について.

第13回日本カンピロバクター研究会総会 (2020.10.1)

* 大阪健康安全基盤研究所

熊谷優子*, 窪田邦宏, 朝倉宏: カンピロバクター食中毒の食品寄与率に関する研究.

第13回日本カンピロバクター研究会総会 (2020.10.1)

* 和洋女子大学

渡部百合*, 関口幸恵*, 内田和之*, 朝倉宏: *Campylobacter* 定量試験における自動生菌数測定装置 TEMPOとmCCDA 培地との比較.

第13回日本カンピロバクター研究会総会 (2020.10.1)

* ビオメリュー・ジャパン

Oshiro N, Kuniyoshi K, Asakura H, Yasumoto T*: LC-MS analysis enriches surveys on ciguatera fish poisoning.

Ciguatera Poisoning in Europe: EuroCigua International Workshop (2020.10.15)

* Japan Food Research Laboratories

Asakura H, Kawase J^{*1}, Okamura M^{*2}, Yamamoto S, Chuma T^{*3}: Does *Campylobacter jejuni* paves the way for host switching from wild bird to poultry in coincidence with genomic recombination?

International Union of Microbiological Societies 2020 Annual Congresses (IUMS 2020) (2020.10.16)

^{*1} Shimane Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

^{*2} Kitasato University

^{*3} Kagoshima University

Yamamoto S, Okada Y, Ishii Y^{*1}, Igimi S^{*2}, Asakura H: Prevalence and genetic characterization of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail poultry meat in Japan.

International Union of Microbiological Societies 2020 Annual Congresses (IUMS 2020) (2020.10.16)

^{*1} Toho University

^{*2} Tokyo University of Agriculture

山本詩織, 朝倉宏: 異なる調理機器を用いた低温加熱調

理による微生物汚染低減効果の比較.

日本食品衛生学会第116回学術講演会 (2020.11.24)

佐々木貴正, 上間匡, 百瀬愛佳, 浅井鉄夫*, 朝倉宏: 孵化場における第3世代セファロスポリン使用中止後のブロイラーおよび鶏肉のサルモネラ汚染状況.

日本食品衛生学会第116回学術講演会 (2020.11.24)

* 岐阜大学大学院

中山達哉, 久米田裕子^{*1}, 河原隆二^{*2}, 山本容正^{*3}: ベトナムにおける料理を汚染している基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌及びヒト腸内細菌叢への影響に関する研究.

日本食品衛生学会第116回学術講演会 (2020.11.24)

^{*1} 大阪府立大学

^{*2} 大阪健康安全基盤研究所

^{*3} 岐阜大学

國吉杏子, 大城直雅, 朝倉宏: LC-MS/MSによるフグ加工製品のテトロドトキシン分析.

日本食品衛生学会第116回学術講演会 (2020.11.24)

上間匡, 米満研三, 百瀬愛佳, 石井良和*, 館田一博*, 井上貴雄, 朝倉宏: 可視光応答型光触媒による新型コロナウイルスの不活化効果に関する検討.

日本食品衛生学会第116回学術講演会 (2020.11.24)

* 東邦大学医学部

Leonardo S^{*1}, Tsumuraya T^{*2}, Oshiro N, Hirama M^{*2}, Diogène J^{*1}, Campàs M^{*1}: Smartphone-based electrochemical immunosensor for ciguatoxins detection.

1st International Electronic Conference on Toxins (2021.1.16)

^{*1} Institut de Recerca i Tecnologies Agroalimentàries (IRTA)

^{*2} Graduate School of Science, Osaka Prefecture University

金山敦宏^{*1}, 上間匡, Matthew Griffith^{*2}, 加來浩器^{*1}, 窪田邦宏, 神谷元^{*2}, 谷口清州^{*3}, 砂川富正^{*2}: 学校給食施設のノロウイルス検査に関するアンケート調査研究.

第32回日本臨床微生物学会学術集会 (2021.1.29)

- *¹ 防衛医科大学校
 *² 国立感染症研究所
 *³ 国立病院機構三重病院

坂上亜希恵^{*1}, 神尾彩楓^{*1}, 佐々木美江^{*1}, 植木洋^{*1}, 高木弘隆^{*2}, 岡智一郎^{*2}, 上間匡: 可視光応答型光触媒による新型コロナウイルスの不活化効果に関する検討.

第55回日本水環境学会年会 (2021.3.10)

- *¹ 東邦大学医学部
 *² 国立感染症研究所

岡田由美子, 中山達哉, 大竹正悟^{*1}, 笠井正志^{*1}, 鈴木穂高^{*2}, 荻原博和^{*3}, Stephen James Forsythe^{*4}: 国内で分離されたクロノバクター属菌の病原遺伝子保有状況及び薬剤耐性.

第94回日本細菌学会 (2021.3.23)

- *¹ 兵庫県立こども病院
 *² 茨城大学
 *³ 日本大学
 *⁴ foodmicrobe.com

山本詩織, 中山達哉, 町田李香, 朝倉宏: 国内の市販鶏肉におけるESBL産生大腸菌の定性的・定量的評価.

第94回日本細菌学会総会 (2021.3.25)

池内隼佑*, BuiThi Hien*, 佐々悠木子*, 仁和岳史*, 工藤由起子, 林谷秀樹*: 病原性*Yersinia*のMultiplex Real-time PCRによる迅速検出法の開発.

第163回日本獣医学会学術総会 (2020.9.14)

- * 東京農工大学

Bui Thi Hien*, 池内隼佑*, 佐々悠木子*, 仁和岳史*, 工藤由起子, 林谷秀樹*: 病原性*Yersinia*のMultiplex PCRによる迅速検出法の開発.

第163回日本獣医学会学術総会 (2020.9.14)

- * 東京農工大学

豊田淑江*, 林克彦, 内田恵理子, 工藤由起子, 山口照英*: 細胞治療を目的とするMyeloid angiogenic cell (MAC) 及びCD133由来MMP-9陽性細胞における免疫抑制性の検討.

第93回日本生化学会大会 (2020.9.14)

- * 日本薬科大学

渡辺麻衣子: 震災後の室内環境における真菌汚染と真菌症. イブニングセミナー2 災害時の感染症・災害時の臨床検査.

第64回日本医真菌学会総会・学術集会 (2020.10.9)

青木渉^{*1,2}, 渡辺麻衣子, 渡邊雅樹^{*1}, 小林直樹^{*1}, 寺嶋淳^{*3}, 小西良子^{*1}, 近藤一成, 工藤由起子: CO1遺伝子塩基配列における挿入/欠失パターンおよび系統解析に基づく日本国内に分布する*Entoloma sarcopum*とその近縁種の食用および毒キノコの識別.

日本食品衛生学会第116回学術講演会 (2020.11.24)

- *¹ 麻布大学
 *² 信州大学
 *³ 岩手大学

林克彦, 酒井瑤実*, 遠藤晴香*, 永嶋玲美*, 鈴木俊宏*, 工藤由起子: 日本薬局方マイコプラズマ否定試験の核酸増幅法 (NAT) に用いる高品質参照品の調製法に関する研究.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

- * 明治薬科大学

吉成知也, 小杉正樹^{*1}, 佐藤英子^{*2}, 下山晃^{*3}, 竹内浩^{*4}, 谷口賢^{*5}, 福光徹^{*6}, 藤吉智治^{*7}, 森田剛史^{*8}, 大西貴弘, 工藤由起子: 食品中の4,15-ジアセトキシシルベノールの分析法の検討及び汚染実態調査.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

- *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 神奈川県衛生研究所

- *⁷ (一財) 食品分析開発センター SUNATEC

- *⁸ (一財) 日本穀物検定協会

吉成知也: 厚生労働省における食品中のマイコトキシンの規制と公定法.

日本マイコトキシン学会第86回学術講演会 (2021.1.8)

林克彦, 工藤由起子: バルク原料変更後の日本薬局方エンドトキシン標準品のロット間変動評価.
日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

渡辺麻衣子: 東日本大震災水害被災地の住環境における真菌調査. 環境・衛生部会衛生試験法シンポジウム: 微生物検査による食品・環境衛生管理の新展開.
日本薬学会第141年会 (2021.3.29)

三澤隆史, 照井龍晟, 槇島誠^{*1}, 須原義智^{*2}, 出水庸介: 新規TGR 5リガンドの開発.
日本ビタミン学会第72回大会 (2020.6.20)

^{*1} 日本大学医学部

^{*2} 芝浦工業大学システム理工学部生命科学科

斎藤嘉朗, 出水庸介: 非天然型構造を有するペプチド医薬品の非臨床評価の方向性.
第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

池田健太郎, 柳瀬雄太, 辻巖一郎, 林克彦, 工藤(原)由起子, 出水庸介: c-di-GMP誘導体の合成とバイオフィルム形成阻害評価.
第34回日本バイオフィルム学会学術集会 (2020.8.28)

斎藤嘉朗, 出水庸介: 中分子ペプチド医薬品の非臨床安全性評価における留意点.
第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2020.9.14)

横尾英知, 柴田識人, 永沼美弥子, 伊藤貴仁, 内藤幹彦, 有竹浩介^{*}, 出水庸介: 造血器型プロスタグランジン合成酵素を標的とした分解誘導剤の開発.
第64回日本薬学会関東支部大会 (2020.9.19)

^{*} 第一薬科大学

今田敦之^{*}, 水石彩菜^{*}, 紺野奇重^{*}, 三澤隆史, 出水庸介, 栗原正明^{*}, 藤井幹雄^{*}: 抗アデノウイルス活性を期待した炭素環2'-デオキシ炭素環7-デアザアデノシンの合成.
第64回日本薬学会関東支部大会 (2020.9.19)

^{*} 国際医療大学薬学部

石綱遥^{*}, 斎藤智亜季^{*}, 紺野奇重^{*}, 三澤隆史, 出水庸介, 栗原正明, 藤井幹雄^{*}: 抗アデノウイルス活性を期

待した炭素環2'-デオキシ炭素環ピリミジンヌクレオシドの合成.
第64回日本薬学会関東支部大会 (2020.9.19)

^{*} 国際医療大学薬学部

政田さやか, 遊佐仁暁, 辻巖一郎, 横尾英知, 細江潤子, 新井玲子, 田中誠司, 出水庸介, 袴塚高志, 合田幸広, 内山奈穂子: プエラリア・ミリフィカ由来kwakhurinの形式全合成と相対モル感度係数を利用したプエラリア・ミリフィカ含有食品中のmiroestrolの定量.
第62回天然有機化合物討論会 (2020.9.23)

Abe Y, Yamamoto E, Yoshida Y, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu K, Goda Y, Okuda H: Temperature-dependent formation of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) during the storage of ranitidine reagent powders and tablets. *AAPS 2020 PHARMSCI 360* (2020.10.17)

平野元春, 後藤千尋, 三澤隆史, 出水庸介: Development of antimicrobial peptide foldamers based on Magainin 2 sequence.
第57回ペプチド討論会 (2020.11.9)

三澤隆史, 平野元春, 横尾英知, 出水庸介: Development of post-functionalizable antimicrobial peptide foldamers.
第57回ペプチド討論会 (2020.11.9)

佐藤友海, 田京茉実, 三澤隆史, 石田寛明^{*}, 山本恵子^{*}, 出水庸介: Development of stapled peptides against inhibiting VDR-coactivator interaction.
第57回ペプチド討論会 (2020.11.9)

^{*} 昭和薬科大学薬学部

大岡伸通, 横尾英知, 内藤幹彦, 井上貴雄, 出水庸介: 非天然型アミノ酸を有するヘリカルペプチドを利用したタンパク質分解誘導キメラ分子の開発.
第43回日本分子生物学会年会 (2020.12.2)

辻巖一郎, 伊藤貴仁, 内山奈穂子, 細江潤子, 合田幸広, 出水庸介: 国際調和に向けた日本薬局方の医薬品各条における試験法の改定に関する検討: qNMRを利用した類縁物質の純度決定.

第2回日本定量NMR研究会年会 (2020.12.4)

水野美麗*, 森一憲*, 土屋圭輔*, 高木孝士*, 三澤隆史, 出水庸介, 柴沼質子*, 福原潔*: シリビニンの高機能化を目指した創薬研究.

日本農芸化学会2021年度大会 (2021.3.18)

* 昭和大学薬学部

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, 杉山亨*¹: カチオン性グアニンアナログを導入したペプチド核酸オリゴマーによるストランドインベーションの検討.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.27)

*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

大岡伸通, 横尾英知, 井上貴雄, 出水庸介: ペプチドリガンドを利用したタンパク質分解誘導キメラ分子の開発.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.27)

柳瀬雄太, 池田健太郎, 辻巖一郎, 柴田識人, 内藤幹彦, 出水庸介: 免疫系制御を指向した新規STINGリガンドの効率的探索.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.27)

辻巖一郎, 池田健太郎, 柳瀬雄太, 林克彦, 工藤由起子, 出水庸介: アミン骨格を有するc-di-GMP誘導体の合成とバイオフィーム形成阻害評価.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.27)

平野元春, 齋藤千尋*, 後藤千尋, 川野竜司*, 三澤隆史, 出水庸介: 両親媒性抗菌ペプチドフォルダマーの合理的設計.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.27)

* 東京農工大工学研究院

永沼美弥子*¹, 辻村はるな*², 大岡伸通, 松野研司*¹, 須原義智*², 内藤幹彦, 井上貴雄, 辻巖一郎, 出水庸介: デコイ核酸をリガンドとしたエストロゲン受容体分解誘導剤の創製.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.28)

*¹ 工学院大学先進工学部生命化学科

*² 芝浦工業大学システム理工学部生命科学科

田京茉実, 佐藤友海, 石田寛明*, 山本恵子*, 三澤隆史, 出水庸介: 非天然アミノ酸含有ヘリカルペプチドによるVDR-コアクチベータ相互作用阻害剤の創製.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.28)

* 昭和薬科大学薬学部

荒井慎之介*, 齋藤智亜季*, 水石彩葉*, 三澤隆史, 出水庸介, 栗原正明*, 紺野奇重*: 抗アデノウイルス活性を期待した2'-デオキシ炭素環ヌクレオシドの合成.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.28)

* 国際医療福祉大学薬学部

横尾英知, 柴田識人, 永沼美弥子, 村上優希, 藤井清永*, 伊藤貴仁, 有竹浩介*, 内藤幹彦, 出水庸介: 造血器型プロスタグランジン合成酵素を標的とした分解誘導剤の開発.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.28)

* 第一薬科大学

土屋圭輔, 梅野智大*¹, 辻巖一郎, 横尾英知, 福原潔*², 三澤隆史, 出水庸介: 光異性化に基づくエストロゲン受容体の活性制御.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.29)

*¹ 昭和薬科大学大学院

*² 昭和大学薬学部

三澤隆史, 照井龍晟, 柳瀬雄太, 横尾英知, 槇島誠*¹, 須原義智*², 出水庸介: 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalene骨格を用いた選択的TGR5アゴニストの開発.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.29)

*¹ 日本大学医学部

*² 芝浦工業大学

辻村はるな*¹, 永沼美弥子*², 大岡伸通, 須原義智*¹, 松野研司*², 内藤幹彦, 井上貴雄, 辻巖一郎, 出水庸介: アプタマーをリガンドとしたエストロゲン受容体分解誘導剤の創製.

日本薬学会第141回年会 (2021.3.29)

*¹ 芝浦工業大学システム理工学部生命科学科

*² 工学院大学先進工学部生命化学科

許涵喬, 辻巖一郎, 大岡伸通, 内藤幹彦, 出水庸介:
LXRを標的とした分解誘導剤の開発.
日本薬学会第141回年会 (2021.3.29)

正田卓司, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 袴塚高志,
出水庸介: LSD類縁体MiPLAの合成とその性状解析.
日本薬学会第141回年会 (2021.3.29)

伊藤貴仁, 横尾英知, 大岡伸通, 内藤幹彦, 井上貴雄,
出水庸介: 核内受容体を標的とするペプチド型分解誘導
剤の開発.
日本薬学会第141回年会 (2021.3.29)

中村公亮, 木俣真弥, 成島純平, 志波優^{*1}, 秋本智, 曾
我慶介, 権藤崇裕^{*2}, 明石良^{*2}, 近藤一成: ゲノム編集
食品に残留する意図せざるDNA切断の予測・検出法の
評価 (第2報).
日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.5.28)

*¹ 東京農業大学

*² 宮崎大学

最上(西巻)知子, 崔紅艶, 曾我慶介, 爲廣紀正, 安達
玲子, 蜂須賀暁子, 広瀬明彦, 近藤一成: 多層カーボン
ナノチューブによるIL-1 β 産生を抑制する化合物の同
定.
第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

早川英介, 渡邊寛, 近藤一成: 質量スペクトルネットワー
クを用いたデータ解析フレームワークによる未知化合物
分析.
第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

曾我慶介, 近藤一成, 蜂須賀暁子: 食品中の天然放射性
核種ポロニウム210の実態と文献調査.
フォーラム2020衛生薬学・環境トキシコロジー
(2020.9.4)

Tamehiro N., Adachi R., Kondo K: Functional food
ingredients modulate mast cell signaling.
JSA/WAO Joint Congress 2020 (2020.9.17)

Sugimoto M., Kamemura N., Tamehiro N., Adachi R.,
Tomonari S., Watanabe T., Mito T: Cross-allergenicity
of crustacean and the edible insect *Gryllus bimaculatus*

in patients with shrimp allergy.
JSA/WAO Joint Congress 2020 (2020.9.17)

柴田識人, 内藤幹彦*: 脱ユビキチン化によるがん特異
的融合タンパク質の安定化.
第79回日本癌学会学術総会 (2020.10.1)

* 東京大学

曾我慶介, 木俣真弥, 成島純平, 佐藤咲子^{*1}, 佐藤恵
美^{*1}, 真野潤一^{*2}, 高島令王奈^{*2}, 橘田和美^{*2}, 川上浩^{*1},
吉場聡子, 柴田識人, 穂山浩, 中村公亮, 近藤一成: 新
しい遺伝子組換え表示の妥当性を確保するための外国産
遺伝子組換え不十分大豆の流通実態調査.
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

*¹ 共立女子大学

*² 農研機構

成島純平, 吉場聡子, 曾我慶介, 高島令王奈*, 橘田和
美*, 中村公亮, 柴田識人, 近藤一成: 安全性未審査
の遺伝子組換えコムギ (MON71400, MON71500及び
MON71600) を対象とした系統個別検知法の評価.
第57回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9)

* 農研機構

曾我慶介, 吉田光範*, 坂田こずえ, 近藤一成: ナノボ
アシーケンス技術を用いた致死性有毒キノコ *Amanita
virosa* のゲノムアセンブリの検討.
第43回日本分子生物学会年会 (2020.12.2)

* 国立感染症研究所

近藤一成, 坂田こずえ, 曾我慶介, 菅野陽平^{*1}, 佐藤正
幸^{*1}, 福多賢太郎^{*2}, 豊田敦^{*3}, 野口英樹^{*2,3}: *Amanita
virosa* のゲノム解析と遺伝子アノテーション.
第43回日本分子生物学会年会 (2020.12.2)

*¹ 北海道立衛生研究所

*² データサイエンス共同利用基盤施設

*³ 国立遺伝学研究所

爲廣紀正, 後藤健仁, 吉田拓未, 花田博幸, 佐久間拓斗,
安達玲子, 竹内一郎, 近藤一成: 食の安全性確保に向け
たアレルゲン性予測機械学習モデルの開発.
第43回日本分子生物学会年会 (2020.12.2)

成島純平, 中村公亮, 木俣真弥, 志波優^{*1}, 秋本智, 曾我慶介, 吉場聡子, 権藤崇裕^{*2}, 明石良^{*2}, 柴田識人, 近藤一成: ゲノム編集技術の食品利用におけるオフターゲット予測と解析スキームの確立.

日本農芸化学会2021年度 (2021.3.19)

^{*1} 東京農業大学

^{*2} 宮崎大学

近藤一成, 福田のぞみ, 坂田こずえ, 田口千恵, 成島純平, 曾我慶介: ヒト細胞を用いたCRISPR/CasによるDNA 2本鎖切断から生じる細胞周期特徴的変異解析.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

曾我慶介, 成島純平, 吉場聡子, 柴田識人, 近藤一成: 全ゲノム配列を用いた遺伝子変異検出におけるツール間比較.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

渡邊敬浩, 松田りえ子, 畝山智香子: 国内農薬残留検査データと海外MRLの比較.

第43回残留農薬分析研究会 (2021.11.06)

熊谷優子^{*}, 窪田邦宏, 朝倉宏: カンピロバクター食中毒の食品寄与率に関する研究

第13回日本カンピロバクター研究会総会

^{*} 和洋女子大学

熊谷優子^{*}, 窪田邦宏, 朝倉宏: 食品由来疾患の疾病負荷に関する研究

第79回日本公衆衛生学会総会2020

^{*} 和洋女子大学

南谷臣昭^{*1}, 谷口賢^{*2}, 友澤潤子^{*3}, 登田美桜: 植物性自然毒の多成分同時分析法の開発: 高等植物 (第2報). 令和2年度地方衛生研究所全国協議会 (2020.11.10)

^{*1} 岐阜県保健環境研究所

^{*2} 名古屋市衛生研究所

^{*3} 滋賀県衛生科学センター

孫雨晨, 齊藤公亮, 斎藤嘉朗: 血中エキソソームのリン脂質に着目した新規薬物性肝障害バイオマーカーの同定.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

Saito Y: Development of points to consider document on biomarker assay validation in Japan.

14th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2020.6.22)

斎藤嘉朗, 出水庸介: 非天然型構造を有するペプチド医薬品の非臨床評価の方向性

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

Sai K, Aoki Y, Saito Y: Different safety reporting profiles of infliximab biosimilar from originator: Comparison among countries.

36th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, (2020.9.14)

栗坂知里^{*1}, 甲斐茂美^{*2}, 小林征洋^{*3}, 堀雅之^{*4}, 中村亮介, 宮澤真紀^{*2}, 松原康策^{*4}, 秋山晴代^{*1}: 加熱・加圧処理による魚肉低アレルゲン化の検討~EXiLE法による応答性評価~.

JSA/WAO Joint Congress 2020, September 17-20, 2020, Kyoto, Japan

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 神奈川県衛生研究所

^{*3} 西神戸医療センター

^{*4} 東京海洋大学

青木良子, 勝田由紀子, 鈴木美佳, 佐井君江, 石井明子, 斎藤嘉朗: バイオシミラーに関する専門医へのアンケート調査 — 病院での採用・処方に関する課題の抽出.

第30回日本医療薬学会年会 (2020.10.24~11.1)

塚越絵里, 中村亮介, 大関健志^{*1}, 平山令明^{*2}, 関根章博^{*3}, 水川良子^{*4}, 塩原哲夫^{*4}, 渡辺秀晃^{*5}, 末木博彦^{*5}, 小川浩平^{*6}, 浅田秀夫^{*6}, 松永佳世子^{*7}, 新原寛之^{*8}, 山口由衣^{*9}, 相原道子^{*9}, 蒔田泰誠^{*1}, 斎藤嘉朗, 森田栄伸^{*8}: 日本人のサルファ剤による重症薬疹患者におけるHLA-A*11:01との関連.

第6回若手RSフォーラム (2020.11.7)

^{*1} 理化学研究所

^{*2} 東海大学

^{*3} 千葉大学

^{*4} 杏林大学

^{*5} 昭和大学

^{*6} 奈良県立医科大学

^{*7} 藤田医科大学

*⁸ 島根大学

*⁹ 横浜市立大学

金伽耶^{*1}, 堀雅之^{*1}, 栗坂知里^{*2}, 甲斐茂美^{*3}, 小林征洋^{*4}, 中村亮介, 宮澤真紀^{*3}, 秋山晴代^{*2}, 松原康策^{*1}: 加熱・加圧処理による魚肉アレルギーの変化: 魚アレルギー患者血清を用いたEXiLE法による評価.

第57回日本小児アレルギー学会学術大会 (2020/10/31-11/13)

*¹ 西神戸医療センター

*² 帝京平成大学

*³ 神奈川県衛生研究所

*⁴ 東京海洋大学

佐井君江: ISO IDMP規格の実装に向けた国際的取り組み - RWDへの活用・連携における期待と課題 -

第40回医療情報学連合大会 (2020.11.19)

孫雨晨, 新田真一郎^{*1}, 細貝龍太^{*1}, 中井恵子^{*1}, 合田竜弥^{*2}, 掛樋真彰^{*3}, 村田和之^{*4}, 山口建^{*4}, 奥菌剛^{*5}, 山根真一^{*5}, 榎木啓真^{*6}, 川端光彦^{*6}, 高原健太郎^{*7}, 佐藤心平^{*8}, 吉田徳幸, 齊藤公亮, 井上貴雄, 斎藤嘉朗: LC/MSを用いたアンチセンス医薬品のバイオアナリシス手法に関する多施設分析法バリデーション.

日本薬物動態学会第35回年会 (2020.12.1)

*¹ 株式会社LISメディエンス

*² 第一三共株式会社

*³ 武田薬品工業株式会社

*⁴ 株式会社住化分析センター

*⁵ 積水メディカル株式会社

*⁶ 株式会社新日本科学

*⁷ サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

*⁸ 株式会社島津ジーエルシー

佐井君江, 佐藤嗣道^{*}, 斎藤嘉朗: レセプトデータベースを用いた医薬品の安全性評価に関する国際共同研究

第41回日本臨床薬理学会学術総会 (2020.12.3)

* 東京理科大学

齊藤公亮, 石川リカ, 松村剛^{*1}, 新井浩司^{*2}, 山内早紀^{*3}, 合田竜弥^{*4}, 立木秀尚^{*5}, 川端光彦^{*1}, 新田真一郎^{*2}, 永尾明美^{*3}, 須賀隆浩^{*4}, 内山仁^{*5}, 中井恵子^{*2}, 朝比奈幸太^{*3}, 山岡真理子^{*5}, 斎藤嘉朗: LC/MSを用いた血中高濃度低分子バイオマーカー (リゾホスファチ

ジルコリン) 分析の多施設バリデーション

第12回JBFシンポジウム (2021.3.11)

*¹ 株式会社新日本科学

*² 株式会社LSIメディエンス

*³ 日本たばこ産業株式会社

*⁴ 第一三共株式会社

*⁵ 東和薬品株式会社

斎藤嘉朗, 今任拓也, 塚越絵里, 荒川憲昭, 中村亮介: 医薬品による重症薬疹, 間質性肺炎の発症機序

第3回毒性機序研究会 (2021.1.14)

斎藤嘉朗: 医薬品開発ツールとしてのバイオマーカーの分析法バリデーションと実試料分析に関する留意点文書の作成について

第12回JBFシンポジウム (2021.3.9)

斎藤嘉朗: 非天然型構造を有する中分子ペプチドの薬物動態に関する留意点

第12回JBFシンポジウム (2021.3.11)

斎藤嘉朗, 今任拓也, 太田正穂^{*}, 牛木淳人^{*}, 花岡正幸^{*}: 日本人における薬剤性間質性肺疾患発症と関連するHLA型の探索

日本薬学会第141年会 (2021.3.28)

* 信州大学医学部

田中庸一, 小野林太郎^{*1}, 足洗美穂^{*1}, 細谷要介^{*1}, 櫻井彩子^{*2}, 渡邊敦^{*3}, 長谷川大輔^{*1}, 斎藤嘉朗: 6-メルカプトプリン投与小児白血病患者におけるDNA中deoxythioguanosineの定量と有害事象との関連性に関する検討

日本薬学会第141年会 (2021.3.28)

*¹ 聖路加国際病院

*² 成田赤十字病院

*³ 山梨大学

Hirabayashi Y: Introduction for SLS05 "ICH Anniversary: Summary of 30 Years and Future - Prospects in S Area with Role of Japan".

17th DIA Japan Annual Meeting 2020 (2020.11.8)

Hirabayashi Y: Toxicological mechanism of hematopoietic disorders.

XVI Latin-American Toxicology and Chemical Safety
ALATOX Congress (2020.11.17)

Hirabayashi Y: Radiation-induced late effects and
senescence: their synergistic effects on cell-cycle
related gene-expressions in the hematopoietic stem/
progenitor cells.

XVI Latin-American Toxicology and Chemical Safety
ALATOX Congress (2020.11.20)

小野竜一: ゲノム編集におけるオンターゲットリスクと
遺伝子水平伝搬

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

高橋祐次, 種村健太郎*, 相崎健一, 北嶋聡: 急性毒性
試験の近代化によるテトロドトキシンの中枢影響評価
第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

* 東北大学

種村健太郎*, 佐々木貴熙*, 齊藤洋克, 高橋祐次, 北
嶋聡, 菅野純: 発達期マウスへのドーモイ酸投与による
成熟後の神経行動毒性発現~海産毒による異常誘発モデ
ルとしての検討2~

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

* 東北大学

齊藤洋克, 原健士朗*¹, 富永貴志*², 中島欽一*³, 北嶋
聡, 菅野純, 種村健太郎*¹: 低用量ベルメトリンの早期
慢性ばく露による成熟後の雄マウス行動影響

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

*¹ 東北大学

*² 徳島文理大学

*³ 九州大学

横田理, 白幡卓也*, 関根尚*, 押尾茂*: ビタミンA過
剰による恒常性破綻に基づく肝毒性・精巣毒性

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

* 奥羽大学薬学部

三浦伸彦*¹, 大谷勝己*², 横田理, 吉岡弘毅*³: 概日リ
ズム攪乱による雄性生殖機能障害

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

*¹ 横浜薬科薬学部

*² 労働安全衛生総合研究所

*³ テキサス大・ヒューストン医療科学センター

前野愛*¹, 北條幹*¹, 坂本義光*¹, 湯澤勝廣*¹, 長谷川
悠子*¹, 久保喜一*¹, 長澤明道*¹, 安藤弘*¹, 田中和良*¹,
海鋒藤文*¹, 生嶋清美*¹, 山本行男*¹, 鈴木俊也*¹, 猪
又明子*¹, 守安貴子*¹, 高橋祐次, 横田理, 小林憲弘,
広瀬明彦, 中江大*²: ラットによる多層カーボンナノ
チューブ (MWCNT) の長期気管内反復投与試験: 1
年経過時点における報告

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

*¹ 東京都健康安全研究センター

Igarashi T, Yasuhiko Y, Ono R, Tachihara E,
Takahashi Y, Kuwagata M, Kitajima S: CRISPR/Cas9-
mediated genome editing of mouse zygotes induces
diverse on-target unintentional mutations.

The 47th Annual Meeting of the Japanese Society of
Toxicology (2020.6.29)

小野竜一, 相崎健一, 北嶋聡, 菅野純: 化学物質の反復
投与によるゲノムワイドなヒストン修飾の変化

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.30)

大久保佑亮, 嘉本海大*, 高橋祐次, 北嶋聡, 太田裕貴*:
覚醒下非拘束ラットから血中酸素飽和度・心拍数・呼吸
数を計測可能なウェアラブルパルスオキシメーターの開
発

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.30)

* 横浜国立大学

菅野純, 北嶋聡, 相崎健一, 小野竜一: Percellome
Project における精度管理とその解析への影響

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.30)

菅野聖世*, 大久保佑亮, 北嶋聡, 福田淳二*: ヒトiPS
細胞を用いたシグナル経路に基づく催奇形性試験法構築
への試み

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.30)

* 横浜国立大学

北嶋聡, 種村健太郎*, 菅野純: 室内揮発性有機化学物
質の極低濃度下における吸入曝露の際のマウス中枢神経

系への影響

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.30)

* 東北大学

種村健太郎^{*1}, 齊藤洋克, 古川佑介^{*2}, 相崎健一, 北嶋聡, 菅野純: 低用量/低濃度化学物質の発生-発達期ばく露による情動認知行動毒性~情動認知行動毒性評価系の国際標準化に向けた対応~

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.30)

^{*1} 東北大学

^{*2} 日本バイオアッセイ研究センター

Aisaki KI, Hase T*, Kitajima S, Ono R, Kitano H*, Kanno J: Current and future application of PERCELLOME database as a part of big data to toxicological research.

The 47th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology (2020.7.1)

* The Systems Biology Institute

小野竜一: エクソソーム中のmiRNAをバイオマーカーとしたリキッドバイオプシー

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.7.1)

熊本隆之^{*1}, 米山紗央梨^{*1}, 橋本和樹^{*1}, 小川哲郎^{*2}, 栗形麻樹子: フルシトシンによる骨格異常の機序検討; 培養細胞を用いた評価

第60回日本先天異常学会学術集会 (2020.7.11)

^{*1} 奥羽大学

^{*2} 埼玉医科大学

栗形麻樹子: Grey Zoneのとらえ方の産業界による違い; DevToxベルリンワークショップ/JST用語委員会, 合同ワークショップ「実験動物の発生異常用語におけるベルリンワークショップとJTSの交流と最近の活動」

第60回日本先天異常学会学術集会 (2020.7.12)

栗形麻樹子: 生殖発生毒性試験へのmicro-CT導入の可能性; 胎仔骨格異常の検出へのマイクロCT活用事例からみる利点と課題

第60回日本先天異常学会学術集会 (2020.7.12)

Ono R: Identification of novel EV-associated miRNAs

as toxic biomarkers in mouse.

International Society for Extracellular Vesicles annual meeting 2020 (2020.7.22)

小野竜一: 哺乳類のレトロトランスポゾン研究から解き明かす多様な生命機能

第92回日本遺伝学会学術年会 (2020.9.17)

原唯香*, 平舘裕希*, 原健士朗*, 北嶋聡, 菅野純, 種村健太郎*: エストロジェン受容体 α 非翻訳領域遺伝子改変マウスの学習記憶不全と遺伝子発現プロファイル解析

第113回日本繁殖生物学会大会 (2020.9.25)

* 東北大学

Kanno J, Aisaki KI, Ono R, Kitajima S: Application of PERCELLOME database as a part of big data to toxicological research.

The 36th Annual Meeting of KSOT/KEMS (2020.10.2)

小野竜一: エクソソーム中のmiRNAをバイオマーカーとした毒性評価法の開発

第7回日本細胞外小胞学会学術年会 (2020.10.26)

嘉本海大*, 稲森剛*, 磯田豊*, 高橋祐次, 北嶋聡, 大久保佑亮, 太田裕貴*: 毒性試験ための小動物用ウェアラブルパルスオキシメータの開発

第11回マイクロ・ナノ工学シンポジウム (2020.10.28)

* 横浜国立大学

菅野聖世*, 大久保佑亮, 北嶋聡, 福田淳二*: ヒトiPS細胞を用いたシグナルかく乱検出による催奇形性試験法構築への試み

日本動物実験代替法学会第33回大会 (2020.11.12)

* 横浜国立大学

Taquahashi Y, Yokota S, Morita K, Tsuji M, Kuwagata M, Hojyo M*, Hirose A, Kanno J: Interim report of four-week interval intermittent inhalation study on multi-walled carbon nanotube in mice

9th Nano Conference (2020.11.12)

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Ono R: A novel risk for genome editing.
XVI Latin-American Toxicology and Chemical Safety
ALATOX Congress (2020.11.19)

五十嵐智女, 安彦行人, 小野竜一, 高橋雄, 栗形麻樹子,
北嶋聡: CRISPR/Cas 9 のゲノム編集によるノックイン
マウス作製時に認められたオンターゲットの多様な非意
図的変異

日本食品衛生学会創立60周年記念第116回学術講演会
(2020.11.24)

齊藤洋克, 原健士朗*, 北嶋聡, 種村健太郎*: ビタミ
ンE欠乏給餌によるマウス雄性生殖器および精子への影
響と加齢による退行変化との類似性

日本食品衛生学会創立60周年記念第116回学術講演会
(2020.11.24)

* 東北大学

横田理, 関根尚*, 北嶋聡, 押尾茂*: ビタミンA過剰
摂取はマウスの精子形成を障害する

日本食品衛生学会創立60周年記念第116回学術講演会
(2020.11.24)

* 奥羽大学薬学部

北嶋聡: 食品トキシコゲノミクスと毒性予測
第18回食品安全フォーラム (2020.11.27)

Ono R: EV-mediated horizontal gene transfer.
The 43rd Annual Meeting of the Molecular Biology
Society of Japan (2020.12.2)

Takahashi Y, Uchiyama H*, Kitajima S: Epichordal
vertebra formation in *Xenopus laevis*: An illustration
and evolutionary insights.

The 43rd Annual Meeting of the Molecular Biology
Society of Japan (2020.12.2)

* Graduate School of NanoBioscience, Yokohama City
University (YCU)

高橋祐次, 森田紘一, 辻昌貴, 菅康佑, 相崎健一, 大久
保佑亮, 種村健太郎*, 北嶋聡: 急性毒性試験の近代化
による毒性機序研究

第3回医薬品毒性機序研究会 (2021.1.15)

* 東北大学

横田理, 関根尚*, 押尾茂*: 慢性的なビタミンA過剰
状態は, マウス精子形態異常の増悪化をひきおこす
第39回アンドロロジー学会 (2021.1.16)

* 奥羽大学薬学部

北嶋聡: シックハウス (室内空気汚染) 対策に関する研
究—極低濃度吸入曝露の際のマウス海馬Percellomeトキ
シコゲノミクスによる中枢影響予測—

令和2年度化学物質の安全管理に関するシンポジウム
(2021.2.4)

Taquahashi Y, Yokota S, Morita K, Tsuji M, Kuwagata
M, Hojyo M*, Hirose A, Kanno J: Interim report of
the 4-week-interval intermittent whole body inhalation
study on multi-walled carbon nanotube in mice
SOT 2021 Annual Meeting (2021.3.17)

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

横田理: 男性不妊の原因究明に資する, 新たな生殖毒性
評価の試み

第126回日本解剖学会総会・全国学術集会/第98回日本生
理学会大会 (2021.3.28)

大路佳奈*¹, 塚本佳也*¹, 赤木隆美*², 諫田泰成, 宮川
繁*², 澤芳樹*², 明石満*²: ヒトiPS細胞由来心筋細胞
を用いた三次元心筋組織体 (LbL-3D Heart) の成熟化
と心毒性評価モデルの構築.

第19回日本再生医療学会総会 (2020.5.18)

*¹ NTN株式会社

*² 大阪大学

塚本佳也*¹, 赤木隆美*², 諫田泰成, 宮川繁*², 澤芳樹*²,
明石満*²: 配向構造を有する3次元心筋組織 (LbL-3D
Heart) の構築.

第19回日本再生医療学会総会 (2020.5.18)

*¹ NTN株式会社

*² 大阪大学

田邊颯*, 上杉薫*, 諫田泰成, 森島圭祐*: iPS心筋組
織の収縮力評価システムの構築.

日本機械学会ロボティクスメカトロニクス講演会

(2020.5.27)

* 大阪大学

柳田翔太*, 佐塚文乃, 林紗代, 小野敦*, 諫田泰成:
ヒトiPS細胞由来心筋細胞の収縮能に対するチロシンキ
ナーゼ阻害剤の影響.

第142回日本薬理学会関東部会 (2020.6.6)

* 岡山大学

Kanda Y: Development of novel drug safety
assessments using human iPS cell technology.

2020 World Congress on In Vitro Biology (2020.6.7)

Kanda Y, Tsuji K, Yamada S: Development of
Alveolar Epithelial Type II Cells from Human Induced
Pluripotent Stem Cells.

International Society for Stem Cell Research 2020
Annual Meeting (2020.6.26)

諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いた新たな神経毒性評価法
の開発と国際動向.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を用いた抗がん剤の心毒性
評価法の開発と標準化.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.30)

二神健^{*1}, Thomas Tiong Kwong Soon^{*1}, Christine
Lee Li Mei^{*1}, Huang YL^{*1}, 野村容子^{*2}, 諫田泰成,
吉田祥子^{*1}: 慢性グリホサート曝露による発達期小脳の
神経細胞死及びミクログリア活性.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

*¹ 豊橋技術科学大学*² ニューヨーク市立大学

Christine Lee Li Mei^{*1}, 松房利恵^{*1}, Thomas Tiong
Kwong Soon^{*1}, Johnny Ademir Lopez^{*1}, 野村容子^{*2},
諫田泰成, 吉田祥子^{*1}: ネオニコチノイド系殺虫剤アセ
タミプリド曝露による発達期神経変性.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

*¹ 豊橋技術科学大学*² ニューヨーク市立大学

山田茂, 常本和伸, 諫田泰成: 微小電極アレイを用いた
ヒトiPS由来神経細胞の神経毒性評価.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.30)

山崎大樹: 人工心臓による収縮評価法の開発.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

白川誉史^{*1,2}, 宮本憲優^{*1,3}, 石橋勇^{*1,4}, 佐藤薫, 相
川信夫^{*1,5}, 小島敦子^{*1,3,6}, 小田原あおい^{*1,4}, 柏崎広
美^{*1,7}, 小山隆志^{*1,7}, 阿部浩幸^{*1,8}, 佐治大介^{*1,8}, 田村
麻耶^{*1,9}, 加藤正巳^{*1,10}, パブラック昌子^{*1,10}, 島戸大
来^{*1,10}, 申義庚^{*1,11}, 森村馨^{*1,11}, 鈴木郁郎^{*1,4}: 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5報) —CSAHi 神経チーム.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

*¹ ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム (CSAHi)*² アステラス製薬株式会社*³ エーザイ株式会社*⁴ 東北工業大学*⁵ 協和キリン株式会社*⁶ 株式会社テクノプロ テクノプロ・R&D社*⁷ 大塚製薬株式会社*⁸ 日精バイリス株式会社*⁹ Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社*¹⁰ 株式会社日本バイオリサーチセンター*¹¹ 富士フイルム株式会社

松崎典弥*, 佐藤薫: 細胞積層および沈殿培養技術によ
る組織再現と毒性試験への応用.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.7.1)

* 大阪大学

諫田泰成: Cardio-oncology Safety Pharmacology.

第84回日本循環器学会学術総会 (2020.7.5)

北村 (中山) 貴美子, 最上 (重本) 由香里, 干川和枝,
Figarol A^{*1}, 松崎典弥^{*1}, 降幡知巳^{*2}, 石田誠一, 佐藤
薫: BBB-MPS開発における血液脳関門機能パラメーター
による既存モデルと新規開発モデルの比較研究.

第4回CBI学会若手の会 (2020.7.8)

*¹ 大阪大学*² 東京薬科大学

深井悠貴^{*1}, 溝井健太^{*1}, 松本映子^{*1}, 小山智志^{*2}, 矢

野健太郎^{*1}, 石田誠一^{*3}, 小島肇, 荻原琢男^{*1}: OECD/TGのCytochrome P450誘導試験におけるmRNA測定の有用性.

第27回HAB研究機構学術年会 (2020.9.3)

^{*1} 高崎健康福祉大学

^{*2} 理化学研究所

^{*3} 崇城大学

最上(重本)由香里, 干川和枝, 北村(中山)貴美子, 佐藤薫: 血液脳関門機能成熟におけるミクログリアの役割.

第63回日本神経化学学会大会 (2020.9.10)

佐竹繁寿^{*1}, 二神健^{*1}, Thomas Tiong Kwong Soon^{*1}, 野村容子^{*2}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*1}: Glyphosate 急性投与と慢性投与の神経毒性効果の違い.

第63回日本神経化学学会 (2020.9.10)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} ニューヨーク市立大学

二神健^{*1}, Thomas Tiong Kwong Soon^{*1}, Christine Lee Li Mei^{*1}, 大塚暖子^{*1}, 野村容子^{*2}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*1}: 胎生期グリホサート曝露による遅発性神経毒性及びミクログリア活性.

第63回日本神経化学学会 (2020.9.10)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} ニューヨーク市立大学

大塚暖子^{*}, Veloo Sharumadhi^{*}, 常本和伸, Thomas Tiong Kwong Soon^{*}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*}: 発生期LPS神経毒性における細胞学的メカニズム.

第63回日本神経化学学会 (2020.9.10)

^{*} 豊橋技術科学大学

高橋華奈子, 中條かおり, 鈴木郁郎^{*}, 佐藤薫: ヒトiPS細胞由来神経系細胞から作成した神経回路標本におけるグルタミン酸トランスポーターの役割

第63回日本神経化学学会 (2020.9.11)

^{*} 東北工業大学

梅村清^{*1}, 岩永美咲^{*1}, 仲田しずか^{*1}, Thomas Tiong Kwong Soon^{*1}, Edo Bagus Prastika^{*1}, 小林和人^{*1},

穂積直裕^{*1}, 野村容子^{*2}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*1}: グリホサート曝露ラット由来ミクログリアの生理的特性. 第63回日本神経化学学会 (2020.9.11)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} ニューヨーク市立大学

Christine Lee Li Mei^{*1}, 大室拓平^{*1}, Thomas Tiong Kwong Soon^{*1}, Johnny Ademir Lopez^{*1}, 野村容子^{*2}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*1}: 高用量のネオニコチノイド系殺虫剤アセタミプリドによるプルキンエ細胞奇形と行動異常の誘発.

第63回日本神経化学学会 (2020.9.12)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} ニューヨーク市立大学

岩永美咲^{*}, 福島翠^{*}, 松井紗羅沙^{*}, 安達明理^{*}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*}: 化学物質で誘発されたプルキンエ細胞の発達変化とGLAST分化の異常.

第63回日本神経化学学会 (2020.9.12)

^{*} 豊橋技術科学大学

松房利恵^{*}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*}: CPF神経毒性のAChE誘導性検討.

第63回日本神経化学学会 (2020.9.12)

^{*} 豊橋技術科学大学

大室拓平^{*}, 宮本佳菜^{*}, Thomas Tiong Kwong Soon^{*}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*}: 胎児期グリホサート曝露ラットにおける行動異常と腸内細菌叢変化.

第63回日本神経化学学会 (2020.9.12)

^{*} 豊橋技術科学大学

Kato E^{*1}, Hinata Y^{*2}, Kagawa Y^{*2}, Kubo H^{*2}, Taniguchi T^{*3}, Yoshinaga T^{*3}, Baba A^{*1}, Ikegaya Y^{*1}, Kanda Y, Sawada K^{*1}: Evaluation of Acute and Long-Term Drug Effects on Contractility at 1 Hz Electrical Pacing with Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Cell Sheet Tissues.

Safety Pharmacology Society 2020 annual meeting (2020.10.27)

^{*1} University of Tokyo

*² NIHON KOHDEN

*³ Eisai Co., Ltd.

Yanagida S*, Satsuka A, Hayashi S, Ono A*, Kanda Y: Effect of Hydroxychloroquine on Proarrhythmia Risk Assessment Using Human iPSC-derived Cardiomyocytes.

Safety Pharmacology Society 2020 annual meeting (2020.10.27)

* Okayama University

諫田泰成: iPSC細胞技術を活用したCardio oncology研究. 第79回日本癌学会学術総会 (2020.10.1)

Yamada S, Tsunemoto K, Kanda Y: Neurotoxicity assessment using microelectrode array recordings in human iPSC-derived neurons.

9th American Society for Cellular and Computational Toxicology Annual Meeting (2020.10.21)

佐塚文乃, 林紗代, 柳田翔太*, 諫田泰成: 配向性プレートを用いたヒトiPS細胞由来心筋細胞の収縮能評価. 第143回日本薬理学会関東部会 (2020.10.24)

* 岡山大学

平田尚也, 山田茂, 諫田泰成: 翻訳制御因子による乳癌幹細胞の増殖機構.

第143回日本薬理学会関東部会 (2020.10.24)

Kanda Y: Toxicity Assessment of Anti-COVID-19 Drugs.

International Society for Stem Cell Research, COVID-19 Networking Meeting (2020.10.29)

柳田翔太*, 佐塚文乃, 林紗代, 小野敦*, 諫田泰成: COVID-19治療薬の催不整脈リスク評価へのヒトiPS細胞由来心筋細胞の利用.

第6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 (2020.11.7)

* 岡山大学

山口賢彦*, 中川桃夏*, 五十嵐弦*, 坂本多穂*, 諫田泰成, 黒川洵子*: ヒトiPS細胞由来心筋細胞の収縮機能に対する品質評価.

第6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 (2020.11.7)

* 静岡県立大学

常本和伸, 山田茂, 諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いたマンガンの神経毒性評価.

メタルバイオサイエンス研究会2020 (2020.11.7)

柳田翔太*, 佐塚文乃, 林紗代, 小野敦*, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたCOVID-19治療薬の心毒性評価.

日本動物代替法学会第33回大会 (2020.11.12)

* 岡山大学

柳田翔太*, 佐塚文乃, 林紗代, 小野敦*, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたCOVID-19治療薬の催不整脈リスク評価.

第250回生理学東京談話会 (2020.11.14)

* 岡山大学

諫田泰成: ヒトiPS細胞の創薬応用~レギュラトリーサイエンスの視点から.

第14回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム (2020.11.28)

Kanda Y: Current challenge and future perspective using iPSC technology: toward 3Rs.

The 26th Frontier Scientists Workshop (2020.12.18)

Kato Y*¹, Tomokiyo D*¹, Nishiyama K*¹, Kusakabe T*¹, Kamiya N*¹, Imai Y*², Asakura H, Kanda Y, Nishida M*¹: Involvement of TRPC3-Nox2 axis in ACE2-mediated SARS-CoV-2 infection in hearts.

NIPS International Meeting on Cardiovascular Physiology 2020 (2020.12.24)

*¹ Kyusyu University

*² National Institute of Biomedical Innovation

諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を活用した新たな薬理試験法の開発.

日本学術会議公開シンポジウム「創薬を加速させる革新的な細胞・臓器・個体モデル」(2021.1.18)

Kanda Y: Evaluation of the Efficacy and Safety of Anti-COVID-19 Drugs Using iPSC Cardiomyocytes. iForum 2021 (2021.1.27)

友清大樹^{*1}, 加藤百合^{*1}, 西山和宏^{*1}, 西村明幸^{*2}, 田中智弘^{*2}, 日下部宜宏^{*1}, 神谷典穂^{*1}, 今井由美子^{*3}, 伊吹裕子^{*4}, 諫田泰成, 西田基宏: TRPC3-Nox2複合体形成を標的としたCOVID-19新規治療薬の探索.

日本酸化ストレス学会東海支部第9回学術集会 (2021.2.13)

*¹ 九州大学

*² 自然科学研究機構生理学研

*³ 医薬基盤・健康・栄養研

*⁴ 静岡県立大学

柳田翔太*, 佐塚文乃, 林紗代, 小野敦*, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたCOVID-19治療薬の心毒性評価.

第12回日本安全性薬理学会学術年会 (2021.2.27)

* 岡山大学

諫田泰成, 朝倉宏: COVID-19治療候補薬の有効性と安全性評価.

第94回日本薬理学会年会 (2021.3.8)

山田茂, 諫田泰成: レチノイン酸はiPS由来ヒト小腸上皮のバリア機能を促進する.

第94回日本薬理学会年会 (2021.3.8)

林紗代, 佐塚文乃, 柳田翔太*, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたニコチンの慢性心毒性評価.

第94回日本薬理学会年会 (2021.3.8)

* 岡山大学

佐塚文乃, 林紗代, 柳田翔太*, 諫田泰成: 動きベクトルとインピーダンスによるヒトiPS細胞由来心筋細胞の収縮評価.

第94回日本薬理学会年会 (2021.3.8)

* 岡山大学

高橋華奈子, 中條かおり, 鈴木郁郎*, 佐藤薫: ヒトiPS細胞由来神経系細胞から作成した神経回路標本におけるグルタミン酸トランスポーター機能の確認.

第94回日本薬理学会年会 (2021.3.8)

* 東北工業大学

平田尚也, 山田茂, 諫田泰成: 翻訳制御因子を介した癌幹細胞の増殖.

第94回日本薬理学会年会 (2021.3.9)

辻嘉代子, 諫田泰成: ヒトiPS細胞からACE2を発現する気道及び肺胞上皮細胞の作製.

第94回日本薬理学会年会 (2021.3.9)

常本和伸, 山田茂, 諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を用いたベンゾジアゼピン系薬物の統合的な安全性評価.

第94回日本薬理学会年会 (2021.3.10)

柳田翔太*, 佐塚文乃, 林紗代, 小野敦*, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたヒドロキシクロロキンの統合的な心毒性評価.

第94回日本薬理学会年会 (2021.3.10)

* 岡山大学

友清大樹^{*1}, 加藤百合^{*1}, 西山和宏^{*1}, 西村明幸^{*2}, 田中智弘^{*2}, 日下部宜宏^{*1}, 神谷典穂^{*1}, 今井由美子^{*3}, 朝倉宏, 諫田泰成, 西田基宏^{*1,2}: Covid-19感染重症化におけるACE2発現制御機構の解明及び新規治療薬の探索.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

*¹ 九州大学

*² 自然科学研究機構生理学研

*³ 医薬基盤・健康・栄養研

Christine Lee Li Mei^{*1}, Thomas Tiong Kwong Soon^{*1}, Johnny Lopez^{*1}, 野村容子^{*2}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*1}: 発達期小脳におけるネオニコチノイド・アセタミプリドの急性曝露による神経毒性.

第98回日本生理学会大会 (2021.3.28)

*¹ 豊橋技術科学大学

*² ニューヨーク市立大学

Sharumadi Veloo*, 大塚暖子*, 常本和伸, Thomas Tiong Kwong Soon*, 諫田泰成, 吉田祥子*: LPS神経毒性におけるエピジェネティック変異の可能性.

第98回日本生理学会大会 (2021.3.28)

* 豊橋技術科学大学

稲川貴也^{*1}, Thomas Tiong Kwong Soon^{*1}, 二神健^{*1}, 野村容子^{*2}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*1}: グリホサート投与ラットおよび酪酸回復モデルにおける腸内細菌叢の変化.
第98回日本生理学会大会 (2021.3.28)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} ニューヨーク市立大学

佐竹繁寿^{*1}, 二神健^{*1}, Thomas Tiong Kwong Soon^{*1}, 野村容子^{*2}, 諫田泰成, 吉田祥子^{*1}: 低用量慢性グリホサート投与が神経発達にもたらす影響.
第98回日本生理学会大会 (2021.3.28)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} ニューヨーク市立大学

松井紗羅沙*, 安達明理*, 岩永美咲*, 諫田泰成, 吉田祥子*: 種々のHDAC阻害剤が小脳発生に及ぼす影響.
第98回日本生理学会大会 (2021.3.28)

* 豊橋技術科学大学

最上(重本)由香里, 干川和枝, 北村(中山)貴美子, 佐藤薫: ミクログリアは血液脳関門の機能成熟を制御している.
日本薬学会第141年会 (2021.3.29)

吉田祥子^{*1}, 野村容子^{*2}, 諫田泰成: 炎症が制御する発達依存的な神経毒性発現.
第98回日本生理学会大会 (2021.3.30)

^{*1} 豊橋技術科学大学

^{*2} ニューヨーク市立大学

諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を用いた神経毒性評価法の開発.
第98回日本生理学会大会 (2021.3.30)

中村賢志, 石井雄二, 木島綾希, 高須伸二, 能美健彦, 渋谷淳*, 小川久美子: Acetamideのラット肝発がん過程における染色体異常及びDNA損傷の関与.
第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

* 東京農工大学

小野寺博志: 毒性評価における病理学の役割.
第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

梅村隆志: レポーター遺伝子導入動物の毒性学への貢献.
第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

豊田武士, 山田貴宣, 松下幸平, 森川朋美, 小川久美子: オルトートルイジン類似構造を持つ芳香族アミンによるラット膀胱傷害および遺伝子発現解析.
第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

石井雄二, 高須伸二, 中村賢志, 木島綾希, 小川久美子, 梅村隆志: アクリルアミドのDNA付加体形成および突然変異誘発性と発がん標的臓器との関連性.
第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

松下幸平, 豊田武士, 山田貴宣, 森川朋美, 小川久美子: mRNA-microRNA統合解析を用いた腎代償性メカニズムの包括的解析.
第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

赤木純一, 横井雅幸^{*1}, 曹永晩, 岩井成憲^{*2}, 花岡文雄^{*3,4}, 菅澤薫^{*1}, 小川久美子: 鋳型鎖上の2'-デオキシグアノシンN7位グリシドアミド付加体はヒト細胞においてDNA複製を阻害し点突然変異を誘発する.
第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

^{*1} 神戸大学

^{*2} 大阪大学

^{*3} 学習院大学

^{*4} 国立遺伝学研究所

石井雄二, 高須伸二, 中村賢志, 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シンの遺伝毒性および発がん性の検索.
日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.8.31)

並木萌香, 石井雄二, 高須伸二, 中村賢志, 小川久美子: ラットを用いた粉末モミガラの90日間反復経口投与毒性試験.
日本食品化学学会第26回総会・学術大会 (2020.8.31)

松下幸平, 豊田武士, 山田貴宣, 森川朋美, 小川久美子: 腎虚血再灌流障害モデルラットを用いた急性腎障害から

慢性腎臓病への進展メカニズムの解明.
第163回日本獣医学会学術集会 (2020.9.14)

小林琢磨^{*1}, 田島悠也^{*1}, 豊田武士, 岸本真治^{*1}, 松下幸平, 山田貴宣, 小川久美子, 渡辺賢二^{*1}, 高村岳樹^{*2}, 戸塚ゆ加里^{*3}, 若林敬二^{*1}, 三好規之^{*1}: *o*-Anisidine曝露ラット尿中代謝物の探索.
がん予防学術大会2020米子 (2020.9.15)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 神奈川工科大学

^{*3} 国立がん研究センター研究所

豊田武士, 小川久美子: ラット膀胱粘膜におけるγ-H2AX形成を指標とした芳香族アミンの膀胱傷害性および発がん性評価.
第79回日本癌学会学術総会 (2020.10.1)

赤木純一, 豊田武士, 小川久美子: 肝発がん物質投与ラット肝細胞におけるγ-H2AX誘導と細胞増殖活性の相関.
第79回日本癌学会学術総会 (2020.10.1)

小林琢磨^{*1}, 田島悠也^{*1}, 豊田武士, 岸本真治^{*1}, 松下幸平, 山田貴宣, 小川久美子, 渡辺賢二^{*1}, 高村岳樹^{*2}, 戸塚ゆ加里^{*3}, 若林敬二^{*1}, 三好規之^{*1}: *o*-Anisidine曝露ラット尿中代謝物の探索.
日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.26)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 神奈川工科大学

^{*3} 国立がん研究センター研究所

中村賢志, 石井雄二, 高須伸二, 能美健彦, 渋谷淳*, 小川久美子: 染色体異常により誘発される小核形成を介したacetamideの肝発がん機序の検討.
日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.26)

* 東京農工大学

石井雄二, 中村賢志, 並木萌香, 高須伸二, 小川久美子: アルケニルベンゼン化合物イソオイゲノールのマウス肝発がんにおける遺伝毒性の関与の検討.
日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.26)

関本征史*, 並木萌香, 樋口友里*: Bhas42 由来レポーター細胞株を用いたエストロゲン代謝物の遺伝毒性評価.

日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.27)

* 麻布大学

石井雄二, 中村賢志, 並木萌香, 高須伸二, 小川久美子: アルケニルベンゼン化合物イソオイゲノールのマウス肝発がん機序に関する研究.
第3回医薬品毒性機序研究会 (2021.1.14)

松下幸平: 腎障害の慢性化メカニズムに関する研究: 安全性評価への応用を目指して.
第3回医薬品毒性機序研究会 (2021.1.15)

中村賢志, 石井雄二, 高須伸二, 能美健彦, 渋谷淳*, 小川久美子: 染色体異常を起点とするacetamideの肝発がん機序の検討.
第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2021.1.28)

* 東京農工大学

中根冴*, 煙山紀子*, 阿部有加里*, 結城恵美*, 宇野絹子*, 小川秀治*, 佐野龍平*, 渡邊厚*, 高須伸二, 梅村隆志, 美谷島克宏*, 中江大*: マウス食餌性非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) モデルの線維化におけるSox 9の関与に関する研究.
第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2021.1.28)

* 東京農業大学

赤木純一, 曹永晩, 豊田武士, 水田保子, 井手鉄哉, 小川久美子: ラット肝臓標本を用いた肝発がん物質早期検出のためのバイオマーカーの探索.
第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2021.1.28)

高須伸二, 松本佳奈, 石井雄二, 小川久美子, 梅村隆志: 急性肝再生過程におけるON/OFF制御へのNrf2の関与.
第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2021.1.28)

松下幸平, 豊田武士, 山田貴宣, 森川朋美, 小川久美子: 急性腎障害から慢性腎臓病への進展におけるCD44の役割.
第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2021.1.28)

豊田武士, 松下幸平, 山田貴宣, 赤木純一, 森川朋美, 小川久美子: 腎発がん物質早期検出指標としてのγ-H2AXの応用可能性: 用量相関性の検討.

第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2021.1.28)

安齋享征^{*1}, アーニ レト^{*2}, 岩田聖^{*3}, 小野寺博志, 堀川真一^{*4}: SENDの戦略的利用.

第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2021.1.28)

^{*1} 昭和大学

^{*2} PDSパソロジー・データシステムズ・リミテッド

^{*3} ルナパス毒性病理研究所

^{*4} グローバルSENDアライアンス

安齋享征^{*1}, 松山高明^{*1}, 岩田聖^{*2}, アーニ レト^{*3}, 高木久宜^{*4}, 小野寺博志: 研究施設で職員に新型あるいは未知のウイルス感染が発生した場合の対処方法.

第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2021.1.28)

^{*1} 昭和大学

^{*2} ルナパス毒性病理研究所

^{*3} PDSパソロジー・データシステムズ・リミテッド

^{*4} (株) 日本エスエルシー

山田貴宣^{*}, 原田賢吾^{*}, 豊田武士, 小川久美子, 中山千里^{*}, 田川義章^{*}, 奥山学^{*}: SDラットに認められた真性半陰陽の一例.

第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2021.1.28)

^{*} (株) 三和化学研究所

石井雄二: レポーター遺伝子導入動物を用いた包括的毒性試験による食品香料および香気成分の評価.

第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2021.1.29)

赤木純一, 曹永晩, 豊田武士, 水田保子, 小川久美子: 非臨床試験における組織標本を用いた肝発がん物質早期スクリーニングのためのバイオマーカーの探索.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

増村健一: 生殖細胞変異原性と次世代個体ゲノムへの影響.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.7.1)

Horibata K, Takasawa H^{*1}, Taquahashi Y, Yokota S, Hamada S^{*1,2}, Honma M: *In Vivo* Genotoxicity Assessment Of Multi-Wall Carbon Nanotubes Using Lung Micronucleus Assay.

Environmental Mutagenesis and Genomics Society 51st Virtual Annual Meeting (2020.9.12)

^{*1} LSI Medience Corporation

^{*2} Bozo Research Center Inc.

Gruz P, Shimizu M^{*1}, Yamada M^{*2}, Sugiyama K, Honma M: Genotoxicity of ω -3 fatty acids from the Ames test viewpoint.

Environmental Mutagenesis and Genomics Society 51st Virtual Annual Meeting (2020.9.12)

^{*1} Tokyo Healthcare University

^{*2} National Defense Academy

清水雅富^{*1}, 台蔵彩子^{*2}, 川田憲一^{*1}, ピーターグロズ: 脂肪酸摂取によるカルボニルストレスの調節.

第93回日本生化学会大会 (2020.9.14)

^{*1} 東京医療保健大学

^{*2} 聖徳大学

増村健一: レポーター遺伝子導入マウスとNGSを用いた生殖細胞突然変異の解析.

日本遺伝学会第92回大会 (2020.9.17)

増村健一, 安東朋子, 鶴飼明子, 藤原聖^{*}, 横瀬重雄^{*}, 高木久宜^{*}, 能美健彦, 本間正充: 遺伝子突然変異試験において高いレポーター遺伝子回収効率を実現する新規 *gpt delta* ラット.

第79回日本癌学会学術総会 (2020.10.1)

^{*} 日本エスエルシー株式会社

Suzuki A^{*}, Miyano M^{*}, Miura R^{*}, Yasui M: Potential Analysis of the Hydration Layer around the Injured DNA.

Seventeenth International Conference on Flow Dynamics (2020.10.29)

^{*} Tohoku University

古濱彩子, 杉山圭一, 本間正充: 化学物質の変異原性 *in silico* 評価の精緻化: 第2回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクト.

第6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 (2020.11.6)

杉山圭一: OECDでDRP作成に向け議論が進む小型化

Ames試験の現状報告.

日本環境変異原学会・微生物変異原性試験研究会 第63回定例会 (2020.11.16)

増村健一: HESI GTTC annual meeting報告.

日本環境変異原学会・MMS研究会第77回定例会 (2020.11.17)

増村健一: OECDテストガイドラインのトピック: TGR試験 (TG488改訂).

日本環境変異原学会・MMS研究会第77回定例会 (2020.11.17)

安井学: TK 6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77回定例会 (2020.11.17)

増村健一, 安東朋子, 石井雄二, 杉山圭一, 本間正充: アクリルアミド投与*gpt delta*マウスを用いたDNA付加体と点突然変異の用量相関に関する研究.

日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.26)

堀端克良, 曹易懿^{*1}, 山田雅巳^{*2}, 増村健一, 能美健彦, 本間正充: 高等真核生物での遺伝情報発現に付随する突然変異誘発機構解析系の開発.

日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.26)

^{*1} 上海交通大学

^{*2} 防衛大学校

古濱彩子, 杉山圭一, 本間正充: 化学物質の変異原性*in silico*評価の精緻化: 異性体に対するAmes予測の試みと2nd Ames/QSAR International Challenge Projectの状況.

日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.26)

小田切瑞基^{*1}, 安井学, 本田大士^{*2}, 浦聖恵^{*1}, 佐々彰^{*1}: 化学物質が引き起こすエピゲノム変化を定量的に評価可能な“epi-TK試験”の構築.

日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.26)

^{*1} 千葉大学大学院理学研究院

^{*2} 技術士事務所本田バイオ技術研究所

安井学, 鶴飼明子, 本田大士^{*1}, 山田雅巳^{*2}, 鈴木孝昌: ヒト肝及びラット肝S9の比較プロテオーム解析.

日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.27)

^{*1} 技術士事務所本田バイオ技術研究所

^{*2} 防衛大学校

福田隆之^{*1}, 鶴飼明子, 西村諒一^{*1}, 中村真生^{*1}, 佐々彰^{*2}, 安井学: TK 6細胞を用いた*in vitro*小核試験結果におけるMGMT遺伝子発現の役割.

日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.27)

^{*1} 株式会社ボゾリサーチセンター

^{*2} 千葉大学大学院理学研究院

竹石歩奈^{*1}, 古樫浩之^{*1}, 小田切瑞基^{*1}, 笹沼博之^{*2}, 武田俊一^{*2}, 安井学, 本間正充, 菅澤薫^{*3}, 浦聖恵^{*1}, 佐々彰^{*1}: Tyrosyl-DNA phosphodiesterasesはDNA中のリボヌクレオチドを起因とする突然変異形成に関与する.

第44回日本分子生物学会年会 (2020.12.4)

^{*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

小林春花^{*}, 東條あかり^{*}, 佐々彰^{*}, 安井学, 本間正充, 浦聖恵^{*}: 転写活性領域におけるDNA二本鎖切断修復経路の選択に果たすヒストンメチル化酵素NSD2の役割.

第44回日本分子生物学会年会 (2020.12.4)

^{*} 千葉大学大学院理学研究院

古濱彩子, 清家伸康^{*1}, 小野敦^{*2}: 農薬およびその代謝物等に対する変異原性Amesインシリコ評価.

第48回構造活性相関シンポジウム (2020.12.10)

^{*1} (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構

^{*2} 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

田邊思帆里, カデール サビーナ^{*1}, 小野竜一, カブラル オラシオ^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*3}: RNAウイルス感染における分子ネットワーク及び治療薬ターゲットの探索.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27)

^{*1} ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

^{*3} 国立がん研究センター研究所

^{*4} 神戸大学大学院医学研究科

大野彰子, 沖山佳生, 広瀬明彦, 福原潔*: ニトロ多環芳香族炭化水素の構造と変異原性に関するドッキングスタディ.

日本薬学会第141年会 (2021.3.27, web開催)

* 昭和大学薬学部

Yamada T, Miura M, Kawamura T, Ushida K, Inoue K, Kuwagata M, Katsutani N, Hirose A: Constructing Developmental and Reproductive Toxicity Database of Chemicals, DART NIHS DB, for Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA).

2021 SOT Annual Meeting and ToxExpo (2021.3.24 Online)

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Cabral H^{*2}, Aoyagi K^{*3}, Hirose A, E. Perkins^{*4}, Yokozaki H^{*5}, Sasaki H^{*3}: The regulatory effects in intestinal- and diffuse-type gastric cancer and RNA virus infection pathway.

The 60th Annual Meeting of the Society of Toxicology (Annual Meeting of the Society of Toxicology 2021 Virtual) (2021.3.22)

^{*1} Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

^{*2} University of Tokyo

^{*3} National Cancer Center Research Institute

^{*4} USACE ERDC Environ. Lab. USA

^{*5} Kobe University of Graduate School of Medicine

Iijima K*, Nishida A*, Ohno A, Hirose A, Ashikaga T: Comparison of Sensitization Potentials between Silver Nanoparticles and Silver Ions using Monocytic Cell Line THP-1.

2021 SOT Virtual Annual Meeting (2021.3.22)

* Yokohama National University

Matsumoto M, Shigeta Y, Murata Y, Hirose N, Iso T, Hirose A: Derivation of subacute guidance values of inorganic metal contaminants controlled by the Drinking Water Quality Standards in Japan.

60th Annual Meeting of SOT (2021.3.22)

福原潔^{*1}, 中西郁夫^{*2}, 大久保敬^{*3}, 今井耕平^{*1}, 水野美麗^{*1}, 松本謙一郎^{*2}, 大野彰子: C-メチルフィセチンのラジカル消去作用.

日本農芸化学会2021年度大会 (2021.3.20, web開催)

^{*1} 昭和大学薬学部

^{*2} (独) 放射線医学総合研究所

Kojima H: Current projects for systemic toxicological testings in Japan. Global Collaboration Coffee When and How We Can Stop Using Animals in Toxicology. 2021 SOT Virtual Annual Meeting (2021.3.16)

Hojo M^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Sakamoto Y^{*1}, Ohnuki A^{*1}, Maeno A^{*1}, Moriyasu T^{*1}, Taquahashi Y, Kanno J, Hirose A and Nakae D^{*2}: Declines in serum levels of apolipoproteins during the development of peritoneal mesothelioma by multiwalled carbon nanotube in rats. 2021 SOT Virtual Annual Meeting (2021.3.12)

^{*1} 東京都健康安全センター

^{*2} 東京農業大学

Saleh D^{*1}, Alexander TW^{*1}, T Numano^{*1}T, Ahmed MHO^{*1}, Gunasekaran S^{*1}, Alexander DB^{*1}, Abdelgied M^{*1}, El-gazzar AM^{*1}, Takase H^{*1}, Naiki-ito A^{*1}, Takashi S^{*1}, Hirose A, Ohnishi M^{*2}, Kanno J, Tsuda H^{*1}: Thin- Tangled Multi Walled Carbon Nano Tubes are carcinogenic to the rat lung after administration by intra-tracheal instillation.

2021 SOT Virtual Annual Meeting (2021.3.12)

^{*1} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

^{*2} 日本バイオアッセイ研究センター

田邊思帆里, カデル サビーナ^{*1}, 小野竜一, カブラル オラシオ^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*3}: がん幹細胞シグナルに関する分子ネットワークマッピングによる疾患治療薬ターゲットプロファイリング.

第20回日本再生医療学会総会 (2021.3.11-13)

^{*1} ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

^{*3} 国立がん研究センター研究所

^{*4} 神戸大学大学院医学研究科

田邊思帆里, カデル サビーナ^{*1}, 小野竜一, カブラル オラシオ^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦, パーキンス エド^{*4}, 横崎宏^{*5}, 佐々木博己^{*3}: びまん型及び腸型胃がんにおける酸化ストレス応答及びシグナル経路.

第94回日本薬理学会年会 (2021.3.8)

*¹ ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

*² 東京大学大学院工学系研究科

*³ 国立がん研究センター研究所

*⁴ USACE ERDC Environ. Lab. USA

*⁵ 神戸大学大学院医学研究科

Kojima H: Non-animal Alternative Toxicology and Regulatory Testing: An Update from Japan.

Virtual International Conference to Mark the Launch of the Society for Alternatives to Animal Testing in Sri Lanka (SAAT-SL) (2021.2.7)

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Cabral H^{*2}, Aoyagi K^{*3}, Hirose A, Yokozaki H^{*4}, Sasaki H^{*3}: The roles of cell cycle and BRCA1 in the DNA damage response.

The 1st International Electronic Conference on Cancers: Exploiting Cancer Vulnerability by Targeting the DNA Damage Response (2021.2.1-14)

*¹ Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

*² University of Tokyo

*³ National Cancer Center Research Institute

*⁴ Kobe University of Graduate School of Medicine

Edwards S^{*1}, Tanabe S, Krebs C^{*2}, Hogberg H^{*3}, Sørli JB^{*4}, Coecke S^{*5}, Filipovska J^{*6}, Jacobson D^{*7}, Sund J^{*5}, Garcia-Reyero N^{*8}: The mechanisms leading to ACE2 dysregulation, increased coagulation, cell death, decreased lung surfactant function, decreased alveolar membrane integrity, and cytokine release leading to epilepsy and neurodegeneration.

CIAO (Modelling the Pathogenesis of COVID-19 using the Adverse Outcome Pathway framework) Second AOP Design Workshop (2021.1.27)

*¹ GenOmics, Bioinformatics, and Translational Research Center, RTI International, United States

*² PCRMI, United States

*³ Johns Hopkins University, United States

*⁴ The National Research Centre for the Working Environment, Denmark

*⁵ Joint Research Centre, EU

*⁶ Independent, North Macedonia

*⁷ Oak Ridge National Laboratory, United States

*⁸ U.S. Army Engineer Research and Development

Center, United States

Sund J^{*1}, Amorim MJ^{*2}, Paini A^{*1}, Tanabe S, Lee YO^{*3}, Mayasich S^{*4}, Kim YJ^{*3}, Kong J^{*5}, Josephs-Spaulding J^{*6}, Hargreaves A^{*7}, Parissis N^{*1}, Boström L^{*1}: The mechanisms leading to viral entry, viral replication and exit.

CIAO (Modelling the Pathogenesis of COVID-19 using the Adverse Outcome Pathway framework) Second AOP Design Workshop (2021.1.27)

*¹ Joint Research Centre, EU

*² Instituto Gulbenkian de Ciência - Fundação Calouste Gulbenkian, Portugal

*³ Korea Institute of Science and Technology Europe FmbH, Germany

*⁴ ORISE at U.S. Environmental Protection Agency, United States

*⁵ University of Illinois at Urbana-Champaign, United States

*⁶ Computational Microbiology & Systems Medicine, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

*⁷ Nottingham Trent University, United Kingdom

Nymark P^{*1}, Halappanavar S^{*2}, Gavins F^{*3}, Margiotta-Casaluci L^{*3}, Lam A^{*4}, Ohayon E^{*4}, Filipovska J^{*5}, Tsaïoun K^{*6}, Vist G^{*7}, Tanabe S, Martens M^{*8}, Mei M^{*9}, Mortensen H^{*9}, Boström L^{*10}, Movia D^{*11}, Jacobson D^{*12}, Yepiskoposyan H^{*13}, Sund J^{*10}, Willett K^{*14}: The mechanisms leading to perturbed immune responses and hyperinflammatory state.

CIAO (Modelling the Pathogenesis of COVID-19 using the Adverse Outcome Pathway framework) Second AOP Design Workshop (2021.1.27)

*¹ Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Sweden

*² Health Canada, Canada

*³ Brunel University London, United Kingdom

*⁴ Green Neuroscience Laboratory, NeuroInx Research Institute, United States

*⁵ Independent, North Macedonia

*⁶ EBTC at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, United States

*⁷ Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

*⁸ Maastricht University, Netherlands

*⁹ U.S. Environmental Protection Agency, United

States

- *¹⁰ Joint Research Centre, Italy
 *¹¹ Trinity College Dublin, Ireland
 *¹² Oak Ridge National Laboratory, United States
 *¹³ Philip Morris International, Switzerland
 *¹⁴ Humane Society International, United States

田邊思帆里, Quader S^{*1}, 小野竜一, Cabral H^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*3}: びまん型胃がん及び腸型胃がんにおける上皮間葉転換に関連した細胞周期チェックポイント制御及びBRCA1の役割について.

第3回医薬品毒性機序研究会 (2021.1.14-15)

- *¹ ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)
 *² 東京大学大学院工学系研究科
 *³ 国立がん研究センター研究所
 *⁴ 神戸大学大学院医学研究科

Kojima H: Establishment of the Asian Consortium for Three R's with SAAE-I.

International Webinar & 3rd National Conference of the Society for Alternatives to Animal Experiments (IWSAAE& NCSAAE-2020) (2020.12.28)

田邊思帆里, カデール サビーナ^{*1}, 小野竜一, カブラル オラシオ^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*3}: 分子ネットワークマッピング解析を用いたバイオ疾患プロファイリングによる治療薬ターゲット探索.

第43回日本分子生物学会年会 (2020.12.2)

- *¹ ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)
 *² 東京大学大学院工学系研究科
 *³ 国立がん研究センター研究所
 *⁴ 神戸大学大学院医学研究科

浅野哲秀^{*1}, 笠松俊夫^{*2}, 北本幸子^{*3}, 山本美佳^{*4}, 足利太可雄, 小島肇: Bhas42細胞形質転換試験法 (Bhas42 CTA) の評価.

日本環境変異原学会第49回大会 (2020.11.27)

- *¹ 大阪信愛学院
 *² (元) 花王株式会社
 *³ 住友化学株式会社
 *⁴ アステラス製薬株式会社

鈴木政晴^{*}, 安部賀央里^{*}, 頭金正博^{*}, 山田隆志, 足利太可雄: Cosmetics Europe databaseを使用した*in silico*皮膚感作性予測回帰モデルの開発.

日本動物実験代替法学会第33回大会 (2020.11.13 Online)

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

三浦結美^{*1}, 足利太可雄, 板垣宏^{*1,2}, 飯島一智^{*1,3}: 表皮モデルと免疫細胞を組み合わせたタンパク質感作性評価システムの開発.

日本動物実験代替法学会第33回大会 (2020.11.12)

*¹ 横浜国立大学 大学院 理工学府

*² ITACS コンサルティング

*³ 横浜国立大学 大学院 工学研究院

西田明日香^{*1}, 足利太可雄, 大野彰子, 飯島一智^{*1,2}: 銀ナノ粒子の抗原提示細胞活性化能の解析.

日本動物実験代替法学会第33回大会 (2020.11.12)

*¹ 横浜国立大学 大学院 理工学府

*² 横浜国立大学 大学院 工学研究院

赤木隆美^{*1}, 村上将登^{*1}, 宮崎裕美^{*2}, 田口浩之^{*3}, 池田英史^{*4}, 加藤雅一^{*5}, 山田知美^{*6}, Mura S^{*7}, Couvreur P^{*7}, 足利太可雄, 小島肇, 明石満^{*1}: 三次元培養皮膚モデルLbL-3D Skinを用いた皮膚刺激性試験代替法のバリデーション研究.

日本動物実験代替法学会第33回大会 (2020.11.12)

*¹ 大阪大学大学院 生命機能研究科

*² 防衛医科大学 防衛医学研究センター

*³ 花王株式会社

*⁴ 株式会社マンダム

*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

*⁷ Institut Galien Paris-Sud

水町秀之^{*1}, 渡辺美香^{*2}, 生悦住茉友^{*2}, 梶原三智香^{*2}, 安田美智代^{*2}, 水野誠^{*3}, 今井教安^{*3}, 佐久間めぐみ^{*3}, 芝田桃子^{*3}, 渡辺真一^{*4}, 上野順子^{*4}, Basketter D^{*5}, Eskes C^{*6}, Hoffmann S^{*7}, Lehmann D^{*8}, 足利太可雄, 寒水孝司^{*9}, 武吉正博^{*10}, 宮澤正明^{*1}, 小島肇: 皮膚感作性試験代替法Epidermal Sensitization Assay (EpiSensA) のValidation 研究 (施設内再現性Phase I). 日本動物実験代替法学会第33回大会 (2020.11.12)

- *1 花王株式会社
 *2 一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所
 *3 株式会社コーセー
 *4 ライオン株式会社
 *5 DABMEB Consultancy Ltd.
 *6 Independent consultant
 *7 seh consulting + services
 *8 U.S. EPA
 *9 東京理科大学
 *10 一般財団法人化学物質評価研究機構

木村裕^{*1}, 安野理恵^{*2}, 渡辺美香^{*3}, 小林美和子^{*3}, 岩城知子^{*4}, 藤村千鶴^{*1}, 近江谷克裕^{*5}, 山影康次^{*3}, 中島芳浩^{*4}, 真下奈々^{*6}, 岡山昂祐^{*6}, 高木佑実^{*6}, 大森崇^{*6}, 小島肇, 相場節也^{*1}: Multi-ImmunoTox Assay (MITA): IL-1 Luc assay バリデーション試験の結果. 日本動物実験代替法学会第33回大会 (2020.11.12)

- *1 東北大学 大学院医学研究科
 *2 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門
 *3 一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所
 *4 産業技術総合研究所 健康医工学研究部門
 *5 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門
 *6 神戸大学大学院医学研究科

山口宏之^{*1,2}, 押方歩^{*1}, 綿谷弘勝^{*1}, 小島肇, 竹澤俊明^{*1}: 固体を含む被検物質に使用可能な Vitrigel-EIT 法の改訂手順の提案. 日本動物実験代替法学会第33回大会 (2020.11.12)

- *1 農業・食品産業技術総合研究機構 生物機能利用研究部門
 *2 関東化学株式会社 技術・開発本部

Hirose A, Hojo M^{*1}, Taquahashi Y, Kanno J, Maeno A^{*1}, Sakamoto Y^{*1}, Ohnuki A^{*1}, Ohnishi M^{*2}, Goto Y^{*2}, Nakae D^{*3}: Development of an intermittent exposure type chronic toxicity assessment method for MWCNT as an alternative to the continuous two-year inhalation protocol. 9th NANO Conference, Virtual (2020.11.12).

- *1 東京都健康安全センター
 *2 日本バイオアッセイ研究センター
 *3 東京農業大学

田邊思帆里, カデール サビーナ^{*1}, 小野竜一, カブラル オラシオ^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々

木博己^{*3}: びまん型及び腸型胃がんにおけるRNAウイルス感染分子ネットワーク制御機構の解明. 第6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 (2020.11.7)

- *1 ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)
 *2 東京大学大学院工学系研究科
 *3 国立がん研究センター研究所
 *4 神戸大学大学院医学研究科

小島肇: 医薬品の発生毒性試験にゼブラフィッシュ試験を利用する上での期待, 問題点, 課題. 第6回ゼブラフィッシュ創薬研究会 (2020.10.30)

小島肇: OECDにおけるコンピューターモデルの行政的な受け入れ. CBI学会2020年大会 (2020.10.28)

Rooney J^{*1}, Lizarraga L^{*2}, Yamada T, Allen D^{*1}, Babich M^{*3}, Daniel A^{*1}, Fitzpatrick S^{*4}, Garcia-Reyero N^{*5}, Gordon J^{*3}, Hakkinen P^{*6}, Karmaus A^{*1}, Kleinstreuer N^{*7}, Matheson J^{*3}, Mumtaz M^{*8}, Rua D^{*9}, Ruiz P^{*8}, Scarano L^{*10}, Volarath P^{*4}, Patlewicz G^{*11}: Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) Read Across Workgroup: Towards guiding principles for read-across applications. 9th Annual Meeting of the American Society for Cellular and Computational Toxicology (2020.10.12 Online)

- *1 ILS, RTP, NC, USA.
 *2 Center for Public Health and Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA.
 *3 U.S. Consumer Product Safety Commission, Rockville, MD, USA.
 *4 Center for Food Safety and Applied Nutrition, U.S. Food and Drug Administration, College Park, MD, USA.
 *5 Environmental Laboratory, U.S. Army Engineer Research and Developmental Center, Vicksburg, MS, USA.
 *6 National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA.
 *7 National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, National Institute of Environmental Health

Sciences, RTP, NC, USA.

*⁸ Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Chamblee, GA, USA

*⁹ Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA.

*¹⁰ Office of Pollution Prevention and Toxics, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

*¹¹ Center for Computational Toxicology & Exposure, U.S. Environmental Protection Agency, RTP, NC, USA

田邊思帆里, Quader S^{*1}, 小野竜一, Cabral H^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*3}:びまん型及び腸型胃がん並びに間葉系幹細胞の分子ネットワークプロファイリング.

第79回日本癌学会学術総会 (2020.10.1-3)

*¹ ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

*² 東京大学大学院工学系研究科

*³ 国立がん研究センター研究所

*⁴ 神戸大学大学院医学研究科

Kojima H, Ishida S: Challenge of standardization in the AMED-MPS project.

10th Global Summit on Regulatory Science (GSR20). Virtual (2020.9.30)

Hirose A: Development of risk assessment support database system.

10th Global Summit on Regulatory Science (GSR20). Virtual (2020.9.30)

田邊思帆里, Quader S^{*1}, 小野竜一, Cabral H^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦, 横崎宏^{*1}, 佐々木博己^{*1}:びまん型胃がん及び腸型胃がんにおけるネットワーク解析によるWnt/beta-cateninシグナルパスウェイ関連Adverse Outcome Pathway (AOP) の開発.

第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2020.9.11)

*¹ ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

*² 東京大学大学院工学系研究科

*³ 国立がん研究センター研究所

*⁴ 神戸大学大学院医学研究科

Ohno A, Watanabe M^{*}, Hirose A: Application to toxicity evaluation of titanium dioxide nanoparticles based on physicochemical properties using multivariate analysis method.

260th ACS National Meeting (August 17, 2020, virtual meeting)

* Graduate School of Medicine, Mie University

Fukuhara K^{*}, Ohno A: Generation of reactive oxygen species following photoirradiation of nitromusks.

260th ACS National Meeting (August 17, 2020, virtual meeting)

* School of Pharmacy, Showa University

小島肇: ICHにおける発生毒性代替法の考え方.

第60回日本先天異常学会学術集会 (2020.7.12)

田邊思帆里, 青柳一彦^{*1}, Quader S^{*2}, Cabral H^{*3}, 小野竜一, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*1}: OECDにおけるWnt/beta-cateninシグナルがん悪性化に関連するAdverse Outcome Pathway (AOP) の開発.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.7.1)

*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 東京大学大学院工学系研究科

*⁴ 神戸大学大学院医学研究科

大野彰子, 渡邊昌俊^{*}, 広瀬明彦: 多変量解析を用いたナノマテリアルの毒性評価手法の開発.

第47回日本毒性学会学術集会 (2020.6.30)

* 三重大学大学院医学研究科

松本真理子, 重田善之, 川村智子, 井上薫, 山田隆志, 広瀬明彦: 短期的緊急時における人の健康を守るための水道水中汚染物質濃度の提案.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29-7.1)

磯貴子, 松本真理子, 鈴木洋, 杉山圭一, 本間正充, 広瀬明彦: 食品用器具・容器包装のポジティブリストに記載されているナノ物質も含む無機化学物の遺伝毒性評価.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29-7.1)

吉崎芳郎, 牛田和夫, 甲斐薫, 松本真理子, 井上薫, 山田隆志, 広瀬明彦: 一般化学物質のスクリーニング評価におけるリードアクロスの適用 - 構造類似物質候補の収集・選択法の確立.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29-7.1)

牛田和夫, 甲斐薫, 吉崎芳郎, 松本真理子, 井上薫, 山田隆志, 広瀬明彦: 一般化学物質のスクリーニング評価におけるリードアクロスの適用 - ノナン-1-オール (C9H20O) の人健康影響評価.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29-7.1)

吉田邦嵩*, 石川晋吉*, 橋爪恒夫*, 足利太可雄: ヒト気管支上皮と抗原提示細胞の共培養系を用いた化学物質のin vitro呼吸器感作性評価法の開発.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29-7.1)

* 日本たばこ産業株式会社 R&Dグループ

三浦稔, 栗本雅之, 川村智子, 牛田和夫, 井上薫, 山田隆志, 栗形麻樹子, 広瀬明彦: 化学物質の生殖発生毒性の新しいデータベースの開発とその特徴解析.

第47回日本毒性学会学術大会 (2020.6.29 Online)

吉田喜久雄, 明関由里子, 松本さおり, 石田誠一, 山田隆志: 環境化学物質の生理学的薬物動力学 (PBPK) モデリングで使用されるパラメータの構造特異的な特性の評価.

第47回日本毒性学会学術大会 (2020.6.29 Online)

鈴木政晴*, 安部賀央里*, 頭金正博*, 山田隆志, 足利太可雄: IATA (統合的) アプローチに基づいた皮膚感作性におけるin silico予測モデルの開発.

第47回日本毒性学会学術大会 (2020.6.29 Online)

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

前野愛^{*1}, 北條幹^{*1}, 坂本義光^{*1}, 生嶋清美^{*1}, 山本行男^{*1}, 湯澤勝廣^{*1}, 長谷川悠子^{*1}, 長澤明道^{*1}, 久保喜一^{*1}, 安藤弘^{*1}, 田中和良^{*1}, 鈴木仁^{*1}, 猪又明子^{*1}, 守安貴子^{*1}, 高橋祐次, 横田理, 小林憲弘, 広瀬明

彦, 中江大^{*2}: ラットによる多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の長期気管内反復投与試験: 1年経過時点における報告.

第47回日本毒性学会学術大会 (2020.6.29 Online)

^{*1} 東京都健康安全研究センター

^{*2} 東京農業大学

小島肇: 安全性評価におけるReplacementの概要.

第47回日本毒性学会学術年会 (2020.6.29)

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Cabral H^{*2}, Aoyagi K^{*3}, Hirose A, Yokozaki H^{*4}, Sasaki H^{*3}: CANCER STEM CELL AND EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION-RELATED MOLECULAR NETWORK PROFILING IN MESENCHYMAL STEM CELLS AND GASTRIC CANCER.

ISSCR (International Society for Stem Cell Research) 2020 Annual Meeting, Virtual (2020.6.26)

^{*1} Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

^{*2} University of Tokyo

^{*3} National Cancer Center Research Institute

^{*4} Kobe University of Graduate School of Medicine

足利太可雄, 鈴木政晴*, 安部賀央里*, 栗本雅之, 山田隆志, 頭金正博^{*1}: 非動物実験による皮膚感作性のリスク評価と毒性学的懸念の閾値コンセプトの開発.

第45回日本化粧品学会 (2020.6.12-13)

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Hirose A, Kobayashi N, Kurimoto M, Yamamoto H*, Ikarashi Y, Yamada T: Development of initial environmental risk assessment methods for pharmaceuticals by using Eco-QSAR system. SETAC Europe 30th Annual Meeting, Virtual (2020.5.6)

* 国立環境研究所

会議名：第12回世界薬局方会議

出席者：合田幸広

開催場所，時期：Web開催，2021年2月22日～24日

参加者内訳，人数：WHO，国際薬局方，米国，日本，英国，欧州，ブラジル，メキシコ他

会議内容：各薬局方より近況について報告された他，不純物や薬局方調和に関して意見が交換された．ニトロソアミン関連では，他局より，ニトロソアミンの監視を続け，限度値などで対応する旨の情報提供があった．また，世界薬局方会議（IMWP）におけるCOVID-19に対する取組みについて，最近の動向が共有された．PDGからは，PDGにおける検討状況やPDGとIMWPの間の調和文書の共有状況について報告された．

会議名：医薬品規制調和国際会議 Q2 (R2)/Q14専門家作業部会

出席者：生物薬品部 柴田寛子，薬品部 檜山行雄

開催場所，時期：Web会議（Virtual Vancouver），2020年5月25日～29日

参加者内訳，人数：ANVISA，BIO，EC/EMA，EFPIA，FDA，HSA，IGBA，JPMA，MFDS，MHLW/PMDA，NMPA，PhRMA，Swissmedic，TFDA，IFPMA，APIC，EDQM，Kazakhstan NC，TITCK，USPより，計32名

会議内容：ICH Q2 (R2)/Q14専門家作業部会の第4回目の会合（Web会議）が開催された．団体内意見聴取で得られたコメントのうち，主な論点について議論し，Q2 (R2) およびQ14それぞれの Technical Document 案の修正作業の進め方を決めた．

会議名：医薬品規制調和国際会議 M10専門家作業部会

出席者：生物薬品部 石井明子，医薬安全科学部 斎藤嘉朗

開催場所，時期：Web会議（Virtual Vancouver），2020年5月

参加者内訳，人数：MHLW/PMDA，FDA，EMA，Health Canada，Swiss Medic，ANVISA，MFDS，JPMA，PhRMA，EFPIA，IGBA，BIO，WHO，TFDA，IFPMA，PIC/Sより，計27名

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対面会合に代わるWeb会議が開催された．各極での意見公募で寄せられた意見をもとに，液体クロマトグラフィーを用いた分析法を中心にガイドライン本文改訂のための議論を行った．

会議名：WHO Expert Committee on Biological

Standardization (ECBS2020)

出席者：生物薬品部 石井明子

開催場所，時期：Web会議，2020年8月24日～27日，10月19日～22日，12月9日～10日

参加者内訳，人数：各国専門家及びWHO事務局

会議内容：生物学的製剤に関連するガイドラインと生物学的製剤の国際標準品の策定に関して議論が交わされ，新型コロナウイルスに対する抗体のWHO国際標準品の新規策定等が承認された．

会議名：医薬品規制調和国際会議 Q2 (R2)/Q14専門家作業部会

出席者：生物薬品部 柴田寛子，薬品部 檜山行雄

開催場所，時期：Web会議（Virtual Athens），2020年11月16日～20日

参加者内訳，人数：ANVISA，BIO，EC/EMA，EFPIA，FDA，HSA，IGBA，JPMA，MFDS，MHLW/PMDA，NMPA，PhRMA，Swissmedic，TFDA，IFPMA，APIC，EDQM，Kazakhstan NC，USPより，計32名

会議内容：ICH Q2 (R2)/Q14専門家作業部会の第5回目の会合（Web会議）が開催された．2回目の団体内意見聴取に向けてQ2 (R2) およびQ14それぞれの Technical Document 案の編集・修文作業を行った．

会議名：医薬品規制調和国際会議 M10専門家作業部会

出席者：生物薬品部 石井明子，医薬安全科学部 斎藤嘉朗

開催場所，時期：Web会議（Virtual Athens），2020年11月

参加者内訳，人数：MHLW/PMDA，FDA，EMA，Health Canada，Swiss Medic，ANVISA，MFDS，JPMA，PhRMA，EFPIA，IGBA，BIO，WHO，TFDA，IFPMA，PIC/Sより，計27名

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対面会合に代わるWeb会議が開催された．各極での意見公募で寄せられた意見をもとに，リガンド結合法を用いた分析法を中心にガイドライン本文改訂のための議論を行った．

会議名：国際標準化機構TC249第11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：オンライン，2020年6月1日～3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: 国際がん研究機関 (IARC) モノグラフ124巻ワーキンググループ

出席者: 生薬部 花尻瑠理

開催場所, 時期: オンライン, 2020年9月11日~19日

参加者内訳, 人数: IARC事務局及び世界10カ国16名の委員

会議内容: Opium (あへん) 摂取における発がん性について、4つのサブグループに分かれ、モノグラフならびにサマリーを作成し、全体会議で評価を行った。

会議名: WHO第11回植物薬に関する国際規制調和会議

出席者: 生薬部 袴塚高志

開催場所, 時期: web, 2020年11月25-27日

参加者内訳, 人数: ドイツ, ハンガリー, ブラジル, 中国, 日本などの植物薬に関連する世界各国の規制当局関係者108名

会議内容: 各国の植物薬の規制関連のトピックスについて情報共有し、植物薬の品質確保, 不純物分析, 薬剤監視などのWG活動の報告を受け, WHO MedNet online platformの使用状況について説明を受け, COVID-19をテーマとするワークショップが開催され, 国際植物薬局方の作成に関する準備状況について議論された。

会議名: 第5回東アジア三国薬局方(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, 徳本廣子

開催場所, 時期: オンライン, 2020年12月18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, 韓国薬局方委員会関係者等58名

会議内容: 日中の薬局方委員会(生薬部門)において局方作成に携わる委員が一同に会し, 同じ東洋文化圏での天然物医薬品の規格化・標準化に関する方針, 手順, 課題, 将来構想などについて意見交換する場として設けられた本検討会において, 本年度は日中韓の各薬局方における最新情報とともに, 伝統薬によるCOVID-19治療例が紹介され, 2020年におけるトピックスが議論された。

会議名: 国際標準化機構 (ISO) TC249 (中国伝統医学専門委員会) WG1 会議

出席者: 生薬部 袴塚高志, 内山奈穂子

開催場所, 時期: オンライン, 2021年2月15日, 3月15日

参加者内訳, 人数: 中国, 韓国, 日本などの中国伝統医学関係者とアカデミアの専門家30名程度。

会議内容: 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, 原材料および伝統的加工の品質と安全性に関する国際標準化に向けて活動した。

会議名: 第18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: オンライン, 2021年2月25日~26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18回常任委員会に参加した。FHHの6つのメンバー国・地域の代表と米国, スイスからオブザーバーが参加し, 2020年のトピックスについて議論された。

会議名: 国際標準化機構 (ISO) TC249 (中国伝統医学専門委員会) WG2 会議

出席者: 生薬部 袴塚高志, 内山奈穂子

開催場所, 時期: オンライン, 2021年3月11日

参加者内訳, 人数: 中国, 韓国, 日本などの中国伝統医学関係者とアカデミアの専門家30名程度。

会議内容: 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, 生薬製剤等の品質と安全性に関する国際標準化に向けて活動した。

会議名: ISO/TC 194 (医療機器の生物学的・臨床評価) /WG2 (生物学的試験に関連した材料の分解挙動について) 会議

出席者: 中岡竜介

開催場所, 時期: Web形式, 2020年6月23日~25日

参加者内訳, 人数: 日本, 米国, フランス, ドイツ, 英国等, 約20名

会議内容: 新型コロナウイルス感染症の世界的な広がりに伴い, 当初対面式で開催を予定していたWG会議は急遽Web形式で開催されることになった。WGで作成している生体吸収性材料の生物学的安全性評価に係る一般的要求事項の原案に寄せられたコメントを処理する目的でWG2 Web会議が3日間開催された。コメント処理終了後, 当該文書を正式に技術仕様書として発行するようWGとして親TCに提案すること, 今後は当該文書の別パートとして生体吸収性金属材料に関する技術報告書を作成するための作業を開始することが確認された。

会議名: I ISO/TC 194 (医療機器の生物学的・臨床評価) WG8 (刺激性試験・感作性試験) 会議

出席者: 加藤玲子, 宮島敦子, 中岡竜介

開催場所, 時期: Web形式, 2020年6月30日~7月2日, 8月17日

参加者内訳, 人数: 日本, 米国, フランス, ドイツ, 英国等10ヶ国以上, 約30名

会議内容: 主に10993-10 (感作性試験) の改訂文書作成に向けた討議がなされた。当該会議における主題は、有機溶媒抽出の再考及びin vitro試験法を医療機器の評価に導入するための手順作成のロードマップ紹介等であった。

会議名: ISO/TC 194 (医療機器の生物学的・臨床評価) /WG11 (材料からの溶出物の許容限界) 会議

出席者: 中岡竜介

開催場所, 時期: Web形式, 2020年7月27日~8月5日

参加者内訳, 人数: 日本, 米国, フランス, ドイツ, 英国等14ヶ国, 約50名

会議内容: 新型コロナウイルス感染症の世界的な広がりに伴い、当初対面式で開催を予定していたWG会議は急遽Web形式で開催されることになった。WGが作成している「医療機器構成物質の毒性学的リスクアセスメント」標準案を委員会原案から次のステージに進めるか否かを問うための投票が実施された際、700近くのコメントが寄せられたことから、その中で重要と思われる事項を中心に対応を協議するための会議が行われた。文書案の修正方向については概ね受け入れられるものとなっていたが、対象とするプロセスが生物学的安全性評価の範囲を逸脱しているとのコメントが数多くあったことから、文書案の対象範囲を再度明確にすることとなった。また、賛成国の数は次のステージに進む条件を満たしていたものの、寄せられたコメントの数や対象範囲の見直しという重要な修正が行われることを考慮し、委員会原案として2回目の投票を実施することが合意された。

会議名: ISO/TC 194 (医療機器の生物学的・臨床評価) /WG3 (動物倫理) 会議

出席者: 中岡竜介

開催場所, 時期: Web形式, 2020年8月7日

参加者内訳, 人数: 日本, 米国, 韓国, 英国4ヶ国, 10名

会議内容: 新型コロナウイルス感染症の世界的な広がりに伴い、当初対面式で開催を予定していたWG会議は急遽Web形式で開催されることになった。この会議では、TCの目的である生物学的安全性試験において使用する動物の福祉に係る標準案について、国際標準原案の是非を問う投票で寄せられたコメントについての討議を行っ

た。その結果、全てのコメント対応が完了し、合意された修正案を反映した文書を最終文書案としてConvenorが作成することとなった。なお、原案投票でほとんどの国が次のステップに進むことに賛成していたことから、最終文書案を標準として発行するための投票を立ち上げるよう、当該文書案をISO中央事務局に提出することが確認された。

会議名: AAMI ST (医療機器発展協会 滅菌および感染防止に関する) WG93 (再使用可能な医療機器の洗浄) 会議

出席者: 宮島敦子

開催場所, 時期: Web形式, 2020年9月17, 21, 25, 29日, 10月7日

参加者内訳, 人数: 米国, 日本, フランス, ドイツ, 英国等5ヶ国以上, 約40名

会議内容: WGで現在作成中のAAMI ST98 ヘルスケア製品の洗浄性検証-医療機器の洗浄プロセスの開発と検証の要件のドラフト文書 (CDV-2) に対する各委員からのコメントについて討議を行い、文書の修正を行った。洗浄性評価の項目及びエンドポイントについて討議し、その結果をAnnex部分に反映させることにした。タスクグループが文案を作成し、再度討議を行う。

会議名: ISO/TC 150 (外科用インプラント) /SC7 (再生医療機器) 会議

出席者: 中岡竜介

開催場所, 時期: Web形式, 2020年10月26日

参加者内訳, 人数: 日本, 中国, 米国, ブラジル4ヶ国, 約11名

会議内容: 今回は、再生医療機器の一般的要求事項に関する技術仕様書が発行された後の個別新規案件に関連した発表及び討議が行われた。WGで討議が進められていたMRIを利用した再生軟骨評価技術の標準化については、技術仕様書としての発行を目指すことが投票で正式に認められ、今後はWGで文書化を進めることが確認された。また、中国からScaffoldとして使用可能なtype 1 コラーゲンや脱細胞化組織の品質に関わる技術を標準化するための提案が事前に為されたため、会議前に回覧された文書案に寄せられたコメントの紹介とその解決策に関する討議が行われた。

会議名: ISO/TC 194 (医療機器の生物学的・臨床評価) WG5 (細胞毒性試験) 会議

出席者: 宮島敦子

開催場所, 時期: Web形式, 2020年12月2日

参加者内訳, 人数: 日本, 米国, フランス, ドイツ, 英

国等10ヶ国以上、約37名

会議内容：細胞毒性試験のComparison Study実施に向けてのPilot StudyのProtocolに対する各委員からのコメントについて討議を行い、文書の修正を行った。Pilot Studyでは、本試験に向けて必要な予備データを収集することから、実施する試験法の種類、細胞株、陰性対照、陽性対照などについて検討し、3月末を目処に討議結果を反映させたProtocolを確定し、参加機関を募ることにした。

会議名：ISO/TC 150 (外科用インプラント) / SC 7 (再生医療機器) / WG 3 (硬組織用再生医療機器) 会議

出席者：中岡竜介

開催場所、時期：Web形式、2020年12月10日

参加者内訳、人数：日本、中国、米国、ブラジル、オランダ5ヶ国、約10名

会議内容：MRIを利用した再生軟骨評価技術の標準化について、技術仕様書としての発行を目指すことが投票で正式に認められたことを受け、その際に寄せられた各国コメントに対する討議が行われた。コメントは全て処理され、その内容を反映した修正版を提案者が作成すること、修正版が回覧された後、再度内容を確認、討議するためのWeb会議を開催することが決議された。

会議名：第89回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (JECFA)

出席者：食品添加物部 多田敦子

開催場所、時期：ジュネーブ (スイス、2020年6月1日～12日) (Web開催)

参加者内訳、人数：毒性等20名、規格等12名、事務局等2名の合計34名

会議内容：食品添加物では*Streptomyces murinus*由来のアデノシン 5'-リシン酸デアミナーゼ、大腸菌で発現した*Arthrobacter globiformis*由来のD-アルロース 3-エピメラゼ、炭水化物由来のフルボ酸、ジャグア (ゲニピン-グリシン) ブルー (ジャグアブルー)、*Mucor javanicus*由来のリパーゼ、*Pseudomonas fluorescens*で発現させたホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼC、*Ashbya gossypii*由来のリポフラビンの安全性評価が行われた。シヨ糖脂肪酸エステル、シヨ糖オリゴエステルI型及びII型の曝露推計の検討が行われ、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール、脂肪酸のソルビタンエステル及び香料の添加物規格の新規作成や見直しが行われた。また、評価ガイダンスの更新等が検討された。

会議名：欧州標準化委員会技術委員会463 (CEN/

TC463)

出席者：食品衛生管理部 岡田由美子

開催場所、時期：オンライン開催、2020年6月2日

参加者内訳、人数：CEN/TC463事務局、欧州各国委員および日本側委員等、約60名

会議内容：欧州圏を中心とする食品中の微生物検出のための国際標準法の改正、バリデーション及び新規試験法に関して討議を行った。

会議名：第39回国際標準化機構技術委員会34分科会9 (39th ISO/TC34/SC9)

出席者：食品衛生管理部 岡田由美子

開催場所、時期：オンライン開催、2020年6月3日～5日

参加者内訳、人数：ISO/TC34/SC9事務局、欧州、米国、オセアニア、アジア等の委員および日本側委員等、約85名

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して討議を行った。

会議名：国際がん研究機関 (IARC) モノグラフ127巻ワーキンググループ

出席者：病理部 豊田武士

開催場所、時期：Web開催、2020年5月25日～6月12日

参加者内訳、人数：8か国より19名の専門家およびIARC事務局10名

会議内容：Hazard identification を目的とし、“Some Aromatic Amines and Related Compounds” として *ortho*-Anisidine, *ortho*-Nitroanisole, Aniline および Cupferron の4物質について、ヒト曝露状況および発がん疫学、実験動物における発がん性ならびにメカニズム解析の4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：第89回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (JECFA)

出席者：病理部 高須伸二

開催場所、時期：Web開催、2020年6月1日～12日

参加者内訳、人数：14か国より34名

会議内容：6品目の食品添加物および2種類の香料グループの安全性評価を行った。

会議名：国際がん研究機関 (IARC) モノグラフ128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: Web開催, 2020年10月29日~11月13日

参加者内訳, 人数: 10か国より20名の専門家およびIARC事務局18名

会議内容: Hazard identification を目的とし, Acrolein, CrotonaldehydeおよびArocolineの3物質について, ヒト曝露状況および発がん疫学, 実験動物における発がん性ならびにメカニズム解析の4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: 第32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-32)

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 広瀬明彦, 小島肇, 足利太可雄

開催場所, 時期: web会議, 2020年4月21~24日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国の代表, OECD職員等約100名

会議内容: 本会議にて, 日本がテストガイドラインとして提案した皮膚感作性試験代替法ADRA (TG442C)の改定, 眼刺激性試験代替法短時間曝露法 (TG491)の改定およびAR STTA法: AR-EcoScreenTM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 (TG458)の改定が採択された。これらの結果は, 厚生労働科学研究班の成果ではあるが, 試験法の開発者に敬意を表したい。

会議名: 第2回AOPコーチ会議

出席者: 安全性予測評価部 田邊思帆里

開催場所, 時期: オンライン, 2020年4月27日

参加者内訳, 人数: オーストラリア, カナダ, 米国, イタリア, スイス, OECD職員 12名

会議内容: AOP第二ラウンドコーチングの各コーチ指定を確認した。AOP第一ラウンドコーチングの状況について報告があり, 今後の進め方に関して議論がなされた。

会議名: OECD第13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

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, 田邊思帆里

開催場所, 時期: オンライン, 2020年6月25~6月26日

参加者内訳, 人数: ドイツ, オーストラリア, オーストラリア, 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, スウェーデン, スイス, ベルギー, ノルウェー, EU, NGO等の各種団体, OECD加盟国の代表, OECD職員 約100名

会議内容: AOP開発プログラムについて外部レビュー, トレーニング, 知識ベース, ハンドブックガイダンス及びコーチング等に関する各サブグループから活動報告がなされ, AOP論文共同出版の道筋及び科学的な外部レビューガイダンス文書の改訂並びにレギュラトリーレビューコメントに関する議論がなされた。科学的な外部レビューが終了した5 AOPについては適宜endorsementに進むこととなった。また, デンマーク, カナダ, スマートナノグループからの新規AOP提案に関して検討され, レギュラトリー評価がなされることとなった。AOP開発に関するサテライトミーティングの予定が提示され, 放射線AOP及びコロナウィルスAOPに関する議論がなされた。オミクスデータ報告の標準化及び調和に関する状況について, TRF及びMRF並びにODAFに関する各国の担当者から報告があった。また, オミクスデータの用量反応性解析及びレギュラトリー応用についてPoD (Point of Departure) に焦点をあて, ゲノム用量反応性解析, トランスクリプトミクスデータの濃度応答性, 細胞タイプ選択におけるトランスクリプトミクスの活用, トランスクリプトミクス用量反応性ケーススタディ等に関する発表がなされ, 今後の方向性について議論された。

会議名: OECD第4回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, 山田隆志

開催場所, 時期: オンライン, 2020年6月22~24日

参加者内訳, 人数: ドイツ, オーストラリア, オーストラリア, 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, スウェーデン, スイス, EU, NGO等の各種団体, OECD加盟国の代表, OECD職員 約50名

会議内容: IATAケーススタディの進捗状況, ハザードアセスメントとIATAの要素に関するガイダンス作成の際の優先順位付け, QSAR予測のアセスメント枠組みの開発状況に関して議題提起がなされ, 各国の職業曝露状況, 健康衛生状況等に関する報告がなされた。PBKモデルの行政的適用に関するガイダンス文書, IUCLID, QSAR Toolbox, eChemPortal, OECD調和テンプレート等のOECD関連ITツールに関する議論がなされた。コンピューター手法に関するデータの互換性, GLPを参考にしたGCMPの構築について議論されると共に, AOP開発及びWNTプロジェクト, Omicsデータのレポート枠組みについて報告がなされた。

会議名: 動物実験代替法科学諮問委員会 (SACATM: Scientific Advisory Committee on Alternative

Toxicological Methods)

出席者: 安全性予測評価部 足利太可雄

開催場所, 時期: Web meeting, 2020年9月2~3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

会議内容: JaCVAM, Health Canada/CaCVAM, EURL ECVAM, KoCVAM, BraCVAM, National Health Research Institutes (Taiwan) およびOECDから近況報告があった。さらにICCVAMの活動報告が行われ, 特にComputational ResourcesというセッションではNTP Approaches to Assessment of Dermal Hypersensitivity: Using Alternative Methods to Predict Skin Sensitizationというin vitro試験結果を機械学習を用いたモデル(資生堂モデル)やin silicoモデルによるPBPK予測などが紹介された。

会議名: 20th Meeting of OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN)

出席者: 安全性予測評価部 広瀬明彦, 大野彰子, 足利太可雄

開催場所, 時期: Web meeting, 2020年9月2~4日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国の代表, OECD職員等約90名

会議内容: OECDの工業ナノ作業部会(WPMN)の会議では, ナノ材料についてWNTに上げるためのTGやGDについて, ナノ材料を扱うための改訂作業を提案し試験・評価に関する討論を行っている。ドイツは環境媒体中ナノ材料の溶解速度決定のための標準手法のプロジェクトのアップデートについて, フランス・スペインではナノ材料の生態毒性決定のためのOECD試験ガイドライン201, 202, 203の適応へのアップデートについて, イタリアでは経口摂取ナノ材料の腸内運命に係る統合的in vitroアプローチのアップデート。この提案の目的は, 模擬されたin vitroでの腸内環境におけるナノ材料の運命を決定するための概念的枠組みと手順を設定する新規ガイダンス文書の開発について議論された。

会議名: 代替法国際協調会議 (ICATM: International Cooperation on Alternative Test Method)

出席者: 合田幸広, 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, 足利太可雄

開催場所, 時期: web会議, 2020年10月9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20名

会議内容: ICCVAM (米国), CaCVAM (カナダ), EURL-ECVAM (EU), KoCVAM (韓国) および台湾衛生福利部食品薬物管理署より状況説明があり, 日本動

物実験代替法評価センター (JaCVAM) から活動状況報告を行った。

会議名: 第3回AOPコーチ会議

出席者: 安全性予測評価部 田邊思帆里

開催場所, 時期: オンライン, 2020年11月9日

参加者内訳, 人数: ドイツ, オーストリア, カナダ, 米国, イタリア, スイス, 北マケドニア 12名

会議内容: AOP第一~第三ラウンドコーチング状況及び文書管理について報告及び議論がなされた。コーチガイド文書の作成・改訂及びコーチングチェックリストの改訂についての取り組みが進められることとなった。

会議名: 医薬品規制調和国際会議 (ICH) Q3E Web会合

出席者: 安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所, 時期: web会議, 2020年11月3日~11月5日

参加者内訳, 人数: EU, EFPIA, FDA, PhRMA,

MHLW (NIHS) /PMDA, JPMAを中心としたICHメンバーなどからの品質および毒性評価の専門家 約40名

会議内容: Q3EのEWGメンバーによる最初の正式な会合で, まず今後の作業計画やタイムラインについて討議が行われた。また, ハイレベルの討議に資するためにガイドアリンの母体となるリスクアセスメントのフローチャートの考え方や必要となるチャートの種類などについてプレゼンと討議が行われた。次回の全体会合は2021年の2月に行う事となった。

会議名: 第6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 山田隆志

開催場所, 時期: web会議, 2020年11月17~18日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国, 産業界, 欧州化学物質庁, 約50名

会議内容: フランス・パリにおいて開催されたOECD第6回IATAケーススタディプロジェクト会議に参加した。今回はBIAC/欧州化粧品業界の共同によるボディーローションにフェノキシ酢酸が1%含まれる場合の全身毒性に対するIATAの適用について議論を行い, 収載後にWPHAへ回覧のために最終化を行うこととなった。またIATAの為のガイダンス作成の優先順位について, グループ評価ガイダンスをUPDATEすることやIATAの原理やエビデンスの取り込み方法, 不確実性NOA使い方等を含む文書の作成などについて議論が行われた。次回の会合は2021年の11月18-19日に行われることとなった。

会議名：第17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 山田隆志

開催場所，時期：web会議，2020年11月19～20日

参加者内訳，人数：OECD加盟国，欧州化学物質庁，約60名

会議内容：OECD QSAR Toolboxの2020年～2021年の開発状況や今後の開発方針について議論を行った。Version 4.5の強化された機能（ワークフロー編集機能，エンドポイントの妥当性評価，アセスメントレポート機能）についてデモが行われた。また，欧州化学品庁ECHAへのデータ登録システムであるIUCLIDとの連携機能についての最初の作業期間での行われた機能の紹介デモと，次の作業期間において拡張する機能の紹介が行われた。さらに，VEGAやiSafeRat等の予測システムと連携する機能のプロトタイプの開発状況の説明，ドイツやJRC，BIAC等の新規データベースをQSAR Toolboxに適用した事例の報告があった。次回の会合は2021年の11月16-18日に行われることとなった。

会議名：JaCVAM顧問会議

出席者：合田幸広，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，足利太可雄

開催場所，時期：web会議，2021年2月2日

参加者内訳，人数：JaCVAM顧問委員，運営委員 約20名

会議内容：令和2年度の日本動物実験代替法評価センター（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：医薬品規制調和国際会議（ICH）Q3E Web会合

出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所，時期：web会議，2021年2月16日～2月18日

参加者内訳，人数：EU，EFPIA，FDA，PhRMA，MHLW（NIHS）/PMDA，JPMAを中心としたICHメンバーなどからの品質および毒性評価の専門家 約40名

会議内容：Q3Eのスキープの議論を中心に行い，医療機器，生薬，添加剤，臨床試験の治験薬，既存医薬品などについてガイドラインのスキープに含めるかどうかについて議論が行われたが，結論には至らず，引き続き各メンバー当局から意見を収集して議論を継続することとなった。また，前回より引き続きフローチャートについての議論が行われ，今後はサブチームに分かれて，次の合同会合まで具体的な議論を進めることとなった。次回の全体会合もWeb開催となり，2021年6月1-3日に開催することとなった。

各審議会、委員会等について

Committee Members List in Fiscal Year 2020

○厚生労働省

薬事・食品衛生審議会

薬事分科会：合田幸広

日本薬局方部会：坂本知昭，出水庸介，本間正充

医薬品第一部会：合田幸広

医薬品第二部会：石井明子

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，齋藤嘉朗

再生医療等製品・生物由来技術部会：合田幸広，佐藤陽治，中岡竜介，内田恵理子

要指導・一般用医薬品部会：本間正充

化粧品・医薬部外品部会：本間正充，佐藤薫，井上薫

薫

医薬品等安全対策部会：佐藤薫，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：佐藤陽治，澤田留美，靛島由二

指定薬物部会：出水庸介，田中理恵

毒物劇物部会：合田幸広，平林容子

取扱技術基準等調査会：井上薫

毒物劇物調査会：高橋祐次，佐藤薫，井上薫，栗形麻樹子

化学物質安全対策部会：合田幸広，平林容子，五十嵐良明，栗形麻樹子

化学物質調査会：平林容子，高橋祐次，豊田武士，佐藤薫，杉山圭一，増村健一

PRTR対象物質調査会：杉山圭一，井上薫

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，井上薫

動物用医薬品等部会：平林容子，佐藤陽治

動物用一般用医薬品調査会：高橋祐次，栗形麻樹子

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

動物用再生医療等製品・バイオテクノロジー応用

医薬品調査会：佐藤陽治，柴田寛子

食品衛生分科会：合田幸広，穂山浩，佐藤恭子

食品規格部会：工藤由起子，畝山智香子，吉成知也，栗形麻樹子

食中毒部会：朝倉宏，上間匡，工藤由起子

乳肉水産食品部会：朝倉宏，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，工藤由起子，渡辺麻衣子，栗形麻樹子

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，阿部裕

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：合田幸広，穂山浩

食肉等の生食に関する調査会：工藤由起子，朝倉宏，上間匡

食品衛生管理に関する技術検討会：朝倉宏，畝山智香子

食品の営業規制の平準化に関する検討会：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：合田幸広

研究開発及び生産・流通部会：合田幸広

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

科学技術部会：合田幸広

健康危機管理部会：合田幸広

医薬品医療機器制度部会：合田幸広

再生医療等評価部会：内田恵理子

遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会：内田恵理子

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，佐々木貴正，大西貴弘，工藤由起子，大屋賢司，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：入江智彦，安井学，杉山圭一，増村健一，広瀬明彦，山田隆志，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，杉山圭一，増村健一，堀端克良，広瀬明彦，山田隆志，豊田武士，栗形麻樹子

化学物質GLP評価会議：平林容子，小川久美子，杉山圭一，高橋祐次

化審法施行状況検討会：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，薮島由二
 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，薮島由二，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
 再製造SUD基準策定等事業事務局：薮島由二，野
 村祐介，宮島敦子
 日本薬局方外生薬規格検討連絡会議：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：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，内山奈穂子
 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
 医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議委
 員：伊豆津健一
 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事業評価会議スクリーニング
 試験法ワーキンググループ：志田（齊藤）静夏
 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
 安衛法GLP査察専門家：山本雅也，小川久美子，松
 下幸平，堀端克良
 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，杉山圭一
 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
 遺伝毒性評価ワーキンググループ：杉山圭一，増村
 健一
 リスク評価のための有害性評価委員会：小川久美
 子，杉山圭一
 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，工藤由起子
 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：杉山圭一，堀端克良
 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
 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
 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
 厚生労働省化学的健康被害症例対応システム相談
 員：河上強志，畝山智香子，広瀬明彦
 食品安全制度懇談会委員：合田幸広
 医薬品等行政評価・監視委員会：伊豆津健一
 「食品の規格基準（残留農薬等）に関する公開講座
 等の実施業務一式」に係る提案書技術審査委員会委
 員：中村公亮
 妊婦と薬情報センター情報提供ワーキンググループ
 委員会：栗形麻樹子

○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：近藤一成
 国家公務員採用総合職試験（薬学）試験専門委員：諫
 田泰成
 国家公務員採用総合職試験（食品衛生監視員）試験専
 門委員：朝倉宏

○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：多田敦子，高須伸二，杉山圭一
 栄養成分関連添加物ワーキンググループ：合田幸広，高須伸二

香料ワーキンググループ：高須伸二，杉山圭一
 農薬専門調査会：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
 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，安達玲子，小野竜一

新開発食品専門調査会：本間正充，杉本直樹，高橋祐次，豊田武士

肥料・飼料等専門調査会：宮島敦子，井手鉄哉
 アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ：穂山浩，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

菌末を原材料として使用する調製粉乳に関するワーキンググループ：安達玲子

消費者委員会

食品表示部会：安達玲子
 新開発食品調査部会：北嶋聡
 新開発食品評価第一調査会：佐藤恭子，北嶋聡
 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

日本学術会議

連携会員：合田幸広

○消費者庁

消費者安全調査委員会：政田さやか，志田（齋藤）静夏

食物アレルギー表示に関するアドバイザー会議：穂山浩，安達玲子

特定保健用食品制度（疾病リスク低減表示）に関する検討会：杉本直樹

食品表示基準における栄養成分等の分析方法等に係る調査検討会：多田敦子

消費者庁が実施するリスクコミュニケーションに係る検討会：畝山智香子

○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

令和2年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会：平林容子

令和2年度新規POPs等研究会：広瀬明彦

臭素系難燃剤含有廃棄物の適正処理推進に関する作業部会：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検討会：五十嵐良明
 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

PPCPsによる生態系への影響把握研究班会議：広瀬明彦

難分解性・高濃縮性化学物質に係る鳥類毒性試験検討調査業務における勉強会委員：小島肇

○農林水産省

農業資材審議会

飼料分科会：北嶋聡

飼料添加物効果安全性小委員会：北嶋聡，安井学，小川久美子

飼料添加物規格小委員会：北嶋聡

農薬分科会農薬原体部会：増村健一

獣医事審議会

獣医事審議会専門委員：工藤由起子

令和2年度輸出環境整備推進委託事業（東京電力福島第一原子力発電所事故に伴う日本産食品の放射性物質対策に関する資料の調査及び総括）に係る検討会委員：堤智昭，鍋師裕美，中村公亮

カキのノロウイルスに係る平常時の水準調査委員会：上間匡

○経済産業省

日本工業標準調査会標準部会医療用具技術専門委員会：葩島由二

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 0133 高周波プラズマ質量分析通則改正原案作

成委員会：五十嵐良明

JIS L 1920 繊維製品の防ダニ性能試験方法 改正原案
作成委員会：河上強志

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

2019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

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）技術評価委員（中間評価検討会委員）：
平林容子

○特許庁

「令和2年度特許出願技術動向調査－中分子医薬－」
委員会委員：井上貴雄

○総務省

令和2年度「電磁環境の安全性評価に関わる研究手法
国際標準化検討会」委員長：平林容子，委員：高橋祐
次

○文部科学省

学校給食における衛生管理の改善・充実に関する調査
研究協力者会議委員：朝倉宏

○独立行政法人医薬品医療機器総合機構

運営評議会委員：合田幸広

審査・安全業務委員会構成員：合田幸広

日本薬局方原案検討委員会総合委員会：合田幸広，伊
豆津健一，宮崎玉樹，袴塚高志，石井明子

総合小委員会：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

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，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，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，齋藤嘉朗

化学薬品委員会Ⅱ：合田幸広，坂本知昭，花尻（木倉）

瑠理，三澤隆史

製法問題検討小委員会：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

抗生物質委員会：花尻（木倉）瑠理

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，吉田寛幸

製剤WG：伊豆津健一，吉田寛幸

Inhalation WG：吉田寛幸

点鼻剤 WG：伊豆津健一，吉田寛幸

国際調和検討委員会：奥田晴宏，合田幸広，伊豆津健
一，宮崎玉樹，石井明子

理化学試験法委員会：花尻（木倉）瑠理，杉本直樹，
原園景

標準品委員会定量NMRの適用拡大に関するWG：合
田幸広，坂本知昭，小出達夫，内山奈穂子

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，齋島
由二

医薬品名称委員会：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

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，正田卓司，中野達也，石井明子，出水庸介，吉田
徳幸

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評
価に関する考え方に係る専門協議：平林容子

GLP専門協議委員：小川久美子，平林容子

医療機器承認基準等原案作成委員会：鈴木孝昌，齋島
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，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，齋島由二，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，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, 大久保佑亮, 小川久美子, 豊田武士, 松下幸平, 本間正充, 増村健一, 小島肇, 足利太可雄, 杉山圭一, 栗形麻樹子, 井上貴雄, 山本武範, 宮島敦子, 加藤玲子, 工藤由起子, 林克彦
 科学委員会(第5期)委員: 平林容子
 科学委員会専門部会: 薮島由二
 新薬三部専門委員: 佐藤薫

○国立研究開発法人・独立行政法人

国民生活センター商品テスト分析・評価委員会: 合田幸広
 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
 日本学術振興会科学研究費委員会専門委員: 内藤幹彦, 中村亮介
 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: 合田幸広
 医薬基盤・健康・栄養研究所基盤的研究等外部評価委員: 合田幸広, 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
 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の公募事業に係る事前書面審査員(ピアレビュー): 小島肇
 日本医療研究開発機構課題評価委員: 奥田晴宏
 日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業課題評価委員: 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
 日本医療研究開発機構免疫アレルギー疾患等実用化研究事業課題評価委員: 安田智
 日本医療研究開発機構橋渡し研究戦略的推進プログラム研究開発課題評価委員: 佐藤陽治
 日本医療研究開発機構慢性の痛み解明研究事業科学技術調査員: 安田智
 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)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
 国立環境研究所令和2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
 農林水産消費安全技術センター肥料等技術検討委員: 渡邊敬浩
 製品評価技術基盤機構「新型コロナウイルスに対する代替消毒方法の有効性評価に関する検討委員会」: 上間匡, 久保田浩樹

○国際機関

FAO/WHO合同食品規格計画(コーデックス委員会)食品添加物部会(CCFA): 窪崎敦隆
 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): 杉本直樹, 高須伸二, 多田敦子
 FAO/WHO合同微生物学的リスク評価専門家委員会(JEMRA): 朝倉宏, 上間匡, 工藤由起子, 大西貴弘
 OECD WNT(Working Group of National Coordinators of the Test Guidelines Programme): 平林容子, 小島肇
 OECD WPHA(Working Party on Hazard Assessment): 広瀬明彦, 田邊思帆里, 平林容子, 山田隆志
 OECD WPMN(Working Party on Manufactured Nanomaterials): 広瀬明彦, 高橋祐次, 足利太可雄, 大野彰子
 OECD EAGMST(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，平林容子
- OECD EDTA AG (Endocrine Disrupters Testing and Assessment Advisory Group)：広瀬明彦
- OECD VMG-NA EDTA (Validation Management Group for Nonanimal Testing of the OECD Task Force for Endocrine Disrupting Testing and Assessment)：小島肇，入江智彦
- OECD IATA Case Studies Project：広瀬明彦，山田隆志
- OECD eChemPortal Steering Group：広瀬明彦，山田隆志
- OECD QSAR Toolbox Management Group：山田隆志
- OECD QSAR Assessment framework：山田隆志，古濱彩子
- OECD: Expert group on PBK modeling：小島肇，諫田泰成
- OECD: Expert group on genotoxicity：本間正充
- OECD: Expert group on transgenic rodent *in vivo* gene mutation assays：増村健一
- OECD: Expert group on miniaturized Ames assay：杉山圭一
- OECD: Expert group on development of a new Test Guideline for the *in vivo* Pig-a gene mutation assay：堀端克良，増村健一，本間正充
- OECD: Expert group on skin irritation testing：小島肇
- OECD: Expert group on eye irritation testing：小島肇
- OECD: Expert group on skin sensitization assay/DASS：小島肇，足利太可雄
- OECD: Expert group on dermal absorption：足利太可雄
- OECD: Expert group on phototoxicity：小島肇
- OECD: Expert group on DNT (Developmental NeuroToxicity)：栗形麻樹子，佐藤薫，諫田泰成
- OECD: Expert group on immunotoxicity：小島肇，齋藤嘉朗
- OECD: Expert group on IATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment) of non-genotoxic carcinogens：小川久美子
- OECD: Expert group on retinoid pathway：栗形麻樹子
- OECD: Expert group on metal release：小川久美子，広瀬明彦
- OECD: Expert group on GCMP (Good Computational Method Practice)：広瀬明彦，山田隆志
- OECD AOP Coach Team lead：田邊思帆里
- OECD External Review Subgroup co-chair：田邊思帆里
- OECD Handbook, Guidance, and Gardening Subgroup：田邊思帆里
- 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
- WHO 植物薬に関する国際規制調和会議委員：袴塚高志
- WHO 植物薬に関する国際規制調和会議運営委員会委員：袴塚高志
- IARC/WHO Working Group of the IARC Monographs on the Carcinogenicity of Opium：花尻（木倉）瑠理
- IARC/WHO Working Group of the IARC Monographs on the Carcinogenicity of Some Aromatic Amines and Related Compounds：豊田武士
- IARC/WHO Working Group of the IARC Monographs on the Carcinogenicity of Acrolein, Crotonaldehyde, and Arecoline：小川久美子
- 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」R2 専門作業部会：広瀬明彦
- ICH Q3E「抽出物・溶出物ガイドライン」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 Q5A (R2)「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」専門作業部会：佐藤陽治
- ICH Q9 (R1)「品質リスクマネジメント」専門作業部会：坂本知昭
- 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」

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
 ICH M13「即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験」専門作業部会：吉田寛幸
 IPCS/WHO Peer review board of International Chemical Safety Cards (ICSCs)：松本真理子
 ICCR Joint Working Group on Integrated Strategies：小島肇，広瀬明彦
 ICCR Microbiome Joint Working Group：大屋賢司
 FHH Standing Committee：袴塚高志
 FHH Sub-committee II：袴塚高志

○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
 東京都化学物質保健対策分科会：平林容子
 東京都商品等安全対策協議会特別委員：河上強志
 富山県薬事総合研究開発センター外部評価委員会：合田幸広
 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：合田幸広
 神奈川県再生・細胞医療産業化連携プロジェクト評価委員会委員：佐藤陽治

○ヒューマンサイエンス振興財団

評議員：合田幸広

○その他

ISO/TC34/SC9国内対策委員：岡田由美子
 ISO/TC34/SC16分子生物指標規格専門分科会委員：近藤一成
 ISO/TC34/WG24プロジェクトリーダー：杉本直樹
 ISO/TC106国際規格作成委員：靛島由二
 ISO/TC106日本委員会・分科会委員：靛島由二
 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：靛島由二，中岡竜介，加藤玲子，宮島敦子，野村祐介
 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，中岡竜介
 ISO/TC282国内委員：靛島由二
 ISO/TC229/WG3メンバー：広瀬明彦
 ISO/REMCO国内委員：坂本知昭
 国際規格回答原案作成等調査ISO/TC106分科会：靛島由二
 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：井上薫
 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：井上薫
 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，足利太可雄
 ICCVAM (The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) Read-across Working Group：山田隆志
 CIAO (Modelling the Pathogenesis of COVID-19 Using the Adverse Outcome Pathway Framework)：田邊思帆里
 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
 日本化粧品工業連合会 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
 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 食品添加物公定書標準品評価委員会：佐藤恭子，多田敦子，五十嵐良明
 東アジア三国薬局方（生薬等）検討会：袴塚高志，丸

山卓郎, 内山奈穂子, 政田さやか, 徳本廣子
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 一般試験用標準品評価委員会: 坂本知昭, 宮崎玉樹
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
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 食品添加物公定書標準品評価委員会: 佐藤恭子, 五十嵐良明, 多田敦子
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, 平林容子, 広瀬明彦
National BioResource Project (NBRP) 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) 学術諮問会議委員: 山田隆志
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
一般社団法人日本衛生材料工業連合会 尿吸収性リサイクルパルプの安全・品質に関する規格と試験方法国内検討委員会: 五十嵐良明

一般社団法人日本衛生材料工業連合会 マスクJIS原案作成委員会: 五十嵐良明
公益社団法人日本水道協会 水質試験方法等調査専門委員会: 五十嵐良明, 小林憲弘, 内野正
公益社団法人日本水道協会 水道GLP認定委員会: 五十嵐良明
公益社団法人日本水道協会 水道GLP運営委員会: 五十嵐良明
公益社団法人日本水道協会 衛生常設調査委員会: 五十嵐良明
国際酪農連盟日本国内委員会微生物・衛生専門部会: 朝倉宏
公益社団法人日本食品衛生協会 くるみの義務化に向けた検証及び検査法の開発等業務第1回検討会: 穂山浩, 安達玲子
公益社団法人日本食品衛生協会 厚生労働省リスクミ事業委員会: 穂山浩
国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構 JAXA宇宙食分科会委員会: 穂山浩
公益社団法人日本アイソトープ協会 食品照射専門委員会: 堤智昭
公益社団法人日本薬学会関東支部 幹事: 堤智昭
一般財団法人食品薬品安全センター 食品表示に係る検査の外部精度管理調査成績評価委員会: 安達玲子
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: 葩島由二

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, 「食薬区分と生薬」, 東京農工大学工学部生命工学科 (2020.10.30)
- 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 (2020.6.10)
- 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 (2020.7.3)
- 石井明子, 「バイオ医薬品 (抗体医薬/生物薬品) のレギュラトリーサイエンス」, 神奈川県立保健福祉大学 (2021.1.16)
- Hakamatsuka T, 「Standards and Guidelines for Crude Drug/Kampo Medicine Marketing Approval」, PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Webinar 2020 (2020.9.10)
- Hakamatsuka T, 「Japanese Pharmacopoeia (JP), Japanese Standards for Non-Pharmacopoeial Crude Drugs (Non-JP Crude Drug Standards)」, PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Webinar 2020 (2020.9.10)
- 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」, 大阪大学大学院薬学研究科レギュラトリーサイエンス特別講義 (2020.6.19)
- 佐藤陽治, 「医薬品等レギュラトリーサイエンス概論」, 東京大学大学院薬学系研究科講義 (2020.9.28)
- 佐藤陽治, 「再生・細胞医療に用いられる細胞加工製品 (再生医療等製品) の品質・安全性評価」, 横浜市立大学大学院生命医科学研究科生命医科学特別講義 (2020.11.6)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と品質・安全性評価」, 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 (2020.7.10)
- 内田恵理子, 「遺伝子治療の臨床開発に関連する規制と安全性確保」, 大阪大学薬学研究科新Pharma Train教育コース (2020.9.12)
- 内田恵理子, 「遺伝子治療概論」, 横浜市立大学大学院生
- 命医科学特別講義 (2020.11.13)
- 薮島由二, 「医療機器概論」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2020.6.12)
- 五十嵐良明, 「生活関連化学物質の安全対策1. 水道水質」, 千葉大学薬学部衛生薬学Ⅲ講義 (2020.5.8)
- 五十嵐良明, 「生活関連化学物質の安全対策2. 香粧品」, 千葉大学薬学部衛生薬学Ⅲ講義 (2020.5.8)
- 河上強志, 「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」, 名城大学薬学部公衆衛生学 (2020.7.6)
- 小林憲弘, 「水道水の安全性評価と検査の最前線」, 静岡県立大学【第6回】環境科学専攻月例セミナー (2020.12.9)
- 小林憲弘, 「機器分析～理論 (IC・原子吸光・ICP・ICP/MS)～」, 令和2年度水道技術者専門別研修会 (水質管理部門) (2021.1.22)
- 小林憲弘, 「機器分析～理論 (GC・GC/MS・HPLC・LC/MS)～」, 令和2年度水道技術者専門別研修会 (水質管理部門) (2021.1.22)
- 穂山浩, 「食物アレルギーについて」, 千葉大学薬学部 (2020.6.22)
- 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 (2020.6.26)
- 堤 智昭, 「食品に含まれる有害物質に対する安全確保の取り組み ダイオキシン類, 放射性物質の調査研究の紹介」, 千葉大学薬学部 (2020.6.29)
- 山崎由貴, 「薬学への招待～薬の生体内運命とその応用～」, 高知県立高知追手前高等学校 (2020.11.14)
- 穂山浩, 「食品添加物の安全性を科学的に学ぼう」, 上智大学地球環境学研究科 (2020.11.18)
- 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 (2020.12.10)
- 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 (2020.12.14)
- 稲山浩, 「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 (2020.12.18)
- 稲山浩, 「残留農薬のリスクアナリシス」, 東京農工大学工学部 (2021.1.7)
- 根本了, 「GC/MSの原理と食品の分析」, 千葉県立保健医療大学健康科学部 (2021.1.21)
- 中村公亮, 「微生物のバイオテクノロジー」, 千葉県立保健医療大学健康科学部 (2021.2.1)
- 多田敦子, 「食品加工学実習: 食品添加物, 実習 食品添加物 (増粘安定剤) を応用した食品加工 (観賞用)」, 千葉県立保健医療大学 (2020.7.29, 2020.12.14)
- 久保田浩樹, 「食品加工学実習: 食品添加物, 実習 食品添加物 (増粘安定剤) を応用した食品加工 (観賞用)」, 千葉県立保健医療大学 (2020.12.14)
- 杉本直樹, 「qNMRによる定量分析値のトレーサビリティの実現」, 明治薬科大学 (2020.12.21) (web).
- 西崎雄三, 「定量NMRを利用した天然添加物の品質保証」, 東京農工大学 (2020.11.5)
- 阿部裕, 「レギュラトリーサイエンス 食品用器具・容器包装及び乳幼児用玩具」, 東京農工大学 (2020.10.22)
- 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 (2020.10.29)
- 佐々木貴正, 「食品安全に関する有害微生物のリスク管理」, 農林水産省消費・安全局令和2年度リスク管理等に必要な科学的基礎知識を身につけるための若手職員向け研修 (2020.12.1, 2020.12.3)
- 佐々木貴正, 「獣医学実践実習: *Salmonella* in chicken products and eggs」, 岐阜大学大学院 (2020.12.7)
- 朝倉宏, 「獣医学実践実習: Epidemiology of Foodborne EHEC and *Campylobacter* Infection」, 岐阜大学大学院 (2020.12.7)
- 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 (2020.12.11)
- 近藤一成, 「遺伝子組換え食品の現状とゲノム編集食品」, 名城大学薬学部衛生化学Iの講義 (2020.7.) オンライン
- 畝山智香子, 薬学概論「食の安全と薬学」, 東北大学薬学部 (2020.6.12)
- 畝山智香子, 食品中化学物質のリスク評価, 東京農業大学 (2020.9.8, 2020.9.15)
- 畝山智香子, 食品中化学物質のリスク評価, 宮城大学 (2020.11.27)
- 畝山智香子, リスクアナリシスによる食品の安全性確保, 日本健康・栄養食品協会第51期食品保健指導士養成講習会 (2020.10.23)
- 渡邊敬浩, 「国際対応に必要な分析の基礎知識」, 厚生労働省2020年度食品安全行政の国際化研修 (2020.9.2)
- 渡邊敬浩, 「分析の目的と実行-サンプリング-」, 厚生労働省2020年度食品安全行政の国際化研修 (2020.9.3)
- 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2020年度食品安全行政の国際化研修 (2020.9.4)
- 登田美桜, 「Food safety risk analysis」, 北海道大学大学院農学研究院 (2020.7.10)
- 青木良子, 「Risk management of pharmaceuticals」, 神奈川県立保健福祉大学ヘルスイノベーション研究科 (2020.11.14)
- 青木良子, 「医薬品の効果的で安全な使用のため, グローバルの情報を収集し, 活用する」, 東北大学薬学部 (2020.11.5)
- 荒川憲昭, 「医薬品開発とバイオマーカー (1)」, 東北大学薬学部 (2020.11.30)
- 荒川憲昭, 「医薬品開発とバイオマーカー (2)」, 東北大学薬学部 (2020.12.07)
- 斎藤嘉朗, 「医薬品の重篤副作用と発症関連バイオマ

カー], 東北大学薬学部 (2020.12.14)

斎藤嘉朗, 「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」, 東北大学薬学部 (2020.12.14)

斎藤嘉朗, 「ゲノム薬理学の最前線」, 北里大学大学院薬学研究科 (2020.12.15)

斎藤嘉朗, 「医薬品の重篤副作用と発症関連バイオマーカー」, 岡山大学大学院薬学研究科 (2021.2.10)

佐井君江, 「データベースを用いた医薬品の市販後安全性評価に関する研究」, 岡山大学大学院薬学研究科 (2021.3.15)

平林容子, 「毒性学概論」, 岡山大学連携大学院医歯薬学総合研究科講義 (2021.1.7)

栞形麻樹子, 「ヒトの時間生物学: 頭・頸部の発生と先天異常」, 昭和大学医学部2学年講義 (2020.6.18)

栞形麻樹子, 「ヒトの時間生物学: 心血管系」, 昭和大学医学部2学年講義 (2020.6.23)

大久保佑亮, 「細胞のシステム」, 横浜国立大学講義 (2020.10-2021.3)

横田理, 「毒性試験を実施する上でのレギュラトリーサイエンスの重要性」, 東京理科大学薬学部 環境健康学講義 (2020.12.8)

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 (2020.12.22)

山崎大樹, 「医薬品の心臓安全性評価法とヒトiPS心筋細胞の創薬応用」, 北里大学薬学部 薬理・薬物学特論 (2020.6.24)

山崎大樹, 「医薬品産業におけるヒトiPS細胞の応用」, 名古屋市立大学大学院薬学研究科, 医薬品産業特論 (2020.11.19)

諫田泰成, 「ヒトiPS細胞技術を用いた安全性評価」, 豊橋技術科学大学 生命科学特別講義 (2020.12.1)

杉山圭一, 「ゲノム安全学」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2020.7.17)

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 (2020.9.5)

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>」(録画ビデオ配信), 大阪大学大学院薬学研究科 (2020.8.7)

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>」(Web講義), 城西大学大学院薬学研究科 (2021.1.22)

2. 講演

合田幸広, 「薬学の基礎「品質保証」と、品質保証を指向した天然物のメタボロミクス」, 昭和大学学士会セミナー (2020.11.24)

合田幸広, 「日本薬局方の動向18局発出に向けて」, JASIS2020 (2020.11.12)

合田幸広, 「創薬基盤推進研究事業の全体概要」, 令和2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, (2020.12.28)

合田幸広, 「薬学の基礎「品質保証」と、品質保証を指向した天然物のメタボロミクス」, 和漢研セミナー (2021.3.2)

坂本知昭, 「製薬分野での赤外・テラヘルツ波技術の導入研究の紹介及びレギュラトリーサイエンスにおける展望」第29回日本赤外線学会研究発表会 (2020.10.29)

坂本知昭, 「医薬品品質管理・製造工程管理への応用を目指したテラヘルツセンシング技術の開発研究について」テラヘルツ科学の最先端Ⅶシンポジウム (2020.11.20)

坂本知昭, 「医薬品製造におけるプロセス分析技術」JASIS 2020日本薬局方セミナー (2020.11.12)

小出達夫, 「各極のレギュレーションを踏まえた共結晶の評価手法」日本粉体工業技術協会2020年度 第1回晶析分科会 (2020.11.19)

石井明子, 「バイオ医薬品に関する話題 新参考情報」

バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方 他], 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 第22回日本薬局方に関する研修会 (2020.9.4)

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 (2020.12.28)

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 (2020.12.28)

日向昌司, 「バイオ医薬品の宿主細胞由来タンパク質試験法」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2020.12.28)

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 (2020.12.28)

橋井則貴, 「高分子薬 (抗体医薬) に関するバイオアナリシス手法の標準化」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2020.12.28)

石井明子, 「バイオ医薬品・バイオシミラーの品質と規制」, レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会 短期集中型 2020年度バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座 (入門編) (2021.3.18)

花尻 (木倉) 瑠理, 「デザイナードラッグの過去, 現在そして今後」, 日本法中毒学会第39年会・日本中毒学会合同シンポジウム (2020.7.5)

内山奈穂子, 「日本薬局方 (試薬) 等への定量NMRの適用について」, 第22回日本薬局方に関する研修会 (2020.9.4)

Kikura-Hanajiri R, 「New Psychoactive Substances in Japan -Points to note in GC-MS analyses」, 2020 APEC International Workshop on Food Safety and Threat from New Psychoactive Substances (2020.9.16)

Hakamatsuka T, 「Quality Control of Kampo Medicines in Japanese Pharmacopoeia」, 2020 International Symposium on Quality Control of TCM (2020.9.26)

袴塚高志, 「指定成分制度における指定成分等の候補選定について」, 第18回食品安全フォーラム (2020.11.27)

内山奈穂子, 「吸湿性試薬の定量NMRについて」, 第2回日本定量NMR研究会年会 (2020.12.4)

Hakamatsuka T, 「Recent Topics on Japanese Pharmacopoeia in 2019-2020」, 5th Conference for Trilateral Communication between East Asian Pharmacopoeia Committees on Natural Medicines (TEAPN) (2020.12.18)

Hakamatsuka T, 「Development of the monographs on common herbal medicines among TEAPN countries」, 5th Conference for Trilateral Communication between East Asian Pharmacopoeia Committees on Natural Medicines (TEAPN) (2020.12.18)

Hakamatsuka T, 「Japanese situation of COVID-19 treatment with traditional medicines」, 5th Conference for Trilateral Communication between East Asian Pharmacopoeia Committees on Natural Medicines (TEAPN) (2020.12.18)

Hakamatsuka T, 「Recent Topics on Herbal Medicines in Japan (2019-2020)」, Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 18th Standing Committee Meeting (2021.2.25)

佐藤陽治, 「再生医療等製品の原料・製造に関する国内外の規制」, 再生医療JAPAN (2020.10.15)

佐藤陽治, 「再生医療等製品の品質ライフサイクルと日本の条件期限付製造販売承認制度」, 再生医療JAPAN (2020.10.16)

佐藤陽治, 「再生細胞医療に係る日本の取組: 日欧の規制の観点から」, 神奈川県・セルアンドジーン・セラピーカタパルト連携オンラインセミナー (2020.11.25)

佐藤陽治, 「再生・細胞医療を社会に実装するために必要なサイエンスとテクノロジー」, 京都リサーチパーク ウェルネスシンポジウム (2020.12.4)

佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療に使用される細胞加工製品の品質・安全性評価」, 再生医療細胞製造設計エキスパート育成講座 (2020.12.5)

安田智, 「ミニマムコンセンサスパッケージの概要」, 第5回DIA再生医療製品・遺伝子治療用製品シンポジウム

(2020.12.10)

佐藤陽治, 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」, 第42回ICH即時報告会 (2020.12.16)

佐藤陽治, 「日本伝統技術の強みから「生もの」の再生・細胞医療の「品質」そして再生・細胞医療を社会実装するための科学と技術」, かながわ再生・細胞医療産業化ネットワーク RINK FESTIVAL 2021 (2021.2.19)

内田恵理子, 「遺伝子治療の規制について」, BCRETパイロット講習会 (2020.8.4)

井上貴雄, 「核酸医薬 ~RNAを標的とする新しいくすり～」, CSJ化学フェスタ2020 (2020.10.20)

井上貴雄, 「核酸医薬の安全性確保に向けた取り組みー毒性の予測と回避ー」, 第3回核酸創薬研究部門シンポジウム (2020.12.5)

井上貴雄, 「核酸医薬の安全性評価の考え方」, JBA創薬モダリティ基盤研究会セミナー (2020.12.18)

内田恵理子, 「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療」, BCRETパイロット講習会 (2020.12.22)

吉田徳幸, 「核酸医薬の規制科学」, 神奈川県立保健福祉大学ヘルステクノロジー特別講義 (2021.1.9)

大岡伸通, 「標的タンパク質を特異的に分解する低分子薬の開発技術」, 第34回JBICバイオ関連基盤技術研究会 (2020.2.9)

内田恵理子, 「遺伝子治療用製品の品質管理」, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団2020年度バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座 (入門編) (2021.3.19)

靄島由二, 「医療機器の生物学的安全性評価に関する国内外の規格動向」, レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会 認定コース 第2回医療機器エキスパート研修講座 (2020.8.26)

中岡竜介, 加藤玲子, 宮島敦子, 野村祐介, 靄島由二, 「医療機器の生物学的安全性評価ー国内規制と国際標準の関係についてー」, 大阪大学 第5回アカデミア臨床開発セミナー (2020.12.11)

中岡竜介, 「ヘルスケア医療機器のレギュラトリーサイエンス」, 神奈川県立保健福祉大学ヘルスイノベーションスクール特別講演 (2020.12.26)

小林憲弘, 「2020年の水道水質基準と検査方法の改正について」, 水道水質・環境分析セミナー2020 (2020.4.23)

秋山卓美, 五十嵐良明, 「化粧品に含まれる不純物及びアレルギー性物質の分析」, アレルギー成分確認方法のエキスパートセミナー (2020.8.30)

河上強志, 「医療機器等によるアレルギー性接触皮膚炎の原因物質の分析事例」, アレルギー成分確認方法のエキスパートセミナー (2020.8.30)

小林憲弘, 「水道水質検査方法の妥当性評価」, フォーラム2020: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2020.9.5)

小林憲弘, 「水質事故迅速モニタリング手法の開発」, 第79回日本公衆衛生学会総会2020シンポジウムC2-4 災害・事故時の化学物質のリスク評価・管理ー河川や大気へのリスクの見える化ー (2020.10.22)

小林憲弘, 「水道水質検査方法に関する最新情報」, 令和2年度全国飲料水検査研究発表会 (2020.11.30)

河上強志, 「生活用品による健康被害と安全対策」, 日本学術会議公開シンポジウム「食の安全と環境ホルモン」 (2020.12.5)

小林憲弘, 土屋裕子, 「水道水中農薬のGC/MSスクリーニング分析法のバリデーション試験」, 統計数理研究所共同研究「令和2年度情報科学による環境化学分野の問題解決と新展開に関する研究集会」 (2021.2.15)

小林憲弘, 「令和3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 (2021.3.19)

佐藤恭子, 「食品添加物表示の見直しー消費者の誤認を防ぐ表示の在り方に向けてー」, 食のミライ技術フェア2020 (2020.11.25)

多田敦子, 「食品添加物の最近の動向」, 日本食品化学学会第36回食品化学シンポジウム (2020.12.2)

杉本直樹, 「qNMRの国際標準化による波及効果」, JMAC第130回定例会 (2020.9.24) (Web)

Sugimoto N, 「Measurement of relative molar sensitivity using the combination of qNMR and chromatography from the viewpoint of regulatory science」, Virtual workshop and roundtable, Emerging Technologies: Quantitative NMR and digital data-overview and perspectives (2020.11.19) (Web)

杉本直樹, 「定量に用いる相対モル感度 (RMS) の求め方」, 第2回日本定量NMR研究会年会 (2020.12.4)

Nishizaki Y, “Accurate and precise external standardization in qNMR”, Valid NMR Webinar #1 (2021.3.25)

六鹿元雄, 「食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度に関する国内外の動向」, 公益社団法人農林水産・食品産業技術振興協会 安全性・品質保証部会講演会 (2020.9.24)

六鹿元雄, 「器具・容器包装のポジティブリスト制度について」, 第11回FDSC食品衛生精度管理セミナー (2020.12.11)

六鹿元雄, 「食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度とその運用について」, 一般社団法人大阪工研協会 第45回分析展と講演・技術発表会 (2021.2.26)

六鹿元雄, 「食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度について」, 令和2年度地域保健総合推進事業 第1回関東甲信静ブロック会議 (2020.9.16)

六鹿元雄, 「食品に使用される器具・容器包装のポジティブリスト化について」, 令和2年度地方衛生研究所全国協議会九州支部専門家会議 (2020.11.20)

阿部裕, 「GC-MSを用いる試験法への窒素キャリアーガスの適用性の検討」 令和2年度 一般社団法人日本食品衛生登録検査機関協会 器具・容器包装研修会 (2021.2.10)

片岡洋平, 「ビスフェノールA告示試験法 (溶出試験) の試験室間共同試験」 令和2年度 一般社団法人日本食品衛生登録検査機関協会 器具・容器包装研修会 (2021.2.10)

上間匡, 「界面活性剤の新型コロナウイルスへの効果」, フードセーフティジャパン/フードファクトリー2020セ

ミナー (2020.10.7)

朝倉宏, 「ボツリヌス菌及びその他の食中毒細菌等の試験法の動向について」, 衛生微生物技術協議会関東甲信静支部レファレンスセンター連絡会議 (2020.11.6)

Hiroshi Asakura, 「Current progress on the HACCP introduction in Japan」, 台湾食品薬物管理署2020年次講演会 (2020.11.17)

朝倉宏, 「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」, 令和2年度食品健康影響評価技術研究成果発表会 (2021.3.3)

岡田由美子, 「HACCPと微生物試験法」, 第35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 (2021.3.3)

岡田由美子, 「フローズンチルド食品の規格基準の考え方とあるべき姿」, 「フローズンチルド食品の実態と対策案」 研修会 (2021.3.12)

出水庸介, 「ヘリカル構造制御に基づく高機能生理活性ペプチドの創出」, 日本薬学会第141回年会シンポジウム: 中分子創薬研究のフロンティア ~生体分子を標的とした機能性ペプチドの創製~ (2021.3.29)

出水庸介, 「ヘリカル構造制御に基づく抗菌ペプチドフォルダマーの開発」, 第58回日本生物物理学会年会シンポジウム: 膜の海を旅するペプチド~脂質膜とペプチドの相互作用研究の新展開 (2020.9.19).

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10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2020.9.11)

畝山智香子, 「ほんとうの食の安全を考える」, ILSI勉強会 (2020.7.10)

畝山智香子, 「食品中化学物質の安全性に関するリスクコミュニケーション」, 日化協LRI研究報告会シンポジウム (2020.8.21)

畝山智香子, 「新規食品成分の安全性確保について」, SFSS食のリスクコミュニケーション・フォーラム2020 (2020.8.30)

畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 甲府市食品リスクコミュニケーター養成講座 (2020.9.9)

畝山智香子, 「「安全な食べ物」ってなんだろう?」, 令和2年度むさしの消費者スクール (2020.12.10)

畝山智香子, 「リスクの視点から考える輸入食品の安全性」, 宮城県令和2年度食の安全安心セミナー (2020.12.08)

畝山智香子, 「科学的に考える! 食の安全とリスク」, 福井県くらしの講座 (2020.10.10)

畝山智香子, 「新刊『食品添加物はなぜ嫌われるか』より, ほんとうの食の安全を考える」, FOOCOM第19回セミナー (2020.8.7)

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~」, フードコミュニケーション懇話会第三回講演会 (2021.2.26)

渡邊敬浩: 食品分析実施試験所における品質保証への国際的な要求, 第43回残留農薬分析研究会 (2020.11.5)

登田美桜, 「植物性自然毒による食中毒の最近の傾向」, 農林水産省令和2年度食品安全にかかる科学セミナー (2020.8.28)

登田美桜, 「有毒植物による食中毒の最近の傾向」, 令和2年度地方衛生研究所全国協議会九州ブロック専門家会議 (2020.11.20)

斎藤嘉朗, 佐井君江, 「Scientific insights about ethnic factors」, PMDA-Asia Training Center Multi-Regional Clinical Trial Seminar 2020 (2020.1.18)

平林容子, 「6 標的臓器 6.1血液毒性」, 第24回日本毒性学会基礎教育講習会 (2020.12.16)

諫田泰成, 「ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた薬理試験法の現状と今後の展望」, iCellユーザーミーティング2021 (2021.2.24)

小川久美子, 「発がんの機序と予防」, 日本がん予防学会第4回認定制度セミナー (2020.9.15)

松下幸平, 「投票形式症例報告: ラットの副腎」, 日本毒病理学会主催第21回教育セミナー (2020.11.7)

小島肇, 「化粧品安全性研究はどこまで進んでいるかー国際情報・代替法ー」, アレルギー成分確認方法のエキスパートセミナー/多職種ワークショップ (2020.8.30)

小島肇, 「発生毒性代替法の状況と方向性について」, 第2回日本生殖発生毒性フォーラム (2020.11.28)

Kojima H, 「Establishment of the Asian Consortium for Three R's」, The 26th Frontier Scientists Workshop, Korea (2020.12.18)

広瀬明彦, 「Q3C (R8): Residual Solvent 医薬品の残留溶媒 Q3D (R2): Guideline for Elemental Impurities 「医薬品の元素不純物ガイドライン」の改正」, 第42回ICH即時報告会 (WEB開催) (2020.12.16)

令和2年度特別講演会開催状況

講師名	所属	講演名	講演日	担当部
馬淵 清資	北里大学名誉教授(医療機器部客員研究員)	トライボロジから繻く生命ーバナナの皮から人工関節までー	2020年11月5日	医療機器部

退職者講演会開催状況

講師名	所属	講演名	講演日
奥田 晴宏	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会長(前所長:令和元年度末退職)	ICHが推進した医薬品品質保証の国際調和に関して:化学合成医薬品を中心に	2020年12月22日
内藤 幹彦	東京大学大学院薬学系研究科 特任教授(前遺伝子医薬部長:令和元年度末退職)	衛研で開発したプロテインノックダウン技術	

令和2年度に行った主な研究課題

Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2020

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, 生物）
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. サイバーセキュリティ対策事業（医療）
Strategy of measures on cyber security for medical devices.
8. 再製造SUD基準策定等事業（医療）
Development of guidances for reprocessing single-use medical devices
9. 化粧品成分の分析法に関する調査（生活）
Studies on the analytical methods for ingredients of cosmetics
10. 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
11. 化粧品及び医薬部外品の品質確保のための取去試験（生活）
Survey for quality ascertainment of quasi drugs and cosmetics
12. エンドトキシン試験法に関する研究（衛微）
Studies on the evaluation of standards and methods for bacterial endotoxins test
13. GMP査察体制強化事業における試験検査（衛微）
Study and survey for the program to strengthen Good Manufacturing Practice (GMP) inspection system
14. 医薬品使用実態調査（医安）
Drug utilization study
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 発熱性試験の代替に関する調査（評価）
Study on alternative to Pyrogen Screening Test

食品等試験検査費（厚生労働省）

1. 含量管理が必要と考えられる指定成分等含有食品に係る検討（生薬, 食品）
Study on foods containing the designated ingredients, etc. that are considered to require content control
2. 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
3. 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
4. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品）
Estimation of dietary intake of radionuclides
5. 残留農薬等の毒性試験の概要作成の検討（食品, 毒性）
Research on summary of toxicological studies for pesticide residues
6. 食品中の放射性物質実態調査等事業（食品）
Survey of radioactive materials in foods
7. 食品中の残留農薬等の公示試験法の開発・検証事業（食品）
Development and validation of official analytical methods for agricultural chemical residues in foods

8. グリホサート試験法（農産物）の開発及び通知等の英訳（食品）
Studies of analytical methods for glyphosate and translation of official analytical methods
9. ヘリウム供給不足に対応した食品中の残留農薬等の試験法の事前検討（食品）
Study of analytical methods for pesticides in foods in response to helium shortage
10. 食品中の残留農薬等に関する普及啓発資材等作成業務（食品）
Development of tools to improve public awareness on agricultural chemical residues in food
11. 残留農薬等の暫定基準見直し加速化の検討業務（食品）
Accelerating the review of provisional standards for pesticide residues
12. 食品中の残留農薬等基準策定資料の英訳業務（食品）
Translation of the documents on the pesticide residue standards in foods in English
13. 食品中の放射性物質検査結果集計事業（食品）
Analysis of results of testing for radioactive materials in foods
14. 清涼飲料水に含まれる汚染物の分析法開発および実態調査に関する研究（食品）
Development of analytical method for pollutants soft drinks and their survey
15. 自然に食品に含まれる天然型ホルモン農薬類の含有量実態調査（食品）
Survey of pesticides naturally contained in food
16. 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
17. 食品添加物一日摂取量調査（食添）
Estimation of daily intake of food additives
18. 既存添加物の成分規格の設定（食添）
Research on specifications of natural food additives
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. ポジティブリスト収載物質の試験法開発（食添）
Development of testing methods for the chemical substances listed in the positive list
25. 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
26. 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
27. 冷凍食品の規格基準見直しに関する調査（食管）
Studies on microbiological standards for frozen foods
28. 大量調理施設衛生管理マニュアルの「手洗い」に記載する消毒剤の有効性に関する検証（食管）
Evaluation of biocidal efficiency of hand sanitizers for development of hygiene management at large-scale cooking facility
29. 食品中のかび毒に係る試験検査（DON試験法検討）（衛微）
Studies on analytical methods for mycotoxins in food (development of an analytical method for deoxynivalenol)
30. カビが生産するアフラトキシン等の産生性、低減性、諸外国におけるカビ毒の検査法及びサンプリング方法等調査事業（衛微）
Investigation of the productivity and reduction of mycotoxins, and laboratory procedures and sampling methods for tests of mycotoxin-contamination in foods among foreign countries
31. 乾燥きくらげのサルモネラ属汚染実態調査事業（衛微）
Occurrence of *Salmonella* spp. in dried Jew's ear mushroom
32. 米国向け牛肉輸出認定施設を管轄する食肉衛生検査所を対象としたSTEC検査の外部精度管理事業（衛微）
The external quality control of STEC testing for

- meat inspection facilities that oversee the certified establishments to export meat to the United States
33. 食品中のかび毒に係る汚染実態調査及びばく露評価 (デオキシニバレノール, ニバレノール, オクラトキシンA並びに麦角アルカロイドの含有実態調査) (衛微)
Surveillance and exposure assessment for mycotoxins in foods (deoxynivalenol, nivalenol, ochratoxin A and ergot alkaloids)
34. 安全性未承認GM食品監視対策 (生化)
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
35. 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
36. 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, 毒性)
Regulatory system survey of genetically modified foods and additives in major countries and regions.
37. ゲノム編集技術応用食品及び添加物の安全性確保に関する体制整備事業 (生化)
Establishing a system for ensuring the safety of genome-edited foods
38. 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
39. 食中毒関連情報調査 (情報, 食管)
Studies on food poisoning information
40. 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
41. 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
42. 食品中の汚染物質に関する調査 (情報)
Studies on risk profiles of contaminants in food
43. 乳・乳製品を対象とした分析法の国際統合に関する研究 (情報)
Studies on the international harmonization of analytical methods for milk and milk products
44. 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 in the food-testing laboratories
45. 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, 食添, 毒性, 薬理, 病理, 変異, 評価)
Survey and research on safety evaluation of designated food additives (flavors) and existing food additives
46. 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)
47. 既存添加物の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験) (ナリンジナーゼ) (毒性)
Repeated dose toxicity study for safety evaluation of existing food additive (Naringinase)
48. 食肉代替品の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査研究 (毒性)
Survey and research on regulatory system of cultured meat
49. 既存添加物の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験1品目: ミルラ) (病理)
Safety evaluation of food additives (90-day repeated-dose toxicity studies of myrrh)
50. 既存添加物の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験1品目: オリゴガラクトuron酸) (病理)
Safety evaluation of food additives (90-day repeated-dose toxicity study of oligogalacturonic acid)
51. 畜産物の急性暴露評価手法の検討 (病理)
Study on the evaluation method of acute reference dose for livestock products
52. 器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験 (ジルコニウムブトキシドのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験) (病理)
Safety study on the positive list system for apparatus and containers and packaging (90-day repeated oral toxicity study of zirconium (IV) butoxide in rats)
53. 器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験 (デシルトリメトキシシランのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験) (病理)
Safety study on the positive list system for apparatus and containers and packaging (90-day repeated

oral toxicity study of decyltrimethoxysilane in rats)

54. 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
55. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度
化に係る溶出化学物質の毒性情報調査 (評価)
Studies on toxicity information of the leachable
chemicals in the positive list operation for the food
plastic, utensils and packages

家庭用品等試験検査費 (厚生労働省)

1. 皮膚障害防止に向けた家庭用品中の化学物質の実態
に関する調査 (生活)
Studies on prevention of contact dermatitis caused
by chemicals in household products.
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. 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, 毒性)
Update of the latest toxicity information necessary
for improving chemical risk assessment under the
Chemical Substances Control Law
5. 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
6. 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
7. 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約
(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, 分析, 評価資料作成 (評価)
Research, analysis and preparation of an evaluation
report on toxicity of Persistent Organic Pollutants
(POPs) which will be listed in the Stockholm
Convention

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. 内分泌かく乱化学物質に係る情報収集 (毒性)
Survey of toxicological information on endocrine-
disrupting chemicals
4. ナノ化による毒性増強とOECDテスト・ガイドライ
ン開発必要性・可能性に係る考察に関する調査 (病
理)
Survey on the enhanced toxicity of nanomaterial
and demand and possibility for the development of
OECD test guideline

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. 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
2. メチル水銀の脱メチル化機構における食品中の水銀
／セレンのバイオジェニックナノ粒子形成 (食品)
Biogenic nanoparticle formation of mercury
/ selenium in foods during the demethylation
mechanism of methylmercury
3. アニサキス汚染実態調査およびリスク低減策の評価
に関する研究 (衛徴)
Studies on Anisakis contaminations and methods
for Anisakis risk reduction
4. ベイズ統計学に基づく推定手法を活用したアレルギー
症状誘発確率の推計に関する研究 (生化)
Risk Assessment of Foods Containing Allergens
Based on Estimation of Probability of Inducing
Allergic Symptoms Using Bayesian Statistics
5. 国際動向に立脚した農薬代謝物の新たなリスク評価
手法に関する研究 (変異)
Development of novel risk assessment strategy for
pesticide metabolites in consideration with global
trends
6. ベイズ推定を活用したベンチマークドーズ法の評価
手法検討と国際動向の研究 (評価)
Research on evaluation of benchmark dose method
using Bayesian estimation and international trends
7. *In silico*手法の導入による食品関連化学物質の肝毒
性予測の精緻化に関する事例研究 (評価)
Case study on refinement of prediction for

hepatotoxicity of food-related chemical substances by using *in silico* method

消費者政策調査費 (内閣府消費者庁)

1. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証 (食品, 所長, 生薬, 食添, 衛微)
Inspection and validation for functional substances in foods with function claims
2. 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 (生化)
Studies on food allergens and detection methods of food allergens in processed foods
3. 安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と標準化 (生化)
Development and standardization 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. カキ中のノロウイルス低減対策に関する研究 (食管)
Studies on the measures to reduce Norovirus contaminated in oysters.

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. 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
3. 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
4. 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
5. 規制薬物の分析と鑑別等の手法の開発のための研究

(生薬, 有機)

Studies on the method for distinguishing of narcotics, psychotropics and regulated plants

6. 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
7. 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
8. 家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究 (生活, 評価)
Studies on the scheme for designating harmful substances in the law for the control of household products
9. 化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究 (生活, 評価)
Comprehensive research on the management of drinking water quality based on the detection of chemical substances.
10. 医薬部外品成分の白斑誘導能の評価体系に関する研究 (生活, 生化)
Studies on methods to evaluate ingredients of quasi drugs for inducibility of vitiligo
11. 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究 (生活, 評価)
Studies on regulation of harmful substances in household products
12. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究 (食品, 情報)
Studies on the evaluation of dietary intake of dioxins and other toxic chemicals and the development of the methods to use
13. 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
14. 食品や環境からの農薬等の摂取量の推計と国際標準を導入するための研究 (食品)
Study to estimating the intake of pesticides from food and the environment and to introduce international standards
15. 動物性食品輸出の規制対策のための研究 (食品, 衛微)

- Studies on measures for export regulation on foods of animal origin
16. 加工食品の輸出拡大に向けた規格基準設定手法の確立のための研究（食品）
Study on establishing standards setting methods for expanding exports of processed foods
17. 既存添加物の品質向上に資する研究（食添, 衛微）
Research to improve the quality of existing natural food additives
18. 食品用器具・容器包装等の安全性確保に資する研究（食添）
Studies to ensure the safety of food contact utensils and packages
19. 食品添加物の安全性確保に資する研究（食添）
Studies to ensure the safety of food additives
20. 食品微生物試験法の国際調和のための研究（食管）
Studies on the international harmonization of microbiological testing methods for food hygiene
21. と畜・食鳥処理場におけるHACCP検証方法の確立と食鳥処理工程の高度衛生管理に関する研究（食管, 衛微）
Studies on risk management of food animals at slaughter
22. 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（食管）
Studies on the hygienic management of game meats
23. 畜産食品の生物学的ハザードとそのリスクを低減するための研究（食管, 衛微）
Studies on the biological hazards and their reduction in meats and offals
24. 食品由来薬剤耐性菌のサーベイランスのための研究（食管）
Studies on the surveillance of foodborne antimicrobial resistance (AMR) bacteria
25. 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を強化するための研究（食管）
Studies on the development of inter-laboratory network for pathogen surveillance
26. テトロドトキシンのリスク管理のための研究（食管, 毒性）
Studies for the risk management of tetrodotoxin (TTX)
27. 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 for the development of hygienic control and testing methods of milk and dairy products
28. 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（衛微）
Studies on promotion of food defense for small food business
29. 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
30. 食中毒調査の迅速化・高度化及び広域食中毒発生時の早期探知等に資する研究（衛微）
Research on rapid advancement of foodborne outbreak investigation and early detection of multi-prefectural outbreak
31. 日本国内流通食品に検出される新興カビ毒の安全性確保に関する研究（衛微）
Studies on safety assurance of emerging mycotoxins in foods retailed in Japan
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究（情報, 食品, 食添）
Studies on internationalization of the food safety regulations based on the food standard development process in Codex and international trend in food sector.
38. 輸出先国のリスク管理に対応した残留農薬データ等の補完に関する研究（情報）
Studies on the complementation of pesticide

- residues data corresponding to risk management in export destination countries.
39. 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
40. 厚生労働分野のオープンサイエンス推進に向けたデータポリシー策定に資する研究 (医安)
Study for data policy development to promote open science in health and labour research area.
41. 東南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 Southeast Asian countries
42. マスギャザリング時や新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメントに関する研究 (医安)
Research on strengthening surveillance and risk assessment on infectious diseases during mass gathering and preparation for the outbreak of emerging and re-emerging infectious diseases
43. 化審法に係るガス状化学物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する短期小規模吸入曝露評価系の開発 (毒性)
Development of a novel inhalation exposure system for acceleration and sophistication of the long-term toxicity assessment of volatile substances under the Chemical Substances Control Law
44. 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, センター長, 評価)
Highly sensitive hazard assessment of chemicals using nucleic acids in blood as biomarkers
45. 発生-発達期における低用量の化学物質曝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
46. バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発-統計学による半数致死量から診断学による概略の致死量への転換- (毒性)
Development of a novel acute oral toxicity test based on integrated evaluation of vital signs as endpoint - Alternation of statistics-based lethal dose fifty to diagnostics-based approximate lethal dose
47. 化学物質のインビトロ神経毒性評価法の開発 (薬理)
Development of in vitro neurotoxicity assessment.
48. 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
49. 腸管粘膜バリア破綻条件下での高分子化合物の経口暴露による毒性影響の解明 (病理)
Toxic effects of oral exposure to polymers under conditions of intestinal mucosal barrier dysfunction
50. 化審法における監視化学物質・優先評価化学物質の長期毒性評価スキームの創出 (病理)
Creation of a scheme for long-term toxicity assessment of monitoring chemicals and priority assessment chemicals under the Chemical Substances Control Law
51. 食品及び食品用容器包装に使用される新規素材の安全性評価に関する研究 (病理, 生化, 評価)
Safety evaluation of the materials with new properties used for food and food containers and packaging
52. 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
53. 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 (評価, 病理, 変異)
Research on developing AOP to establish TG and DA in the OECD programme
54. 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
55. 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, 生化, 毒性, 変

異)

Studies on development of the efficient evaluation methodology for chronic health effects by exposure of nanomaterials

56. 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

57. 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

58. 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

59. ナノマテリアルの短期吸入曝露等による免疫毒性に関するin vitro/in vivo評価手法開発のための研究 (評価, 毒性)

Research for the development of *in vitro/in vivo* evaluation methods on immunotoxicity of nanomaterials due to the short-term inhalation exposure

医薬品等審査迅速化事業費補助金 (厚生労働省)

1. 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
2. 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
3. 外科用埋め込み型インプラントに関する有限要素法による力学耐久性評価 (医療)
Evaluation of mechanical durability on the surgical implants utilizing finite element method.

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. *in vivo*遺伝子治療の規制構築に向けた研究 (再細,

遺医)

Study toward the establishment of regulations for *in vivo* gene therapy

2. 新規消毒剤の承認申請におけるガイドライン策定のための調査研究 (生活, 食管)

Research for development of guidelines for approval of antiseptic drugs.

3. 感染症対策をうたう家庭用除菌剤等の実態, 健康被害及び規制状況調査 (生活)

Analytical survey, health hazards, and regulatory status of household sanitizers that claim the infectious diseases control

4. 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

5. 輸出に向けて加工食品に用いられる食品添加物の安全性評価の加速のための研究 (食添)

Research to accelerate the safety assessment of food additives used in processed foods for exports.

6. 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

7. 新型コロナウイルス感染症治療薬等に係る開発情報の収集・評価・提供手法の構築 (医安)

Construction of a method for collection, evaluation, and provision of information on drugs and vaccines for novel coronavirus infection.

8. 催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発生毒性評価法の開発 (毒性)

A new developmental toxicity study for teratogenic substances via male reproductive function.

9. 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

10. 厚生労働省所管の機関における動物実験関連基本指針の遵守徹底および適正な動物実験等の方法の確立に向けた研究 (毒性)

Research aimed at ensuring thorough compliance with basic animal experiment-related guidelines and establishing appropriate methods for animal experiments, etc.

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）
Development of technical bases for quality evaluation of next-generation pharmaceuticals for their efficient commercial realization
2. 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
3. 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
4. 革新的医薬品等開発のための次世代安全性評価法の開発・標準化と基盤データ取得（医安，生物，遺伝，有機，薬理）
Development and standardization of next-generation evaluation methods for innovative medicines
5. 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（毒性，センター長，評価）
Development of next-generation toxicity evaluation methods for pharmaceuticals using cfDNA and exosomal RNA as biomarkers
6. ウェアラブルデバイスを用いたハイスループット毒性解析システムの開発（毒性）
High-throughput Toxicity Analysis System Using a Wearable Device
7. 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

（医薬品等規制調和・評価研究事業）

1. 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法等開発に関する研究（薬品，生薬，有機）
Studies on new general tests in Japanese Pharmacopoeia for rational quality control of pharmaceuticals
2. 医療用医薬品の生物学的同等性評価手法の開発及びガイドライン案の作成に関する研究（薬品）

Studies on bioequivalence evaluation and guideline preparation of ethical pharmaceutical products

3. 多様な創薬モダリティに対応する人工知能等の情報処理技術を駆使した品質評価法の開発に関する研究（薬品）
Study on development of quality test methods using information processing technology such as artificial intelligence for various drug discovery modalities
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. 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（薬品，生物，遺伝，有機，医安）
Study of regulatory science to ensure the quality and safety of medium-sized peptides as next-generation therapeutics
6. 多重特異性抗体等次世代抗体医薬品の品質・安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究（生物）
Regulatory science study for evaluating quality and safety of advanced therapeutic antibodies including multispecific antibodies
7. バイオ医薬品等の品質管理・安全性評価とガイドライン策定に関する研究（生物）
Regulatory science research on safety and quality biologics and related guideline development
8. 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 techniques for manufacturing and controlling qualified pharmaceuticals and their lifecycle management
9. バイオ後続品開発の合理化及び普及に向けた研究（生物，医安）
Study for promoting efficient development and use of biosimilars
10. 抗体薬物複合体の非標的細胞内取込に影響を及ぼす特性の解析（生物）
Studies on unintended internalization into non-target cells of antibody-drug conjugates
11. 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
12. 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
13. 細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価に関する官民共同研究 (再細)
Multisite evaluation study on analytical methods for non-clinical safety assessment of human-derived regenerative medicinal products 2
14. 細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価のあり方に関する研究 (再細)
Study on Comparability of Cell-Based Therapeutic Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process
15. In vivo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 safety assessment of gene therapy products used for in vivo genome editing
16. NGSパネル検査精度管理用構造変異型リファレンス細胞標準品の開発と整備に関する研究 (遺医)
Development and maintenance of reference cell standards for structural variations used for a quality control of NGS panel tests
17. 遺伝子パネル検査によるコンパニオン診断システムの標準化に向けた検討 (遺医)
Studies on standardization of companion diagnostic systems using gene panel tests
18. 遺伝子治療用製品の設計/製造方法変更に伴う品質・安全性評価に関する研究 (遺医)
Study on quality and safety assessment of gene therapy products for either process changes or design changes during the development
19. 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
20. 遺伝子パネル検査によるコンパニオン診断システムの標準化に向けた検討 (遺医)
Study for standardization of companion diagnostic system by gene panel test
21. RNA製品の品質・安全性評価法の確立 (遺医)
Establishment of methods for quality and safety assessment of RNA-based therapeutics
22. 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 (医療)
Study on the framework construction for regulatory system of medical device and accelerating international standardization of the standard.
23. 医療機器の安全性・有効性評価における非臨床試験の高度化に関する研究 (医療)
Research on advancement of non-clinical tests for evaluating the safety and efficacy of medical devices.
24. 人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究 (医療)
Study on appropriate framework for regulating software as medical devices (SaMD) utilizing innovative technologies including artificial intelligence/machine learning.
25. 化粧品・医薬部外品及びそれら原料中の不純物等の試験法及び規格基準に関する研究 (生活)
Studies on analytical methods and standards of impurities in cosmetics, quasi-drugs and their raw materials
26. 医薬品等の原材料等に使用されるアレルギー物質の情報提供のあり方の研究 (生活, 薬品, 生化)
Information provision on allergy-causing substances present in ingredient for pharmaceuticals
27. 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
28. 治療用放射性医薬品の品質・安全性評価に関する研究 (生化)
Study on quality and safety evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals
29. 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
30. アロプリノールの適正使用のためのゲノム診断系の構築 (医安)
Development of Pharmacogenomic diagnostic system for proper use of allopurinol.
31. 薬剤性間質性肺炎・重症薬疹に関するバイオマーカー候補の適格性確認と規制要件案の作成に関する

研究 (医安)

Studies for qualification of biomarker candidates on drug-induced interstitial lung disease and severe cutaneous adverse reactions, and for drafting the related guidance

32. 適切な治療のための、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 肺炎のバイオマーカー探索 (医安)

Biomarker exploration on novel coronavirus infectious disease (COVID-19) pneumonia for proper treatment

33. 高速液体クロマトグラフ質量分析計を用いた核酸医薬品の代謝物及び類縁物質の網羅的検出・定量手法の開発と評価への応用 (医安)

Development of LC/MS-based comprehensive detection and quantitative measurement methods for metabolites and impurities of oligonucleotide therapeutics, and their application to regulatory evaluation

34. 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

35. 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

36. 薬剤性急性腎障害から慢性腎臓病への進展を予測する新規評価分子の探索 (病理)
Search for new molecules to predict progression to chronic kidney disease after drug-induced acute kidney injury

37. 医薬品等の動物試験代替法の開発及び国際標準化等に関する研究 (評価)
Research into the development and international standardization of alternative test methods for evaluating the safety of drugs and quasi-drugs

38. 既存医薬品の生態毒性試験の実施に基づく新医薬品の環境影響評価予測系の構築に関する研究 (評価, 生活)

Development of the prediction system for environmental effects by new drugs based on the evaluation of eco-toxicity study results by existing drugs

(再生医療実用化研究事業)

1. 細胞加工製品における次世代シーケンサーを用いたウイルス安全性実現のための多施設国際共同研究 (再細)

International joint research for virus safety using high-throughput sequencing in cell-processed therapeutic products

2. 細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究 (再細)

Preclinical safety test package to evaluate the tumorigenicity of cell products

3. 再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発 (再細)

Protocol development for exploring quality characteristic of cell in regeneration medicine

4. 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

(再生医療臨床研究促進基盤整備事業)

1. 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

(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. 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

(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

(再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (遺伝子治療製造技術開発))

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

(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

(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

(先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業)

1. デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築 (遺医)

Development of a new generation platform for

oligonucleotide therapeutics that combines delivery and safety

(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)

1. 感染初期のCOVID-19患者の重症化を防止する新規生薬エキス製剤の開発 (生物, 生薬, 食管)

Development of a novel crude drug extract preparation which prevents the exacerbation of COVID-19 patients in the early stage of infection

2. 新型コロナウイルス感染症に対するアンチセンス核酸医薬の開発とオフターゲット毒性の予測・評価法の確立 (遺医, 食管)

Development of antisense oligonucleotides for the treatment of novel coronavirus disease (COVID-19) and establishment of methods for the prediction and evaluation of off-target toxicity

3. COVID-19に対する蛋白質分解医薬の開発とオフターゲット評価法の構築 (遺医, 食管)

Development of proteolysis-inducing drugs for COVID-19 and establishment of methods for the off-target evaluation

4. Hollow-Fiber Infection Model を応用した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する治療薬の開発促進に向けた評価法・検証法の構築に資する基盤研究 (食管)

Research that contributes to the construction of evaluation and verification methods for promoting the development of antiviral agents for the new coronavirus infectious diseases (COVID-19) that applies the Hollow-Fiber Infection Model

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

(橋渡し研究戦略的推進プログラム)

1. 精液中精子を高感度に検出する新たな染色診断方法の開発 (毒性)

Development of diagnostic technique for detection of male infertility

科学研究費補助金 (日本学術振興会)

(基盤S)

1. 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.

2. ヒトゲノム編集細胞を使った、化学物質の薬理作用・有害性を解析するシステムの構築 (変異)

Development of an integrative assay system for detecting pharmacological and genotoxic agents using genome-edited mutant cells

(基盤B)

1. 低振動スペクトルに現れる有機分子結晶中不純物分子の影響解明とその利用 (薬品)

Study on influence of impurity molecules in an organic molecule crystal against low-frequency spectrum and its practical use

2. オートファジーを介したシェーグレン症候群発症機序の解明と革新的治療薬開発への展開 (遺医)

Elucidation of autophagy-mediated pathogenesis of Sjogren's syndrome and its application to the development of innovative therapeutic agents

3. 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

4. 3Dプリンタ用PVA材料の構造および熱物性と適応部位の解明 (医療)

Clarification of structure, thermophysical properties, and adaptive sites of PVA materials for 3D printers

5. 3次元培養による毛髪再生医療の基盤技術の確立 (毒性)

Establishment of basal technology for hair regenerative medicine by 3D culturing system

6. ヒトiPS細胞を用いた新世代統合的評価法による薬物誘発性不整脈の病態解析 (薬理)

Analysis of drug-induced proarrhythmia using next-generation evaluation system in iPSC-derived cardiomyocytes

7. 神経活動リズムを形成する過分極応答解析のためのイメージングデバイス開発 (薬理)

Development of imaging device for hyperpolarization response analysis that forms the neural activity rhythm

(基盤C)

1. 新規解析手法を用いた透過ラマン分析法の医薬品品質試験への導入 (薬品)

Introduction of transmission Raman spectroscopy to pharmaceutical quality evaluation using new analytical methods

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. 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

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 (再細)

Development of a tumorigenicity-associated test using a novel 3D cell culture system

6. 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 (遺医)

Development of protein knockdown technology that recruits new ubiquitin ligases

7. 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

8. 遺伝子改変酵母とプロテオミクスで拓くミトコンドリア透過性遷移の新規制御因子の解明 (遺医)

Elucidation of novel regulators of mitochondrial permeability transition using genetically modified yeast and proteomics.

Development of the regulatory mechanisms of mitochondrial calcium uptake

9. エポキシシクロヘキサジオン類によるADP/ATP輸送体の凝集メカニズムの解明 (遺医)

The aggregation mechanism of ADP/ATP transporters by epoxy cyclohexanedione

10. EGFR肺がん特異的翻訳産物の機能解析と新規治療法の開発 (遺医)

Development of novel therapeutic and diagnostic methods for EGFR-mutated lung cancers

11. アンチセンス医薬の新規自然免疫活性化機序の解明

- と評価法構築に関する研究 (遺医)
Establishment of methods for evaluation of innate immune activation by antisense oligonucleotides
12. 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
13. 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
14. 食品添加物の新規抗原感作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
15. 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 (食品)
Basic research to enable monitoring genome editing effects on dynamics of genetic information
16. 食品に含有・付着している無機ナノ粒子の実態とばく露量推定に関する研究 (食品)
Study on the state of inorganic nanoparticles contained in or adhering to food and estimation of their exposure
17. 感染事象から紐解く、カンピロバクターの病態発現に係る分子基盤の解明 (食管)
Studies on the genomic fluctuation-based virulence mechanisms of *Campylobacter* during human infection
18. 食品製造工程における食中毒菌の損傷菌発生及び回復機序の解明 (食管)
Studies on injury and recovery mechanisms of food-borne pathogens under processing.
19. 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
20. 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.
21. 選択的核内受容体分解誘導剤の開発 (有機)
Development of selective nuclear receptor down-regulators
22. ヘリカルプロモータ配列の開発とその生理活性ペプチドへの応用 (有機)
Development of helical promoter sequence and its application for bioactive peptides.
23. 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
24. 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
25. 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
26. 農作物特異的新規マルチコピーDNAマーカーのバイオインフォマティクスの探索と応用 (生化)
Study on exploration of new crop-specific and multi-copied DNA markers using bioinformatic approach
27. 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 (生化)
Development of novel anti-tumor drugs targeting the stability of oncogenic fusion kinase proteins
28. 新規びまん性肺胞傷害バイオマーカーの発現機序と機能の解明 (医安)
Expression mechanism and function of a novel biomarker for diffuse alveolar damage
29. リアルワールドデータを用いたバイオシミラーの臨床的同等性評価と影響因子の分析 (医安)
Evaluation of clinical equivalence between biosimilar and originator and analysis of influential factors using real world data.
30. 小児白血病におけるメルカプトプリンによる治療のDNA中代謝物濃度による個別化 (医安)
Personalized medicine by mercaptopurine metabolite in DNA for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. ALS患者iPS細胞由来ミクログリアを用いた炎症反応模倣BBB評価系の構築 (薬理)
Development of inflammation-associated BBB model using microglia from ALS patient-derived iPSCs
38. 超解像イメージングと電気生理で解明する、神経でのCa依存性Kチャンネル新規調節機構 (薬理)
Study of novel modulation of Ca²⁺-dependent K⁺ channels by using super-resolution microscopy and electrophysiology.
39. 心臓機能におけるTRIC-Bの生理的役割の解明 (薬理)
Physiological role of TRIC-B in heart function
40. 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
41. 損傷乗り越えDNA合成を介したアクリルアミド誘発突然変異の分子機構の解析 (病理)
Analysis of the molecular mechanisms of acrylamide-induced mutagenesis mediated by translesion DNA synthesis
42. 大腸炎モデルにおけるナノ銀の生体影響 (病理)
Biological effect of nano silver in the colitis model
43. 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
44. 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
45. 雄性生殖細胞のDNA損傷と次世代個体のゲノム変異誘発に関する研究 (変異)
Analysis of DNA damages in male germ cells and mutations in the genome of next generation
46. 魚類慢性毒性予測手法の提案：化学物質構造や他生物の毒性値データの活用 (変異)
Development of Chronic Fish Toxicity Models Based on an Interspecies Relationship and Molecular Descriptors
47. 遺伝情報発現と遺伝子突然変異の相関 (変異)
Correlation between gene-expression and mutagenesis
48. 生活習慣病予防物質の生体影響に関する研究 (評価)
Study on biological effects of substances for preventing lifestyle-related diseases
- (国際共同研究加速基金 国際共同研究強化B)**
1. 最新科学技術を駆使した効率的低品質薬・偽造薬の駆逐に関する研究 (薬品)
Study on efficient extermination of substandard and counterfeit drugs using modern technologies
2. ベトナム南部における食中毒原因菌の薬剤耐性化に関する調査研究 (食管)
Study on the prevalence of antibiotic resistance in foodborne bacterial pathogens in southern Vietnam
- (挑戦的萌芽研究)**
1. 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
2. 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
3. 神経幹細胞の増殖と神経新生を賦活化するNotch-Deltaシグナル刺激法の開発 (毒性)
Development of stimulation methods of Notch-Delta signaling for promoting cell proliferation and

neurogenesis in neural stem cells

4. RPチャネルを標的とした喘息発作の発症機構解明とその予防（毒性）

Evaluation of TRP channel mediated molecular toxicity mechanism of an onset of asthma

5. DNAの損傷除去を決める塩基配列特異性の作用機序解明に向けた量子化学的挑戦（変異）

Quantum chemistry for elucidating the mechanism of action of DNA sequence specificity that determines DNA damage removal

(若手研究B)

1. 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連関（生物）

Relationship between characteristics of protein aggregates and complement activation

2. 多様な活性の付与を指向した安定化ヘリカルテンプレートペプチドの開発（有機）

Development of stable helical peptides as template to alter its biological activities by post-modification

3. DNAポリメラーゼ ζ （ゼータ）の変異生成・抑制における損傷特異性（病理）

Specificity of DNA lesion by the DNA Polymerase ζ

(若手研究)

1. ラマン分光測定を基盤としたマイクロニードル製剤の新たな品質評価手法の開発（薬品）

The development of quality evaluation methods for microneedle array using Raman spectroscopy

2. 細胞膜透過ペプチドの機能制御に向けた膜摂動機構の解明と新規評価法の構築（薬品）

Development of physicochemical methods to analyze the lipid membrane perturbation by membrane-active peptides: toward better use of cell-penetrating peptides

3. クライオ電子顕微鏡を用いた抗体IgG-Fc γ R複合体の構造解析（生物）

Cryo-EM structure of antibody IgG-Fc γ R complex

4. プタ内在性レトロウイルスの遺伝子発現に関わる規因子の同定（再細）

Identification of novel factors involved in gene expression of porcine endogenous retrovirus

5. ゲノム編集に伴い意図せず編集される塩基配列条件の解明（遺伝）

Elucidation of sequence characteristics that can be unintentionally edited during genome editing

6. オウゴン含有漢方処方による間質性肺炎を予防するための最適な生薬の配合研究（生活）

Research on the optimal combination of crude

drugs to prevent interstitial pneumonia with Scutellaria root-containing Kampo formulas

7. リステリアのバイオフィルム形成細胞化のゆらぎの明確化に関する研究（食管）

Studies on fluctuation of biofilm formation of *Listeria monocytogenes*

8. マイコプラズマのメタボローム解析を通じた生理活性分子探索と微生物迅速法の開発（衛微）

Studies for the molecular basis of Mycoplasma infection and contamination, and development of rapid microbial methods by metabolome analysis

9. *Escherichia albertii*の食肉汚染と病原性発現機構に関する研究（衛微）

Study on *Escherichia albertii* contamination in meat and its mechanisms for the pathogenesis

10. ペプチド構造を有する環状ジヌクレオチド等価体を利用した創薬研究（有機）

Study on drug discovery using cyclic dinucleotide analogues with the peptide backbone.

11. 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

12. エクソソーム脂質に着目した薬剤性肝障害に対する新規バイオマーカーの網羅的探索研究（医安）

Development of exosomal lipid biomarkers for drug-induced liver injury

13. ナノ粒子曝露の継世代影響を予期する精子機能評価の構築と非侵襲的バイオマーカー探索（毒性）

Transgenerational effects of nanoparticles via sperm

14. 急性腎障害から慢性腎臓病への進展における再生尿細管の線維化促進メカニズムの解明（病理）

Promotion mechanisms for fibrosis of regenerative tubules in progression from acute kidney injury to chronic kidney disease

(特別研究員奨励費)

1. 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

(学術変革B)

1. 組織工学的手法を用いた個別臓器オルガノイドの構築（毒性）

Construction of organoids using tissue engineering

(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. 注射用ガラス容器試験法に関する欧米薬局方のギャップ解析及び日本薬局方改正に向けた課題調査 (薬品)
Gap analysis between foreign pharmacopoeias and JP on the test for glass containers for injections
3. 日本薬局方収載医薬品の品質評価に向けた遠赤外／テラヘルツ分光法など低波数振動分光技術の標準化に関する研究 (薬品)
Study on standardization of low frequency vibrational spectroscopic technology such as far-infrared / terahertz (THz) spectroscopy for pharmaceutical quality evaluation
4. 日本薬局方注射剤の不溶性微粒子試験法第2法顕微鏡粒子計数法に関する検討 (生物)
Study on membrane microscope method for the determination of insoluble particulate matter for injections
5. 成分情報及び遺伝子情報によるソウハクヒの基原種鑑別と理化学試験に関する研究 (生薬)
Botanical origin and physicochemical assay for mulberry root bark based on the chemical and genetic information

(公財) 日本食品化学研究振興財団

1. 食品由来高極性成分の定量法の開発と血中動態解明への展開 (生活)
Development of a quantitative method for the determination of high polar compounds derived from a food and its application to the elucidation of their dynamics in blood
2. 食品中のアクリルアミド生成の低減化を目指した調理加工条件に関する研究 (食品)
Study about cooking methods to reduce acrylamide production in foods
3. qNMR 外部標準法によるアントシアニンの定量分析値の信頼性の向上 (食添)
Improvement of the reliability of quantitative values for anthocyanins by external calibration qNMR

(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ギー同時検知法の検討 (食品)
Development of a method for determination of buckwheat and wheat allergens using LC-MS/MS

(公財) 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

(公財) 飯島藤十郎記念食品科学振興財団

1. 小麦粉および冷凍パン生地における食中毒細菌の増殖挙動解析と実態調査 (衛微)
Proliferation and prevalence of foodborne pathogens in wheat flour and frozen-bread dough

(公財) 公益財団法人発酵研究所

1. 酵母FLO assayを基盤とした真菌二次代謝産物からのエピジェネティック機能探索 (変異)
Screening for epigenetic modifiers in fungal secondary metabolites using yeast-based FLO assay

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

JST 科学技術振興機構 センター・オブ・イノベーション (COI) プラグラム COI若手連携研究ファンド

1. 妊産婦の健康維持に役立つ新しい天然物由来のエキスをを用いた健康食品開発のための基盤研究 (生活)
Development of novel natural medicines as a health food for expectant and nursing mothers

(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

富山大学和漢医薬学総合研究所共同研究

1. 高齢者疾患または予防先制医療に有効な和漢薬の網羅的精密分析 (生薬)
Comprehensive exact analysis of Wakan-yaku useful for geriatric condition and/or preemptive medicine

一般試験研究費 (基盤的研究費等試験研究費)

1. 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
2. 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
3. グルタミン酸トランスポーターの新規調節機構および調節因子の解明 (薬理)
Studies on the modulation mechanisms and the modulating factors of glutamate transporters.
4. ミクログリアによる血液脳関門バリア機能の成熟及び変動要因の解明 (薬理)
Studies on the mechanisms for the development of BBB and the modulating factors.
5. 医薬品のヒトにおける痙攣等有害事象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)
Development of the in vitro safety pharmacological test for seizure risk by hiPSC derived neurons.
6. 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
7. 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
8. 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

令和2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 2020

令和2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	184
	後発医薬品品質情報提供等に係る試験検査等	113
	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	112
	医薬品等GMP対策事業	68
	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	2,713
	危険ドラッグ買上調査における成分分析	297,176
	危険ドラッグ分析法等の調査	34
	危険ドラッグの分析	85
	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	86
	あへんのモルヒネ含有率試験(国産)	5
	水道水質検査に関する調査の実施	7,739
	化学物質に係る試験調査等	3,415
	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
	再製造SUD を扱う製造販売業者・製造業者に対するQMS 強化	1
食品関係	食品・添加物等の規格基準に関する試験検査等	15,439
	食中毒関連情報調査等	14
	食品表示に関する試験検査等	501
	乾燥きくらげのサルモネラ属菌汚染実態調査事業	371
	マリントキシン検査外部精度管理事業	10
	食品中の放射性物質実態調査等事業	17,639
	米国向け牛肉輸出認定施設を管轄する食肉衛生検査所を対象とした STEC 検査の外部精度管理事業	432
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	66
	指定薬物配布	37
	鑑識用麻薬標品配布	24

※ 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

令和2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 本間正充

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する教育訓練を、新型コロナウイルス感染拡大に伴い8月にWeb会議システムを用いて行った。一方で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は実施されなかった。

令和2年度は、薬品部、生薬部、生物薬品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、令和元年度に引き続き化学合成医薬品の試験数が高い水準を継続した。

化学合成医薬品に関しては、カルシトリオールを含有する注射剤、シチコリンを含有する注射剤、フルスルチアミン塩酸塩を含有する注射剤、マキサカルシトールを含有する注射剤の4品目41製剤について定量試験（試験数41）、アトモキセチン塩酸塩を含有する錠剤・カプセル剤、バルサルタン・ヒドロクロロチアジドを含有する錠剤、ミルタザピンを含有する錠剤・口腔内崩壊錠、ラロキシフェン塩酸塩を含有する錠剤の4品目113製剤について溶出試験（試験数113）を実施した。

バイオ後続品に関しては、インフリキシマブ後続品1製剤について生物活性試験、トラスツマブ後続品2製

剤について純度試験（単量体及び高分子分子種）、リツキシマブ後続品2製剤について純度試験（サイズバリエーション）（試験数5）を実施した。また、生薬については、シコン、ジコッピ及びコロソバ末について、重金属に関する分析試験（試験数14）を実施した。医薬部外品・化粧品に関してはメチルイソチアゾリノン及びメチルクロロイソチアゾリノン・メチルイソチアゾリノン液の成分のいずれかを含有する化粧品及び医薬部外品の定量試験（試験数10）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、睡眠導入剤成分（リルマザホン塩酸塩水和物）の混入が疑われた抗真菌薬であるイトラコナゾール錠の特定ロットを対象に、混入成分の確認および含有量に関する緊急収去試験を薬品部が実施した。また、生物薬品等の無通告査察に関連して、試験対象品目の選定に協力した（医薬品等GMP対策事業）。

食品衛生管理部において認定を受けているISO 17025試験所認定資格（BSL 3 実験室で行う微生物試験）については、令和2年度に認定期限を迎える状況であったことから、公益財団法人日本適合性認定協会によるJIS Q 17025:2018（ISO/IEC 17025:2017）への移行審査を受けた。審査に際し、品質マニュアルの大幅な改訂を行った他、逸脱が生じた場合の手順をより明文化する等の対応を行い、移行認定を受けた。引き続き国際水準を十分に担保した微生物試験を実施する予定である。

令和元年度衛研報告第139号 人名索引リスト

A			
Abe, Yasuhiro	(阿部康弘)	157, 158, 219, 257, 298, 308, 309, 331, 361, 363	
Abe, Yutaka	(阿部裕)	204, 205, 303, 328, 360, 369, 373	
Adachi, Reiko	(安達玲子)	10, 195, 277, 292, 296, 304, 322, 324, 333, 360, 362, 367	
Adachi, Rika	(足立利華)	195, 301, 325	
Aida, Asako	(相田麻子)	305, 306, 307	
Aisaki, Ken-ichi	(相崎健一)	336, 337, 338, 365	
Akagi, Jun-ichi	(赤木純一)	238, 242, 306, 307, 343, 344, 345	
Akane, Hirotoshi	(赤根弘敏)	306	
Akimoto, Satoru	(秋本智)	325, 326, 333, 334	
Akiyama, Hiroshi	(稚山浩)	10, 111, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 205, 223, 274, 296, 300, 301, 302, 306, 324, 325, 326, 333, 360, 361, 362, 366, 367, 368, 369	
Akiyama, Takumi	(秋山卓美)	186, 300, 321, 322, 324, 361, 372	
Amanuma, Hiroshi	(天沼宏)	278	
Ando, Daisuke	(安藤大介)	159, 160, 298, 308, 309, 324	
Ando, Tomoko	(安東朋子)	245, 345, 346	
Aoki, Yoshiko	(青木良子)	278, 334, 369	
Aoyama, Michihiko	(青山道彦)	168, 259, 260, 295, 298, 311, 312	
Arai, Ryoko	(新井玲子)	174, 313, 314, 315, 316, 331	
Arai, Sakura	(新井沙倉)	212, 214	
Arakawa, Noriaki	(荒川憲昭)	228, 229, 297, 305, 335, 369	
Asai, Mayumi	(浅井麻弓)	274, 302	
Asakura, Hiroshi	(朝倉宏)	116, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 224, 303, 304, 328, 329, 330, 334, 341, 342, 360, 361, 363, 364,	
			366, 367, 369, 373
Ashikaga, Takao	(足利太可雄)	280, 292, 307, 347, 349, 352, 357, 358, 359, 364, 365, 366	
C			
Chiba, Shinji	(千葉慎司)	326	
Chujo, Kaori	(中條かおり)	340, 342	
D			
Demizu, Yosuke	(出水庸介)	122, 158, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 276, 277, 300, 307, 308, 314, 319, 331, 332, 333, 334, 360, 363, 365, 373	
F			
Fujiwara, Yumiko	(藤原由美子)	327	
Fukui, Chie	(福井千恵)	182, 271, 299, 320	
Furihata, Chie	(降旗千恵)	180	
Furuhama, Ayako	(古濱彩子)	246, 307, 345, 346, 365	
Furusho, Noriko	(古庄紀子)	327	
Furuta, Birei	(古田美玲)	216	
G			
Goda, Yukihiro	(合田幸広)	79, 157, 158, 159, 160, 165, 167, 170, 174, 175, 176, 202, 219, 256, 260, 302, 308, 311, 312, 313, 314, 315, 321, 324, 331, 353, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 366, 368, 370	
Goto, Yuto	(後藤佑斗)	316	
Grúz, Petr	(ピーターグルーズ)	345	

H

Hachisuka, Akiko	(蜂須賀暁子)	194, 280, 301, 325, 326, 333, 361, 363
Haishima, Yuji	(齧島由二)	6, 104, 181, 182, 183, 184, 270, 271, 272, 295, 299, 300, 320, 321, 360, 361, 362, 363, 364, 366, 367, 368, 372
Hakamatsuka, Takashi	(袴塚高志)	1, 93, 158, 167, 170, 173, 174, 176, 177, 178, 219, 220, 264, 298, 299, 302, 308, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 321, 323, 324, 331, 333, 353, 354, 361, 363, 365, 366, 368, 371
Hara-Kudo, Yukiko	(工藤由起子)	119, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 276, 302, 303, 304, 330, 331, 332, 360, 361, 362, 364, 366
Harazono, Akira	(原園景)	259, 260, 294, 312, 363, 366, 371
Haruta, Ichie	(春田一絵)	64
Hasegawa, Kumi	(長谷川久美)	166, 213, 215, 222, 280, 327
Hashii, Noritaka	(橋井則貴)	168, 170, 259, 260, 294, 298, 313, 363, 366, 371
Hayashi, Katsuhiko	(林克彦)	216, 218, 303, 304, 330, 331, 332, 364
Hayashi, Kyoko	(林恭子)	304
Hayashi, Sayo	(林紗代)	284, 285, 339, 341, 342
Hioki, Fuyuko	(日置冬子)	302, 327
Hirabayashi, Yoko	(平林容子)	132, 160, 229, 231, 280, 281, 305, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 370, 374
Hirai, Takamasa	(平井孝昌)	265, 295, 317
Hirata, Naoya	(平田尚也)	237, 238, 341, 342
Hirose, Akihiko	(広瀬明彦)	29, 71, 148, 249, 248, 251, 252, 254,

		255, 297, 305, 307, 333, 336, 337, 338, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 370, 374
Hirose, Nozomu	(広瀬望)	71, 307, 347
Hiruta, Yoko	(蛭田葉子)	298
Honma, Masamitsu	(本間正充)	160, 180, 244, 245, 247, 248, 287, 308, 345, 346, 351, 360, 362, 364, 365
Horibata, Katsuyoshi	(堀端克良)	245, 288, 306, 307, 345, 346, 360, 361, 362, 365
Hoshikawa, Kazue	(干川和枝)	320, 339, 340, 343
Hosoe, Junko	(細江潤子)	174, 175, 220, 313, 314, 315, 331
Hyuga, Masashi	(日向昌司)	167, 169, 260, 294, 311, 312, 321, 324, 363, 371

I

Ide, Tetsuya	(井手鉄哉)	241, 242, 344, 360, 362
Igarashi, Toshime	(五十嵐智女)	302, 305, 306, 307, 336, 338
Ikarashi, Yoshiaki	(五十嵐良明)	51, 59, 108, 186, 187, 190, 273, 296, 300, 321, 322, 323, 324, 352, 360, 361, 362, 363, 366, 367, 368, 372
Imamura, Masataka	(今村正隆)	194, 324
Inoue, Kaoru	(井上薫)	71, 198, 199, 204, 249, 255, 307, 347, 351, 352, 360, 366
Inoue, Takao	(井上貴雄)	100, 181, 225, 266, 267, 269, 270, 318, 319, 320, 329, 331, 332, 333, 335, 363, 364, 368, 372
Inoue, Yoriko	(井上依子)	64
Irie, Tomohiko	(入江智彦)	181, 235, 320, 360, 365

Ishida, Seiichi	(石田誠一)	339, 340, 351, 352	324, 360, 361, 363,
Ishii-Watabe, Akiko	(石井明子)	43, 88, 167, 168,	364, 366, 368, 372
		169, 170, 259, 260,	
		261, 263, 294, 295,	
		298, 309, 311, 312,	
		313, 334, 353, 360,	
		363, 366, 368, 370,	
		371	
Ishii, Yuji	(石井雄二)	240, 241, 243, 306,	
		307, 343, 344, 345,	
		346, 362	
Ishiwata, Hajimu	(石綿肇)	303	
Ishizuki, Kyoko	(石附京子)	174, 175, 200, 201,	
		302, 313, 314, 315,	
		327, 328	
Iso, Takako	(磯貴子)	71, 307, 347, 351	
Izutsu, Ken-ich	(伊豆津健一)	85, 157, 158, 159,	
		160, 164, 165, 166,	
		216, 219, 256, 257,	
		294, 298, 308, 309,	
		311, 324, 331, 361,	
		363	
K			
Kai, Kaoru	(甲斐薫)	249, 307, 352	
Kamakura, Hiroyuki	(鎌倉浩之)	170, 298	
Kanda, Yasunari	(諫田泰成)	138, 235, 236, 237,	
		238, 283, 284, 285,	
		305, 338, 339, 340,	
		341, 342, 343, 361,	
		365, 370, 374	
Kanno, Hitomi	(菅野仁美)	158, 159, 219, 298,	
		308, 309	
Kasamatsu, Toshio	(笠松俊夫)	244, 307, 349	
Kashiwabara, Nao	(柏原奈央)	325	
Kataoka, Kiyoko	(片岡清子)	178, 317	
Kataoka, Yohei	(片岡洋平)	205, 224, 302, 303,	
		328, 373	
Kato, Reiko	(加藤玲子)	181, 270, 271, 299,	
		320, 355, 361, 364,	
		366, 372	
Katsuta, Yukiko	(勝田由紀子)	334	
Kawa, Keiko	(河恵子)	64	
Kawakami, Tsuyoshi	(河上強志)	51, 187, 188, 189,	
		190, 191, 273, 300,	
		320, 321, 322, 323,	
			324, 360, 361, 363,
			364, 366, 368, 372
Kawamura, Maiko	(河村麻衣子)	176, 177, 178, 313,	
		314, 316, 333	
Kawamura, Tomoko	(川村智子)	307, 347, 351, 352	
Kawashima, Akira	(川島明)	195, 249, 307	
Kikuchi, Hiroyuki	(菊地博之)	191, 193, 197, 301,	
		325, 326, 361	
Kikura-Hanajiri, Ruri	(花尻(木倉)瑠理)	176, 177, 178, 235,	
		264, 298, 299, 313,	
		314, 316, 333, 354,	
		361, 363, 365, 371	
Kitajima, Satoshi	(北嶋聡)	134, 160, 231, 232,	
		278, 302, 305, 306,	
		307, 336, 337, 338,	
		360, 362, 364, 370	
Kitamura-Nakayama, Kimoko	(北村(中山)貴美子)	339, 340, 343	
Kitayama, Ikuko	(北山育子)	197	
Kitazawa, Airi	(北澤愛莉)	244	
Kiyoshi, Masato	(木吉真人)	167, 168, 170, 259,	
		260, 294, 311, 312	
Kobayashi, Norihiro	(小林憲弘)	169, 177, 187, 204,	
		209, 211, 213, 214,	
		215, 273, 296, 300,	
		321, 322, 323, 336,	
		352, 360, 362, 366,	
		367, 368, 372	
Kobayashi, Tetsu	(小林哲)	311, 312	
Koide, Tatsuo	(小出達夫)	160, 162, 163, 164,	
		175, 258, 259, 294,	
		298, 309, 310, 311,	
		313, 314, 315, 361,	
		363, 370	
Kojima, Hajime	(小島肇)	188, 252, 253, 291,	
		307, 340, 347, 348,	
		349, 350, 351, 352,	
		357, 358, 359, 362,	
		363, 364, 365, 366,	
		367, 370, 374	
Kondo, Kazunari	(近藤一成)	124, 211, 222, 223,	
		296, 304, 325, 330,	
		333, 334, 360, 361,	
		362, 366, 369	
Kondo, Midori	(近藤翠)	197, 205, 325, 326	
Kono, Ken	(河野健)	178, 265, 299, 317,	
		318, 361, 363	
Kubosaki, Atsutaka	(窪崎敦隆)	213, 214, 215, 302,	

		303, 327, 364
Kubota, Hiroki	(久保田浩樹)	296, 302, 327, 364, 369
Kubota, Kunihiro	(窪田邦宏)	208, 224, 278, 304, 329, 334, 361
Kubota, Reiji	(久保田領志)	186, 300, 321, 322, 324
Kuniyoshi, Kyoko	(國吉杏子)	209, 211, 329
Kurimoto, Masayuki	(栗本雅之)	252, 352
Kuroda, Takuya	(黒田拓也)	178, 265, 316, 317
Kuroda, Yukie	(黒田幸恵)	181, 320
Kusakawa, Shinji	(草川森士)	178, 264, 295, 299, 316, 317, 318
Kuwagata, Makiko	(榎形麻樹子)	160, 230, 231, 233, 302, 305, 306, 307, 336, 337, 338, 347, 352, 360, 361, 362, 364, 365, 370

M

Maeda, Tomomi	(前田朋美)	301, 324
Maruyama, Takuro	(丸山卓郎)	171, 172, 173, 174, 298, 313, 315, 316, 321, 354, 361, 363, 366
Maruyama, Wakae	(丸山若重)	303
Masada, Sayaka	(政田さやか)	158, 174, 219, 220, 298, 302, 308, 313, 314, 315, 316, 331, 354, 362, 363, 367
Masumoto, Naoko	(増本直子)	174, 200, 201, 203, 204, 242, 302, 327, 328
Masumura, Kenichi	(増村健一)	244, 245, 306, 307, 345, 346, 360, 361, 362, 364, 365
Matsuda, Rieko	(松田りえ子)	194, 195, 224, 325, 334, 366
Matsumoto, Mariko	(松本真理子)	71, 249, 307, 347, 351, 352, 366
Matsumoto, Saori	(松本さおり)	352
Matsushita, Kohei	(松下幸平)	160, 238, 239, 240, 241, 306, 320, 343, 344, 360, 361, 364, 374
Matsuyama, Satoko	(松山さと子)	317

Meiseki, Yuriko	(明関由里子)	352
Misawa, Takashi	(三澤隆史)	216, 217, 219, 276, 277, 300, 307, 331, 332, 363
Miura, Minoru	(三浦稔)	347, 352
Miura, Takumi	(三浦巧)	179, 317, 363, 367
Miyajima, Atsuko	(宮島敦子)	181, 270, 271, 272, 300, 320, 355, 360, 361, 362, 364, 366, 372
Miyama, Chizuru	(宮間ちづる)	312
Miyazaki, Tamaki	(宮崎玉樹)	159, 257, 294, 298, 308, 309, 324, 361, 363, 367
Mizuta, Yasuko	(水田保子)	238, 242, 306, 307, 344, 345
Mizutani, Sakumi	(水谷佐久美)	313, 314, 316
Mogami, Tomoko	(最上知子)	333
Momose, Yoshika	(百瀬愛佳)	210, 303, 329
Morikawa, Tomomi	(森川朋美)	238, 240, 241, 306, 343, 344
Morimoto, Kazushige	(森本和滋)	169, 199, 261
Morishita, Yuki	(森下裕貴)	271, 320
Murata, Yasumasa	(村田康允)	71, 307, 347
Mutsuga, Motoh	(六鹿元雄)	204, 205, 274, 275, 296, 303, 328, 360, 362, 373
Myamoto, Yuko	(宮本優子)	320, 321

N

Nabeshi, Hiromi	(鍋師裕美)	194, 296, 301, 325, 362
Nagao, Nagisa	(長尾なぎさ)	302, 327
Nakajima, Kaori	(中島馨)	302, 327
Nakajima, Osamu	(中島治)	304
Nakamura, Kenji	(中村賢志)	240, 243, 343, 344
Nakamura, Kosuke	(中村公亮)	197, 222, 223, 274, 296, 301, 302, 306, 325, 326, 333, 334, 361, 362, 369
Nakamura, Ryosuke	(中村亮介)	225, 226, 279, 334, 335, 364
Nakamura, Takatoshi	(中村高敏)	316
Nakano, Tatsuya	(中野達也)	363
Nakaoka, Ryusuke	(中岡竜介)	271, 272, 299, 320, 354, 355, 356, 360,

		361, 363, 366, 372	Okamoto, Yoshihiro (岡本吉弘)	183, 184, 186, 299, 320, 321, 361, 366
Nakayama, Tatsuya (中山達哉)		275, 329, 330	Okamoto, Yuusuke (岡本悠佑)	197, 301, 302, 325
Namba, Jyune (難波樹音)		326	Okiyama, Yoshio (沖山佳生)	347
Namiki, Moeka (並木萌香)		306, 343, 344	Okubo, Yusuke (大久保佑亮)	232, 234, 336, 337, 338, 364, 370
Narushima, Jumpei (成島純平)		223, 325, 333, 334	Okura, Tomoko (大倉知子)	193, 300, 301, 325
Nawata, Hiromi (縄田裕美)		191, 300, 301, 325, 326	Ono, Ryuichi (小野竜一)	231, 248, 289, 318, 336, 337, 338, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 362
Nemoto, Satoru (根本了)		191, 192, 193, 199, 296, 300, 301, 325, 326, 360, 361, 369	Oshima, Naohiro (大嶋直浩)	59, 186, 300, 311, 312, 321, 322, 323, 324
Nishijima, Motohiro (西島基弘)		296, 303	Oshiro, Naomasa (大城直雅)	206, 209, 211, 275, 296, 303, 329, 361
Nishimura, Kazuko (西村和子)		43, 311, 312	Oya, Kenji (大屋賢司)	303, 360, 366
Nishizaki, Yuzo (西崎雄三)		200, 201, 202, 203, 204, 302, 327, 328, 369, 373		
Nishizawa, Motohito (西沢元仁)		303		
Nohmi, Takehiko (能美健彦)		241, 243, 244, 343, 344, 345, 346		
Nomura, Yusuke (野村祐介)		182, 184, 271, 299, 300, 320, 361, 363, 366, 372		
Nunome, Mari (布目真梨)		197, 302		
	O			
Obama, Tomoko (小濱とも子)		322, 323, 324	Sai, Kimie (佐井君江)	226, 304, 334, 335, 370, 374
Ogata, Jun (緒方潤)		177, 178, 298, 299, 313, 314	Saisho, Kazuhiro (最所和宏)	299, 314, 316
Ogawa, Kumiko (小川久美子)		141, 160, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 247, 285, 286, 305, 306, 307, 320, 343, 344, 345, 356, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 374	Saito-Shida, Shizuka (志田(齊藤)静夏)	192, 193, 301, 325, 361, 362, 363
Ohnishi, Takahiro (大西貴弘)		212, 214, 216, 302, 303, 330, 360, 362, 364, 369	Saito, Hirokatsu (齊藤洋克)	160, 231, 305, 336, 337, 338
Ohno, Akiko (大野彰子)		347, 349, 351, 358, 363, 364	Saito, Kosuke (齊藤公亮)	157, 225, 227, 228, 334, 335
Ohoka, Nobumichi (大岡伸通)		180, 220, 221, 223, 267, 268, 318, 319, 320, 331, 332, 333, 372	Saito, Yoshiro (齊藤嘉朗)	129, 160, 170, 225, 226, 227, 228, 229, 261, 279, 280, 304, 305, 334, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366
Okada, Yumiko (岡田由美子)		275, 303, 328, 329, 330, 356, 360, 361, 362, 366, 373	Sakai, Shinobu (酒井信夫)	59, 273, 296, 300, 321, 322, 323, 324, 361, 366
			Sakai, Takatoshi (坂井隆敏)	191, 193, 300, 301, 325, 326, 361, 364
			Sakaida, Shiho (堺田志穂)	316
			Sakamoto, Tomoaki (坂本知昭)	160, 161, 162, 182, 257, 258, 298, 309, 310, 311, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 370
			Sakata, Kozue (坂田こずえ)	333, 334

Sakoda, Hideyuki	(迫田秀行)	183, 272, 295, 299, 320, 321, 361, 366	Sugiyama, Kei-ichi	(杉山圭一)	366, 369, 372, 373 144, 244, 305, 306, 307, 345, 346, 351, 360, 361, 362, 364, 365, 370
Sasaki, Kiyomi	(佐々木澄美)	319	Sun, Yuchen	(孫雨晨)	225, 334, 335
Sasaki, Yoshimasa	(佐々木貴正)	207, 208, 210, 275, 276, 303, 328, 329, 360, 366, 369	Suzuki, Hiroshi	(鈴木洋)	249, 307, 351
Sassa, Akira	(佐々彰)	247, 346	Suzuki, Mika	(鈴木美佳)	281, 334
Sato, Kaoru	(佐藤薫)	235, 281, 282, 283, 339, 340, 342, 343, 360, 363, 364, 365	Suzuki, Takayoshi	(鈴木孝昌)	180, 267, 269, 295, 318, 319, 320, 346, 363
Sato, Kyoko	(佐藤恭子)	20, 114, 199, 200, 201, 203, 204, 205, 242, 296, 302, 303, 305, 326, 327, 328, 360, 362, 363, 366, 367, 372	Suzuki, Takuo	(鈴木琢雄)	169, 259, 295, 363
Sato, Yoji	(佐藤陽治)	97, 178, 179, 264, 265, 266, 295, 299, 316, 317, 318, 360, 361, 363, 364, 365, 366, 368, 371, 372	Suzuki, Yoshinari	(鈴木美成)	196, 197, 274, 302, 325, 326
Satsuka, Ayano	(佐塚文乃)	235, 284, 285, 339, 341, 342	T		
Sawada, Rumi	(澤田留美)	179, 299, 316, 317, 318, 360, 361, 363, 366	Tabata, Setsuko	(田端節子)	303
Shibata, Hiroko	(柴田寛子)	43, 168, 259, 260, 261, 294, 295, 298, 309, 311, 312, 353, 360, 361, 363, 365, 366, 371	Tada, Atsuko	(多田敦子)	199, 200, 274, 296, 302, 303, 326, 327, 356, 362, 364, 366, 367, 369, 372
Shibata, Norihito	(柴田識人)	221, 223, 266, 277, 304, 319, 331, 332, 333, 334	Tada, Minoru	(多田稔)	168, 259, 294, 295, 298, 311, 312, 363
Shigemoto-Mogami, Yukari	(最上(最上)由香里)	235, 281, 339, 340, 343	Taguchi, Chie	(田口千恵)	304, 334
Shigeta, Yoshiyuki	(重田善之)	71, 307, 347, 351	Taguchi, Takaaki	(田口貴章)	196, 301, 302, 325, 326, 361
Shoda, Takuji	(正田卓司)	221, 222, 307, 333, 363	Tahara, Maiko	(田原麻衣子)	51, 59, 187, 188, 190, 191, 273, 300, 321, 322, 323, 324
Shohei, Hirose	(廣瀬昌平)	302, 303	Takabayashi, Michiyo	(高林三千代)	302
Soga, Keisuke	(曾我慶介)	124, 222, 223, 304, 325, 333, 334	Takagi, Atsuya	(高木篤也)	362, 364
Sugimoto, Naoki	(杉本直樹)	174, 175, 200, 201, 202, 203, 204, 242, 274, 302, 303, 313, 314, 315, 327, 328, 360, 362, 363, 364,	Takagi, Mihono	(高木規峰野)	59, 322, 324
			Takahashi, Kanako	(高橋華奈子)	282, 340, 342
			Takahashi, Yu	(高橋雄)	336, 338
			Takasu, Shinji	(高須伸二)	240, 241, 243, 306, 343, 344, 356, 360, 362, 364
			Takatsuki, Satoshi	(高附巧)	301, 324
			Takechi-Haraya, Yuki	(原矢佑樹)	164, 165, 166, 311
			Tamehiro, Norimasa	(爲廣紀正)	277, 296, 304, 333
			Tamura, Masaru	(田村克)	278, 304
			Tanabe, Shihori	(田邊思帆里)	248, 288, 289, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 357, 358, 364, 365, 366
			Tanaka, Kazusa	(田中和沙)	316, 317

		367
Yamaguchi, Miku	(山口未来)	204, 205, 328
Yamamoto, Eiichi	(山本栄一)	157, 158, 159, 160, 219, 298, 308, 309, 315, 324, 331, 363
Yamamoto, Masaya	(山本雅也)	306, 360, 361
Yamamoto, Shiori	(山本詩織)	206, 328, 329, 330
Yamamoto, Takenori	(山本武範)	318, 319, 320, 364
Yamasaki, Yuki	(山崎由貴)	301, 368
Yamashita, Suzuka	(山下涼香)	326
Yamashita, Takuma	(山下拓真)	319
Yamazaki, Daiju	(山崎大樹)	235, 339, 370
Yasuda, Satoshi	(安田智)	178, 179, 265, 266, 316, 317, 363, 364, 371
Yasuhara, Kazuo	(安原加壽雄)	303
Yasuhiko, Yukuto	(安彦行人)	336, 338, 360, 361
Yasui, Manabu	(安井学)	246, 247, 248, 307, 345, 346, 360, 362
Yokoo, Hidetomo	(横尾英知)	158, 216, 217, 219, 220, 276, 277, 308, 314, 319, 331, 332, 333
Yokota, Satoshi	(横田理)	234, 336, 337, 338, 345, 352, 364, 370
Yonaha, Hitomi	(與那覇ひとみ)	64
Yonemitsu, Kenzo	(米満研三)	210, 328, 329
Yoshiba, Satoko	(吉場聡子)	304, 333, 334
Yoshida, Hiroyuki	(吉田寛幸)	157, 158, 219, 298, 308, 309, 363, 365, 366
Yoshida, Kikuo	(吉田喜久雄)	164, 188, 202, 352
Yoshida, Tokuyuki	(吉田徳幸)	225, 269, 270, 318, 319, 320, 335, 363, 372
Yoshinari, Tomoya	(吉成知也)	212, 214, 216, 302, 303, 330, 360, 362
Yoshitomi, Taichi	(吉富太一)	172, 173
Yoshizaki, Yoshihiro	(吉崎芳郎)	172, 249, 307, 352
Yostuyanagi, Michiyo	(四柳道代)	328
Yusa, Masaaki	(遊佐仁暁)	220, 314, 331

国立医薬品食品衛生研究所報告第139号キーワード索引 (アルファベット順)

A

Acetal 217
acetaldehyde 204
acetamide 244
Acetaminophen 229
acid 51
acidic pesticides 193
acrolein 286
acrylamide 246
acteoside 203
acute aquatic toxicity 246
Adaptation 229
adhesive 159
adipogenesis 174
ADRA (amino acid derivative reactivity assay) 189
adult asthma 215
aerodynamic diameter 160
aerodynamic particle size 158
aggregation 170, 219
agitation powder consumption 161
agricultural products 194
Alachlor 199
alkali 51
allele frequency 179
Allergy 279
Ames test 244, 247, 287
Amine skeleton 218
amino acid 220
Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) 254
AML1-MTG8 fusion protein 182
amphipathic peptides 218
amphipathicity 217
analytical portion size 193
aneurysm 185
angiogenesis 267
anion exchange 159
anthocyanin 202, 203
Anti-SARS-CoV-2 antibody 43
antibody drug 167
antibody test 43
antimicrobial activity 218
antimicrobial peptides 217, 276
antimicrobial resistance gene 206
antisense oligonucleotide 226

approval standard 1
arginine-rich peptide 166
aristolochic acids 245
aromatic amine 239, 240, 287
artificial intelligence 288
Ascaris infection 207
Asian Association of Environmental Mutagen Societies (AAEMS) 288
Asian Congress on Environmental Mutagens (ACEM) 288
Aspergillus 215
Aspergillus section *Versicolores* 214
Aspergillus sp. 172
asulam 191
asymmetric synthesis 221
atmospheric-pressure chemical ionisation 192
atomic force microscopy 166, 167
atrioventricular block. 237

B

background data 242
Bacteroides acidifaciens 210
baking 212
barrier 284
Bayesian model 197
BCR-ABL 221
beef 197
beef cattle 206
beige adipocyte 174
benchmark dose 29, 245, 255
benzimidazole 182
benzoylmesaconine 171
betamethasone butyrate propionate 163
Bile acids 217
bioanalysis 170, 226, 262, 263
bioequivalence 171, 257
Biofilm formation inhibitor 218
biologics 260
biomarker 228, 231, 262
biopharmaceuticals 169, 261, 281
biosynthetic pathway 203
biowaiver 257
Biphenylmethane skeleton 217
black soybean 203

blood brain barrier 282
blood flow 185
blood-brain barrier 235
blotter paper 176, 177
bovine tissues 199
brain and neuron targeting 289
bread 212
buffer capacity 158

C

c-di-GMP 218
c-Met 168
Caddisfly 195
cancer 288
cancer cell growth inhibition 169
cancer stem cell 249, 289
carbon tetrachloride (CCl₄) 231
carcinogenesis 239, 240
carcinogenicity 241, 242, 254, 286, 287
cardio-oncology 285
cardiomyocyte differentiation 237
cardiotoxicity 284
cardiovascular safety assessment 284
carnation 174
case report 241
catechins 204
catheter intervention 184
CD133 267
cell membrane penetration 166
cell viability assay 237
cell-penetrating peptide 277
cellrhythmias 284
characteristic 256
Chemical calculations 218
chemical imaging 259
chemical ligation 219
chemical protein degradation 277
Chemical structure 219
chromosome damage 244
chronic myelogenous leukemia 221
chronic myelogenous leukemia (CML) 223
ciguatera 209, 210
ciguatoxin 206, 209, 210
CiPA 237
circular RNA 219
clade 2 209

clarity OTX 226
clean-up 196
cleanliness evaluation 184
Clinical trial 279
clozapine 278
cluster analysis 257
CO1 gene 211
coacervation 157
Codex 277
coil embolization 185, 186
cold flow 159
Coleus forskohlii 174
colibactin 176
collaborative study 202, 260
colorimetry-based real-time detection 234
combinatorial library 238
companion diagnostics (CDx) 269
compensatory hyperplasia 241
Complanadine A 175
Complanadine F 175
Concentration-weighted trajectory 197
confirmation method 51
confocal Raman spectroscopy 160
conformation 220
congenital heart disease 184
contact dermatitis 188
continuous manufacturing 164, 222, 259
contraction velocity-frequency relationship 236
control strategy 222, 259, 261
conversion factor 158
copper 221
corn-based products 216
Cosmetic products 187
COVID-19 289
cracking 273
CRISPR/Cas9 181
crude drug 175
crude drugs 264
crystal form 162
CSF metabolites 228
Cyclic dinucleotide 218
cyclization 219
Cynandione A 174
CYP3A4 inhibition and metabolism 250
cytochrome P450 182
cytochrome P450s (CYPs) 252, 253
cytotoxicity 237

D

daily intake 194
DDS carrier 277
de-acetylation 213
deamidation 259
decellularized tissue 6
degradation 223
delamination 183
deletion 245
dermal sensitization threshold 271
designated additive 20
Deubiquitylase 221
deubiquitylation 223
development 282
developmental neurotoxicity 237
DevTox-project 233
Dianthus caryophyllus 174
dieldrin 189
Dietary intake 224
dimethyl sulfoxide 189
Diospyros kaki 186
direct peptide reactivity assay (DPRA) 190
dissolution test 158
DNA nanostructure 181
DNA repair 243
DNA topoisomerase 1 248
DNA uptake 181
DNA-damaging agent 248
dose response assessment 29
dried bonito 195
drinking water 198
droplet dispersion-type ointment 163
drug 159
drug carrier 165
drug-induced liver injury 226, 228
drug-induced liver injury (DILI) 252, 253
drug-metabolizing activity 182
duplex PCR 212

E

ebastine 251
EGFR 168
electric connector 233
ELISA 10
embryonic stem cell 265

end-repair 180
endothelial progenitor cells 267
endotoxin inactivation 183
endovascular 186
Entoloma rhodopolium 211
Entoloma sarcopum 212
epithelial-mesenchymal transition 249, 289
ER antagonist 217
erlotinib resistance 168
Escherichia coli 206
esterified carotenoids 174
estradiols 258
ETEC 213
ethyl lactate 188
event identification 223
EXiLE method 225
existing chemical substance 71
existing food additive 20, 274
exosome 165, 231
experience 185
external calibration 201
extractables and leachables 271
extraction 184
eye irritation test (EIT) 253
eye tracking 185
eye-tracking 186

F

F-phenibut 235
F344 rat 242
Fab 170
Fagopyrum esculentum Moench (buckwheat) 198
failure 273
fatigue 183
Fc fusion protein 168
FcγRIIIa column 167
Fc ε RI 210
ferulic acid 172
field potential 236
Fiji 209
fine particle dose 157
fish 196
fixation 186
flavoring agent 240
flow diverter 185
foldamer 277

foldamers 218, 276
 food 213
 food additive 242
 food chemical 64
 food contact products 275
 food flavors 244
 Food safety information 64
 Food Sanitation Act 274
 food-borne disease 215
 foodborne outbreak 208
 Foodborne outbreaks 225
 foodborne surveillance 208, 225
 foods 193
 forced degradation 159, 220
 formaldehyde 204
 formulation 257
 formulation study 160
 Free energy 218
 frequency-dependent enhancement of relaxation 236
 Fukushima Dai-ichi nuclear power plant 195
 Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident 194
 fumonisin 216
 Functional biomaterials 6
 fungal community analysis 214
 fungicide 250
 Fusarium toxins 212
 fusion protein 169
 FXR 217

G

GABAB 235
Gambierdiscus 206
 gas sterilization 183
 gaze behavior 185
 GC-MS/MS 192
 GC/MS 187, 191
 gene expression clustering 232
 gene therapy 268, 269
 generic drug 257
 generic topical drug 257
 genetic engineering 238
 genetically modified 224
 genetically modified (GM) 222, 223
 Genetics 218
 genome editing 268, 269
 genome sequence 207

Genomic biomarker 279
 genotoxicity 245
 gentian root extract 274
 germ cell 246
 global/local models 246
 GLP 198
 glucosyltransferase 201
 Gluten 198
 glycoengineering 170
 glycosylation 168
 GPCR 217
gpt delta mouse 246
gpt delta rat 242, 244
 Gram-negative bacteria 218, 276
 Gram-positive bacteria 218, 277
 grape skin extract 274
 Great East Japan Earthquake 215
 Grey zone anomalies 233
 GST-P 243
 guideline 184
 Guidelines 273
 gut microbiota 213

H

H₂S 207
 HACCP 275, 278
 Hachimijogan 171
 Hallucinogenic mushroom 178
 hamartoma 241
 Head-space GC/MS 190
 Headspace GC/MS 188
 health food product 174
 heavy metals 187
 Helical peptide 220
 helical structure 217
 helical structures 218
 helium shortage 194
 helix · peptide 220
 helixes 277
 hematopoietic microenvironment 230
 hemolysis 218
 Hemophagocytic lymphohistiocytosis 230
 hepatocarcinogen 243
 hepatocyte 182
 heptaoxyethylene dodecyl ether 204
 hierarchical clustering analysis 246

high discrimination polymerase 214
 high-speed shear wet granulation 161, 162
 highly soluble drug 158
 HLA-A*11:01 227
 HO-1 181
 homeobox 231
 house dust 214
 household aerosol products 190
 household cleaner 51
 HPLC/PDA 191
 human corneal epithelium (RhCE) 253
 human iPS cell 284
 human lactoferrin 169
 human leukocyte antigen (HLA) 278
 human pluripotent stem cell 237
 human serum 170
 humidity control 175
 hyaluronic acid 157
 hydrocolloid dressing 188
 hygroscopic substance 175
 hyperactivity 230
 hypothalamus 230

I

IARC 286, 287
 IATA 286
 ICATM 280
 ICH 170
 ICH-M7 287
 illicit product 177
 imaging analysis 160
 imidazoles 258
 immortalized human corneal epithelial cell lines 253
 immunogenicity 263
 impurity 219
 impurity detection 162
in chemico 254
 in silico model 237
 In vitro testing 271
in vivo gene mutation 288
in vivo micronucleus 244
in vivo mutagenicity 244
 in-line near-infrared spectroscopy 162
 incidence 207
 indoor air 59
 Indoor air quality 273

Indoor chemicals. 273
 industrial chemicals 252
 infection 280
 ingredient calling for special attention 174
 inhalation 160
 Inhibition 219
 INN 267, 269
 instrument difference 166
 interaction 273
 interlaboratory study 213
 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 281
 internationally commonly used food additive 20
 intestine 284
 intracranial aneurysm 186
 intratracheal 254
 ion chromatography 51
 ISO 271
 Isononane (CAS No. 34464-40-9) 249
 Isooctane (CAS No. 26635-64-3) 249
 IUCLID 71

J

JaCVAM 292
 Japan's Specifications and Standards for Food Additives 20
 Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) 288
 Japanese Pharmacopoeia 1, 256, 260, 264
 JECDB 71

K

Kampo medicines 1, 264
 KEAP1 181
 Kudoa 215
Kudoa hexapunctata 212
Kudoa neothunni 212
 Kwakhurin 220

L

LC-HR/MS metabolomics 173
 LC-MS/MS 191, 192, 193, 198, 210
 LC-QTOF-MS 193
 leak test 257

left-censored data 197
lenalidomide 251
ligand binding assay 262
limit of detection 179
lipid index 183
lipid index subtracted oxidation index (s-OI) 183
lipidomics 228
liposome stiffness 165, 166
liquid chromatography tandem mass spectrometry 198
liquid chromatography with tandem mass spectrometry 199
liquid chromatography-mass spectrometry 259
liquid metal 233
livestock products 191
Loop-mediated isothermal amplification 224
low frequency Raman spectroscopy 162
LPS 230
Luciferase 279
LuSens 292
Lycopodium complanatum 175
lysergamide 177
lysergamides 176
lysergic acid diethylamide derivative 177
lysergic acid diethylamide derivatives 176

M

macrophage migration inhibitory factors 181
magainin 2 217
malt 212
marbling 197
marker compound 175
mass spectrometry imaging 160
mast cell 210
measurement uncertainty 202
mecasermin 261
Medical device 271
Melting 218
membrane permeability 165
Mesembryanthemum 178
metabolic engineering 238
metabolomics 228
metered-dose inhaler 157
methods of adhesion testing 257
Methylmercury 224
microbiome 213
microglia 282

microRNA 289
Microsampling 227, 229
microwave digestion-ICP-MS 187
Mitragyna speciosa 178
model averaging 255
modified mycotoxin 216
modified mycotoxins 212
mogamulizumab 261
mogroside V 201
molecular interaction 163
molecular network 249
molecular targeted drugs 269
Mongolia 172, 173
monitoring by in-line near-infrared spectroscopy 161
monoclonal antibody 168
MRSA 207, 208
multi-attribute method 168
multiresidue method 193
multisite experiment 178
multivariate statistical analysis 172, 173
mutation 180
mutation spectrum 180
MutaTMMouse 180
MWCNT 254
mycoflora 215
mycoplasma testing 216
mycotoxin-glucosides 213

N

N-glycosylation 167
N-nitrosodimethylamine 159
N-nitrosodimethylamine (NDMA) 219
NAb 263
NAMs 251
nanomedicine 159
nanoparticles 289
National Institute of Health Sciences 59
natural medicines 1
naturally sourced phospholipid 165
near-infrared chemical imaging 164
neonatal wearable device 234
network 288
network data analysis 288
neurodevelopmental toxicology testing 233
neurointervention 186
new approach method 290

new psychoactive substance 177
new psychoactive substances 176, 177
next generation sequence (NGS) 269
next generation sequencing technology 179
next-generation sequencing 179, 214
NGS 180
NIR 161
NMR 182
non-cancer endpoint 252
non-clinical test 284
non-genotoxic carcinogen 286
Non-negative matrix factorization 197
non-proteinogenic amino acid 277
non-proteinogenic amino acids 277
nonclinical safety assessments 281
nondetects 197
novel coronavirus 290
NRMD 265
Nuclear receptors 220
nucleic acid amplification test (NAT) 216
Nucleic acid structure 218

O

OECD 286
OECD guideline 248
oligosaccharide 163
optical particle size 158
optimization of analytical condition 258
oxazolines 221
oxidation 189
oxidation index 183
oxidative degradation 183

P

package insert 279
Patient selection 279
PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) 178
peptide adsorption-controlled LC/MS 170
peptide mapping 168, 259
Peptides and proteins 219
per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) 198
periodicity 59
Persimmon Calyx 186
pesticide 193

pesticides 192, 193
pharmaceutical 273
pharmaceutical excipient 257
pharmaceutics 259
pharmacoepidaemiology 280
pharmacogenomics 278, 280
Pharmacokinetics. 229
pharmacopeia 257
phenibut 235
phenyltrimethylammonium 189
phosphoramidate 219
phthalic acid esters 189
phylogeny 209
physicochemical property 168
pig 207, 208
Pig-a assay 288
plant foodstuff 207
pluripotent stem cell 178, 266
PM2.5 197
Pollen-associated food allergy syndrome 225
polychlorinated biphenyl 196
polycyclic aromatic hydrocarbon 195
polyethylene terephthalate 204
polymerase chain reaction (PCR) 222
polymeric medical device 273
polyproline II helix 166
polyvinyl chloride 189
porcine endogenous retrovirus 179
positive list system 274
Precision medicine 279
prick-prick test 225
primary culture 182
primary human hepatocyte spheroid system 252, 253
principal component analysis 257
Probabilistic estimation 224
process analytical technology 162, 259
process control 164
Progesterone 197
PROTAC 267, 268
PROTACs 277
proteasome 243
Protein knockdown 220
Protein-protein interaction 220
Psilocin 178
Psilocybin 178
Pueraria mirifica 220

Q

qNMR 201, 204
QSAR 244
quality 260
quality by design 259
Quality by Design (QbD) 222
quality control and GMP 280
quality risk management 261
quantification 259
quantitative (q)NMR 202
quantitative NMR 175, 200, 220
(quantitative) structure-activity relationship ((Q) SAR) 244, 287
quercetin 200

R

racemic crystal 162
radioactive cesium 194, 195
Raman spectroscopy 163, 258, 259
ranitidine 159, 220
rat 242
Rats 227, 229
read across 251
read-across 290
real-time PCR 223
reconstructed human epidermis 181, 271
red cabbage 201
reference spectra 258
reference standard 43
regenerative medicine replacement device 6
registry 184
regulatory evaluation 251
regulatory instruction 279
regulatory science 1, 222, 269
regulatory toxicology 290
relative molar sensitivity 200, 203
relative molar sensitivity (RMS) 201, 204
release 213
renal compensation 241
reproductive toxicology 234
residence time distribution 164
residual protein 184
residual solvent 188
reticulocytes 288
Retinoid 217

retrieval study 183
reusable medical device 183
reusable medical devices 184
revision of the Pharmaceuticals and Medical Devices Affairs Law 279
RhoH 277
ribonucleotide 248
rice grain 224
risk factor for colorectal cancer 176
RNA 289
RNA aptamer 6, 182
RNA viral infection 290
RNA virus 290
role 256
rosin 188
roxithromycin 164
RS-ATL8. 279

S

safety 268
safety evaluation 280
SALL3 265
Salmonella enterica 207
sample processing 193
Sampling site 227
Saposhnikovia Radix 172, 173
SARS-CoV-2 289
scid mice 245
screening detection 222
Seasonally variable constituents 186
secondary structure 277
self-organized 3D microvasculature 235
sensitization potential 190
Severe cutaneous adverse reactions 227
sexual activity 230
shinkiku 172
silicone oil 169
simulation 255
simultaneous analysis 194
simultaneous sensing of vitals 234
single-reference HPLC 201, 204
siRNA 266
size measurement 167
skill learning 185, 186
skin irritation 181, 271
skin sensitization 254

skin transferability 189
 small intestine 241
 smoked food 195
 SNIPER 267, 268
 SNIPERs 277
 SNP-based PCR amplification 214
 software 232
 solid drug product 222
Sophora flavescens 181
 source attribution 208, 225
 SOX9 243
 spectral library 258
 spermatogenesis 232, 234
 squalene 183
 ST398 207, 208
 stability 163
 standardization 167
 stapled peptide 217
 state of control 222
 STEC 209
 stem 267, 269
 stem cell 239
 Stevens-Johnson syndrome 226, 279
 Stevens-Johnson syndrome 280
 storage 220
 stress 273
 structural analysis 176
 Study design. 279
 subacute reference dose 29
 subchronic toxicity 240, 242
 subcutaneous 157
 substandard and falsified medicines 164
 Sulfa drugs 227
 swelling properties drug release 161
 synthesis 220
 system biology 232

T

Tannins 186
 targeted alpha therapy (TAT) 280
 targeted drug delivery 289
 temporary housing 215
 terahertz spectroscopy 162, 257, 258
 testing method 266
 testis 232
 textile 189

TGR5 217
 thalidomide 251
 The Act on the Safety of Regenerative Medicine 265
 The Pharmaceuticals, Medical Devices, and Other
 Therapeutic Products Act 265
 the principle of reciprocity 201
 therapeutic antibody 169
 therapeutic protein product 260
 thoracolumbar supernumerary rib 231
 threshold of toxicological concern 271
 tissue engineering 235
 TK6 assay 247
 TK6 cells 248
 tocilizumab 261
 tolerable daily intake 29
 toxic epidermal necrolysis 279
 toxic epidermal necrosis 226
 toxic reef fish 206
 Toxicity 219
 toxicological assessment 71
 Toxicological influence. 229
 toxicoproteomics 247
 transdermal drug delivery system 159, 162
 transdermal patch 257
 transmission 259
 trichothecenes 213
 trifluoromethyl 220
 triols 221
 Triterpenes 186
 tryptamine derivative 177
 TTC database 252
 tumorigenicity 178, 266
 tuna 212
 tyrosyl-DNA phosphodiesterase 248

U

ubiquitin 243
 ultra-high molecular weight polyethylene 183
 uncertainty factors 29
 unilateral nephrectomy 241
 urinary bladder 239, 240, 241, 242
 USP25 221

V

validation 191, 216

valved holding chamber 157
 ventricular-like phenotype 237
 vesicle stiffness 165
 vitamin A 234
 vitamin E 232
 volatile and semi-volatile compounds 190
 volatile organic compounds 59

W

wear 183
 wearable ECG 233

X

X-irradiation 245
 xenogenic cell-based therapeutic product 179

¹H NMR-based metabolomics 173
¹H-qNMR 203
 3-Methylpentane (CAS No. 96-14-0) 249
 3T3 NRU光毒性試験 293
 4-Methylquinoline 180
 5-FC (flucytosine) 231
 5-methyl-2-phenyl-2-hexenal 240

BBBチップ 282
 DPPH法 200
 ESBL産生 275
 Gタンパク質共役型受容体 283
 HPLCフィンガープリント 264
 ROSアッセイ 293
 TH17細胞 277
 α-tertiary amines 221
 γ-H2AX 239, 241, 242

アクリル酸イソボルニル 191
 アルキル化 265
 アルファ線核医学治療 (TAT) 281
 安全対策 274
 アンチセンス 266, 269

アンチセンス医薬品 270
 イオンクロマトグラフィー 205
 遺伝子組換え 223, 274
 遺伝子パネル検査 268
 医薬部外品 291
 医療機器 271
 医療機器プログラム 272
 医療用漢方処方製剤 256
 ウイキョウ 200
 ウイルス 256
 ウイルス安全性試験 265
 牛胆汁 210
 液体クロマトグラフィー／質量分析 260
 エルゴカルシフェロール 200
 エンゴサク 264
 塩素処理 187
 黄色ブドウ球菌 276
 欧米 278
 緒方洪庵 256
 オフターゲット効果 269
 外部標準法定量NMR 200
 海洋プラスチック問題 281
 科学的不確実性 277
 化学物質の安全性評価 291
 核酸医薬品 266, 267, 269, 270
 加工食品 274
 画像診断支援システム 272
 家庭用除菌剤 273
 家庭用品 274
 家庭用品規制法 273
 カプロラクタム 205
 がん 267
 眼刺激性試験 292
 乾癬 277
 感染性試料 196
 カンピロバクター 210, 211
 間葉系幹細胞／間葉系間質細胞 179
 器具・容器包装 275
 危険ドラッグ 264
 機能性表示食品 204
 キノコ 276
 揮発性物質試験 205
 キャリーオーバー 205
 行政受入 250
 業務管理 198
 薬箱 256
 経済協力開発機構 (OECD) 291

- けいれん誘発性予測評価 282
痙攣リスク 285
化粧品・医薬部外品の安全性評価 280
化粧品原料 291
血液脳関門 282
血中薬物濃度測定 260
ケモカイン 283
ケモカイン受容体 283
健康被害 273, 274
検査方法 273
原料供給 266
誤飲 278
光安全性 293
合成カンナビノイド 264
酵素阻害薬 269
子ども 278
コレカルシフェロール 200
コンパニオン診断薬 268
剤形変更 256
再生医療 265
再生医療等製品 179, 265
サイトカイン 283
細胞加工製品 180
細胞加工物 265
細胞毒性試験 270
採卵養鶏場 275
魚 224
サルモネラ 210, 211, 275
サルモネラ食中毒 275
残留農薬 274
シガテラ 275
シガトキシン 211
シグナルバイアス 283
試験の実施と評価のための戦略的統合方式 (IATA) 291
試験法ガイドライン (TG) 291
次世代シーケンシング技術 265
持続血糖モニター 191
実態調査 206, 224
指定薬物 264
収縮障害 285
収縮評価 285
小規模食品事業者 278
承認認証システム 281
使用量調査 199
食中毒 278
食中毒菌 276
食品 274
食品害虫 276
食品カビ汚染 276
食品危害性真菌 276
食品健康影響評価 275
食品香料化合物 199
食品添加物 274
食品添加物分析 200
食品表示 274, 277
食物アレルギー 10
食物アレルゲン 277
食物アレルゲン検査法 277
真菌叢 276
人工知能 272
深層学習 272
人体試料 196
心毒性の予防 285
水質基準 273
水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフ 205
推定摂取量 199
水道水 187, 273
スチレン 205
製造 266, 267
生物学的同等試験 256
生物学的安全性評価 270, 271
生命 256
接触皮膚炎 191
相対モル感度 204
損傷菌 276
代替法 275
大腸菌 275
多国間協調 277
多施設共同研究 265
脱ユビキチン化酵素 (DUB) 277
多点電極アレイシステム 285
多変量解析 274
タンパク質医薬品 260
地球温暖化 275
中毒 278
チロシンキナーゼ阻害薬 267
低分子抗体 259
定量核磁気共鳴法 274
テトロドトキシン 278
東西融合 256
動物実験代替法 271, 291, 292
登録検査機関 198
毒性データベース 250
特定原材料 10

- 鶏肉 275
- 内標比 223
- ナノサイズプラスチック 281
- 農薬 187
- ノロウイルス 276
- バイオ医薬品 265
- バイオ医薬品の承認 170
- バイオ医薬品の品質評価法 170
- バイオセーフティ 196
- 発酵菌 276
- 発生状況 276
- バラハタ 211
- バラフェダイ 211
- 東日本大震災 276
- 被災地住宅 276
- 微少電極アレイ 282
- 微生物試験法 275
- ヒトiPS細胞由来神経細胞 282
- ヒトiPS細胞 285
- ヒト型化 282
- ヒト人工多能性幹細胞 265
- 皮膚感作性試験 292
- 評価指標 272
- 評価法 276
- 表示 10
- 品質・安全性評価 265
- 品質安全性確保 259
- 品質評価 259, 264
- フィプロニル 192
- フィプロニルスルホン 192
- 孵化場 210
- フグ毒 275
- 不整脈リスク評価 285
- フタル酸ジ-2-エチルヘキシル 206
- 分化指向性 265
- 分析 267
- ヘリウムガス 191
- 放射性薬剤院内製造 281
- ポリアミド 205
- マリントキシン 275
- ミネラルウォーター 205, 206
- メチシリン耐性 276
- 薬剤耐性 210, 211, 275
- 薬物動態評価 270
- 薬効標的 283
- 有害性発現経路 (AOP) 291
- 有機ヒ素化合物 224
- ユビキチン 267, 268
- ユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) 277
- ユビキチン (Ub) 277
- 溶出試験 275
- 陽性対照材料 270
- 養豚場 276
- ライフサイクルアセスメント 281
- リアルタイムPCR 223
- リードアクロス 250
- リスク管理 275
- リスクコミュニケーション 256, 274
- リスク評価 278
- 臨床応用 283
- ルテイン 204
- 六価クロム 205
- ワクチン 276

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掲載する。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）で作成した原稿は、著者名（部名）、タイトル等を付け、電子ファイルとし、定められた原稿締め切り期日までに編集委員（図書係）宛に電子メールで提出する。同時に印刷原稿と所長宛の報告書も提出する。
 - (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[#], 川崎一郎^{*1}, 玉川京子^{*2}

Studies on the Identification of Drugs II

Chromatographic Methods for the Analgesics

Mamoru Yoga[#], Ichiro kawasaki^{*1}, Kyoko tamagawa^{*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, 3-25-26

Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan;

Tel: +81-44-270-6600 ext.200; Fax: +81-44-270-6600;

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⁾, ^{2,3)}, ⁴⁻⁶⁾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。また、末尾にできる限りDOI (Digital Object Identifier) 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. doi:10.1111/j.0105-2896.2006.00427.x

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 Iyakuin 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。

令和3年4月26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 かえって 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> って 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>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 <u>積</u> する う <u>ち</u> に 促 <u>す</u> う <u>る</u> 潤 <u>す</u>	薄 <u>い</u> 薄 <u>め</u> る 内 <u>に</u> ，中 <u>に</u> 促 <u>す</u> 得 <u>る</u> (can or may) → <u>え</u> る 潤 <u>す</u>		ク	くふう くみあわせ くらい(助詞) くらべる くりかえす	工 <u>夫</u> 組 <u>合</u> せ(名詞) 組 <u>み</u> 合せ(動詞) く <u>ら</u> い 比 <u>べ</u> る 繰 <u>り</u> 返 <u>す</u>	く <u>ふ</u> う 位 比 <u>る</u> 繰 <u>り</u> 返 <u>え</u> す
				ケ	けんだく	懸 <u>濁</u>	け <u>ん</u> だく	
エ	えがく えらぶ える	描 <u>く</u> 選 <u>ぶ</u> 得 <u>る</u>	画 <u>く</u> (get)→ <u>う</u> る		コ	こえる こげる ここ こころみる こたえ こたえる こと ごと ことなる ことに この	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3年度図書委員

本間正充	畝山智香子	*北嶋聡	*阿部康弘
鈴木琢雄	*政田さやか	平井孝昌	*山下拓真
*岡本吉弘	田原麻衣子	*坂井隆敏	*久保田浩樹
*百瀬愛佳	*吉成知也	正田卓司	*吉場聡子
渡邊敬浩	荒川憲昭	*高橋祐次	*山崎大樹
豊田武士	*古濱彩子	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139号

令和3年11月17日 印刷

令和3年12月1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