

国立医薬品食品衛生研究所報告

令和 4 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.140 2022



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 4 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.140 2022

Published by
National Institute of Health Sciences
Kawasaki, 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140号第一部

特論

次世代型標準品の創出 –ゲノム編集を用いたがん遺伝子パネル検査用標準品の作製– …… 鈴木孝昌 ……………	1
家庭用品中有害物質の基準及び試験方法の改正の経緯と今後について ……………	五十嵐良明 …………… 10
ゲノム編集技術を利用した製品の研究開発の現状と規制制度について ……………	近藤一成 …………… 21

研究論文

無包装状態の保存によるケトプロフェンテープの粘着特性変化とその原因に関する検討 …………… 宮崎玉樹, 菅野仁美, 白井明子, 阿部康弘, 安藤大介, 山本栄一, 吉田寛幸, 伊豆津健一 ……………	31
--	----

研究に関する資料

室内濃度指針値候補物質の全国実態調査 ……………	大嶋直浩, 田原麻衣子, 酒井信夫, 五十嵐良明 …………… 40
「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて –令和3年度（2021）– …………… 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 ……………	48
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (Ⅷ) … 村田康允, 馬野高昭, 磯貴子, 重田善之, 広瀬望, 井上薫, 山田隆志, 増村健一, 松本真理子 ……………	54

国立医薬品食品衛生研究所報告第140号第二部

業務報告 ……………	61
令和3年度所外研究員等の受け入れ名簿 ……………	139
誌上発表（原著論文） ……………	143
誌上発表（総説・解説） ……………	237
単行本 ……………	269
行政報告 ……………	271
学会発表 ……………	283
レギュラトリーサイエンス関連会議報告 ……………	336
各審議会, 委員会等について ……………	345
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について ……………	353
特別講演会・国立衛研例会 ……………	365
令和3年度に行った主な研究課題 ……………	366
令和3年度行政試験等の処理状況 ……………	384
公的認定試験検査機関の活動報告 ……………	385
国立医薬品食品衛生研究所報告第140号人名索引 ……………	386
国立医薬品食品衛生研究所報告第140号キーワード索引 ……………	394

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.140, Part 1**Special Reports**

Creation of next-generation reference materials – Preparation of reference materials for cancer gene panel tests by genome editing – Takayoshi Suzuki	1
History and Future of Revisions of Standards and Analytical Methods for Harmful Substances Contained in Household Products	Yoshiaki Ikarashi
Genome-edited foods - current status of research and development and regulatory system Kazunari Kondo	21

Originals

Changes in the Adhesive Properties of Ketoprofen Tape during Storage Without Packaging and their Causes Tamaki Miyazaki, Hitomi Kanno, Akiko Usui, Yasuhiro Abe, Daisuke Ando, Eiichi Yamamoto, Hiroyuki Yoshida, Ken-ichi Izutsu	31
---	----

Technical Data

Nationwide survey of the candidate substances in guideline values for indoor air concentrations Naohiro Oshima, Maiko Tahara, Shinobu Sakai and Yoshiaki Ikarashi	40
Topics from “Food safety information (Chemical)” in 2021 Miou Toda, Yoriko Inoue, Keiko Kawa, Ichie Haruta, Hitomi Yonaha, Chikako Uneyama	48
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (Ⅷ) Tasumasa Murata, Takaaki Umamo, Takako Iso, Yoshiyuki Shigeta, Nozomu Hirose, Kaoru Inoue, Takashi Yamada, Kenichi Masumura, Mariko Matsumoto	54

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.140, Part 2

Annual Reports of Divisions	61
Researchers List in Fiscal Year 2021	139
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	143
Summaries of Papers Published in Other Journals (Reviews and Articles)	237
Title of Scientific Books	269
Scientific Reports to Governmental Agencies	271
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.	283
Meeting Reports Related to Regulatory Science	336
Committee Members List in Fiscal Year 2021	345
Other Relative Activities	353
Special Seminars	365
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2021	366
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2021	384
Annual Report of Official Medicines Control Laboratory	385
Author Index	386
Subject Index	394

次世代型標準品の創出 －ゲノム編集を用いたがん遺伝子パネル検査用標準品の作製－

鈴木孝昌[#]

Creation of next-generation reference materials －Preparation of reference materials for cancer gene panel tests by genome editing－

Takayoshi Suzuki[#]

Reference materials for the evaluation of next-generation medicines, which are increasingly complex and important, are defined as next-generation reference materials (NGRM). Developments of cell standards for the cancer gene panel test (NCC OncoPanel) are introduced as an example of such NGRM. By using existing cell lines based on mutation information in public databases (COSMIC and CCLE) and creating new mutant cell lines by genome editing, we have developed a NGRM which comprehensively covers the cancer gene panel. For the creation of standards by genome editing with CRISPR/Cas9, we introduced the point mutations by the replacement of mutated oligo and created translocated fusion genes by simultaneous cleavage of target genes. The development and maintenance of NGRM will again be highlighted as one of the important roles of the National Institute of Health Sciences in regulatory science.

Keywords: reference material, genome editing, mutation, translocation, next-generation sequencer

1. はじめに

かつて国立医薬品食品衛生研究所、特に国立衛生試験所時代は局方等に関連する各種標準品の整備と配布が重要な業務となっていた。しかし、時代の流れと研究的業務への移行もあり、その役割は医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団（旧日本公定書協会）等の外部機関に移譲されてきた。

この背景には、かつての標準品は単一の化学物質であったり、その作製には特殊な技術が必要でなかったという標準品の単純性があったと考えられるが、遺伝子・細胞治療医薬品、核酸医薬、分子標的薬などのいわゆる次世代型の医薬品の登場に伴い、必要とされる標準品はより複雑なものとなっており、そもそも何を標準品とするかというデザインの部分からより高度な専門知識が必

要とされている。

私が関与する体外診断薬の分野においても、コンパニオン診断薬やがん遺伝子パネル検査等の分子診断薬の登場により、最新技術を応用した試験法の多様化と複雑化が起きている。それに伴い、それらの信頼性評価が重要な課題となっているが、そこで必須なツールとなる標準品の役割が増している。こうした標準品を次世代型医薬品のための標準品という観点から、“次世代型標準品”と呼ぶことにしたい。

規格やデザイン及び製法を含めた次世代型標準品の複雑性は、従来型の標準品とは全く異なる性質を持ち、研究的な要素を含んでいる。レギュラトリーサイエンスにおける重要な課題の一つとして位置づけ、標準品に対する当研究所の果たす役割が再び重要になっているとの認識のもと、本研究を行ってきた。

[#] To whom correspondence should be addressed:

Takayoshi Suzuki; Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6538; Fax: +81-44-270-6539; E-mail: suzuki@nihs.go.jp

2. 背景¹⁻⁴⁾

2.1 分子標的薬とコンパニオン診断薬

医薬品はすべての人に同等に作用するわけではない。もともと意識はされていたことではあるが、分子標的薬の登場とともにそれが鮮明となり、いわゆる個別化医療

の促進へとつながっている。骨髄性白血病の特効薬としてのイマチニブ（商品名グリベック）の開発は、がん治療における新たな治療標的の重要性をクローズアップし、以降分子標的薬の開発が一般化した。これに伴い、ターゲットとなる分子標的の有無が、その医薬品の有効性や安全性を規定する重要な要素となる。よってその診断が対象となる医薬品の投与に不可欠になるという必然的な流れから、いわゆるコンパニオン診断薬が登場した。そして日米の規制において、コンパニオン診断薬が対象となる医薬品との同時承認を原則とすることになったことから、診断薬の重要性が一気に高まった。（コンパニオン診断薬に関する詳細はほかの総説を参照ください⁴⁾）

2.2 がん遺伝子パネル検査

次世代シーケンサー（NGS）の導入により、がん関連遺伝子の変異に関する情報が爆発的に蓄積し、がんの個性に関する遺伝子レベルでの理解が進んだ。同時に、NGSによる遺伝子解析に関するスループットが高まったことから、個々の遺伝子の異常を網羅的に解析できる、いわゆるがん遺伝子パネル検査が登場した。従来型の特定の遺伝子異常に対する検査と比較して、マルチマーカー検査であるパネル診断における信頼性の確保は難しく、さらに病理検体からの核酸試料調製からNGS用のライブラリー調製、診断機器としてのNGSの性能、解析ソフトウェアのアルゴリズム等一連の複雑な各ステップのバリデーションは困難となる。この問題を解決するための最も効率的な手法は、適切な標準品を用いた工程全体のバリデーションと考えられる。

3. がん遺伝子パネル検査用標準品の作製

3.1 がん遺伝子パネル検査用標準品の要件とその開発戦略

がん遺伝子パネル検査用の標準品としては、なるべく臨床材料に近いものが望ましいという観点から、病理組織サンプルの利用が理想ではあるが、必要量と安定供給といった問題点がある。そこで我々は、安定供給可能で品質管理のしやすい培養細胞株に着目し、目的がん遺伝子の変異を有する細胞株の利用を検討した。複数の細胞株を混合することにより、より網羅的な標準品の作製が可能であり、細胞数の調整により変異頻度に関して定量的な標準品を作製することも可能となる。当時国産初のがん遺伝子パネルとして、NCCオンコパネルの実用化が進んでいたため、ここに搭載された90遺伝子（ver2）を対象とした。

COSMIC及びCCLEといった公共データベースより取得した変異情報を元にJCRB細胞バンク登録細胞株に関するスクリーニングを行い、既存の細胞株でカバーできる遺伝子を検索した。その結果、大半の遺伝子がカバーできることが分かったものの、一部の遺伝子に関しては変異の存在する細胞株がなく、人為的に作製する必要があることが分かった。そこで、頻度が高く臨床的に重要そうな遺伝子を含めて、既存細胞で変異を賄えない遺伝子に対して、ゲノム編集の技術を用いて目的変異を導入した細胞株を作製することを計画し、最終的にNCCオンコパネル搭載遺伝子のすべてを網羅できる変異の標準品としての細胞株Mixtureを作製することを計画した（図1）。ここでは、ゲノム編集による変異の導入を中心

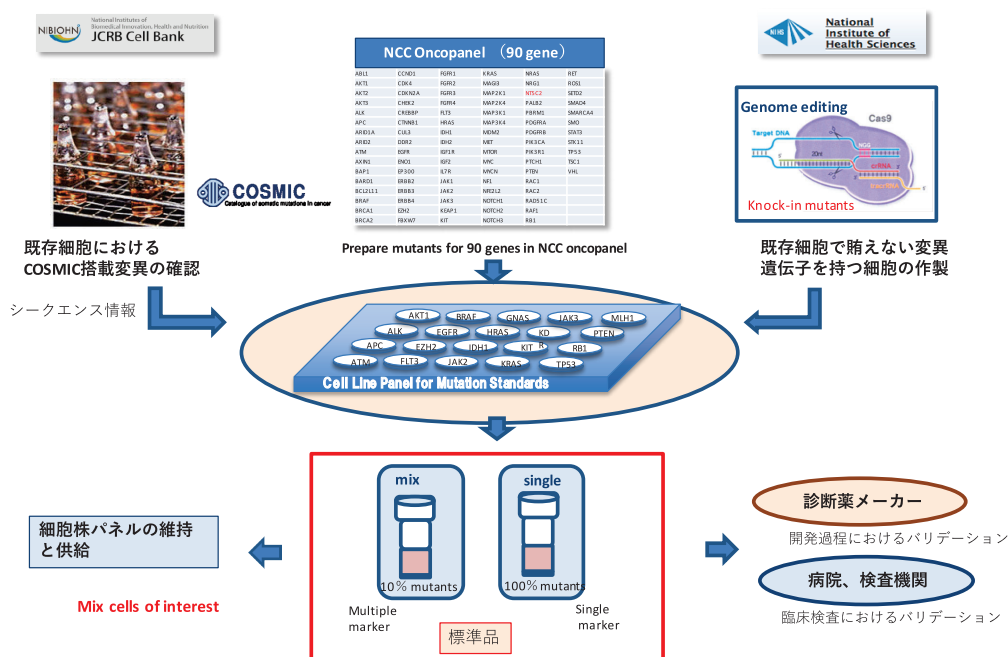


図1 がん遺伝子パネルに対する標準変異細胞株パネルの作製の戦略

に解説する。

3.2 NCCオンコパネル用点変異標準品の作製

NCCオンコパネル用標準品の作製に向け、表1に示した遺伝子とその代表的変異に対してゲノム編集用の single guide RNA (sgRNA) と置換用オリゴDNAをデザインした。ゲノム編集としては、標準的なCRISPR/Cas9法を用い、各sgRNAとCas9タンパクの発現プラスミド (Prngen_U6_SG, Prngen-Cas9-CMV)) を変異オリゴDNAと一緒にHEK293T/17細胞にTransIT-X2試薬を用いてトランスフェクションした。標準品としてはなるべく正常に近い細胞株の利用が望まれたが、トランスフェクション及び組み換え効率が低いという問題から、ゲノム編集のしやすいHEK293T/17細胞株を選択した。sgRNAの有効性に関しては、T7E1アッセイを用いて目的箇所が切断されることを確認した後、変異導入細胞の選択を行った。変異導入の確認は、遺伝子当たり約150クローンをサンガー法にてダイレクトシーケンシングすることにより行った。

幸いHEK293T/17細胞では、変異導入効率が数パーセント程度と比較的高かったことから、一部の遺伝子(3/34)を除くすべての遺伝子に関して、目的とする変異導入クローンを得ることができた(表1)。

HEK293T/17細胞は近3倍体であり、通常3本の相同染色体を持つためホモ変異体に関しては3アレルが置換する必要があるが、ホモ変異体も一部の遺伝子に関して得られている。また、ゲノム編集の性質として、切断箇所の欠失変異が起きやすいため、点変異と併せて、1塩基から100塩基を超える大きな欠失変異も同時に得られており、欠失変異用の標準品としての利用も可能となっている。なお、サンガー法による欠失変異の確認は非常に波形が複雑となり困難を極めたため(一例を図2に示す)、利用に際してはNGSを用いた欠失箇所の確認が必要であることを申し添える。

こうして、ゲノム編集による変異導入細胞の構築に成功し、既存の細胞株に変異が存在しない遺伝子(IDH2, NRAS, MDM2, IGF2, MYCN)をゲノム編集株にてカバーすることにより、最終的に表2に示す27細胞株(うちゲノム編集株4株)にて90遺伝子の点変異をカバーする標準品を作製した。

NCCオンコパネルの90遺伝子を網羅する点変異標準品が完成したが、この時既にNCCオンコパネルは「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム(シスメックス社)」として承認を取得するとともに、搭載遺伝子は114遺伝子に増えていた。そこで、追加された24遺伝子に関しての対応が迫られたが、データベースの見直しと既存細胞株の追加により逆に必要細胞数を減らすこと

Table 1 HEK293T/17 cell lines with targeted mutations introduced by genome editing

Gene	JCRB Cell Name	Mutation*	COSMIC ID	Mutation Status
AKT1	293T-AKT1-1	42-3delTG	-	Homo
	293T-AKT1-2	49G>A+55insT&49G>A	33765	Hetero
AKT3	293T-AKT3-1	232C>A+del231-8+226delG&235T>A	242802	Hetero
	293T-AKT3-2	232C>A	242892	Hetero
ALK	293T-ALK-1	3824G>A	28056	Homo
	293T-ALK-2	3824G>A	28056	Hetero
BAP1	293T-BAP1-1	178C>T	110721	Hetero
	293T-BAP1-2	178C>T&160-173duplicate	110721	Hetero
BIM	293T-BIM-1	585G>C+5940insT	389356	Homo
	293T-BIM-2	585G>C	389356	Hetero
BRAF	293T-BRAF-1	1817G>A	1137	Hetero
	293T-BRAF-2	1817G>A	1137	Hetero
	293T-BRAF-3	1817G>A+1820delC&1817G>A	1137	Hetero
	293T-BRAF-4	1817G>A+1811insG	1137	Hetero
	293T-BRAF-5	1817G>A(COSM1137)Homo	1137	Homo
CDKN2A	293T-CDKN2A-1	238C>T	12475	Hetero
	293T-CDKN2A-2	238C>T	12475	Homo
CTNNB1	293T-CTNNB1-1	121A>G+del116-9&112G>A+del114-9	5664	Homo
	293T-CTNNB1-2	121A>G	5664	Homo
DNMT3A	293T-DNMT3A-1	2643insC	-	Homo
	293T-DNMT3A-2	2645G>A	52944	Hetero
ERBB3	293T-ERBB3-1	306insC	-	Homo
	293T-ERBB3-2	310G>A	20710	Hetero
EZH2	293T-EZH2-1	1937A>T+1821T>C	37028	Homo
	293T-EZH2-2	1937A>T	37028	Homo
FBXW7	293T-FBXW7-1	1518insT	-	Homo
	293T-FBXW7-2	1518insT+1518insCA	-	Hetero
FGFR3	293T-FGFR3-1	752insA	-	Homo
	293T-FGFR3-2	746C>G	715	Hetero
HRAS	293T-HRAS-1	183G>T	502	Homo
	293T-HRAS-2	183G>T	502	Hetero
IDH2	293T-IDH2-1	515G>A+512G>A(COSM86960)	33733	Hetero
	293T-IDH2-2	515G>A	33733	Hetero
IGF2	293T-IGF2-1	293C>T&del276-289+294-5insCA+270-283del(14bp)	1561457	Hetero
	293T-IGF2-2	293C>T	1561457	Hetero
JAK2	293T-JAK2-1	1849G>T	12600	Homo
	293T-JAK2-2	1849G>T	12600	Hetero
KIT	293T-KIT-1	2447A>T	1314	Homo
	293T-KIT-2	2447A>T	1314	Hetero
KNSTRN	293T-KNSTRN-1	71C>T	140056	Homo
	293T-KNSTRN-2	71C>T+del67-9	140056	Homo
KRAS	293T-KRAS-1	32insC(Homo)&35G>A+del30-8	521	Hetero
	293T-KRAS-2	35G>A+33delT	521	Hetero
	293T-KRAS-3	35G>A	521	Hetero
	293T-KRAS-4	35G>A&30-33AGCT>CGTA+32insC	521	Hetero
	293T-KRAS-5	35G>A&del20-34(15bp)+32insC+32insC	521	Hetero
MAGOH	293T-MAGOH-1	410T>C	535605	Hetero
	293T-MAGOH-2	410T>C&407delT	535605	Hetero
MAP2K1	293T-MAP2K1-1	370C>T&376insA+358-377duplicate	235614	Hetero
	293T-MAP2K1-2	376insA	-	Homo
MAPK1	293T-MAPK1-1	960insG	-	Homo
	293T-MAPK1-2	del962-8(7bp)+del962-9&4bp(12bp)+del926-69&69bp(113bp)	-	Hetero
MDM2	293T-MDM2-1	995insG	-	Homo
	293T-MDM2-2	994C>T	431747	Hetero
MET	293T-MET-1	3029C>T	707	Hetero
	293T-MET-2	3029C>T	707	Homo
MTOR	293T-MTOR-1	6644C>A	20417	Hetero
	293T-MTOR-2	6644C>A	-	Homo
MYCN	293T-MYCN-1	1132G>A	229914	Homo
	293T-MYCN-2	1132G>A+1126delG	229914	Hetero
NOTCH1	293T-NOTCH1-1	4799T>C	12771	Hetero
	293T-NOTCH1-2	4797insG	-	Homo
NRAS	293T-NRAS-1	35G>A	564	Homo
	293T-NRAS-2	35G>A	564	Homo
	293T-NRAS-3	34G>T	562	Hetero
	293T-NRAS-4	35G>A+30-1AG>GAAA	564	Hetero
	293T-NRAS-5	35G>A+del30-44(15bp)	564	Hetero
PDGFRA	293T-PDGFR-1	2525A>T	736	Homo
	293T-PDGFR-2	2525A>T	736	Hetero
PIK3CA	293T-PIK3CA-1	3140A>G+3143insA	775	Hetero
	293T-PIK3CA-2	3144T>G	27157	Homo
	293T-PIK3CA-3	3140A>G+del3131-42(12bp)	775	Hetero
	293T-PIK3CA-4	3140A>G(COSM775)Hetero	775	Hetero
	293T-PIK3CA-5	3140A>G+del3102-47(46bp)	775	Hetero
PTEN	293T-PTEN-1	63-4 CG>T,C,G(T,C,G(A,G))	-	Hetero
	293T-PTEN-2	697C>T	5154	Hetero
	293T-PTEN-3	697C>T+697insA+697-8CG>TT	5154	Hetero
	293T-PTEN-4	697insGorA	-	Hetero
SMO	293T-SMO-1	1234C>T	216037	Homo
	293T-SMO-2	1234C>T	216037	Hetero
STAT3	293T-STAT3-1	1921insA	-	Homo
	293T-STAT3-2	1919A>T	1155743	Hetero
TP53	293T-TP53-1	743G>A+746G>A(COSM44091)	44091	Homo
	293T-TP53-2	743G>A	10662	Hetero
	293T-TP53-3	743G>A	10662	Homo
	293T-TP53-4	743G>A	10662	Homo
	293T-TP53-5	743G>A&746delG	10662	Homo

*&:mutations in the same allele +; other complex mutations

targetted hetero mutation
targetted homo mutation
un-targetted COSMIC mutation

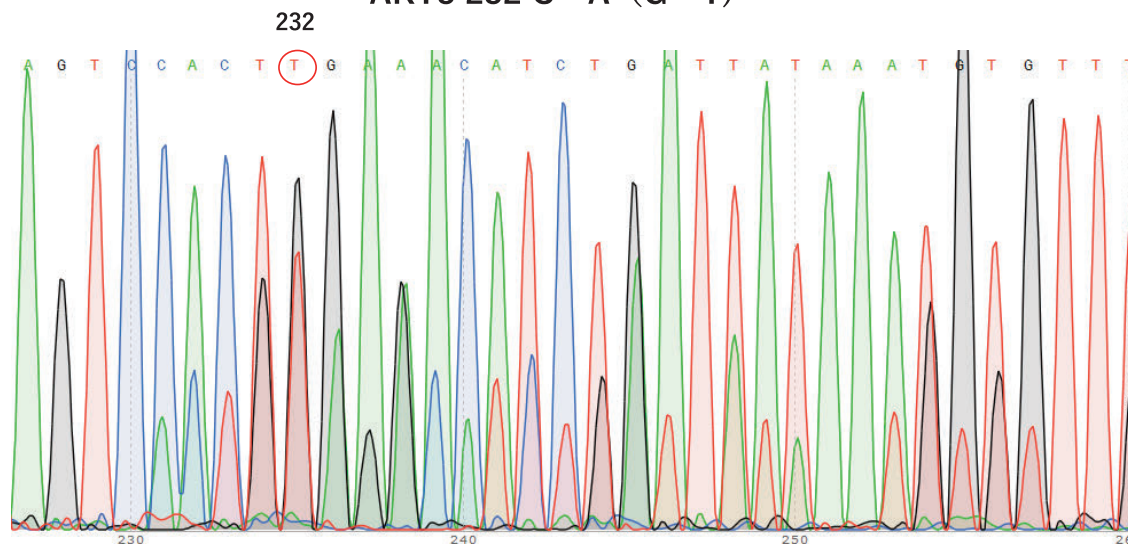
Table 2 27 cell lines and their mutations which cover 90 genes on NCC OncoPanel (ver2)

Cell Line	Genes	Gene Name
A3-KAW	2	IL7R MYC
A549	1	STK11
CCK-81	11	BRAF JAK1 BRCA1 SMARCA4 CHEK2 EGFR PIK3CA MAP3K1 FBXW7 ABL1 CTNNB1
CCRF-CEM	5	FGFR3 ALK CCND1 NOTCH2 DDR2
HCT-15-Luc#1	4	RAC1 JAK3 PALB2 KIT
HEC-1	16	AKT2 CUL3 KEAP1 PDGFRB ERBB3 NOTCH1 HRAS ARID1A RAC2 SMAD4 ATM FLT3 KRAS BAP1 NOTCH3 ERBB2
HEL	2	APC JAK2
K562	1	AKT3
KOSC-2_cl3-43	3	AKT1 MTOR CDKN2A
KURAMOCHI	2	TP53 AXIN1
LJ-2	3	BCL2L1 ROS1 NFE2L2
LJ99A	3	CREBBP ENO1 EP300
Mewo	9	SMO PDGFRA FGFR1 FGFR2 MET NRG1 RET VHL
no-10	1	RAF1
NUGC-3	4	PBRM1 EZH2 ARID2 CDK4
NY	1	PIK3R1
P30-OHK	2	PTEN NT5C2
SBC-3	2	TSC1 RAD51C
SCC-3	3	FGFR4 MAP2K1 MAP3K4
TGW	2	STAT3 ERBB4
SKM-1	6	BRCA2 RB1 PTCH1 NF1 SETD2 MAP2K4
HL60	7	IDH1 BIRD1 ALK ERBB2 FLT3 NOTCH1 CDKN2A
HEK293T/IDH2	1	IDH2
HEK293T/NRAS	1	NRAS
HEK293T/MDM2	1	MDM2
HEK293T/IGF2	1	IGF2
HEK293T/MYC	1	MYCN

27 cell lines can cover all 90 gene's mutations

Confirmed mutations in JCRB cell lines registered in COSMIC database
 Created mutations in missing genes by genome editing in HEK293T/17 cell

AKT3 232 C→A (G→T)



Allele-1 AGTCCACT**T**GAGACATCTGATTATAAATGTGTTT

Allele-2 AGTCACT**G**GAGACATCTGATTATAAATGTGTTTG

↑ del C ↑ 目的変異 232 C > T + del C (217-8)

図2 サンガーシーケンスによる変異の確認例

ができ、最終的にゲノム編集2株を含む16細胞株により全114遺伝子を網羅する標準細胞株Mixtureが完成した(表3)。この16細胞株のNGSによるエクソームシーケンス解析により、本標準品はNCCオンコパネルの114遺伝子上の493個の変異をカバーすることが明らかとなった。(2021年2月にさらに10遺伝子が追加されたが、これらについても既存細胞の組み合わせを変えることにより適応可能とする予定である。)

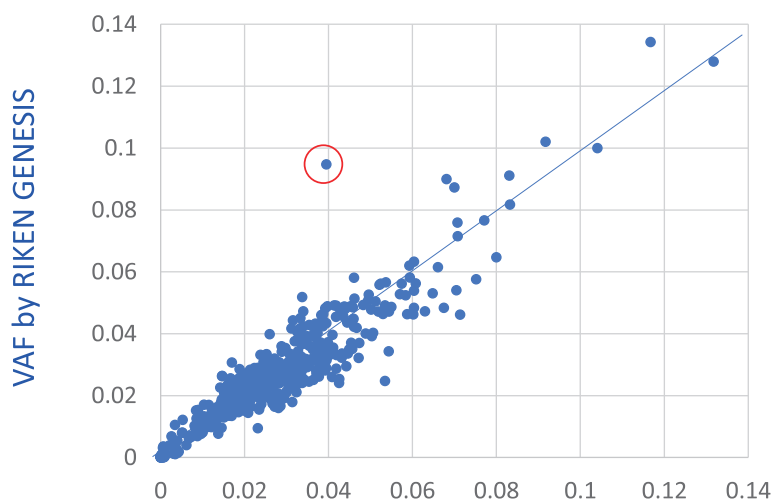
3.3 開発した16細胞MixtureのNCCオンコパネルを用いた評価

完成した16標準細胞株Mixtureより調製したゲノムDNAを用いて、実際にNCC OncoPanelを用いて変異検出を評価した結果、114遺伝子すべて(計493変異)について十分なリードが得られ、すべての遺伝子(447変異)について変異の存在が確認された。変異アリル頻度(VAF)の平均値は約3%で、1%~13%の範囲に分布していた。さらに施設間差(機種間差)を見るため同一

Table 3 16 cell lines which cover point mutations in 114 genes on the NCC OncoPanel (ver4)

Cell Line	Genes	Gene Name
A3-KAW	11	ARID1A BAP1 CREBBP FGFR4 IL7R MAP3K4 MSH2 MYC NTRK1 NTRK2 ROS1
CCK-81	23	ABL1 APC BAP1 BRAF BRCA1 BRCA2 CHEK2 CTNNB1 EGFR ERBB2 ERBB4 FBXW7 JAK1 MAP3K1 MTOR NOTCH1 NOTCH2 NOTCH3 PALB2 PDGFRA PIK3CA SMARCA4 TP53
CCRF-CEM	13	ALK ARID1A CCND1 DDR2 EGFR EZH2 FLT3 HRAS IGF1R KRAS NOTCH2 PBRM1 TP53
HCT-15	56	ALK APC ARID1A ARID2 AXIN1 AXL BAP1 BARD1 BRCA1 BRCA2 CHEK2 CREBBP DDR2 ENO1 EP300 ERBB3 ERBB4 EZH2 FBXW7 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FLT3 GNAS IDH1 IGF1R JAK2 JAK3 KEAP1 KIT KRAS MAP3K1 MAP3K4 MDM4 MLH1 MYCN NF1 NFE2L2 NOTCH1 NOTCH2 NOTCH3 NTRK1 NTRK2 NTRK3 NRG1 PBRM1 PDGFRB PIK3CA PIK3R2 POLD1 POLR2A PTEN RAC2 RAS SETBP1 SETD2 SMARCA4 TP53
HEC-1	42	ABL1 AKT2 ARID1A ARID2 ATM AXL BAP1 BRCA2 CD274 CUL3 ERBB2 ERBB3 ERBB4 ERBB5 ESR1 FGFR1 FGFR2 FGFR3 GNAS IGF1R JAK1 JAK2 JAK3 KDM6A KEAP1 KRAS MAP2K2 MAP3K1 MDM4 MET NF1 NFE2L2 NOTCH1 NOTCH3 NRG1 PBRM1 PDGFRB PIK3CA PIK3R2 POLD1 POLR2A PTEN RAC2 RAS SETBP1 SETD2 SMARCA4 TP53
HL-60	2	BARD1 NRAS
Jurkat	38	ABL1 ACTN4 ARID1A AXIN1 AXL BRAF BRCA1 BRCA2 CREBBP CRKL DDR2 EP300 ERBB3 ERBB4 FBXW7 FGFR1 FGFR3 GNAS IL7R KEAP1 MDM4 MET MSH2 NOTCH1 NOTCH2 NRG1 NTRK2 PIK3R2 POLE PRKCI PTEN RAD51C RAF1 RHOA SMARCA4 STK11 TP53 TSC1
K562	6	AKT3 NFE2L2 NOTCH1 PDGFRA ROS1 TP53
KMRC-1	7	AXIN1 ERBB3 PBRM1 POLE PTEN SMARCB1 VHL
KON	10	ABL1 GNAQ KEAP1 MDM4 MSH2 NOTCH1 PDGFRB SETBP1 TP53 TSC1
KURAMOCHI	7	ATM BRCA2 GNAS NOTCH1 NTRK3 RAF1 TP53
LK-2	9	APC BCL2L1 CDK4 CDKN2A MAP2K1 NFE2L2 NOTCH1 PDGFRB TP53
Mewo	35	ACTN4 ALK ARID1A ARID2 AXIN1 BRAF EP300 ERBB4 ESR1 FGFR1 FGFR2 FGFR4 GNAS IGF1R KIT MAP3K4 MET MLH1 MTOR NF1 NFE2L2 NOTCH1 NOTCH3 NRG1 NTRK1 PDGFRA PDGFRB POLD1 PTCH1 ROS1 SETBP1 SETD2 SMO TP53 VHL
NUGC-3	14	AKT1 ARAF ARID2 BARD1 CDK4 ERBB3 EZH2 MAP3K1 NOTCH1 PBRM1 PIK3R2 POLE PTCH1 TP53
HEK293/IDH2	2	IDH2 TRS3
HEK293/MDM2	2	MDM2 TP53

● Cells for 4Mix



Variant Allele Frequency by NIHS

図3 変異コール率 (VAF) の施設間比較

サンプルを用いて委託解析を行った結果、当研究室にて保有するMiniSeqと委託先のNextSeq500/550を用いたデータの間には、VAFにおいて非常に良好な一致が見られた(図3)。ここで一部差異の見られたデータ(赤丸)については、その変異部位にGが複数連続する配列(ホモポリマー)が存在し、機種間で近傍のエラーレートに差があったことが原因であることが判明した。

3.4 高頻度のVAFを有する標準品の開発

NCCオンコパネルの遺伝子を網羅する点変異標準品

が作製できたが、16個の細胞を混ぜている関係で個々の遺伝子変異についてはそのVAFが数パーセント程度と低いという問題があった。一般的にNGSのエラー率は0.1-1%程度といわれており、この程度のVAFはカットオフ値に近い。変異があることを前提とした感度検査としては有効ではあるが、偽陽性を考慮した判定では検出しづらいという課題もあった。そこで、全遺伝子をカバーすることはあきらめ、ほかのがん遺伝子パネルを含めた汎用性も考慮して、より各変異のVAFの高い標準品のデザインを行った。使用した16細胞株の変異情報を

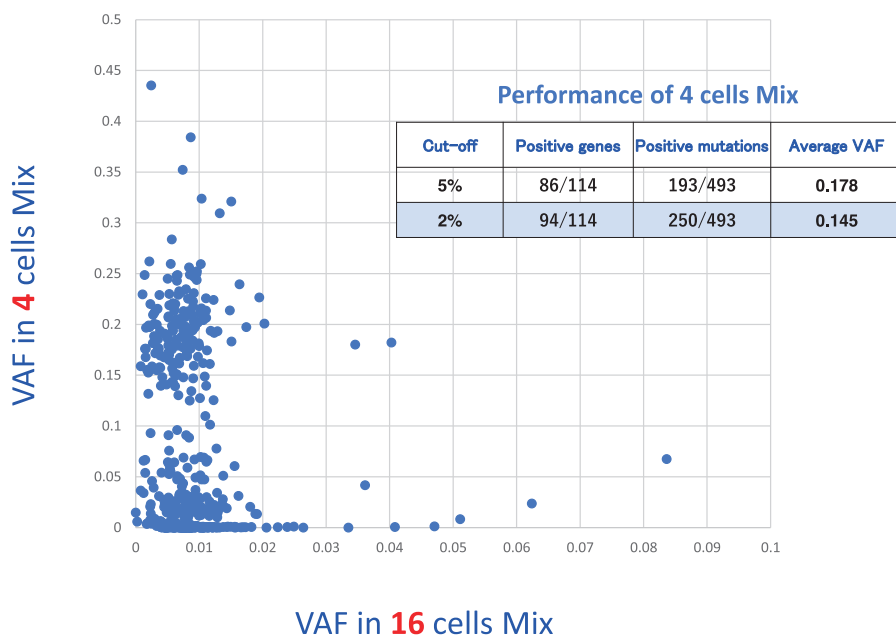


図4 4細胞Mixと16細胞Mixと4細胞MixのVAFの比較

元に、比較的多くの遺伝子変異を含む細胞株を選択した結果、HCT-15, HEC-1, Jurkat, Mewoの4種の細胞株を用いることで、10%以上のVAFを持つ標準品が作製できた。この4細胞MixtureをNCC OncoPanelで検査したところ、カットオフ値2%にて、94の遺伝子の250個の変異が検出され、その平均VAFはが14.5%であった(図4)。この4細胞標準品はNCCオンコパネル以外にも包括的なスタンダードとして使用できる。

3.5 点変異標準品と構造異常(転座融合遺伝子)標準品

こうして、点変異については有益な標準品が完成し、JCRB細胞バンクからの供給体制を整えることができたが、NCCオンコパネルに関しては既に承認を取得していたことから、残念ながらそのバリデーションに活用されることはなかった。また、既に点変異に関しては商業的にもある程度の標準品が利用可能であったことから、普及を図ることができなかった。一方、転座融合遺伝子を代表とする構造型の変異に対しては、世界的に見ても標準品が不足しており、その普及が課題となっていた。そこで我々は転座融合遺伝子をターゲットとして、点変異と同様の戦略で標準品の作製を行った。

3.6 既存細胞株における転座融合遺伝子のスクリーニング

COSMIC及びCCLEデータベースの転座遺伝子に関する情報を元に、JCRB細胞バンクの既存細胞株をスクリーニングし、有用と考えられる標準品候補細胞株として、表4に示す12細胞株を選択した。また点変異用に選

択した16細胞株についても、NGSによる全ゲノム解析を行い、転座融合遺伝子の検索を行った。現在NGSデータの解析中であるが、今後はロングリードシーケンサー(MinION)のデータも追加しながら転座型変異標準品として有効な細胞株を絞り込みたい。

一方で、やはり既存の細胞のみでは賅いきれない融合遺伝子も存在することが予想されたため、これらに関しては点変異と同様にゲノム編集にて作製することにした。

3.7 ゲノム編集による転座融合遺伝子のカスタム合成

ゲノム編集を使った点変異の導入に関しては、目的箇所を切断後、変異を含むオリゴDNAと置換させることにより合成可能で、技術的にも既に確立されていたが、転座融合遺伝子の作製についてはオリゴDNAが使えず、手法は確立されていなかった。そこで、その手法の開発から着手したわけであるが、ごく単純に転座融合している遺伝子どうしを目的箇所切断すれば、頻度は低いながらもある確率で切断点どうしが繋がった融合遺伝子が取れるはずであると考え、検討を開始した(図5)。点変異用に作製した各種sgRNA発現ベクターが利用可能であったため、それらのうちから、2番染色体上にあるALK, DNMT3A遺伝子と7番染色体上にあるMET, SMO遺伝子をペアに選びこれらの遺伝子間での転座の作製を試みた。2番染色体と7番染色体は間期核において比較的近傍に存在する(クロモソームテリトリー)ことが知られていることと、ALK遺伝子は転座融合遺伝子として有名なため、これらの遺伝子を選択した。

これらの遺伝子に対するsgRNAとCas9発現ベクター

Table 4 List of candidate JCRB cell lines for standrds of translocated fusion genes

Cell Name	Cell ID	Origin	Translocated Fusion Genes						
NCI-H2228-Luc	JCRB1492	Lung	CSGALNACT1-NCBP1	STXBP5L-PTPN3	SEN7-CSGALNACT1	SEN7-CSGALNACT1	SEN7-TNC	DCBLD2-TNC	CPOX-PTPN3
			MAP4K3-NCBP1	ALK-PTPN3	NPL-USP20	STXBP5L-PALM2	DCBLD2-LPAR1	ALK-SHC3	EML4-ALK
KYSE-520	JCRB1439	Oesophagus	CUX1-GINS3	COMMD10-KCNB2	HHLA2-TAF4	TANC1-SYT7	LAMC2-CASP10	UBE2J2-EGFR	KCNB2-KCNMA1
			CABIN1-VSTM2A	NDFIP2-MLLT10	AKT3 -CEP170				
KNS81	IFO50359	Central Nervous	IL34-SLC47A1	LAMC3-LAMA3	GPBP1-GAPDH	ERBB4-PPP1R12A	ASXL2-MSI2	KPNA6-GNG7	RAD18-EML6
KATOIII	JCRB0611	Stomach	PIBF1-ANXA2	DUX4L2-CPXM2	GABRB1-EIF3F	MRPS22-BCAS1	RHOA-BRAT1	E2F5-DLST	KCNB2-RNGTT
			CTNNB1-FGFR2						
HEPG2	JCRB1054	Liver	ESRRG-MYA5						
SBC5	JCRB0819	Lung	STK11-PPP4R1L	NRG1-TAF4B	FIP1L1-GPALPP1	ERBB4-WDR60	C2orf80-SPECC1	FAM168B-SIL1	FAM168B-SIL1
			LRRC53-TDG	AGBL4-DLG2	STK11-KAZN				
JHH-1	JCRB1062	Liver	XPO7-AATF	TMCC1-INTS10	CCDC148-CIC	KPNA6-TNFRSF10A	MECOM-SCN9A	AGO2-STRN3	CNKS2-SIK2
			PAX5-ZSWIM5	TANC1-CRLF1	TMEM241-CATSPER1	PARP12-BRAF			
8305C	JCRB0824	Thyroid	SCFD2-PDGFRA						
THP-1	JCRB0112.1	Hematopoietic	DDX39B-CSNK2A1	ZMPSTE24-ATF1	SNAPC3-KMT2A				
BT-474/CMV-Luc	JCRB1450	Breast	IKZF3-VAPB	STAR3-DOK5	KCNK10-GABRB3	FCSD2-OCA2	NUMA1-OCA2	RNF141-ARL5C	SLC2A8-TSHZ2
			BMP2K-TSHZ2	SLC9A9-TTC28	PLEKHA6-BMP2K	ZC3H11A-CNOT6L	FMOD-SCARB2	NAV1-CXCL13	TOX2-DAB2IP
			TMEM68-POLA2	XKR4-POLA2	NEIL3-CACNB1				
OVSAHO	JCRB1046	Ovary	FDXR-GARNL3	RNF8-GRID1	SNED1-STAR9	STAR9-SNED1	MARK2-TONSL	MGAM-NOL4	HIVEP3-NMT1
			HIVEP3-FMNL1	PRKCE-FBXO24	OSBPL10-SCAMP5	CNOT10-CCDC33	C7orf50-LASP1	MAD1L1-LASP1	BTBD16-ANKS3
			PAN3-FBXO27	SCAMP5-APOL3					
HCC-1937/CMV-Luc	JCRB1508	Breast	ANO10-PROM1	SGK3-RP11-724016.1	FHAD1-HADHB	CTNNA2-KCNK2	NFIA-EHF	DERL1-FKBP5	FKBP5-DERL1
			FBXO38-ATG4C	ATG4C-FBXO38	PROM1-ANO10	RYR2-SLITRK5	ANKRD35-ICOSLG	RYR2-SLITRK5	SDCCAG8-LRRN1
			ODF2-ARNTL2	GUCY1A2-ANXA2	WNT5B-CPEB1	SNX29-ZNF331	ZNF490-GRIA3		

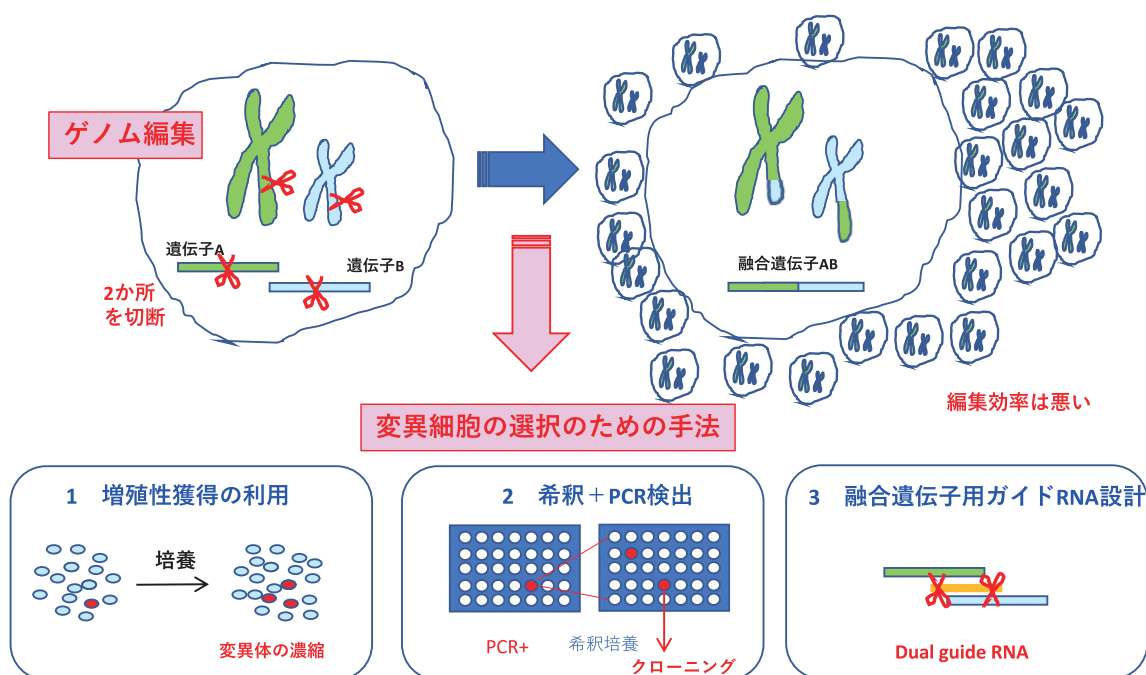
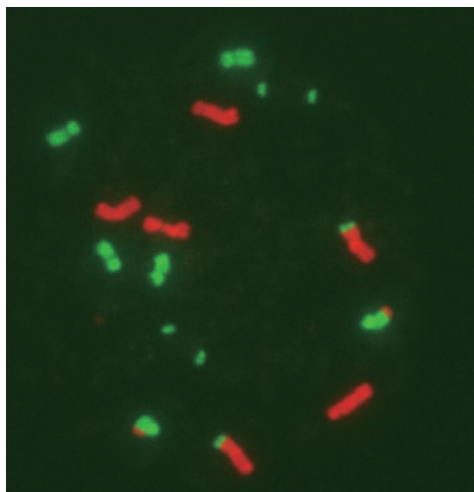


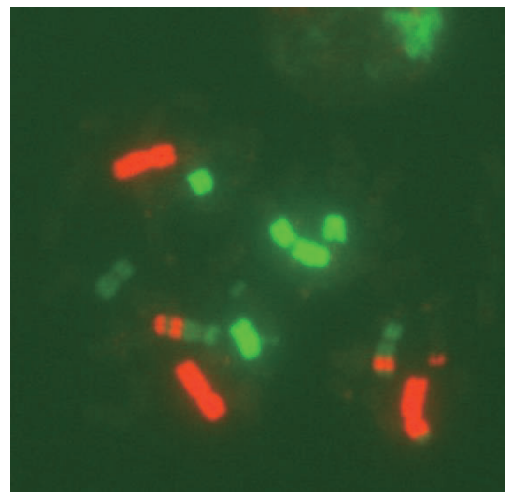
図5 ゲノム編集による構造変異（融合遺伝子）創出の戦略

転座クローン # 1



赤; 2番染色体、緑; 7番染色体

転座クローン # 2



赤; 2番染色体、薄緑; 7番染色体
緑; 10番染色体

図6 ALK/SMO融合遺伝子を持つHEK293T/17細胞クローンのクロモソームペインティングによる転座染色体の確認

を、トランスフェクション用試薬 (TransIT-293) にて HEK293T/17細胞に導入し、融合遺伝子特異的PCRにて融合遺伝子の存在を確認した。このうち、ALK/MET、ALK/SMOの組み合わせに関して、PCR陽性クローンのクローニングを試みた。細胞集団をフラクショネーションしながら、PCR陽性集団を絞り込んでいき、限界希釈によるシングルセルクローニングを行い目的のクローンの取得を試みたが、最終的にPCR陽性のクローンは得られなかった。編集直後には確かにPCR陽性を示し、細胞数の推定から数パーセント程度目的の融合遺伝子をもつ細胞が存在することが期待でき、2番/7番染色体を染め分けるクロモソームペインティングによる染色体解析においてもそれが裏付けられたため、途中のセレクションステップを排除し、直接シングルセルクローニングを行った。その結果、今度はALK/MET、ALK/SMOの組み合わせともにPCR陽性クローンを得ることができた。またPCR産物のシーケンス解析においても、融合遺伝子配列が確認できた。

そこで、得られたクローンに転座融合遺伝子が存在することを染色体レベルで確認するため、2番/7番染色体特異的プローブを使ったクロモソームペインティング法を行ったところ、ALK/MET融合遺伝子に関しては期待に反して染色体転座が全く見られなかったが、ALK/SMO融合遺伝子に関しては、染色体転座を示すクローンが2種類取得できた (図6)。このうち1種類は目的箇所での均衡型相互転座が観察されたが、もう1クローンについては、さらに複雑な転座が観察された。この結果は、染色体転座の生成メカニズムを探るうえでも重要な手がかりを与える可能性があり、今後の研究の展

開が期待される。また、この結果は“ゲノム編集のオンターゲット毒性”を考える上でも、貴重なデータとなる。

4. 標準品作製の副産物

以上、体外診断薬の標準品の開発という立場からこれまでの研究を紹介させていただいたが、最後に少し別の角度からこれまでの研究を振り返ってみたい。これまで本研究所においては、トキシコゲノミクスやプロテオミクスといったいわゆるオミックス研究にもかかわってきた。その性質として、初めから起承転結の筋道が立っている研究ではなく、とりあえずデータを取ってみて、そこから何らかの真理を導き出すという帰納的な特徴を伴い、研究興味が多岐にわたり脇道に逸れがちな性格に合っていた。本研究も、もともとゲノム編集を使って標準品を作製することが目的であったが、そこにはほかの目的にも利用できる成果が含まれていた。

一つはゲノム編集の安全性、そしてもう一つはPCRプライマーの非特異的増幅 (プライマー部位の変異の影響) の理解につながるデータである。前者はゲノム編集後の細胞の染色体異常解析、後者は転座特異的PCRにおける非特異的増幅産物のシーケンス解析から得られた成果であるが、その公表は別の機会に譲る。

さらには、NGSによるシーケンスエラー要因の検討から生まれたPECC-Seq (Paired-End and Complementary Consensus Sequencing) というエラー低減法は、ショートリードシーケンスにおけるペアエンドと相補鎖由来リードのコンセンサスを取ることでより、シーケンスエラーを 10^{-7} 以下に抑えることに成功し、超高感度変異検出法として貴重な副産物となった⁶⁾。

5. 新規がん遺伝子変異の機能解析への応用

ゲノム編集により目的の遺伝子変異を人為的に作製できるという技術は、標準細胞の作成のみならず、その機能解析への応用が期待される。今回同一のHEK293T/17という細胞をバックグラウンドに、特定の遺伝子に特定の変異（転座）を持つ細胞株を樹立したことから、これら細胞株の機能解析を行うことにより、それぞれの変異（転座）の持つ病原性のメカニズムに迫ることができる。また、今後がん遺伝子パネル検査にて新規の変異が見つかった際に課題となる、臨床的な意義付けに対する実験的な検証ツールの開発へとつながることが期待できる。これにより、ドラッグブルな変異が増えることにより、がん遺伝子パネルの有用性をさらに高められる。ひょっとすると、標準品としてよりも、その利用価値は高いかもしれない。

6. 今後の次世代型標準品の開発に向けた展望と国立医薬品食品衛生研究所の役割

遺伝子・細胞治療、核酸医薬、分子標的薬等の新規モデルに基づく次世代型の医薬品の開発が進み、それらの品質、有効性の評価がより複雑化している。こうした複雑化する医薬品の評価において、標準品の役割はより重要となることが予想される。そもそも何を標準品とするかというデザインの部分を含めて、レギュラトリーサイエンス研究において重要な課題となっている。今回はがん遺伝子パネル検査を例にその標準品の開発について紹介したが、今後様々な分野において、次世代型標準品の需要が高まると予想される。またその開発に際しては、最新のゲノム科学や細胞生物学、分子生物学的手法、人工知能（AI）などの情報科学といった最新技

術が要求される。こうした標準品を開発、整備する機関として、国立医薬品食品衛生研究所の役割が再び注目されることを期待している。

参考文献

- 1) 鈴木孝昌：進む個別化医療への道ーがん治療は変わるのかー現代化学 2020;586 42-47
- 2) 鈴木孝昌：第5章オミクス解析の役割と今後 第3節 診断薬開発における課題と有用性、医薬品開発におけるオミクス解析技術ーゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームー 2020;165-173
- 3) 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
- 4) 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;51:638-648
- 5) Suzuki T, Tsukumo Y, Furihata C, Naito M, Kohara A Preparation of the standard cell lines for reference mutations in cancer gene-panels by genome editing in HEK 293 T/17 cells. Genes Environ. 2020;42:8, DOI: 10.1186/s41021-020-0147-2
- 6) You X, Thiruppathi S, 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;94:3475-3485, DOI: 10.1007/s00204-020-02832-0

家庭用品中有害物質の基準及び試験方法の改正の経緯と今後について

五十嵐良明[#]

History and Future of Revisions of Standards and Analytical Methods for Harmful Substances Contained in Household Products

Yoshiaki Ikarashi[#]

The cabinet order and enforcement regulation of “Act on control of household products containing harmful substances” specified the standard and test methods for measuring the harmful substances contained in household products to protect the health of citizens. The standard and test methods for most harmful substances were established by 1983. Although these standards have not been revised for a longtime, three hazardous polycyclic aromatic hydrocarbon substances were added to the regulation in 2004 and certain aromatic amines derived from azo colorants were newly specified in 2016. Further, in the same year, the standard and test method for triphenyltin and tributyltin compounds were also revised. These limits concerning household products were set based on a risk assessment of the combined toxicity and exposure to the substance, and test methods were consistent to the level of technology of the time. In addition, the regulatory status set by other countries and the results of surveys of available commercial products were also considered for the revision. In 2022, the standard and test methods for harmful substances under the article of the Act were specified separately in a cabinet order and notice, respectively, to facilitate the revision of the test method. The test methods for Dieldrin were revised by using a capillary column of gas chromatography and new methyl-derivative reagent. The methods for tetrachloroethylene compound, trichloroethylene compound, and methanol were unified into one method, allowing for testing efficiency. Further, the study on the scheme for designating harmful substances by Order of the Ministry of Health, Labour, and Welfare is currently underway. It was found that scoring information of hazardous properties, production amount, and household product use of target substances is effective in making a candidate list for designated harmful substances under the law for household products control.

Keywords: household products, regulation, harmful substance, analytical method, standard

1. はじめに

我々の身の回りには多種多様な化学物質や化学製品が存在し、生活を支えている。しかし、化学物質の中には固有の有害性を持つものがあり、その取り扱いや管理の方法によっては、人の健康や環境に影響を及ぼす可能性

がある。我が国における化学物質関連の法体系は図1のようになり、労働作業環境における労働者の健康保護か、消費者の生活環境からの曝露あるいは直接摂取による健康影響からの保護か、あるいは大気、土壤汚染、オゾン層破壊といった環境汚染の防止か、曝露形態や保護対象更に化学物質の目的用途によって、種々の法律で規制、管理されている¹⁾。

「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」（昭和48年10月12日法律第112号）（以下「家庭用品規制法」という。）は、有害物質を含有する家庭用品について保健衛生上の見地から必要な規制を行うことにより、国民の健康の保護に資することを目的とし、「有害物質

[#] To whom correspondence should be addressed:

Yoshiaki Ikarashi; Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6600 ext 1800; Fax: +81-44-270-6600; E-mail: ikarashi@nihs.go.jp

曝露		労働環境	消費者					環境経由		排出・ストック汚染	廃棄	危機管理				
有害性																
人の健康への影響	急性毒性	毒劇法 労働安全衛生法 農薬取締法	農薬取締法	食品衛生法	医薬品医療機器等法	家庭用品品質表示法	家庭用品規制法	建築基準法	農薬取締法	化学物質審査規制法(化審法)	化学物質排出把握管理促進法(PRR法)	大気汚染防止法	水質汚濁防止法	土壌汚染対策法	廃棄物処理法等	化学兵器禁止法
	長期毒性															
生活環境(動植物を含む)への影響																
オゾン層破壊性		オゾン層保護法														

図1 我が国の化学物質関連の法体系(文献1から一部改変)

を含有する家庭用品の規制に関する法律第二条第二項の物質を定める政令」(昭和49年9月26日政令第334号)において、指定された家庭用品について有害物質の含有量を測定するための試験法が定められている。しかし、その基準や試験法には問題点や課題が指摘されており、家庭用品の流通状況やそれに使用される化学物質の実態調査、あるいは最新の分析技術の進歩に応じた新規試験法の開発及び基準値の見直しを行っている。更に近年は、家庭用品規制法での指定候補物質の選定に関する研究を実施しており、本稿では、家庭用品規制法のこれまでの改正経緯とともに紹介する。

2. 家庭用品規制法に基づく有害物質の規制基準の改正の推移

昭和40(1965)年以降、化学工業の発展に伴い各種化学物質が家具、洗剤、塗料等の家庭用品の品質、性能(難燃性、柔軟性、防水性、帯電防止等)の向上のために使用されてきたが、こうした化学物質を起因とした家庭用品による健康被害が大きな社会問題となった。それまで、毒物や劇物などの急性毒性を有する化学物質や労働者が直接的に取り扱う化学物質の製造・使用等の規制は講じられてきていたが、これらの家庭用品に使用される化学物質のほとんどは保健衛生上の配慮を払うことなしに生産、消費されていた。このような背景のもと、家庭用品の安全を図り、国民が安心して日常生活を送れるよ

うにすることを目的に家庭用品規制法が制定された。家庭用品規制法に基づいて規制基準が定められている有害物質は現在、21物質群あり(表1)、このうち17物質が昭和49(1974)年から昭和58(1983)年までに指定され、平成16(2004)年に多環芳香族炭化水素(PAH)3物質、平成28(2016)年にアゾ化合物が追加された。制定当初、ほとんどの基準値は、製品に「使用させないこと」を目的に、試験法の検出限界をもとに設定されていた。一方、その後指定されたPAHやアゾ化合物の基準値はリスク評価をもとに、諸外国での規制状況を踏まえて設定されている。試験法についても同様で、現在、改正試験法の開発が進められている。以下、平成16年以降の改正を物質ごとに説明する。

2.1 ホルムアルデヒド

ホルムアルデヒドは接着剤、殺菌剤、防しわ樹脂加工剤として壁紙や建材、衣類などに使用されるものの、アレルギー性接触皮膚炎を起こすことから、特に身体に直接、広範囲に、長時間接触する家庭用品に対して基準が設定されている。昭和50(1975)年に規制が始まってから我が国におけるホルムアルデヒドに対するアレルギー感作は減少し、規制値を含めて有効であることが確かめられていた。しかし、諸外国では日本の乳幼児用繊維製品の基準がゼロ規制であるとの認識が強いことから、市場開放問題苦情処理体制(Office of trade and investment ombudsman, OTO)に対し、誤解を解消

表1 有害物質を含有する家庭用品の規制基準概要

有害物質	対象家庭用品	基準 (方法)
アゾ化合物 (化学的変化により容易に24種の特定芳香族アミン*を生成するものに限る.)	(1) アゾ化合物を含有する染料が使用されている繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具、床敷物、テーブル掛け、えり飾り、ハンカチーフ並びにタオル、バスマット及び関連製品 (2) アゾ化合物を含有する染料が使用されている革製品 (毛皮製品を含む.) のうち、下着、手袋、中衣、外衣、帽子及び床敷物	所定の試験法で、それぞれの特定芳香族アミンの検出量が、試料1gあたり30µg以下 (ガスクロマトグラフィー-質量分析法)
塩化水素 硫酸	住宅用の洗浄剤で液体状のもの (塩化水素又は硫酸を含有する製剤たる劇物を除く.)	酸の量として10%以下及び所定の容器強度を有すること
塩化ビニル	家庭用エアゾル製品	所定の試験法で検出せず (赤外吸収スペクトル法)
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 (略称: DTTB)	(1) 繊維製品のうち、おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具及び床敷物 (2) 家庭用毛糸	30ppm以下 (試料1gあたり30µg以下) (ガスクロマトグラフィー-質量分析法) **
ジベンゾ [a,h] アントラセン ベンゾ [a] アントラセン ベンゾ [a] ピレン	(1) クレオソート油を含有する家庭用の木材防腐剤及び木材防虫剤 (2) クレオソート油及びその混合物で処理された家庭用の防腐木材及び防虫木材	(1) 10ppm以下 (試料1gあたり10µg以下) (ガスクロマトグラフィー-質量分析法) (2) 3ppm以下 (試料1gあたり3µg以下) (ガスクロマトグラフィー-質量分析法)
水酸化カリウム 水酸化ナトリウム	家庭用の洗浄剤で液体状のもの (水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムを含有する製剤たる劇物を除く.)	アルカリの量として5%以下及び所定の容器強度を有すること
テトラクロロエチレン	家庭用エアゾル製品 家庭用の洗浄剤	0.1%以下 (ガスクロマトグラフィー-質量分析法) **
トリクロロエチレン	家庭用エアゾル製品 家庭用の洗浄剤	0.1%以下 (ガスクロマトグラフィー-質量分析法) **
トリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド (略称: APO)	繊維製品のうち、寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず (炎光度型検出器付きガスクロマトグラフィー)
トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (略称: TDBPP)	繊維製品のうち、寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず (炎光度型検出器付きガスクロマトグラフィー)
トリフェニル錫化合物	(1) 繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2) 家庭用接着剤 (3) 家庭用塗料 (4) 家庭用ワックス (5) くつ墨 (6) くつクリーム	錫として1ppm以下 (試料1gあたり1.0µg以下) (ガスクロマトグラフィー-質量分析法)
トリブチル錫化合物	(1) 繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2) 家庭用接着剤 (3) 家庭用塗料 (4) 家庭用ワックス (5) くつ墨 (6) くつクリーム	錫として1ppm以下 (試料1gあたり1.0µg以下) (ガスクロマトグラフィー-質量分析法)
ビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト化合物	繊維製品のうち、寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず (炎光度型検出器付きガスクロマトグラフィー)
ヘキサクロルエポキシオクタヒドロエンドエキシジメタノナフタリン (別名: デイルドリン)	(1) 繊維製品のうち、おしめカバー、よだれ掛け、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具及び床敷物 (2) 家庭用毛糸	30ppm以下 (試料1gあたり30µg以下) (ガスクロマトグラフィー-質量分析法) **
ホルムアルデヒド	(1) 繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具であって生後24ヶ月以下の乳幼児用のもの (2) (a) 繊維製品のうち、下着、寝衣、手袋、くつした及びたび (b) かつら、つけまつげ、つけひげ又はくつしたのために使用される接着剤	(1) 所定の試験法で吸光度差が0.05以下又は16ppm以下 (試料1gあたり16µg以下) (2) 75ppm以下 (試料1gあたり75µg以下) (アセチルアセトン法)
メタノール (別名: メチルアルコール)	家庭用エアゾル製品	5w/w%以下 (ガスクロマトグラフィー-質量分析法) **
有機水銀化合物	(1) 繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2) 家庭用接着剤 (3) 家庭用塗料 (4) 家庭用ワックス (5) くつ墨 (6) くつクリーム	所定の試験法で検出せず (バックグラウンド値としての1ppmを越えてはいけない) (原子吸光法)

* 表2を参照。

** 令和5 (2023) 年3月 (予定) より適用。

するような措置を講じ、国際的に整合性のある値に緩和するよう要望された（日・EU規制改革対話、日本の規制緩和に関するEU補足提案（平成14年12月18日））。また、規制改革推進3か年計画（改定）（平成14年3月29日閣議決定）を受けて、厚生労働省はベビー服等繊維製品を対象としたホルムアルデヒド含有基準について、検出機器の性能向上等を踏まえ、ホルムアルデヒドの測定方法を見直す措置を講ずることとなった。

乳幼児の基準は、精製水とアセチルアセトンの反応液の吸光度を A_0 、製品（ホルムアルデヒドを含む可能性のある）の水抽出液とアセチルアセチルアセトンの反応液の吸光度を A とし、吸光度差 $A - A_0$ が0.05以下であること、としている。まず、乳幼児用のホルムアルデヒドがゼロ規制でないとの誤解を解くために、吸光度差 $A - A_0$ に相当するホルムアルデヒド量をクロスチェックにより求めた。5機関で試験した結果、吸光度差に相当するホルムアルデヒド濃度は14~16 ppmであり²⁾、基準の数値は最大の16 ppmとすることが適当と判断した。一方、この吸光度差は目視で発色を区別できる限界であり、ホルムアルデヒド標準溶液を調製することなく多検体の違反の有無を短時間で判定できることから、削除しない方が良いと判断し、前記の数値は「又は」として追記することになった。

次に、ホルムアルデヒドの定性に機器分析法を取り入れるよう、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を検討した。現行の操作法に従って調製したホルムアルデヒドのアセチルアセトン反応液をそのままHPLCで分析できるように条件を決定した。しかしHPLCのピーク検出には一定の時間がかかり、吸光度法に比べて短時間に多検体を評価することが困難であること、またアセチルアセトン誘導体物のピーク高さが経時的に減少し定量が困難であることから、HPLC法は確認試験としてジメドン法と併記し、標準液のピークと一致するピークを確認することにした²⁾。なお試験法に関しては、平成21年3月26日付け薬食発第0326001号、及び平成27年7月9日付け薬食発0709第1号でも改正が行われている。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会家庭用品安全対策調査会（以下、「調査会」という。）（平成15（2003）年3月31日開催）の資料には、現行基準値の設定の根拠は、ヒトに対するパッチテストの結果で、最大無作用量（対照として用いた蒸留水と比較して陽性率において優位な差を認めない最大量）はホルマリンとして0.2%（ホルムアルデヒドとして0.074%）であったとし、これに1/10を乗じた75 ppmを経皮曝露からみた基準値とするとされている。また、乳幼児用繊維製品の基準値は、乳幼児が当該製品をなめることが十分予期し得ること、更にホルムアルデヒドの抗原性が高

いこと、乳幼児の皮膚の感受性が高いこと等から考えて、試験法として採用したアセチルアセトン法の定量限界と考えられる吸光度差0.05を超えないものとされている。調査会では、ホルムアルデヒドの感受性に関する文献をもとに改めて基準値の適否が評価された。モルモットを用いた皮膚刺激性試験で、塗布では>7400 ppm、皮膚注射では1.9 ppm、皮膚感受性試験では注射感作-注射惹起の場合3.7~19 ppm、注射感作-接触惹起の場合3700 ppm、接触感作-注射惹起の場合74 ppmが最大無作用量として示された。1989年の国際化学物質安全性計画（IPCS）の報告書では、ホルムアルデヒドに感作されたものであっても0.05%を下回る濃度ではめったにアレルギーは起こらないこと、コントロールされた条件下において感作された5名のうち1名が0.01%に反応したこと、地域や人口集団によってアレルギーに対する接触感受性の頻度に違いがあるとしている³⁾。欧州連合（EU）では皮膚に直接接触する製品のエコラベル取得のためのホルムアルデヒドの制限値を当時30 ppmとしていたが、感受性の高い人ではこの濃度でも反応を生じ得るとしており⁴⁾、結果、現行基準値の変更はされなかった。

厚生労働省医薬・生活衛生局化学物質安全対策室のホームページには、全国で実施された家庭用品試買等検査の有害物質別及び規制家庭用品別基準違反件数の年度推移（2011年度~2020年度）が公開されている。ホルムアルデヒドの検査件数は年間5000件程度あるが、生後24か月以下の乳幼児用繊維製品の違反件数及び違反率は2011年度に29件（0.53%）であったが徐々に減少し、2020年度はゼロとなっている。

2.2 ベンゾ [a] ピレン, ジベンゾ [a,h] アントラセン, ベンズ [a] アントラセン

クレオソート油中のベンゾ [a] ピレン (BaP), ジベンゾ [a,h] アントラセン (DBA), ベンズ [a] アントラセン (BaA) の3種のPAHは、家庭用品規制法では初めてハザード（有害性）情報と曝露情報を合わせたリスク評価をもとに、規制の要否と基準値について検討された。以下、調査会（平成15（2003）年7月16日開催）で審議された資料をもとに、クレオソート油に含まれるPAHの規制経緯を簡単に説明する。

クレオソート油は、コールタールを更に蒸留した約200~400℃の留出油であり、ナフタレン、アントラセンなどのPAH、フェノール類、ピリジンなどのタール塩基類などを含み、用途に応じて調合される。クレオソート油は木材防腐剤として使用され、古くは電柱や鉄道の枕木に、外構材などの建築材、公園の階段木材、樹木の支柱や垣根に処理されていたが、そうした処理枕木が家庭用の園芸や造園（ガーデニング）の資材としても一般

に購入できる状況にあった。欧州毒性環境科学委員会 (CSTEE) は、クレオソート油の発がん性試験の結果をもとに、クレオソート油中のBaPが発がん性の指標となり、クレオソート油の発がん性はBaPより高いと評価した⁵⁾。欧州委員会はBaPの皮膚吸収量を計算し子供のクレオソート油との接触時間を考慮した結果、50 ppmのBaPを含有するクレオソート油の発がんリスクは無視できないレベルであるとし、規制した⁶⁾。国内でもガーデニングにおける廃木材の再利用など従前には見られなかったクレオソート油等の用途が増加していると考えられること、50 ppmを超えるBaPを含むクレオソート油が販売されていること、今後、諸外国から輸入された、BaP等を含むクレオソート油等が増える可能性が否定できないことから、家庭用品規制法に基づく規制処置の導入をすることとした。

有害性及び曝露に係る情報としては、IPCSの Environmental Health Criteria (EHC) monograph 202, オランダ当局や欧州委員会による子供の木製遊具からのBaPの経皮曝露量計算値、NHKによる国民生活時間調査の結果、及びCSTEE評価結果などを収集した。調査会ではBaPを閾値のない発がん性物質として取り扱い、クレオソート油中BaP量と皮膚腫瘍発動物数との用量反応曲線を求め、低濃度外挿によりリスク評価を行うべきとし、用量Dに応じた過剰生涯発がんリスクP(D)は、 $P(D) = 1 - \exp(-0.46D - 0.16D^2)$ で求めるとした。体重15 kgまたは30 kgの子供が、その一生(70年間とする)のうち5年間にわたり、1日1時間、BaP 5または10 ppmを含むクレオソート油等に皮膚開放部10%を接触し、帰宅後入浴等により皮膚から除去されるまでの間を5時間要したケースを考え、先の計算式を用いてそれぞれのケースにおける過剰生涯発がんリスクを計算すると、 $4.7 \times 10^{-6} \sim 1.9 \times 10^{-5}$ となる。国民生活時間調査による子供の遊び時間が平均約20分間であることに基づくより低いリスクとなる。我が国においては当面生涯リスクレベル 10^{-5} が目標とされていること等を勘案すると、BaPを10 ppm含むクレオソート油は受容しうるのであると考えられた。また流通しているクレオソート油にはBaP以外にも、当時IARC分類2AのDBA, BaAが多量に検出されていることから、クレオソート油のリスクはBaPのほかに、DBA及びBaAも併せて規制を行うべきとされた。既にEUにおいては特定の留分を除いたBaPが10 ppm未満のクレオソート油が生産され、我が国で販売されている製品にもEU規制 (BaP 50 ppm) に対応したものが⁷⁾、今後規制に合わせBaP等を低減化した製品の開発、提供は可能であると思われた。更に、こうした製品が出回っているEUにおいて、木材防腐性能に支障を生じたという情報は得られていないこと

から、導入する規制は十分実施可能であると考えられた。以上のことから、クレオソート油及びその混合物に含まれるBaP, DBA及びBaAはそれぞれ10 ppm以下、クレオソート油及びその混合物により処理された木材製品は3 ppm以下を基準とすることになった。

これに伴い、製品中のPAHを十分な信頼性をもって分析できる方法を用意することが必要となり、クレオソート油中のこれらPAH 3種の分析法を確立した⁸⁾。家庭用品規制法では初めて、分析装置としてガスクロマトグラフ-質量分析計 (GC-MS) を用いた。これまで都道府県や政令市等ほとんどの試験機関が実施できるように分析機器は一般に装備できるものとされていたが、GC-MSの価格が下がり、性能も安定して導入も進んでいたため、採用された。BaP, DBA及びBaAに関する改正は平成16 (2004) 年6月15日から施行され (薬食発第0615001号)、平成21 (2009) 年3月26日に操作条件に細かな改正が行われた (薬食発第0326001号)。

2.3 アゾ化合物

一部のアゾ染料は還元分解して芳香族第一級アミン類を生成するものがあり、芳香族第一級アミン類のうち発がん性を有する又は発がん性が疑われるものを一般的に、特定芳香族アミン (特定PAAs) と呼んでいる。EUや中国等では2000年頃から特定PAAsを生成する可能性のあるアゾ染料の繊維製品及び革製品への使用が禁止され、我が国でも2012年に繊維及び革製品等の業界団体による自主基準が制定された⁹⁾。しかし、国内で高濃度の特定PAAsを生成する可能性のあるアゾ染料が使用された製品が流通しており¹⁰⁻¹¹⁾、今後諸外国から特定PAAsを生成する可能性のあるアゾ染料を使用した製品が輸入される可能性が否定できないことから、家庭用品規制法に基づく規制措置を導入する必要があると考えられた。PAHと同様に、有害性評価と曝露評価、及びリスク評価を行い検討した。

特定PAAsのうち最も発がん性が強いと考えられるベンジジン¹²⁾を指標に、オランダ国立衛生環境研究所 (RIVM) の経皮曝露評価式に基づいて、実態調査で最高濃度 (593 µg/g) を示した製品 (シート) からの年間皮膚曝露量を算出した。体重50 kgの人の1日当たりのベンジジンの曝露量は 3.9×10^{-7} mg/kg/dayであり、ベンジジンの発がん性のスロープファクターが 2.3×10^2 (mg/kg/day)⁻¹であることから、当該製品中のベンジジンによる過剰生涯発がんリスクを算出すると 9.0×10^{-5} となった。一方、特定PAAsの総量が30 µg/g (EUの基準値) の繊維製品による過剰生涯発がんリスクは 4.6×10^{-6} と算出された。我が国における大気環境基準の設定にあたり現段階において当面生涯リスクレベルは 10^{-5} が目標とされていることを勘案すると、上記のリスク (4.6

表2 特定芳香族アミン

名称	CAS番号
4-アミノジフェニル	92-67-1
オルト-アニシジン	90-04-0
オルト-トルイジン	95-53-4
4-クロロ-2-メチルアニリン	95-69-2
2,4-ジアミノアニソール	615-05-4
4,4'-ジアミノジフェニルエーテル	101-80-4
4,4'-ジアミノジフェニルスルフィド	139-65-1
4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン	838-88-0
2,4'-ジアミノトルエン	95-80-7
3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン	101-14-4
3,3'-ジクロロベンジジン	91-94-1
2,4-ジメチルアニリン	95-68-1
2,6-ジメチルアニリン	87-62-7
3,3'-ジメチルベンジジン (別名オルト-トリジン)	119-93-7
3,3'-ジメトキシベンジジン	119-90-4
2,4,5-トリメチルアニリン	137-17-7
2-ナフチルアミン (別名ベータ-ナフチルアミン)	91-59-8
パラ-クロロアニリン	106-47-8
パラ-フェニルアゾアニリン	60-09-3
ベンジジン	92-87-5
2-メチル-4-(2-トリルアゾ) アニリン	97-56-3
2-メチル-5-ニトロアニリン	99-55-8
4,4'-メチレンジアニリン	101-77-9
2-メトキシ-5-メチルアニリン	120-71-8

$\times 10^{-6}$) は受容しうると評価された。なお、規制対象とする家庭用品は、我が国に流通する当該家庭用品の実態、諸外国の規制状況等を踏まえ、特に皮膚に長期間接触すると考えられる製品、実態調査において30 $\mu\text{g}/\text{g}$ を超えて特定PAAsが検出された製品、及び子どもが口に含む等の可能性が高い製品とすることとした。更に、繊維製品及び革製品から還元操作等で生成する特定PAAsの基準値を30 $\mu\text{g}/\text{g}$ とすることについて関係省庁や団体と協議、関連法規との調整をし、WTO (世界貿易機関) /TBT協定 (貿易の技術的障害に関する協定) に諮られた。

以上により、化学的変化により容易に特定芳香族アミン」(24種、表2) を生成するアゾ化合物が新たに有害物質に指定され (平成27年4月8日付け薬食発0408第1号)、当該家庭用品の区分に応じて基準が定められた (平成27年7月9日付け薬食発0709第1号)。なお、基準の趣旨は、対象家庭用品中のアゾ化合物の特定芳香族アミンとしての含有量を30 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以下とするものであり、平成28 (2016) 年4月1日から施行された。試験法は、先行する規格¹²⁻¹⁴⁾ に準じた方法で作成された^{9, 15)}。対象製品と材質、分散染料が使用されているかどうか、測定する特定PAAsの化合物の種類によって試験溶液の調製法に違いがある。

アゾ化合物の規制開始から2020年度までの4年間の検査件数は1042件で、革手袋及びえり飾りでそれぞれ1件違反が報告されている。

2.4 トリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物

トリフェニル錫化合物 (TPT) 及びトリブチル錫化合物 (TBT) は、防カビ剤・防菌剤として繊維製品、塗料等に用いられてきたが、皮膚刺激性を有しており、経皮吸収されやすく、生殖機能障害を引き起こすことから、TBTは昭和54 (1979) 年1月1日、TPTは昭和55 (1980) 年4月1日に、おしめ等の繊維製品等への使用が規制された。

TPT及びTBTの試験は、溶媒抽出後、活性アルミナカラムによる精製及び硝酸分解し、フレイムレス原子吸光法 (AAS) によって錫を測定する方法とされ、1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以上検出された場合には、2次元薄層クロマトグラフ法 (TLC) により確認することとされていた。しかし、「錫」としてしか定量できない、2次元TLCでジチゾン錯体の黄色のスポットが短時間に消失する、夾雑物質によってスポット位置が移動したり拡散したりするといった課題があった。一方、食品用器具容器包装や環境分野の検査ではGC-MS等で有機錫化合物を測定し、誘導体法や精製法の改良が進められていることから^{16, 17)}、これを踏まえて改定の検討を行った。

まず、規制対象の家庭用品の種類によって大きく3つに分類されていた抽出溶媒を、繊維製品及び繊維製品以外で水性のものについて、繊維製品以外で油性のものについての2つにする変更を行った。次に、フレームレスAASからGC-MSで測定することとし、確認法も2次元TLCからGC-MSにして、TPT及びTBTの有機錫化合物として定量することとした。そのため、テトラエチルホウ酸ナトリウムを用いてエチル誘導体化し、重水素化体をサロゲート物質として使用した^{18,19}。本法については、6機関で同一試料を用いた妥当性評価試験を行い、精度を確認した。従来法では2次元TLCでの検出限界の錫として1.0 µg/gが試験法の検出限界値として採用されていたが、TPTおよびTBTとしてそれぞれ3.25および2.75 µg/gに相当する。また、フレームレスAASの検出限界値は錫として0.2 µg/gで、TPT及びTBTとしてそれぞれ0.65及び0.55 µg/gであるが、今回の試験法はこれらの値を下回る試料でも定量可能であった²⁰。

TPT及びTBTの基準値は「検出されないこと」とされていたが、試験法の改正に伴って基準値が設定された。有機化合物の有害性に関して、IPCSの報告書(1999)の酸化トリブチル錫の経口曝露の指針値が使用された²¹。酸化トリブチル錫のラットの長期経口投与による免疫抑制に基づき、ベンチマークドーズ0.034 mg/kg/dayを求め、更に動物からヒトへの外挿とヒトの個人差のため、不確実計数10をそれぞれ考慮し、酸化トリブチル錫の経口曝露の指針値を0.0003 mg/kg/dayとした。TPT及びTBTの経皮曝露による指針値等はなかったことから、より毒性の強い酸化トリブチル錫の0.0003 mg/kg/day (錫として0.12 µg/kg/day) がリスク評価に用いられた。

曝露に係る情報等として、衣類に含有されるTPT及びTBTの経皮曝露量は以下の基本式から求められる。

$$[\text{皮膚負荷量}] = [\text{製品中の濃度}] \times [\text{製品の質量}] \times [\text{接触頻度}] \times [\text{皮膚接触計数}] \times [\text{一日移行率}]$$

$$[\text{経皮曝露量}] = [\text{皮膚負荷量}] \times [\text{経皮吸収率}]$$

改正前の試験法の検出下限値に相当する濃度 (錫として1 µg/g) のTBT (酸化トリブチル錫) を含有する乳児 (1月児, 平均体重4 kg) 用の下着について、当該化合物の経皮曝露量が試算された。なお、各パラメータはIPCS²¹やRIVM^{22,23}等の値が用いられた。算出された酸化トリブチル錫の体重当たりの経皮曝露量は、錫として0.0205 µg/kg/dayであり、この値とIPCSが設定した0.0003 mg/kg/day (錫として0.12 µg/kg/day) から算出したハザード比は0.171と、1を下回り、当該リスクは受容しうるものと考えられた。皮膚への接触面積、接触時間等を考慮すると、乳児用下着以外の製品に含まれたときのリスクはより低く見積もられ、前記の

基準値は妥当と考えられた。以上のことから、基準値は錫として1.0 µg/g、TPT及びTBTとしてそれぞれ3.25及び2.75 µg/g (TPT及びTBTは塩化物換算値) を明示することとした。TPT及びTBTの基準試験法は平成27 (2015) 年7月9日に一部改正され、平成28 (2016) 年4月1日より施行されている (薬食発0709第1号)。

2.5 4,6-ジクロロ-7-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール及びヘキサクロロエポキシオクタヒドロエンドエキソジメタノナフタリン (ディルドリン)

平成29年度第1回調査会 (平成29 (2017) 年9月28日開催) において、GCを用いている有害物質の試験法は、ベンゼンやジメチル硫酸などの有害な溶媒や試薬を使用、充填カラムを使用しており分離能 (精度) が低い、確認試験が煩雑等の問題点が指摘されており、見直しを順次検討し、審議することが了承された。

4,6-ジクロロ-7-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール (DTTB) 及びヘキサクロロエポキシオクタヒドロエンドエキソジメタノナフタリン (ディルドリン) は、防虫剤として繊維製品等に用いられていたが、DTTBは経皮及び経口毒性が極めて強く肝障害を引き起こすとの報告があることから昭和57 (1982) 年4月1日に、ディルドリンは経皮吸収され体内蓄積する可能性があるとの報告があることから昭和53 (1978) 年10月1日に、それぞれおしめカバー等の繊維製品等に規制基準が制定された。

DTTBに関しては、試験溶液の調製にジメチル硫酸を用い、誘導体化したDTTBは電子捕獲型 (ECD) 検出器を付けたGCで試験し、かつ2種類の充填カラムを用いて測定するよう規定されていた。ディルドリンも、2種類の充填カラムを用いECD付けGCで試験することになっていた。そこで、両物質の前処理操作を、塩酸-メタノールによる還流抽出及び強陽イオン交換カラムを用いた精製操作に統一し、DTTBの誘導体化 (メチル化) 試薬は、ジメチル硫酸から簡便で安全にできるトリメチルフェニルアンモニウムヒドロキッドに変更された。更に、1種のGCキャピラリーカラムを用いることで精度の向上と煩雑さの解消が図られた²⁴。開発された試験法は妥当性評価試験²⁵を実施した後、本試験法は、「家庭用品中の有害物質試験法」(令和4年3月28日付け薬生薬審発0328第5号別添) として通知された。

2.6 テトラクロロエチレン, トリクロロエチレン及びメタノール

テトラクロロエチレン, トリクロロエチレン及びメタノールは、溶剤として用いられている。テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンは、継続的に人体に吸入された場合には体内蓄積し、肝障害又は腎障害等を起こ

すおそれがあるとの報告があることから家庭用エアゾル製品等について昭和58（1983）年10月1日に、メタノールは視神経障害等の毒性を有し、特にエアゾル製品として使用されるとき吸入しやすいとの報告があることから昭和57（1982）年4月1日に、規制基準が制定された。

これら溶剤の試験はGCを用いて行われているが、メタノールに関しては水素炎イオン化型検出器（FID）を用いており、2種類の充填カラムを用いた条件で確認されていた。テトクロロエチレン及びトリクロロエチレンに関してはECD検出器を用い、メタノールとは異なる2種類の充填カラムで測定する必要があった。そこで、試料は乳酸エチルで溶解して試験溶液とするように3種の溶剤について同一にし、効率化が図られた。また、ヘッドスペースガス注入量を増やし、6%シアノプロピルフェニル/94%ジメチルポリシロキサンを液相とする1種類のキャピラリーカラムを用いてGC-MS分析することとして、精度の向上と煩雑さの解消を図ることができた²⁶⁾。開発された試験法は妥当性評価試験²⁷⁾を実施した後、改定試験法は「家庭用品中の有害物質試験法」（令和4年3月28日付け薬生薬審発0328第5号別添、令和4年4月4日付け薬生薬審発0404第1号で一部訂正）として通知された。

2.7 日本工業規格に関連した改正

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（昭和49年厚生省令第34号、以下「施行規則」という。）別表第一の基準には、日本工業規格の試験方法、試薬器具等が引用されており、不正競争防止法等の一部を改正する法律（平成30年5月30日法律第33号）において、工業標準化法が一部改正されたことに伴い、必要な用語改正や規格の番号を修正する改正が行われた（令和元年7月1日付け薬生発0701第8号）。

有機水銀化合物の基準に定められている試験方法の一つである還元気化法について、「K0102の44.1.2のB法」と引用している箇所を「K0102の66.1.1」と改めた。6有害物質の試験に使用するガラスろ過器は「日本工業規格のガラスろ過器（細孔記号G2）に適合するもの」と規定されているが、現行JIS R3503では「細孔記号2」と表記することとなっているため、改められた。なお用語について、「日本工業規格」は「日本産業規格」、「工業標準化法」は「産業標準化法」に改められた。

3. 施行規則の一部改正と通知試験法への移行

施行規則別表第一の「基準」の項目中には、①基準、及び②有害物質の含有量等を測定するための公定の試験法が定められているが、省令の改正には時間を要し、試験法の変更が柔軟に行うことができないといった問題点が指摘されていた。そのため、分析技術の進歩及び分

析に必要な試薬や器具等が入手困難になる可能性等を考慮し、その見直しを適時適切に行えるよう、②有害物質の含量等を測定するための公定の試験法については別途定める通知に移行し、施行規則別表第一の「基準」は①基準のみとされた（http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/PDF/reg_ame_rev_chk_220328.pdf）（令和4年3月28日付け薬生薬審発0328第5号、令和4年4月4日付け薬生薬審発0404第1号で一部訂正）。別添「家庭用品中の有害物質試験法」はhttp://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/PDF/test_method_supl_rev_220404.pdfから見る事ができる。本試験法は、改正省令の公布日から起算して1年を経過した日から適用される。なお、本試験法の試験法各条に掲げる各試験法に代わる方法で、それが当該試験法以上の精度である場合には、その試験法を用いることができること。ただし、その結果について疑いがある場合には、本試験法で規定する当該試験法で最終の判定を行うこと。とされた。

改正試験法の開発及び基準改正のための検討は、厚生労働行政推進調査事業補助金化学物質リスク研究事業で引き続き行われており、有機リン系防炎加工剤の試験法の開発のほか²⁸⁾、GCのキャリアーガスであるヘリウム不足に対応した試験法の妥当性評価が進められている。

4. 家庭用品による健康被害に関する情報

平成19（2007）年5月14日より消費生活用製品安全法に基づいて、重大な製品事故が発生した場合、製造販売会社や輸入業者は事故認知から起算して10日以内に消費者庁に報告することが義務付けられた。このうち、家庭用品規制法により防止されるべきと認められたものについて通知を受けた場合には、厚生労働省が危険の回避に必要な事項等について適宜情報提供を行うことになっている。家庭用品によるものとして、デスクマットや冷却パッド中の抗菌剤や防腐剤による接触皮膚炎が報告されている（<http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/topics/jikojirei.html>）。

厚生労働省では昭和54（1979）年より、家庭用品等に係る健康被害の実態把握を目的として「家庭用品等に係る健康被害病院モニター報告制度」を行い、公益財団法人日本中毒情報センター（JPIC）が収集した家庭内における吸入及び誤飲事故、並びに協力病院等から報告された家庭用品等による皮膚障害の健康被害事例を取りまとめて公表してきた。令和元（2019）年度からは消費者製品の個々の健康被害症例（事例）における化学物質の影響（関連）をより的確に評価するため、「化学的健康被害症例対応システム」の運用を行っており、必要に応じ有識者の意見を聴くなど、原因の究明や対策の検討

に重点を置くようにしている。家庭用品に係る健康被害の年次とりまとめ報告は、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のホームページ (http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/hazard_chemical_assess.html) で公表されている。

国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部では皮膚科医と協力して刺激性及びアレルギー性皮膚炎の原因究明の研究を進めてきた²⁹⁾。現在も、以前から皮膚炎が報告されているイソチアゾリノン系防腐剤やメガネセルの色素等について使用実態等を調査しており³⁰⁻³²⁾、それらの家庭用品への使用に関して注視していく必要がある。

5. 今後の家庭用品規制法における有害物質の指定のあり方

近年、化学物質を想定外の目的や方法で家庭用品に使用したことによる健康被害の発生が報告されている。海外製の家庭用品のネット販売も増加し、家庭用品を取り巻く状況変化に応じた管理が必要である。前述したように、家庭用品規制法において有害物質として指定するには、候補となる物質の有害性、使用量、諸外国での規制の有無、学術文献等を合わせて詳細なリスク評価とリスク管理方法が検討されて、決定される。しかし、指定する基準は明確に定まっておらず、集めた資料の情報を随時検討する状況である。このとき、あらかじめ検討の候補物質リストがあれば、あるいは指定方法を定めておけば、健康被害の発生時点から必要なデータを追加することによって早期に評価、判断が可能となる。そこで著者を代表とする厚生労働行政推進調査事業補助金化学物質リスク研究事業研究班は、家庭用品規制法における指定有害物質候補のリストの作成方法を提案することを目的に、有害性情報や曝露情報の収集方法に関する研究を行った³³⁾。以下、概要を示す。

5.1 諸外国の規制基準の設定方法

EU及び米国等には家庭用品に限定した規制は確認できず、家庭用品規制法よりも広い範疇の製品を対象としている。規制基準の設定は、始めに化学物質のハザード(有害性)に着目し、必要に応じてリストを作成し、その中から毒性及び使用状況等を考慮して行っている。EUの化学品の登録、評価、認可及び制限に関する欧州議会及び理事会規則(REACH)、米国の有害物質規制法(TSCA)及びRIVMの規制基準策定に向けた評価対象化学物質の優先順位付け方法では、有害性及び曝露の観点からスコアを設定し、対象物質をスコアリングすることで、優先順位付けしている。有害性評価の実施に際して、情報が得られない化合物については、構造的又は機能的な類似性に基づいて情報のある化合物とグループ化して評価する方法も認められる。

5.2 化学物質の毒性情報の収集

一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、急性毒性、刺激性、感作性に関する情報は、化審法の網羅的な情報収集法により得ることができる。化審法スクリーニング評価で収集する情報源は、国際機関あるいは他国のリスク評価機関による主要な評価文書等をカバーする。よって、家庭用品に使用される化学物質の安全性評価のための毒性情報の収集は段階的収集法で行うこととし、化審法のスクリーニング評価のための情報収集法に倣うことが良いと思われた。

5.3 化学物質の生産量及び用途情報の収集

化学物質の生産量等の情報は、複数の情報源から収集し、補完することが必要である。特に、用途情報は同一化合物でも情報源によって記載情報量や内容に違いが認められる。後述するランク付けには国内情報源を優先にした。

5.4 家庭用品を介した化学物質の曝露情報の収集

家庭用品を介した化学物質の曝露情報に関しては、製品技術評価基盤機構や産業技術総合研究所等から、各種曝露シナリオ及び曝露量の算出式が示されている。具体的には、衣類に残留する洗剤などの曝露量が評価されている。日本人の身体的データ(体重、体表面積、呼吸量など)、住居、行動データ(室内滞在時間、入浴時間など)や各種家庭用品の使用に関する情報源がある。また、消費者製品からの化学物質曝露量を推定するモデルとしてConsumer TRA及びConsExpo Webがある。

5.5 有害物質候補の有害性及び曝露情報のスコア化

化審法の優先評価化学物質について、その有害性及び曝露情報(製造輸入数量及び用途情報)をもとにスコア付けした結果、妥当性のあるランク付けが可能であると考えられた。考案したスコア化方法は家庭用品規制法における有害物質候補の選定基準及び選定方法として有効であり、また、スコア化された化学物質リストは家庭用品規制法における詳細評価の優先候補リストとして提案している。

6. おわりに

家庭用品規制法に基づく安全対策は同法第3条にあるように、家庭用品に含有される物質の人の健康に与える影響を把握し、当該物質により人の健康に係る被害を未然に防止する措置を講じることが、製造又は輸入の事業を行う者の責任であることを基本においている。一方、現に国内において高濃度の有害物質が検出される製品があり、今後、諸外国からそうした製品の輸入が増加する可能性を否定できない等の場合、家庭用品規制法に基づく規制措置の導入が検討される。家庭用品規制法の規制基準の改定にはリスク評価、リスク管理の考え方が導入

され、有害性に係る知見や、曝露実態に係る情報の集積、諸外国における規制状況、関係業界による対策の進展等を踏まえつつ、検討されている。このような考え方と方針に基づいて今後も家庭用品の規制を行っていくべきであり、その科学的根拠となる試験研究が重要と考える。

謝辞

本稿で紹介した内容の多くは、生活衛生化学部室長の河上強志氏の調査研究をもとにさせていただいた。化学物質のリスク評価に関する研究では特に、安全性予測評価部室長の井上薫氏から多くの助言をいただいた。皆様にはこの場を借りて深く感謝いたします。

最後に、家庭用品に関する研究の機会及びご指導をいただいた元医療機器部室長の鹿庭正昭氏、本稿含むこれまでの試験研究の遂行に協力していただいた生活衛生化学部現・元職員の皆様に感謝いたします。

引用文献

- 1) 五嶋俊一：安全工学 2009;48(2):87-92. doi: https://doi.org/10.18943/safety.48.2_87
- 2) 五十嵐良明, 鹿庭正昭, 土屋利江: 国立衛研報 2003; 121:16-24
- 3) International Programme on Chemical Safety (IPCS): Environmental Health Criteria 89. Formaldehyde. 1989
<https://incchem.org/documents/ehc/ehc/ehc89.htm>
- 4) International Programme on Chemical Safety (IPCS): Concise International Chemical Assessment Document 40. Formaldehyde. 2002
<https://incchem.org/documents/cicads/cicads/cicad40.htm>
- 5) European Commission. Scientific committee for toxicity, ecotoxicity and the environment (CSTEE). Opinion (revised) on Cancer risk to consumers from Creosote containing less than 50 ppm benzo-[a]-pyrene and/or from wood treated with such Creosote and estimation of respective magnitude expressed at the 8th CSTEE plenary meeting, Brussels, 4 March 1999
https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/opinions/sctee/sct_out29_en.htm
- 6) Commission of the European Communities: *Official J Eur Communites* 2001;L 283:41-3.
<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:283:0041:0043:EN:PDF>
- 7) Ikarashi Y, Kaniwa M, Tsuchiya T: *Chemosphere* 2005;60:1279-87. doi: [10.1016/j.chemosphere.2005.01.054](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.01.054)
- 8) Ikarashi Y, Kaniwa M, Tsuchiya T: *J Health Sci.* 2005;51(5):597-606. doi: [10.1248/jhs.51.597](https://doi.org/10.1248/jhs.51.597)
- 9) 河上強志：繊維学会誌 2022;78(2):61-5. doi: [10.2115/fiber.78.61](https://doi.org/10.2115/fiber.78.61)
- 10) Kawakami T, Isama K, Nakashima H, Tsuchiya T, Matsuoka A: *J Environ Sci Health Part A* 2010;45: 1281-95. doi: [10.1080/10934529.2010.493827](https://doi.org/10.1080/10934529.2010.493827)
- 11) Kawakami T, Isama K., Nishimura T.: *J Environ Chem.* 2012;22:197-20. doi: [10.5985/jec.22.197](https://doi.org/10.5985/jec.22.197)
- 12) a) EN 14362-1:2012; b) EN 14362-3:2012
- 13) a) ISO 14362-1:2017; b) ISO 14362-3:2017
- 14) a) JIS L 1940-1:2019; b) JIS L 1940-3:2019
- 15) 河上強志, 伊佐間和郎, 五十嵐良明: 国立衛研報 2014;132:57-66
- 16) 大野浩之, 鈴木昌子, 中山重人, 青山大器, 三谷一憲: 食品衛生学雑誌 2002;43:208-14. doi: [10.3358/shokueishi.43.208](https://doi.org/10.3358/shokueishi.43.208)
- 17) 岩村幸美, 門上希和夫, 陣矢大助, 花田喜文, 鈴木學: 分析化学 1999;48:555-61. doi: [10.2116/bunsekikagaku.48.555](https://doi.org/10.2116/bunsekikagaku.48.555)
- 18) 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: *YAKUGAKU ZASSHI* 2010;130:223-35. doi: [10.1248/yakushi.130.223](https://doi.org/10.1248/yakushi.130.223)
- 19) 中島晴信, 富山健一, 河上強志, 伊佐間和郎: *YAKUGAKU ZASSHI* 2010;130:945-54. doi: [10.1248/yakushi.130.945](https://doi.org/10.1248/yakushi.130.945)
- 20) 河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信, 吉田仁, 大嶋智子, 大野浩之, 上村仁, 塩田寛子, 菊地洋子, 松岡厚子, 西村哲治: *YAKUGAKU ZASSHI* 2012; 132:1197-208. doi: [10.1248/yakushi.12-00182](https://doi.org/10.1248/yakushi.12-00182)
- 21) International Programme on Chemical Safety (IPCS): Concise International Chemical Assessment Document 14. Tributyltin oxide. 1999
<http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad14.htm>
- 22) RIVM: RIVM report 601503 014.1999
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601503014.html>
- 23) RIVM: RIVM report 601503 019.2000
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601503019.pdf>
- 24) 西以和貴, 佐藤学, 仲野富美, 辻清美, 上村仁, 河上強志: *YAKUGAKU ZASSHI* 2020;140:809-18. doi: [10.1248/yakushi.19-00262](https://doi.org/10.1248/yakushi.19-00262)

- 25) 西以和貴, 上村仁, 大嶋智子, 菅谷なえ子, 印南佳織, 田畑佳世, 河上強志: *YAKUGAKU ZASSHI* 2021;141:1031-40. doi: 10.1248/yakushi.21-00058
- 26) Sugaya N, Takahashi M, Sakurai K, Tanaka N, Okubo I, Kawakami T: *JAOAC Int.* 2018;101:1328-40. doi: 10.5740/jaoacint.18-0049
- 27) 河上強志, 菅谷なえ子, 田原麻衣子, 大嶋智子, 西以和貴, 上村仁, 塩田寛子, 鈴木郁雄, 田畑佳世, 五十嵐良明: *YAKUGAKU ZASSHI* 2020;140:1485-94. doi: 10.1248/yakushi.20-00163
- 28) 大嶋智子, 角谷直哉, 山口之彦, 河上強志: *YAKUGAKU ZASSHI* 2022;142:279-87. doi: 10.1248/yakushi.21-00197
- 29) 鹿庭正昭: *国立衛研報* 2006;124:1-20
- 30) Kawakami T, Isama K, Ikarashi Y: *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2014;49:1209-17. doi: 10.1080/10934529.2014.910021.
- 31) Kawakami T, Tahara M, Ikarashi Y: *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 2021;44:11-12, 564-9. doi: 10.1080/10826076.2021.1990944
- 32) Kawakami T, Tahara M, Ikarashi Y: *Dermatitis* 2021;32:e138-40. doi: 10.1097/DER.0000000000000794.
- 33) 厚生労働行政推進調査事業補助金化学物質リスク研究事業「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」(令和元(2019)年度～令和3(2021)年度)報告書

ゲノム編集技術を利用した製品の研究開発の現状と規制制度について

近藤一成[#]

Genome-edited foods - current status of research and development and regulatory system

Kazunari Kondo[#]

Genome editing technology is one of the very promising technologies and is being applied not only in the medical field but also in the agricultural field. This genome editing technology is being used to obtain new traits such as increased yield and resistance to plant pathogens, as well as to improve breeding methods to shorten the development time of attractive new crops. Currently, to circumvent the strict regulations on conventional genetically modified (GM) crops, genome editing (GE) technology focuses on the functional deletion of endogenous genes that have undesirable functions for the expression of new traits, without introducing foreign genes or fragments thereof. Many genome editing techniques exist, including insertion and deletion of bases by double-strand breaks in DNA (InDel), base replacement by single-strand breaks in DNA, and insertion and deletion replacement of longer sequences. The technology used should be considered in the evaluation. The handling of products derived from genome editing technologies is being considered by the MHLW, and some SDN-1 and SDN-2 products are considered exempt from the current GM regulations, which require a safety evaluation.

The prior consultation and notification system for GM-derived food products began on October 1, 2019, and three notifications have been accepted so far. It is expected that more technically complex cases will emerge in the future, but until a certain number of cases are accumulated, it is desirable to confirm GE-derived foods on an individual basis. Public understanding and acceptance of conventional genetically modified foods have not progressed. In the future, it will be necessary to promote public understanding through appropriate risk communication and to create agricultural products that are attractive to consumers.

Keywords: Genome editing technology, Ministry of Health, Labor and Welfare, prior consultation, Agricultural product

1. はじめに

ゲノム編集技術は、遺伝子改変技術の一つであり、ゲノム中の特定の塩基配列を認識する酵素を用いて標的領域の1つ以上の塩基を改変することを可能にする技術である。遺伝子改変に用いられる古典的な酵素としては、I-SceIなどのメガヌクレアーゼがある。より単純な

例が、アガロースゲル電気泳動によるPCR産物の解析やパルスフィールドゲル電気泳動による微生物ゲノムの解析など、生化学実験によく用いられる制限酵素である。例えば、制限酵素EcoRIはGAATTCを特異的に認識し、最初のG以降の配列（すなわち、G/AATTC）を切断する。従来の制限酵素は、あらかじめ決められた1つの配列（例えば、EcoRIはGAATTC、XhoIはCTCGAG）だけを切断するが、ゲノム編集技術に用いられる人工酵素は、自由にゲノム配列をターゲットにすることができる。ゲノム編集技術は、ほとんどのゲノム領域の改変に適用できるため広く普及している。

ゲノム編集技術の中心は、汎用性の高さからclustered

[#] To whom correspondence should be addressed:

Kazunari Kondo; Division of Biochemistry, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan; TEL: +81-44-270-6600; E-mail: kondo@nihs.go.jp

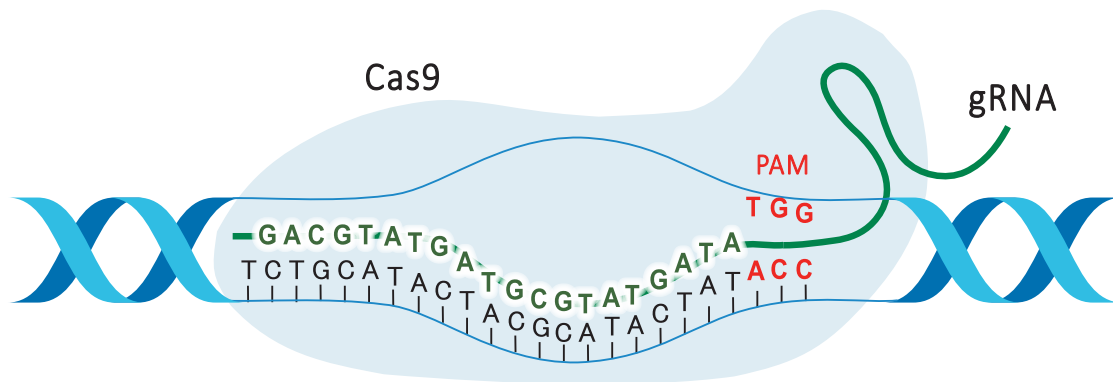


図1 CRISPR/Cas9の基本構造

regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR) /CRISPR-associated protein 9 (CRISPR/Cas9, 図1) であり¹⁾, 登場以来これまでに切断活性や特異性の向上, オフターゲット切断, 及び, オルトログ検索に関する膨大な研究が行われてきた. 主なCas9 オルトログには, Cas12a (以前はCpf1)²⁾やCas13a (以前はC2C2)³⁾がある. CRISPR/Cas9は, 20塩基からなるプロトSpacer配列と3塩基からなるPAM配列によってゲノム上の特定のDNA配列を特異的に認識する.

Cas9には, DNA 2本鎖を切断するオリジナルのもの他に, DNA 2本鎖の一方のみを切断するnCas9とヌクレアーゼ活性を持たないdCas9があり, 編集目的に応じて使用される. CRISPR/Cas9システムでは, 標的とする20塩基の配列に隣接してNGGという配列 (PAM配列) を必要とするが, このPAM配列は, たとえばヒトゲノム上では頻繁に出現するため標的配列の設計自由度はそれ以前のゲノム編集ツールであるZinc-finger nuclease (ZFN) やtranscription activator-like effector nuclease (TALEN) よりも高い. しかし, 遺伝子疾患の点変異修復では, まさにその場所に設計する必要があり, PAM配列は設計上の障害になりうる. そこで, PAM配列がNGのSpCas9-NGやPAM配列がNRNのSpRYが開発されている^{4,5)}. 塩基編集 (base editor) の登場により, nCas9にシチジン, アデノシンデアミナーゼを結合させたことでCからT, AからGへDNA 2本鎖を切断することなく1塩基置換できるようになった⁶⁻⁹⁾. その後, CからGへの編集も可能となった^{10,11)}. 逆転写酵素を結合したプライム編集は, 12通りの塩基編集と40-80塩基の挿入欠失を可能にしてコメや小麦など農作物分野に応用されたが編集効率はまだ低い^{12,13)}. また, 塩基編集のCBE (cytosine base editor) にAP lyaseを用いて複数塩基除去を行うことも可能である¹⁴⁾. 現在のところ, オリジナルのCas9 (SpCas9) が標的部位での切断効率や配列特異性などが最もよく研究されているためSpCas9を中心に利用されているが, 徐々にこ

れら塩基編集やプライム編集利用した応用例が増加すると考えられる.

ゲノムDNA上の塩基配列を編集するためには, ヌクレアーゼとして機能するCas9タンパクと標的配列を認識するガイドRNA (gRNA) を用いて, DNA 2本鎖切断, DNA 1本鎖切断, あるいは, DNA切断しない方法がある. 最も汎用されるのは, DNA 2本鎖切断を介した挿入欠失誘導による標的遺伝子のノックアウトである. より大きな置換や挿入を行う時は, 鋳型DNAを併せて用いて相同組換え修復を行う. また, コムギ (6倍体) などゲノム倍数性が大きい生物種や複数のオルトログを同時にノックアウトさせる場合など多数の標的を同時編集したい場合がある. この場合, 複数のgRNAを産生させなければならない. この方法として, 複数の転写物としてgRNAを生成させるほかに, U6などPol IIIプロモーター下に自己消化性Hepatitis delta virus やHammerhead ribozymesを挟んで1つの転写物から複数のgRNAを生成させるかの方法と同様にtRNAプロセッシングを用いて方法がある (図2)^{15,16)}.

このように, ゲノム編集技術には実に多様な手法が存在し, そこから得られる変化も一様でないことが想定される. このことは, ゲノム編集技術を応用した製品の評価にも影響する. 欧米ではゲノム編集技術を応用してその生物が持たない生合成経路に関する遺伝子群を導入することで全く新しい形質を持たせる, あるいは, 物質生産を行わせる合成生物学に関する研究も活発に行われている. これらの技術を用いた食品等の安全性を評価する上で, 長年の食経験がある作物に対して遺伝子改変する前のものと比較するというこれまでの相対比較による実質的同等性の考え方が成立しないケースもありうる. 次々に登場する遺伝子改変技術や手法に遅れることなく対応していくことが必要である. ここでは, ゲノム編集技術を応用して作られた農作物の応用例や事前相談・届出制度を中心に解説する.

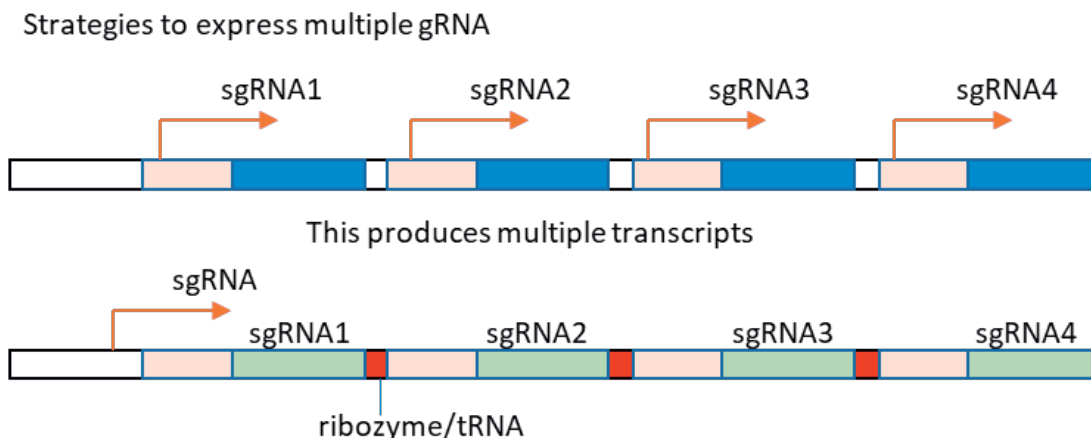


図2 複数のgRNAを生成させる方法

上段：複数の転写物として生成

下段：一つの転写物として生成させてから、個別に切断

2. ゲノム編集技術の農業分野での応用

ゲノム編集技術の農作物分野への応用では、以下の(1)から(4)の形質獲得と(5)から(8)の育種方法の改良で用いられることが多い。

- (1) 収量の向上
- (2) 品質の向上
- (3) 病原耐性獲得
- (4) 除草剤耐性獲得
- (5) ハプロイド誘導 (haploid induction)
- (6) 雄性不稔 (male sterile) の獲得
- (7) 自家不和合性 (self incompatibility) 克服
- (8) 雑種強勢F1の遺伝的背景固定

品種改良に長期間を有する植物については育種方法の改良による開発期間の短縮が大きな課題であり、この克服にゲノム編集が積極的に用いられている。たとえば、植物は野生型系統と遺伝子改変系統とのハイブリッド種子が用いられるが、遺伝的背景 (genetic background) を固定するために少なくとも6~8世代の後代育種が必要である。精子特異的なホスホリパーゼである *MATRILINEAL* (*MTL*) の変異導入によるハプロイド生成とその倍数化によりこのプロセスを大幅に短縮化できることから、トウモロコシやコメで研究されている¹⁷⁾。遺伝的背景の固定に *MiMe* (Mitosis instead of meiosis) を介した倍数体配偶子作成と *BABY BOOM1* 遺伝子の卵細胞発現によるクローン性子孫を得る研究も行われている¹⁸⁾。

望ましい形質の獲得について、収量の向上目的ではサイトカニン活性化のための *LOGL5* やサイトカニン分解酵素 *cytokinin oxidase/dehydrogenase* (*CKX*) のノックアウトが、除草剤耐性獲得には *Acetolactate*

synthase (*ALS*) 遺伝子の1アミノ酸置換がよく行われる。耐病性獲得には、植物特有の病気に感受性を示す遺伝子のノックアウト戦略が用いられる。たとえば、イネ白葉枯病菌の原因菌 *Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae* は、イネに感染すると *SWEET* 遺伝子の転写を活性化させることから、本遺伝子のプロモーター領域への変異導入により *SWEET* 遺伝子を機能不全にすることで病原菌抵抗性を獲得させる¹⁹⁾。同様に、うどんこ病耐性コムギの作出はうどんこ病抵抗性を負に制御する *enhanced disease resistance 1* (*EDR1*) への変異導入により行われている。商業化により近いものでは、イギリスのロザムステッド研究所によるアクリルアミド産生抑制のためにアスパラギン合成酵素遺伝子 *TaASN2* をノックアウトしたコムギやコルテバアグリサイエンス社が開発しているもち性を向上させたトウモロコシなどがある^{20, 21)}。

図3では、2012年以降発表された論文検索の結果から、使用されているゲノム編集技術、植物および動物の生物種ごとの応用例を示した。ゲノム編集技術では、全体の94%がCRISPR/Casシステムであり、その中でも89%はCas9が用いられている。報告数が多い生物種としては、植物ではコメが40%を占め、トマト、コムギ、トウモロコシ、ダイズなどであり、動物ではブタやニワトリが大部分であった。

3. 日本と諸外国のゲノム編集食品に関する法制度

日本における取扱いの議論は、2018年6月15日に閣議決定された統合イノベーション戦略において、ゲノム編集技術の利用により得られた生物のカルタヘナ法上の取扱いや食品衛生法上の取扱いの明確化が織り込まれたことに始まる。2018年8月、環境省中央環境審議会自然環境部会遺伝子組換え生物等専門委員会の検討会で2回の

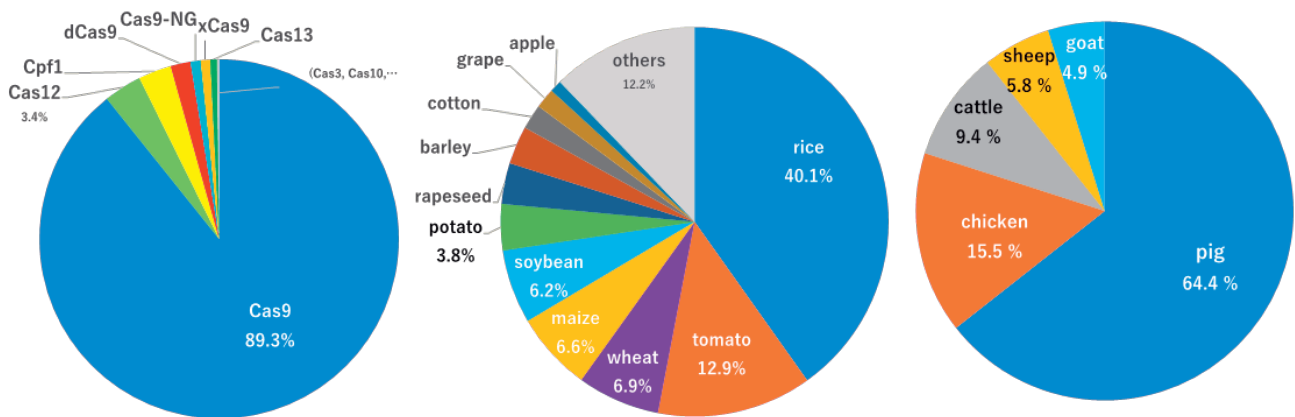


図3 ゲノム編集技術とその応用例の動向 (2012-2021年)

左：ゲノム編集技術CRISPR/Casの内訳

中：ゲノム編集植物の研究開発動向

右：ゲノム編集動物の研究開発動向

議論の後、「ゲノム編集技術の利用により得られた生物のカルタヘナ法上の整理及び取扱い方針（案）」を報告、パブリックコメントを経て2019年2月「ゲノム編集技術の利用により得られた生物であってカルタヘナ法に規定された遺伝子組換え生物等に該当しない生物の取扱いについて」（環境省通知）が公表された。ゲノム編集技術は、一般に次の3つに分類されて議論される。

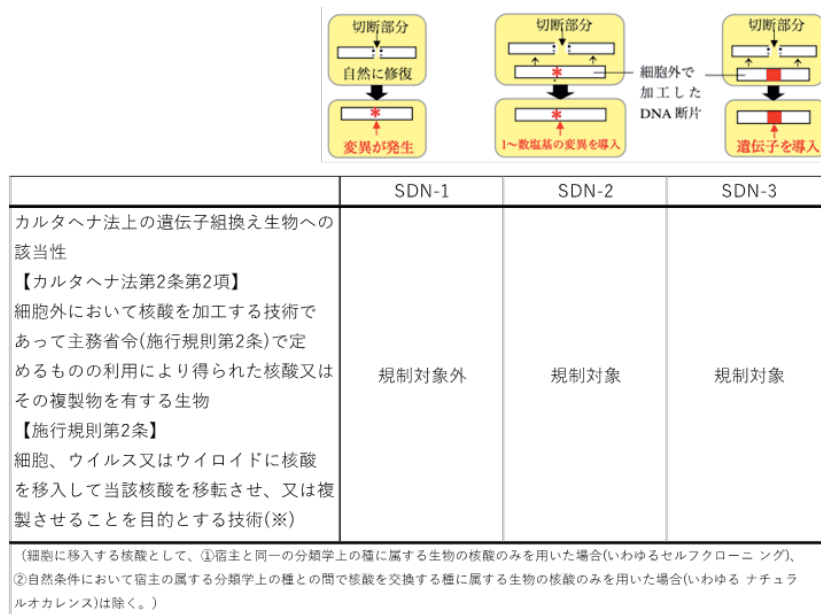
- (1) SDN-1：宿主の標的塩基配列を切断後、自然修復の際に変異（塩基の欠失、挿入又は置換）が発生する。
- (2) SDN-2：人工ヌクレアーゼを作用させる際に、宿主の標的塩基配列と相同な配列の一部を変異（1～数塩基の置換、挿入又は欠失）させたDNA断片（核酸）を宿主細胞内に移入する。標的塩基配列を切断後、移入したDNA断片を鋳型として切断部位が修復される際に、外来核酸またはその複製物が導入される。
- (3) SDN-3：人工ヌクレアーゼを作用させる際に、宿主の標的塩基配列と相同な配列の中に外来遺伝子を組み込んだDNA断片（核酸）を宿主細胞内に移入する。標的塩基配列を切断後、移入したDNA断片を鋳型として切断部位が修復される際に、外来遺伝子またはその複製物が導入される。

ここで、SDNはsite-directed nucleaseの略でOECDのレポートで初めて用いられた用語である²²⁾。

SDN-1～3について、カルタヘナ法上の遺伝子組換え生物への該当性は、SDN-1のみ規制外で、SDN-2、3は原則規制対象とされた（図4）。ただし、セルフクロニング・ナチュラルオカレンスの考えによりSDN-2で小さな変異導入の場合は対象外と考えられる。その後、

2019年10月に農林水産省は「農林水産分野におけるゲノム編集技術の利用により得られた生物の生物多様性影響に関する情報提供等の具体的な手続きについて」を公表した。

厚生労働省においても、2018年9月からゲノム編集技術を利用して得られた食品等の食品衛生法上の取扱いについて議論が開始された。現在、遺伝子組換え作物を食品として利用するためには食品衛生法に基づく安全性審査を受ける必要がある。遺伝子組換え食品は、組換えDNA技術を応用した食品であり、組換えDNA技術とは「酵素等を用いた切断及び再結合の操作によって、DNAをつなぎ合わせた組換えDNA分子を作製し、それを生細胞に移入し、かつ、増殖させる技術」をいう。これは、後述するEUの環境放出指令（Directive 2001/18/EC）における定義と基本的に同じである。ゲノム編集技術を利用して得られた食品等の取扱いに関する厚労省での議論は、薬事・食品衛生審議会の新開発食品調査部会遺伝子組換え食品等調査会を中心に最初行われた後、新開発食品調査部会でより広い見地からさらに議論が行われた。食品安全委員会の遺伝子組換え食品の安全性評価基準も参考にしながら、自然界で起きる変化と同程度の編集を行った植物について確認すべき事項やその範囲、オフターゲットの考え方、技術の分類などについて整理がされた。日本では、従来遺伝子組換え食品の安全性審査はEUのように用いた技術（プロセスベース）を中心にしながらも、最終産物の特性も考慮（プロダクトベース）して判断してきた。過去には遺伝子をコードするDNAベクターをゲノムに導入がされたものの、その後のレポーター遺伝子の巧みな利用により外来遺伝子を除いたことが確実に証明された事案については遺伝子組



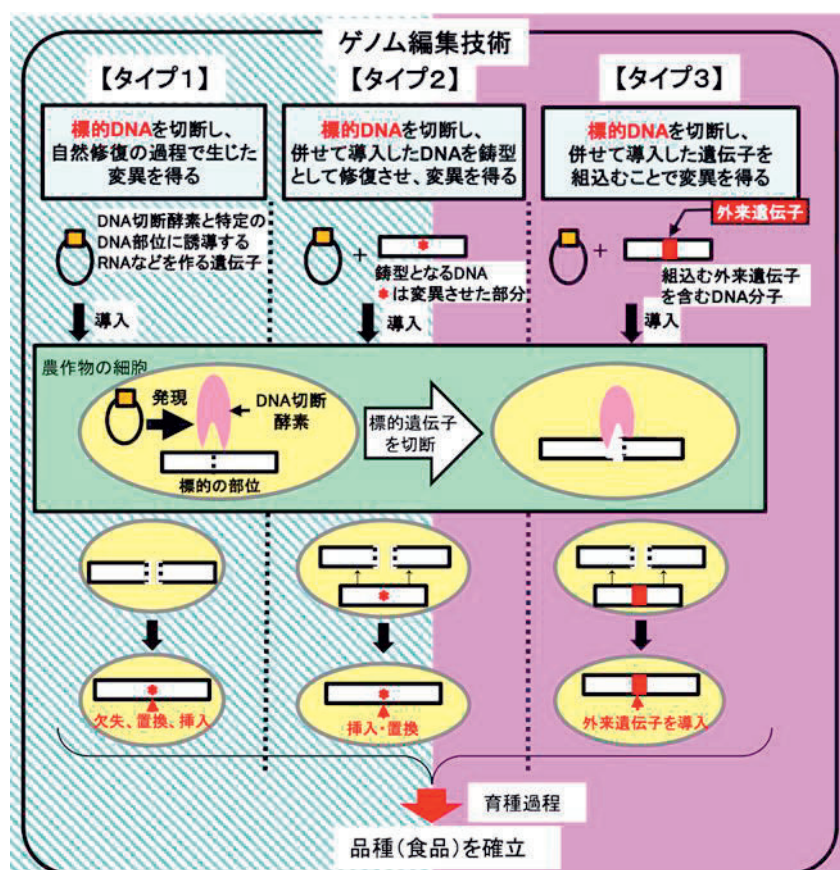
(出典) 環境省自然環境局野生生物課外来生物対策室作成「ゲノム編集技術の概念の整理について」(平成30年7月11日)を基に、筆者改変

図4 環境省におけるゲノム編集生物の取扱い

換え食品としなかった事例もある。そのため、ゲノム編集技術を利用した食品等の取扱いについては、科学的なエビデンスベースで考えていくこととされた。厚労省での議論の後、2019年に1月にパブリックコメントを実施、その結果を踏まえて再度新開発食品調査部会で議論を行い、同年3月に薬事・食品衛生審議会の新開発食品調査部会報告書「ゲノム編集技術を利用して得られた食品等の食品衛生法上の取扱いについて」を公開した。その後、ゲノム編集技術の定義や申請者に求める情報などの詳細を定めて、2019年9月「ゲノム編集技術応用食品及び添加物の食品衛生上の取扱要領」(大臣官房生活衛生・食品安全審議官決定、最終改正 2020年12月23日)が公表、同年10月1日から、ゲノム編集技術応用食品等の食品衛生上の取扱いについて事前相談・届出制度が開始された。ゲノム編集技術応用食品及び添加物の食品衛生上の取扱要領の中では、ゲノム編集技術とは、「特定の機能を付与することを目的として、染色体上の特定の塩基配列を認識する酵素を用いてその塩基配列上の特定の部位を改変する技術」と定義している。環境省での議論と同様に、ゲノム編集技術の使われ方でSDN-1からSDN-3と分類しており、SDN-2については多様なケースが想定されることからゲノム編集技術食品として扱われるかどうかはケースバイケースで判断するとされた(図5)。

これまでに、サナテックシード社が開発したg-aminobutyric acid (GABA) 産生を負に制御する遺伝子SIGAD3の1塩基挿入ノックアウトによりGABA高

含有トマトが2020年に最初に事前相談を経て届出受理されたのを皮切りに、現在までに合計3件が届出受理されている。GABA高含有トマトの場合、事前相談で出された標的遺伝子の分子特性解析のための、開発過程で使用したすべてのベクター配列すべてをカバーするPCR、サザンブロットィングのデータ、異なる2種類の*in silico* ツールによるオフターゲット候補検出とPCRによる確認データ、GABA量の変化の確認、および有害成分トマチン類の分析データ、新たな読み枠(open reading frame, ORF)から生成しうるタンパク質の毒性・アレルゲン性評価データ、数世代に渡る遺伝的安定性の確認データなどを、新開発食品調査部会遺伝子組換え食品等調査会において確認ののちに届出案件であると判断された。本申請の場合、最初に事例であり、複数回の追加データの要求などもあったことから、申請から届出受理まで約1年を要した。その後、2件の魚(マダイ、トラフグ)が届出受理された。魚、すなわち動物の場合、従来の遺伝子組換え食品の安全性評価でも動物の審査を行った経験がなく、最初に考え方の整理行う必要があることから2021年2月から5回に分けて遺伝子組換え食品等調査会で議論を行い、同年6月に「ゲノム編集技術を利用して得られた魚類の取扱いにおける留意事項」を取りまとめた。この留意事項をもとに、2件の魚が届出受理された。いずれも、リージョナルフィッシュ社によるもので、gRNAとCas9のmRNAを用いて作出され、全ゲノム解析による標的部位およびオフターゲット解析、新たなORFから生成しうるタンパク質の毒性・アレルゲン



厚生労働省・食品衛生審議会食品衛生分科会心開発食品調査部会報告書「ゲノム編集技術を利用して得られた食品等の食品衛生法上の取扱いについて」から一部抜粋

図5 厚生労働省におけるゲノム編集食品の取扱い

性評価データ、遺伝的安定性の確認データ（フグの場合は、追加で毒物質の体内分布が変化しないことの確認データ）などが確認された。なお、ゲノム編集技術応用食品とは、「ゲノム編集技術によって得られた生物の全部又は一部である場合で、外来遺伝子及びその一部が残存せず、かつ、1から数塩基の変異が挿入されたもの」であるとしている。ここで言う「数塩基」が何塩基かは定められておらず、これより大きな欠失であっても外来遺伝子及びその一部の残存が確認され、取扱要項が求めるその他の事項について検討した結果、食品衛生上問題がないと判断されればゲノム編集食品として取扱われると考えられる。その後、2020年12月ゲノム編集技術応用食品として届出を行った旨の公表がなされた品種に、従来品種等を伝統的な育種の手法により掛け合わせた品種については、事前相談及び届出は求めないこととする後代交配種の取扱いが追記された。

諸外国でのゲノム編集食品等の取扱いについては、EUやニュージーランドを除く多くの国において、SDN-1で作製された製品は従来の遺伝子組換え食品等の規制から除外する方針である。EUにおいては、2018年欧州司法裁判所において、ゲノム編集を含む新規育種

方法について既存の環境放出指令（Directive 2001/18/EC）に照らして、ゲノム編集技術は安全に使用された十分な歴史がないことも考慮して従来の遺伝子組換え食品GMOの規制内である（Case C-528/16）、との判断がされた^{23,24)}。これを受けて欧州委員会はゲノム編集を含む新しい遺伝子改変技術の現行制度のもとでの位置付け（適切かどうか）について調査報告を行った。本報告書の概要は以下の通りである。

新規ゲノム改変技術（New Genomic Technique, NGT）とは、「生物の遺伝物質を改変することが可能で、遺伝子組み換え生物（GMO）に関する現行法が採択された2001年以降に出現した、あるいは開発された技術」と定義され、従来の確立されたゲノム改変技術（Established Genome Technique, EGT）と対比して用いられている。そして、NGTをゲノムとの相互作用に基づき4つのグループに分類している。

1. DNA二本鎖切断を生じさせる（一般的なゲノム編集に相当するもの）
2. DNA二本鎖切断せずにゲノム編集を行うか、一本鎖のDNA切断のみを発生させる（塩基編集やプライム編集など）

Technique	History of use in plant breeding	technique exempted from Directive 2001/18/EC	Involve recombinant nucleic acid molecules ?	Out of the scope of Directive 2001/18/EC	Potentially exemptible ?
SDN1 without insertion of gene (transient transformation, RNA, RNP (ribonucleo protein), null segregant)	Since 2010's	No	No	No	Yes
SDN1 with insertion of gene	Since 2010's	No	No	No	No
SDN2 without insertion of gene (transient transformation, RNA, RNP (ribonucleo protein), null segregant)	Since 2010's	No	No	No	Yes
SDN2 with insertion of gene	Since 2010's	No	No	No	No
SDN3 Targeted transgenesis	Since 2010's	No	No	No	No
Gene regulation using site-directed effectors (activators/repressors /epigenetic factors)	Since 2010's	No	No	No	No
Gene regulation (SDN4) using site-directed nucleases targeting RNA	Being developed	No	No	No	No
Random mutagenesis (radiation, chemicals)	Since 1930's	No	No	Yes	exempted
Polypoidy induction	Since 1940's	Yes	No	Yes	exempted
ODM, Oligonucleotide-Directed Mutagenesis	Since 2000's	No	Yes/No	No	Yes
Cisgenesis	Since 2000's	No	No	No	No

図6 欧州委員会の報告書によるNGT各技術と既存の法制度との関係

3. エピゲノム変化を誘発する（プロモーター領域のメチル化など）
4. RNAに特異的に作用する（RNA編集による遺伝子発現調節など）

その上で、本報告の中では、欧州司法裁判所の決定はEU内での研究・イノベーションを阻害する可能性があること、NGTは持続可能な農業食品システムのための「持続可能な開発目標（SDGs）」に貢献できること、小さな変異（欠失や挿入など）はゲノム編集だけでなく従来の育種技術やシス・トランスジェネシスでも起きること、SDN技術で誘発されるオフターゲット変異は従来の育種技術でも起きること、また、現代の科学技術の進歩に法制度が追従していないことによる法的不確実性があること、将来を見据えた柔軟性のある政策を検討すべきである、と述べている。なお、NGT各技術と既存の法制度との関係について以下のように整理されている（図6）²⁵⁾。

将来的には、SDN-1、2で遺伝子やその断片の挿入がないものは遺伝子組換えの規制外になる可能性があると考えられる。一方、EUを離脱したイギリスは2021年9月独自に「遺伝子改変技術の規制に関する政府方針」を発表して、EUとは反対にゲノム編集技術を用いた植物は遺伝子組換え作物の規制対象外とする方針を示した。ゲノム編集技術で生産された生物による健康や環境へのリスクは、従来の育種技術のそれと同等であり、意図し

ない効果のオフターゲット変異の影響も、放射線などの突然変異育種と同程度の影響と考えられ、また、意図しない外来遺伝子導入や残存も改変された生物に有害な特性を与える影響は低く、その影響を出さないように制御することが可能であると結論づけた。ただし、動物については、病原菌耐性動物の作製など人間の家畜生産効率向上と消費の目的のためであり、動物福祉を犠牲にしてゲノム編集技術が使用される可能性があることから除外適用されない。アメリカやカナダは、既存の法制度の一部修正などを行っているが、ここでは割愛する。

4. 今後の展望や課題

日本においては、厚労省のゲノム編集食品の取扱いは前述のようにSDN-1からSDN-3に分類、SDN-2はさまざまなケースが想定されるためケースバイケースで届出になるものと安全性審査が必要なものに分けられると考えている。現在までに3件のゲノム編集食品の届出が行われたが、いずれも事例としては単純なものであった。今後は以下のようなより複雑なケースも想定され、それらの扱いについて不透明性がある（図7）。

- ・複数の染色体の複数箇所を同時に編集した場合もSDN-1に分類されて安全性評価は不要であるのか？
- ・大きな欠失で遺伝子全体あるいは染色体の一部を欠失させた場合もSDN-1であるのか？
- ・ある遺伝子の全配列を交換しているが、変化したのは

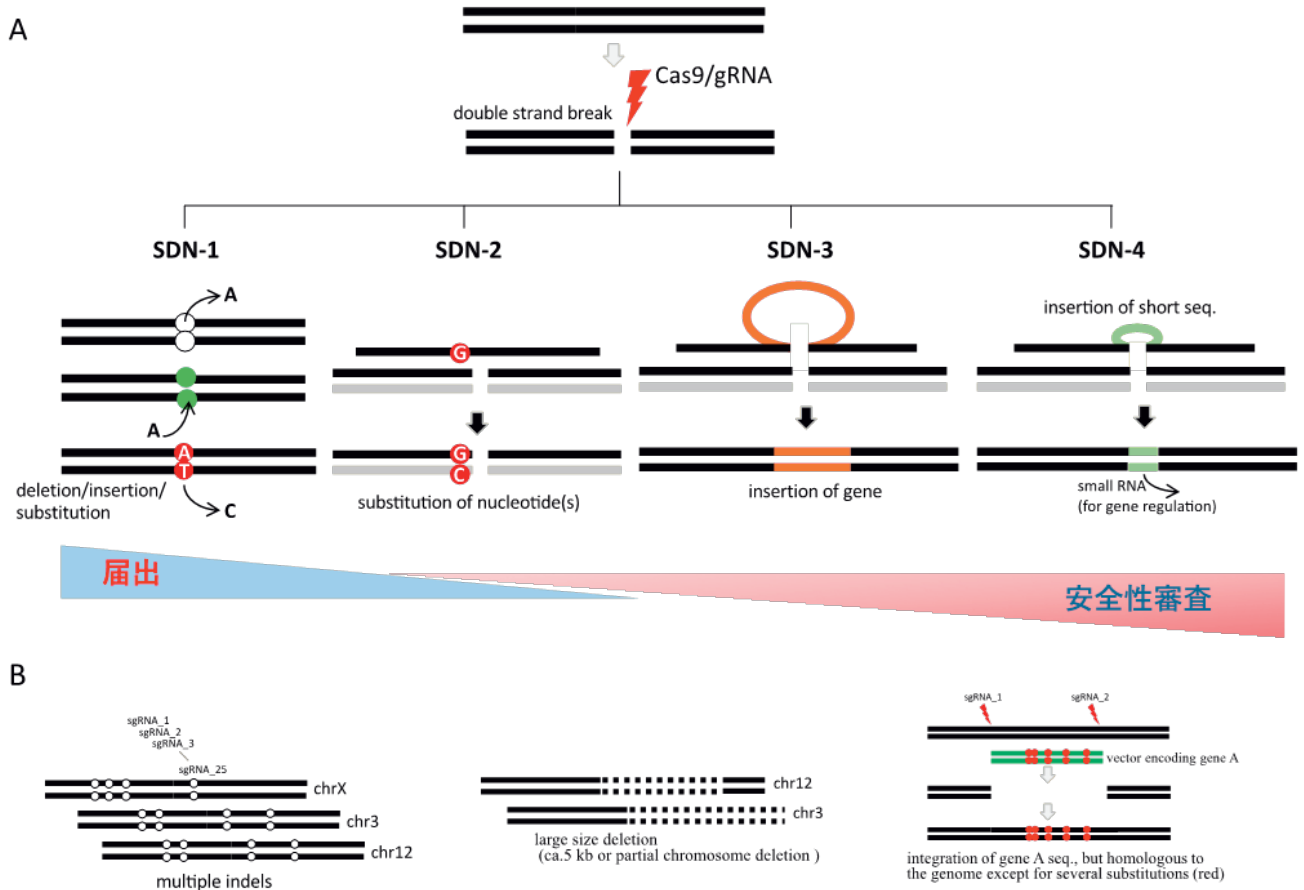


図7 ゲノム編集技術の分類

A, 現在想定可能なゲノム編集技術の分類

B, 判断が難しいと想定される技術パターン

5塩基だけとしても、SDN-3なのか？

- ・ある特定の遺伝子発現調節のためにごく短い配列を挿入した場合 (SDN-4) は安全性審査必要か？

などいくつかの事例が想定される。

また、安全性の確認に必要な解析技術について、サザンブロットングに代わり分子特性解析に用いることが多くなった次世代シーケンサー (NGS) の測定技術は日々進歩しているが、取得したデータ解析段階において解決すべきハードルが存在する。塩基置換 (SNV) やごく短い挿入欠失 (InDels) はDRAGEN-GATKのようなゴールドスタンダードなツールを用いれば高感度かつ高精度で検出可能であるが、大きな欠失やゲノム再構成の検出能力は高くないために他のツールを併用しながら手作業 (Manual inspection) に頼るところも大きい。ナノポアシーケンスは、日々精度が向上し、また、一つのリード長が非常に長く (kb~Mb) 大きな欠失やゲノム再構成も検出可能であるが、ロングリード用のバリエーションコーラー (variant caller) の精度は機械学習の手法を十分に取り入れているショートリード用のそれら (eg. HaplotypeCaller) に比べて著しく低いため最

終的に手作業で確認する必要がある。想定しない領域での変化を解析ツールで自動的に検出することは容易ではない。また、植物ゲノムはゲノム倍数性が高いものも多く、ジャガイモの4倍体やパンコムギの6倍体、イチゴの8倍体など、ゲノム構造の複雑な生物について解析とその結果の解釈が適切に行うことができるのかも課題の一つである。技術進歩は著しい、近い将来ショートとロングリードのデータを併用した高感度と高精度な検出ができると考えられる。

5. 最後に

これまでの遺伝子組換え植物は、その開発から安全性審査までに100億円単位の莫大な費用と平均16.5年の歳月が必要であった。このため、遺伝子組換え作物の開発はBayerやCorteva Agriscienceなど海外の一部大手バイオテック企業のみが可能であった。ゲノム編集技術を用いた作物は、届出で流通可能となれば安全性審査にかかる時間とコストを大幅に削減できる。そのため、大学から小さなベンチャー企業まで参入可能であり、ゲノム編集技術への期待が大きい。一方で、ゲノム編集技術には非

常に多くの手法が存在し、本技術を利用して作製された製品の安全性確認も単純ではないことから、一定の事例が蓄積されるまでの間ケースバイケースでの対応が必要と考えられる。画期的な農産物の開発などイノベーション創出を後押ししながら両立させていくことが重要である。食品分野におけるゲノム編集技術の利用方法は、生物が持っている負に制御している遺伝子を破壊することで新しい形質を獲得しようという戦略である。しかし、このような内在性遺伝子ノックアウトのアプローチで、たとえば、ビタミンAやD含有など栄養強化を示す食品を作り出すことは一般には非常に難しい。ごく最近、これを打破する研究としてビタミンD3を高度に含有するトマトが開発された²⁶⁾。今後の研究展開を注視したい。国民の遺伝子組換え食品への理解は、これまで必ずしも高くなかった。ゲノム編集食品の理解は、より専門的になるため理解のハードルが上がっているが、受容度は逆に上がっているように感じる。しかしながら、国民が積極的に選択するようになるには、消費者メリットが高くないと難しいとも言える。他の代替手段がなく、かつ、消費者への明確なメリットがあるものが開発されることが望まれる。

引用文献

- 1) Gasiunas, G., Barrangou, R., Horvath, P., and Siksnys, V. Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012;109:E2579-E2586.
- 2) Zetsche, B., Gootenberg, J.S., Abudayyeh, O.O., Slaymaker, I.M., Makarova, K.S., Essletzbichler, P., Volz, S.E., Joung, J., van der Oost, J., Regev, A., et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system. *Cell* 2015;163:759-771.
- 3) Abudayyeh, O.O., Gootenberg, J.S., Konermann, S., Joung, J., Slaymaker, I.M., Cox, D.B.T., Shmakov, S., Makarova, K.S., Semenova, E., Minakhin, L., et al. C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA targeting CRISPR effector. *Science* 2016;353, aaf5573.
- 4) Hiroshi Nishimasu, Xi Shi, Soh Ishiguro, Linyi Gao, Seiichi Hirano, Sanae Okazaki, Taichi Noda, Omar O. Abudayyeh, Jonathan S. Gootenberg, Hideto Mori, Seiya Oura, Benjamin Holmes, Mamoru Tanaka, Motoaki Seki, Hisato Hirano, Hiroyuki Aburatani, Ryuichiro Ishitani, Masahito Ikawa, Nozomu Yachie, Feng Zhang, Osamu Nureki. Engineered CRISPR-Cas9 nuclease with expanded targeting space. *Science* 2018;361:1259-1262.
- 5) Walton, R. T., Christie, K. A., Whittaker, M. N. & Kleinstiver, B. P. Unconstrained genome targeting with near-PAMless engineered CRISPR- Cas9 variants. *Science* 2020;368:290-296.
- 6) Hess, G.T., Frésard, L., Han, K., Lee, C.H., Li, A., Cimprich, K.A., Montgomery, S.B., and Bassik, M.C. Directed evolution using dCas9-targeted somatic hypermutation in mammalian cells. *Nat. Methods* 2016;13:1036-1042.
- 7) Komor, A.C., Kim, Y.B., Packer, M.S., Zuris, J.A., and Liu, D.R. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature* 2016;533:420-424.
- 8) Nishida, K., Arazoe, T., Yachie, N., Banno, S., Kakimoto, M., Tabata, M., Mo-chizuki, M., Miyabe, A., Araki, M., Hara, K.Y., et al. (2016). Targeted nucleotide editing using hybrid prokaryotic and vertebrate adaptive immune systems. *Science* 2016;353:aaf8729.
- 9) Gaudelli, N.M., Komor, A.C., Rees, H.A., Packer, M.S., Badran, A.H., Bryson, D.I., and Liu, D.R. (2017). Programmable base editing of A:T to G:C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature* 2017;551:64-471.
- 10) Zhao, D., Li, J., Li, S., Xin, X., Hu, M., Price, M.A., Rosser, S.J., Bi, C., and Zhang, X. Glycosylase base editors enable C-to-A and C-to-G base changes. *Nat. Biotechnol.* 2021;39:35-40.
- 11) Koblan, L.W., Arbab, M., Shen, M.W., Hussmann, J.A., Anzalone, A.V., Doman, J.L., Newby, G.A., Yang, D., Mok, B., Replogle, J.M., et al. Efficient C:G-to-G:C base editors developed using CRISPRi screens, target-library analysis, and machine learning. *Nat. Biotechnol.* 2021;39:1414-1425.
- 12) Anzalone, A.V., Randolph, P.B., Davis, J.R., Sousa, A.A., Koblan, L.W., Levy, J.M., Chen, P.J., Wilson, C., Newby, G.A., Raguram, A., and Liu, D.R. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature* 2019;576:149-157.
- 13) Lin, Q. et al. Prime genome editing in rice and wheat. *Nat. Biotechnol.* 2020;38:582-585.
- 14) Wang, S. et al. Precise, predictable multi-nucleotide deletions in rice and wheat using APOBEC- Cas9. *Nat Biotechnol.* 2020;38:1460-1465.
- 15) Gao, Y. & Zhao, Y. Self-processing of ribozyme-flanked RNAs into guide RNAs *in vitro* and *in*

- vivo* for CRISPR-mediated genome editing. *J. Integr. Plant Biol.* 2014;56:343-349.
- 16) Xie, K., Minkenberg, B. & Yang, Y. Boosting CRISPR/ Cas9 multiplex editing capability with the endogenous tRNA-processing system. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2015;112:3570-3575.
- 17) Yao, L. et al. OsMATL mutation induces haploid seed formation in indica rice. *Nat. Plants* 2018;4:530-533.
- 18) Mieulet D., Jolivet S., Rivard M., Cromer L., Vernet A., Mayonove P., et al. . Turning rice meiosis into mitosis. *Cell Res.* 2016;26:1242-1254.
- 19) Oliva, R. et al. Broad-spectrum resistance to bacterial blight in rice using genome editing. *Nat. Biotechnol.* 2019;37:1344-1350.
- 20) Raffan S., Sparks C., Huttly A., Hyde L., Martignago D., Mead A., Hanley S.J., et al., *Plant Biotech J.* 2021;19:1602-1613.
- 21) Chilcoat D., Liu Z-B., Sander J., (2017) *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;149:27-46.
- 22) OECD, (2016). Report of the OECD Workshop on Environmental Risk Assessment of Products Derived from New Plant Breeding Techniques. Series on Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology No. 61. ENV/JM/MONO(2016)5.
- 23) European Commission, DIRECTIVE 2001/18/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC (2001). <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0018:20080321:EN:PDF>.
- 24) European Commission, COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT - Study on the status of new genomic techniques under Union law and in light of the Court of Justice ruling in Case C-528/16 (2021). https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-04/gmo_mod-bio_ngt_eu-study.pdf.
- 25) Vives-Vallés J. A., Collonnier C., The Judgment of the CJEU of 25 July 2018 on Mutagenesis: Interpretation and Interim Legislative Proposal. *Frontiers in Plant Sci.* 2020;10:1813.
- 26) Li J., Scarano A., Gonzalez N. M., D'Orso F., Yue Y., Nemeth K., Saalbach G., Hill L., de Oliveila M. C., Moran R., Santino A., Martin C. Biofortified tomatoes provide a new route to vitamin D sufficiency. *Nat Plants* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41477-022-01154-6>.

無包装状態の保存によるケトプロフェンテープの粘着特性変化とその原因に関する検討

宮崎玉樹[#], 菅野仁美, 白井明子, 阿部康弘, 安藤大介, 山本栄一, 吉田寛幸, 伊豆津健一

Changes in the Adhesive Properties of Ketoprofen Tape during Storage Without Packaging and their Causes

Tamaki Miyazaki[#], Hitomi Kanno, Akiko Usui, Yasuhiro Abe, Daisuke Ando, Eiichi Yamamoto, Hiroyuki Yoshida, Ken-ichi Izutsu

This study aimed to investigate possible changes in the adhesive properties of medical ketoprofen (KPF) tape several days after opening the bag for use. For all 11 currently available brands in Japan, the product is distributed in packages containing seven sheets of KPF tape in one bag, meaning some of the sheets might be left in an open bag for several days. Since the KPF tape formulation contains highly volatile excipients, changes in the composition of the adhesive layer over time, and concomitant changes in quality can be expected after opening the bag. Furthermore, two of the 11 products purchased showed visible KPF crystals in the adhesive layer even when the product was opened for the first time. The amount of crystallization remarkably increased when the sheets of KPF tape were stored without the bag. After opening the bag, highly volatile excipients such as *l*-menthol, dibutylhydroxytoluene and crotamiton vaporized from the tape. X-ray computed tomography revealed that a greater amount of crystallization occurred at the interface with the backing rather than with the liner in the adhesive layer. The nonhomogeneous distribution of crystals suggested that KPF crystallization progressed with the transfer of volatile excipients through the knit backing. Further, the X-ray computed tomography images showed that the crystals reached the adhesive surface as they increased in size. Results from probe tack testing demonstrated that the tack of the product containing KPF crystals decreased during its storage without the bag: from $6.8 \pm 0.3 \text{ N/cm}^2$ (initial) to $5.9 \pm 0.9 \text{ N/cm}^2$ (7 days) and $4.4 \pm 1.2 \text{ N/cm}^2$ (28 days). Physically, the reduction in tackiness was due to a decrease in the adhesive surface area that contacted the test probe because of crystallization near the surface. Moreover, from the perspective of quality control, the presence of crystals on the order of a millimeter in size near the adhesive surface where it contacts with skin might not be desirable. Some KPF tape products showed no obvious crystals even after storage for 3 months, suggesting that an appropriate composition of excipients might help retain KPF in a molecular state. When choosing a tape formulation, it is important to consider its physical stability during both the shelf life and the period after opening the bag until all the sheets of KPF tape are used. In addition, patients should follow instructions to store the products appropriately, and use the sheets of KPF tape within a short time period after opening the bag.

Keywords: ketoprofen tape, without packaging, crystallization, adhesive strength, tape formulation

[#] To whom correspondence should be addressed:

Tamaki Miyazaki; Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan; Tel: -81-44-270-6509; Fax: +81-44-270-6511; E-mail: miyazaki@nihs.go.jp

1. 緒言

2015年6月に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針2015」において、後発医薬品の数量シェアを2018年度から2020年度末までのなるべく早い時期に80%以上とする目標が掲げられた。医療用ケトプロフェン(KPF)テープについても先発医薬品からの切り替えが徐々に進み、販売総額が低下傾向を示しているものの、国内の皮膚外用薬市場においては、売り上げの約2割を占めている¹⁾。2021年10月現在、KPFテープは先発医薬品1銘柄と後発医薬品10銘柄が流通しており、薬剤別に見た非ステロイド性抗炎症薬貼付剤の中では処方量が最多である²⁾。後発医薬品の数量シェア拡大の目標が継続される中(「経済財政運営と改革の基本方針2021」, 2021年6月18日)、後発医薬品の品質・有効性・安全性の確保が引き続き求められている。

先に述べたようにKPFテープは処方される機会が多く、かつ、銘柄の多様性が高いためか、製剤特性を製品間で比較検討した報告が多い³⁻¹³⁾。同じ先発医薬品を標準製剤として開発されたKPFテープであっても、水蒸気透過性や伸縮性、粘着力など使用感に関わる特性や*in vitro*の薬物放出性などが、銘柄によって異なる。例えば、著者らが行った粘着性の検討では、180°ピール粘着力は0.4~1.0 N/cm、プローブタックは2.0~7.2 N/cm²、傾斜式ボールタックは20(参考値重量:16.3 g)~25(参考値重量:31.9 g)と、最小値と最大値に2倍かそれ以上の違いが見られた¹²⁾。また、その検討を行った際、購入時既に膏体面に結晶の析出が認められる製品があること、結晶が目視で確認された製品は未開封で室温保存しても、わずかではあるがタックが経時的に低下する傾向を示すことに気付いた。Azumaらも、結晶の析出したKPF製剤が流通していることを報告している¹¹⁾。

膏体が粘着層と薬物含有層を兼ねている、いわゆるマトリックス型貼付剤には、徐放性の付与を目的とし、薬物結晶が混在するように戦略的な製剤設計がなされている製品がある^{14,15)}。しかし、結晶が認められたKPF製剤は、開封時に肉眼で確認できる結晶析出の程度が試料ごとに異なっただけで、保存中の増加も見られたことから、意図的に設計されたものではないと考えられる。有効成分が膏体に溶解した状態であるように設計された製剤でも、何かしらの原因により結晶化が進行する可能性がある^{16,17)}。モデル製剤を用いた検討では、有効成分の結晶化が薬物の放出性^{18,19)}や膜透過性^{20,21)}、粘着力²²⁾に影響を及ぼしたと報告されている。

現在国内で流通している11銘柄のKPFテープはいずれも、一袋が7枚入りの包装単位となっている。薬袋は、アルミニウムとポリエチレンあるいは紙からなる複合フィルム製である。開封後は袋の口を閉めて室温で気

密保管するように注意喚起されているが、通常は1日に1回貼付であることから、使い切るには数日を要する。また、テープを取り出す度に袋の口を開けるため、毎回、周囲の環境に暴露される。KPFパップでは袋から取り出し後、約5時間で膏体中の水が蒸発し、薬物の皮膚透過性が低下したとの報告がある²³⁾。テープ剤の膏体は水を含まないが、開封された製剤の経時的な品質変化は、未開封のまま保存した場合は異なる可能性が推測された。そこで、膏体中に結晶が析出していた製品を含め、無包装状態で保存した際の製剤の変化について、外観、製剤重量及び粘着力に着目した検討を行った。

2. 方法

2.1. 試料

貼付剤は、皮膚に密着した膏体から有効成分が経皮吸収されることで効果を発揮する。そのため、膏体に使用される粘着剤などの添加物は、製剤特性の決定に大きく関与する。インタビューフォーム(IF)に記載されている添加物の情報から、11銘柄の医療用KPFテープは、膏体成分の組み合わせとして6種類に分類された。さらに、開封時の外観観察及び無包装状態で7日間、室温放置した際の重量変化測定を予備的に行い、残存有効期限も考慮したうえで、膏体成分の異なる次の3製品(用量40 mg, 製剤A, B及びC)を選択した。なお、重量変化は、膏体重量に対する百分率で評価した。

製剤A: 結晶の析出なし、重量変化は約4%、残存有効期限は17カ月

製剤B: 結晶の析出あり、重量変化は2~3%、残存有効期限は16カ月

製剤C: 結晶の析出なし、重量変化は5%以上、残存有効期限は16カ月

また、KPF原末とジブチルヒドロキシトルエン(BHT)は市販の試薬特級品(富士フィルム和光純薬株)、ミリスチルアルコールは試薬1級品(関東化学株)、クロタミトンはLKT Laboratories社の試薬を使用した。

2.2. 保存方法

KPFテープを無包装及び未開封状態で、25℃/60%相対湿度(RH)に設定した恒温恒湿器内で保存した。無包装状態のテープは剥離紙(ライナー)を付けたまま、互いに重ならないよう、恒温恒湿器内に張った糸にダブルクリップを用いて吊るした状態で保存した。

2.3. 製剤の観察

外観は主に、ライナーを付けたままの製剤を目視により観察した。また、目視観察の後にライナーを取り除き、製剤全体の膏体面を真上からデジタルカメラ(DSC-

RX100M6, ソニーマーケティング(株)で撮影した。得られた画像につき、画像解析ソフトWinROOF2018(三谷商事(株))を用いて、結晶が確認できた面積を半定量的に解析した。

さらに、析出した結晶の形状を観察するため、デジタルマイクロスコープ(RX-100, (株)ハイロックス)及び電子顕微鏡(TM3030Plus, (株)日立ハイテク)も適宜使用した。電子顕微鏡を用いた際は、目視で結晶が確認できた箇所を中心に、ベルトポンチを用いて打ち抜いた直径12mmの製剤を両面シールで試料台に貼り付け、ライナーを剥離後、膏体面の観察に供した。

製剤の内部は、目視で結晶が確認できた箇所を含む約5mm×25mmの製剤切片をメスで切り取り、高分解能三次元X線顕微鏡nano3DX(X線CT, (株)リガク)で観察した。X線源には、Cu K α 線(40kV, 30mA, 1.54Å)を用いた。

2.4. 重量測定

テープ重量は、保存試料を恒温恒湿器から取り出し、約23℃/なりゆき湿度(40~60%RH)の実験室環境と平衡になるように1時間放置した後、秤量した(PG2002-S, メトラー・トレド(株))。

2.5. ガスクロマトグラフィー質量分析(GC/MS)

無包装状態での保存において顕著な重量減少が認められた製剤Cを代表として選択し、揮散した成分をGC/MSで確認した。ベルトポンチを用いて打ち抜いた直径10mmの製剤をヘッドスペースバイアル中で加温し、気層中に揮散した成分を分析する、平衡ヘッドスペース法を用いた。GC/MSの測定条件は以下のとおりである。

GC/MS装置:7890B/5977B(アジレント・テクノロジー(株))

カラム:DB-WAX UI(0.25mm ID×30m, 膜厚0.50 μ m, アジレント・テクノロジー(株))

キャリアガス:ヘリウム(0.5mL/分)

ヘッドスペースオープン温度:80℃(平衡化時間20分)

カラム温度:80℃で2分間保持した後、220℃まで20℃/分で昇温し、1分間保持した。続いて240℃まで5℃/分で昇温し、5分間保持した。

注入口温度:200℃

スプリット比:50:1

イオン化法:電子イオン化法(70eV)

2.6. 結晶成分の確認

2.6.1. 示差走査熱量(DSC)測定

清浄なピンセットを用いて製剤から採取した膏体約4mgを、ピンホールの開いた蓋付きのアルミパンに量

り取り、示差走査熱量計(DSC 250, ティー・エイ・インストルメント・ジャパン(株))を用いて、窒素気流下、20℃/分の昇温速度で測定した。

2.6.2. X線回折(XRD)測定

清浄なピンセットを用いて製剤から採取した膏体をシリコン単結晶製の無反射試料板に載せ、5~40° 2θ の範囲でXRDパターンを測定した(MiniFlex 600, (株)リガク)。X線源には、Cu K α 線(40kV, 15mA, 1.54Å)を用いた。

2.7. 粘着力試験

2.7.1. プローブタック試験

ベルトポンチを用いて直径16mmに打ち抜いた製剤につき、(株)イマダ製の電動計測スタンド(EMX-1000N-FA)とフォースゲージ(ZTA-5N)、プローブタック試験治具(MED-IS-20N)を用い、日局のプローブタック試験法に準じて行った。

2.7.2. 傾斜式ボールタック試験

(株)安田精機製作所のボールタックテスター(183-BT)を用い、日局のボールタック試験法に準じて行った。また、ボールが粘着面に30秒以上とどまった場合を、停止と判定した。

3. 結果

3.1. 製剤の観察

3.1.1. 開封時

予備的な検討のために購入したKPFテープの残存有効期限は、すべての製剤で9か月以上あったが、2製品において、膏体面に幅が約0.1mmの白みを帯びた線が複数、目視で確認された。この2製品のうち、残存有効期限が16か月と長い方(製剤B)を選択し、以下の検討を行った。なお、膏体面に白みを帯びた線が確認された2製品の使用期限はどちらも18か月である。その他の9製品では、ライナーの切れ目と一致する箇所に、背割れ加工時に付いたと推測される薄い筋が確認されただけであった。

Fig.1Aに、ライナーを取り除いた製剤Bの膏体面の様子を示す。白みを帯びた線は、ライナーの切れ目と一致する辺りやテープの縁で比較的多かった。目視で線状に見えた物質を電子顕微鏡で観察したところ、針状の結晶が複数並んでいる様子が認められた(Fig.1B)。

さらに、膏体中の結晶の析出部位を確かめるため、X線CTを用いた撮影を行った。X線CTは、対象物を回転させながら連続的に撮影したX線画像をコンピューターで再構成処理し、内部構造を得る手法である。電子密度が高いものほどX線を透過しにくく、再構成画像では白く表現される。テープ断面画像のFig.1Cでは、支持体

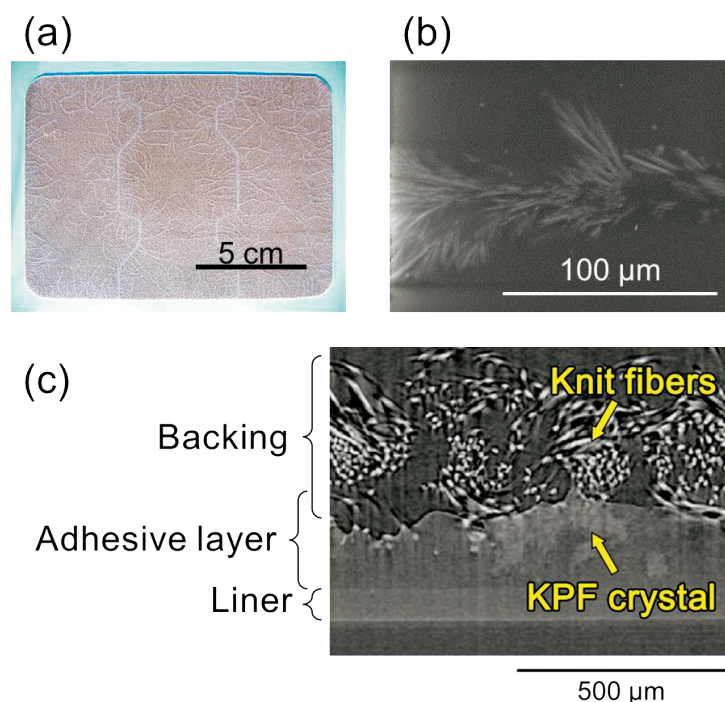


Fig. 1 Precipitated crystals in KPF tape B

(a) appearance of the adhesive surface when the package was opened, (b) electron microscope photograph of the crystal, (c) X-ray CT image of the cross section of the tape.

に使用されているニット繊維の密度が最も高く、湾曲した白い線あるいは白い粒（断面方向）として写っている。画像の下端及びニット繊維間の空隙に含まれる空気層はX線が素通りするため、黒く写っている。KPF結晶は、析出して密度が高くなったことで周囲の膏体よりもやや明るく写り、存在が確認された。撮影箇所を変えて数ポイント観察したところ、Fig. 1Cのポイントも含め、結晶は膏体と支持体の界面に多く析出していることがわかった。ただし、成長した結晶には、ライナーにまで達しているものもあった。

3.1.2. 経時の変化

約1カ月の試験期間中、無包装状態で保存した製剤Bでは、膏体面に占める結晶の面積が経時的に増加する傾向が見られた。画像解析による半定量的な測定において、膏体面に占める結晶の面積は、開封時には約14%であったが、7日後には直径が約3～5 mmの白みを帯びたスポットも複数認められ、約18%に広がった（図表は示さず）。スポットは、微細な結晶が多数まとまって析出したものであることが、デジタルマイクロスコープを用いた観察からわかった。28日後、スポットの数と面積が増えると共に、複数の針状結晶が並んで析出した線状の幅は約2倍になり、透明なライナー越しでも視認が容易になった。膏体面に占める結晶の面積は、約27%に増加していた。他方、未開封の場合には、28日以内に顕著な変化は見られなかった。ただし、3カ月以降、使用期限

に至るまでの長期的な観察では、次第に結晶が増加する様子が認められた。

なお、開封時に肉眼で結晶が観察されなかった製剤A及びCでは、それぞれ使用期限の2年及び1.5年に至るまで、結晶の析出が確認されなかった。

3.2. 結晶成分の確認

製剤Bの膏体についてDSC測定を行ったところ、結晶が見られない箇所から採取した膏体のDSCサーモグラムには熱的变化が観察されなかったが、目視で結晶が認められた箇所から採取した膏体のDSCサーモグラムには、95.3℃に吸熱ピークが認められた（Fig. 2）。これは、試薬KPFの融点96.7℃と極めて近似した値であった。膏体中で融点がやや低くなったのは、添加物の混在による融点降下あるいは結晶化度の低さが原因と考えられた。

また、Fig. 3に示すように、結晶を含む膏体のXRDパターンには、KPFの特徴的な回折ピーク（ $2\theta = 6.4, 13.1, 14.3, 17.3, 18.3, 20.0, 22.0, 22.8, 26.0, 27.1, 27.9, 28.4, 29.4, 32.6, 34.5, 36.2, 36.6, 38.3, 38.8$ 及び 39.5° ）との誤差が 0.5° 以内で一致する複数のピークが認められた。一方、結晶が見られない箇所から採取した膏体では、ハローパターンのみが観察された。なお、KPFの特徴的な回折ピークの 2θ 値は、図の下部に示したPowder Diffraction File (PDF) #00-038-1582を参照した。

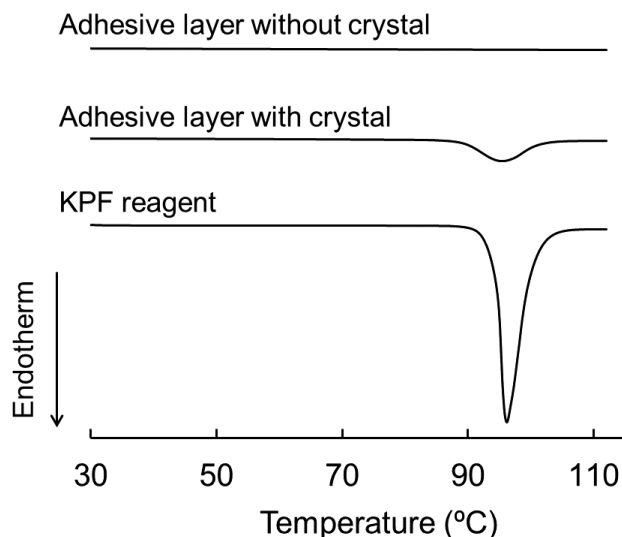


Fig. 2 DSC thermograms of KPF reagent and adhesive layer of KPF tape B

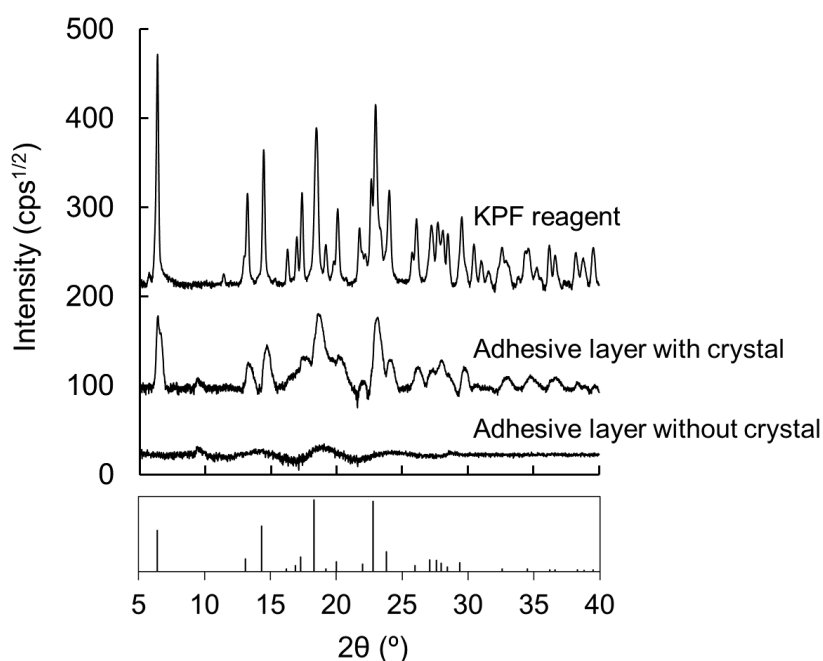


Fig. 3 X-ray diffraction patterns of KPF reagent and adhesive layer of KPF tape B

The pattern from PDF #00-038-1582 is shown at the bottom of the figure.

また、結果は示していないが、製剤A及びCでは、結晶が析出しやすいと考えられる背割れ及び製剤の縁近傍から採取した膏体であっても結晶由来のピークは認められず、ハローパターンが観察された。

3.3. 製剤重量の変化

無包装状態で3製剤を保存したところ、すべての製剤において重量減少は7日以内に完了し、その後は顕著に変化しなかった。各製剤のIFに記載された膏体重量（製剤A及びB：2g/枚、製剤C：1.4g/枚）を基に算出した変化率は、製剤Aが3.8%、製剤Bが2.6%、製剤Cが

6.4%であった。なお、未開封の場合には、3製剤とも3カ月以内の有意な重量変化は認められなかった。

3製剤の添加物情報をIFで比較したところ、製剤Cには、製剤A及びBに含まれる常温大気圧下で容易に揮発する成分が共通して使用されていた。また、無包装状態での重量減少が最も顕著であったことから、製剤Cを代表として選択し、消失した成分のGC/MS分析を行った。製剤CのIFに記載された添加物（軽質流動パラフィン、*l*-メントール、クロタミトン、メタクリル酸・アクリル酸 n -ブチルコポリマー、天然ゴムラテックス、スチレン・ブタジエン合成ゴムラテックス、ミリスチルアル

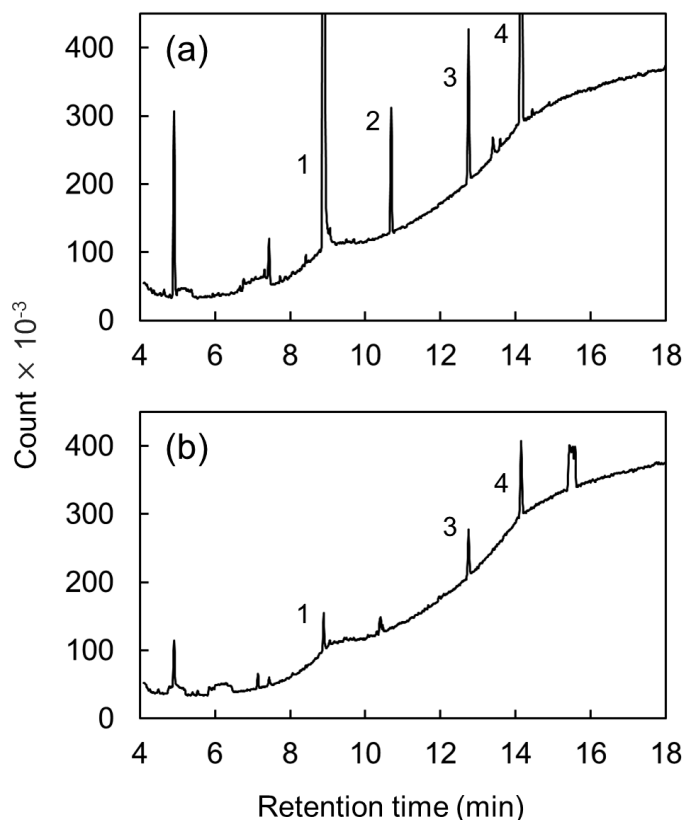


Fig. 4 GC/MS charts of components volatilized from KPF tape C
(a) at the time of opening the package, (b) after leaving for one month in a laboratory environment
1, *l*-menthol: 2, BHT: 3, myristyl alcohol: 4, crotamiton

Table 1 Changes in tack during storage at 25°C/60%RH

KPF Tape	Package	Tack (N/cm ²)		
		Initial	7 days later	28 days later
A	-	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.4
	+	-	-	3.4 ± 0.2
B	-	6.8 ± 0.3	5.9 ± 0.9*	4.4 ± 1.2**
	+	-	-	6.1 ± 0.8
C	-	2.0 ± 0.1	2.1 ± 0.2	1.9 ± 0.2
	+	-	-	2.1 ± 0.3

The results are shown as mean and standard deviation (n = 6). Significant differences were analyzed by t-test (* p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01).

コール, BHT, ポリブテン, モノオレイン酸ソルビタン, ポリソルベート80) の中で, 揮発性が高い *l*-メントール, BHT, ミリスチルアルコール, クロタミトンのピークが同定された (Fig. 4 A). また, 無包装状態で実験室環境 (18~20°C/約20% RHのなりゆき湿度) に1カ月間放置したところ, 開封直後に対して *l*-メントールは0.4%, ミリスチルアルコールは31%, クロタミトンは1.0%に減少し, BHTは不検出となった (Fig. 4 B).

3.4. 粘着力

3.4.1. プローブタック試験

製剤A及びCは包装の有無にかかわらず, 1カ月の観察期間中における結晶の析出は認められず, タックに有意な変化は認められなかった (Table 1).

一方, 結晶が析出していた製剤Bは, 無包装での保存により経時的にタックが低下し, 初期値との有意差が次第に大きくなった. 未開封の場合にも, 平均値は初期値

よりも1割程度低下していたが、有意差は検出されなかった。

3.4.2. 傾斜式ボールタック試験

保存中のタックの低下が顕著であった製剤Bにつき、傾斜式ボールタック試験法で6回の繰り返し測定を行った。開封直後は、日本産業規格 (JIS) のNo. 24 (参考値: ϕ 19.1 mm, 28.2 g) ボールを6回、No. 25 (参考値: ϕ 19.8 mm, 31.9 g) ボールを4回、停止させた。28日間、無包装状態で保存した試料は、No. 24ボールを6回停止させたが、No. 25ボールは1回も停止させることができなかった。

4. 考察

製剤Bにおいて目視で結晶が認められた箇所の膏体は、DSC測定においてKPFの融点に相当する温度領域 (94~97°C) に吸熱ピークを示したこと (Fig. 2)、ブロードではあるがXRDパターンのピーク位置がKPFの特徴的なピークの 2θ 値と複数箇所一致したこと (Fig. 3) から、結晶は有効成分のKPFであると判断された。他方、製剤A及びCは、デジタルマイクロスコブを用いた背割れ直下及び製剤の縁近傍の膏体の観察、DSC測定、XRD測定のいずれにおいてもKPF結晶の存在が確認されなかった。

また、製剤Bを無包装状態で保存すると未開封の場合に比べ、視認される結晶が占める面積は顕著に増大した。Fig. 4で示したように、開封保存すると膏体中の揮発性成分が消失する。IFに記載された添加物情報によれば、製剤Bに含まれる揮発性の高い成分は*l*-メントールとBHTである。プラスチック製のライナーは膏体中の揮発性成分や周囲環境の水蒸気をほとんど透過させないのに対し、ニット生地は支持体は気体を透過させるため近傍の膏体組成は変化しやすい。X線CT観察によって、膏体と支持体の界面における結晶が多いことが明らかになったが、これは、膏体組成の変化が結晶化を促進した結果と考えられた。溶媒の揮発過程における、有効成分の局在化が示唆された。

今回検討対象としたKPFテープのようなマトリックス型の製剤には、過飽和状態を利用することにより、有効成分の体内への移行性を向上させたものが多い^{17, 24)}。しかし、過飽和状態は熱力学的に不安定なため、製剤組成によっては薬物が結晶化する場合がある^{19, 20, 25-30)}。膏体に使用されている添加物への薬物の溶解度、膏体に含まれる溶剤や溶解補助剤の濃度が分子型薬物の安定性に影響を及ぼす。IFに記載された添加物の情報によれば、製剤B及び今回詳細な検討は行っていないが購入時に結晶化が見られたもう1つの製剤は共に、他の9製品では使用されていない添加物が数種類使用されている。混合

比が不明なため推測の域を出ないが、それらの添加物がKPFの結晶化を促進する原因となった可能性は否定できない。さらに、開封後には揮発性添加物が減少したことで組成比が大きく変化し、結晶化が促進されたと考えられた。ただし、同様に揮発性添加物が減少した製剤AやCでは検討期間中の結晶析出が認められなかったことから、製剤Bの処方設計は、溶解状態にあるKPF分子の膏体中での保持に関して、最適化が不十分であったと言える。

製剤Bでは、結晶の増加と共にプローブタックが低下する現象も確認された。タックは、軽い力で短時間接触した際に発揮される貼り付く力であり³¹⁾、膏体表面の状態に影響されやすい。成長した結晶はライナー付近、すなわち、プローブとの接触面にまで達していることがX線CT観察で示された。結晶が成長した試料におけるタックの低下は、プローブと接触する実質的な膏体面積の減少が原因と考えられた。

日局一般試験法に粘着力試験法³²⁾が記載される以前の医薬品製造販売指針には、「通常No. 4以上の重いボールが停止した場合に粘着力が良好であるといわれている」と記載されている³³⁾。ここでのNo. 4ボールのサイズは、JIS規格のNo. 10 (参考値: ϕ 7.9 mm, 2.0 g) に相当する。製剤BのIFにも製剤の物性として、「清浄なスチールボール (No. 4以上) をころがすとき、スチールボールは粘着面で停止する」との記載が見られる。無包装状態で28日間保存した製剤Bは、JIS No. 10ボールの約14倍の重量を有するNo. 24ボールを停止させた。実用的な観点からは、結晶の析出による粘着力低下の影響は無視しうる範囲内であった。しかし、非ステロイド性抗炎症薬貼付剤は、比較的長期にわたり毎日使用するが多い。また、局所作用性であるため、同一患部に貼り続けることになる。溶液状態で塗布したKPFの皮膚刺激性については、動物実験で陰性の結果が報告されている³⁴⁾。固体である試薬KPFの化学物質等安全データシート (<https://labchem-wako.fujifilm.com/sds/W01W0111-0109JGHEJP.pdf>, 2022/05/02) では、皮膚刺激が指摘されている。皮膚に対する物理的な刺激という点でも、目視で容易に確認されるサイズの結晶の存在は望ましくない。また、テープ剤における有効成分の結晶化傾向は薬物放出に影響を与える要因として報告されており^{18, 19)}、流過程での結晶化は、製剤機能の恒常性確保の観点からもリスク要因と考えられた。

5. 結論

予備的な検討も含め、流通する11銘柄の医療用KPFテープについて開封後の外観や重量変化などを比較したところ、結晶析出の有無やテープ重量及び粘着力の変化

の程度は銘柄によって異なることが明示された。非ステロイド性抗炎症薬貼付剤は、複数枚が一袋に入った包装単位で流通しており、通常、使い終わるまでに数日間を要する。開封された製剤の安定性はメーカーの保証範囲外であるが、想定される使用期間中に品質が大きく変化しない処方設計は、先発医薬品、後発医薬品にかかわらず重要と考えられる。また、使用者は注意事項を守って適切に製剤を保管し、早期に使用することが望まれる。

引用文献

- 1) “2019年世界の皮膚外用薬市場”，井川瑞希編，TPCマーケティングリサーチ株式会社，大阪，pp 30-33 (2019)
- 2) 田中博之，石井敏浩：厚生指針，2020;67:9-13.
- 3) Saita A, Inoue A, Ishibashi H, Tominaga K, Hore S, Miki A, Ohtani H, Ono N, Sawada Y: *Yakugaku Zasshi*. 2008;128:795-803. doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.128.795>
- 4) Ohtani M, Matsumoto M, Namiki M, Yamamura Y, Sugiura M, Uchino K: *Yakuzaigaku*. 2011;71:120-125. doi: <https://doi.org/10.14843/jpstj.71.120>
- 5) Awa K, Satoh H, Hori S, Sawada Y: *Yakugaku Zasshi*. 2012;132:135-144. doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.132.135>
- 6) 丸山徹，宮村重幸，成底徹：薬局，2013;64:3175-3179.
- 7) 関本佳奈子，阿部佳奈子，山崎道穂：応用薬理，2013;85:83-89.
- 8) Matsumoto K, Kohno T, Sugiyama T, Sakamoto Y, Shimada A, Kuroda Y, Terajima T, Maezawa K, Kizu J: *Jpn J Pharm Health Care and Sci*. 2014;40:672-676. doi: <https://doi.org/10.5649/jjphcs.40.672>
- 9) Wada Y, Kihara M, Nozawa M, Shimokawa K, Ishii F: *Drug Discov Ther*. 2015;9:229-233. doi: [10.5582/ddt.2015.01032](https://doi.org/10.5582/ddt.2015.01032)
- 10) 植松卓也，小林淳司，芹澤健一，木下史一，松浦亨，南雲昭人，垣沼智之，菅尾高裕：日本病院薬剤師会雑誌，2016;52:513-517.
- 11) Azuma M, Fujii M, Inoue M, Hisada H, Koide T, Kemper M, Yamamoto Y, Suzuki N, Suzuki T, Fukami T: *Biol Pharm Bull*. 2018;41:1348-1354. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00019>
- 12) Miyazaki T, Kanno H: *Pharm and Med Device Regulatory Sci*. 2020;51:234-245.
- 13) Nozawa M, Goto M, Wada Y, Ishii F, Shimokawa K: *Drug Discov Ther*. 2021;15:87-92. doi: [10.5582/ddt.2021.01034](https://doi.org/10.5582/ddt.2021.01034)
- 14) Kato H, Nagata O, Yamazaki M, Suzuki T, Nakano Y: *Yakugaku Zasshi*. 2002;122:57-69. doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.122.57>
- 15) Yamazaki M: *Membrane*. 2003;28:255-262. doi: <https://doi.org/10.5360/membrane.28.255>
- 16) McAfee DA, Hadgraft J, Lane ME: *Eur J Pharm Biopharm*. 2014;88:586-593. doi: [10.1016/j.ejpb.2014.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.08.007)
- 17) Cilurzo F, Casiraghi A, Selmin F, Minghetti P: *Curr Pharm Des*. 2015;21:2733-2744. doi: [10.2174/1381612821666150428125046](https://doi.org/10.2174/1381612821666150428125046)
- 18) Schulz M, Fussnegger B, Bodmeier R: *Eur J Pharm Biopharm*. 2011;77:240-248. doi: [10.1016/j.ejpb.2010.11.011](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.11.011)
- 19) Suksaeree J, Siripornpinyo P, Chaiprasit S: *J Drug Deliv*. 2017;2017:7358042. doi: [10.1155/2017/7358042](https://doi.org/10.1155/2017/7358042)
- 20) Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J, Lane ME: *Int J Pharm*. 2011;416:155-159. doi: [10.1016/j.ijpharm.2011.06.024](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.06.024)
- 21) Sadeghi M, Ganji F, Taghizadeh SM, Bahram D: *Iran J Pharm Res*. 2016;15:283-294.
- 22) Mohamed LA, Kamal N, Elfakhri KH, Willett D, Wokovich A, Strasinger C, Cruz CN, Raney SG, Ashraf M, Zidan AS: *Int J Pharm*. 2020;578:119132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119132>
- 23) Yamamoto Y, Yamauchi R, Ohno S, Asai K, Fukami T, Koide T: *Biol Pharm Bull*. 2019;42:2102-2108. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00758>
- 24) Subedi RK, Oh SY, Chun MK, Choi HK: *Arch Pharm Res*. 2010;33:339-351. doi: [10.1007/s12272-010-0301-7](https://doi.org/10.1007/s12272-010-0301-7)
- 25) Schurad B, Tack J, Lipp R: *Drug Dev Ind Pharm*. 2005;31:505-513. doi: [10.1080/03639040500215842](https://doi.org/10.1080/03639040500215842)
- 26) Furuishi T, Io T, Fukami T, Suzuki T, Tomono K: *Biol Pharm Bull*. 2008;31:1439-1443. doi: [10.1248/bpb.31.1439](https://doi.org/10.1248/bpb.31.1439)
- 27) Jain P, Bang AK: *Int J Pharm*. 2010;394:68-74. doi: [10.1016/j.ijpharm.2010.04.042](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.04.042)
- 28) Schulz M, Fussnegger B, Bodmeier R: *Eur J Pharm Sci*. 2010;41:675-684. doi: [10.1016/j.ejps.2010.09.011](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.09.011)
- 29) Jain P, Bang AK: *Pharm Res*. 2013;30:562-571. doi: [10.1007/s11095-012-0901-7](https://doi.org/10.1007/s11095-012-0901-7)
- 30) Michaelis M, Leopold CS: *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41:1532-1540. doi: [10.3109/03639045.2014.971029](https://doi.org/10.3109/03639045.2014.971029)
- 31) 浦濱圭彬：日本ゴム協会誌，2003;76:412-417.

- 32) “第十八改正日本薬局方”, 厚生労働省 医薬・生活衛生局, pp 159-161 (2021)
- 33) “医薬品製造販売指針2012”, 一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会編集, じほう, 東京, pp 116-117 (2012)
- 34) Lee BS, Choi YG, Son WC, Jung KM, Kim JJ, Kim BH: *Arch Toxicol.* 2007;81:743-748. doi: 10.1007/s00204-007-0199-0

室内濃度指針値候補物質の全国実態調査

大嶋直浩, 田原麻衣子, 酒井信夫[#], 五十嵐良明

Nationwide survey of the candidate substances in guideline values for indoor air concentrations

Naohiro Oshima, Maiko Tahara, Shinobu Sakai[#] and Yoshiaki Ikarashi

Indoor air quality (IAQ) is important for human health, and guideline values for indoor air concentrations (IAQ guidelines) in Japan have been set for 13 chemicals, including formaldehyde. Recently, three chemicals have been proposed as candidate substances for IAQ guidelines: 2-ethyl-1-hexanol, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate, and 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate. Continuous exposure assessments are required to properly set the IAQ guidelines for these candidates. In this survey, we investigated the pollution levels of three candidates at 28 houses in Japan four times a year. Consequently, three chemicals showed high concentrations during the hot season. The pollution sources of three chemicals originated from indoors. This is the first surveys on candidates in which seasonal influences in the same house were investigated. The results provide valuable scientific evidence for setting three candidates of IAQ guidelines in Japan.

Keywords: sick house syndrome, nationwide survey, guideline values for indoor air concentrations

1. Introduction

Sick Building Syndrome in housing, called Sick house syndrome is various health disorders, such as headache, rhinitis, pharyngitis, scintillating scotoma, asthma, dermatitis and dizziness, which are mainly caused by chemical substances emitted from buildings¹⁾. Poor ventilation in houses, lifestyle variation, and changes in chemical substances emitted from household products can have a significant impact on indoor air pollution. Therefore, continuous nationwide surveys of houses are essential for coping with sick house syndrome.

The Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (MHLW) has set the guideline values for indoor air concentrations (IAQ guidelines) for 13 chemical substances, including formaldehyde, and provisional

target values for total volatile organic compounds to prevent health deterioration due to indoor air pollution²⁻³⁾. IAQ guidelines are founded on the latest scientific knowledge and the regulatory status in other countries, additional changes can be made if necessary.

Recently, three chemicals, 2-ethyl-1-hexanol, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (TPMI), and 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TPDI), have been proposed as candidate substances for IAQ guidelines by the Committee on Sick House Syndrome: Indoor Air Pollution⁴⁾, based on toxicological reports on 2-ethyl-1-hexanol for human sensory organs⁵⁾ and eye irritation⁶⁾, TPMI for skin irritation⁷⁾ and chronic toxicity⁸⁾, and TPDI for general toxicity⁹⁾. Additional scientific evidence is required to set IAQ guidelines for these candidates.

Previously, we have investigated the pollution levels of three candidates at new office building of the National Institute of Health Sciences for three years and have reported to suggest the seasonal periodicity of 2-ethyl-1-hexanol and TPDI¹⁰⁾. However, the pollution level at general residential housing in Japan is

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

unknown.

In this survey, we focused on 2-ethyl-1-hexanol, TPMI, and TPDI as measurement targets, and investigated indoor air pollution status at houses across the country, as well as seasonal variations in these pollution levels.

2. Materials and Methods

2.1 Surveyed Houses and Survey Period

A survey was conducted at 28 randomly selected general residential housings across the country during the summer (July–August 2017), autumn (September–October 2017), winter (December 2017–January 2018), and spring (February–March 2018). The sampling map in Japan was shown in Fig. 1. Informed consent was obtained from all survey participants. Their personal data were strictly controlled, and the survey results and the participants' personal data were unconnectedly analyzed in anonymized form.

2.2 Sampling Methods

The survey was conducted following the “Manual for Measuring Indoor Air Chemical Substances” set by MHLW¹⁾. Briefly, active sampling method was used

to collect indoor and outdoor air samples. Tenax TA SafeLokTM stainless steel thermal desorption tubes (Markes International Ltd., England, UK) were used for the sampling. Before sampling the air, the tubes were attached to TC-20 (Markes International Ltd., England, UK), heated at 100°C for 1 h, then at 300°C for 2 h, aerating with helium at 50 mL/min. According to the “Manual for Measuring Indoor Air Chemical Substances”, the air collection time for sampling was 24 h while everyday life was going on. Two air samples were collected from the living room at 2 mL/min for 24 h (2.88 L) using an SP208-20 Dual II (GL Sciences Inc., Tokyo, Japan). Using a GSP-400FT (GASTEC Corporation, Kanagawa, Japan), one air sample was collected from outside the house in an equal volume of indoor air (2.9 L) at 50 mL/min for 58 min. The sampling start time was not specified. The height from the floor where the air samples were collected was specified as 1.2–1.5 m. Outdoor and indoor air samples were collected at the same time. The indoor air sampling pump records were observed, and samples below 90% of the target collection volume (2.88 L) due to high-frequency pulsating current were taken as missing data.

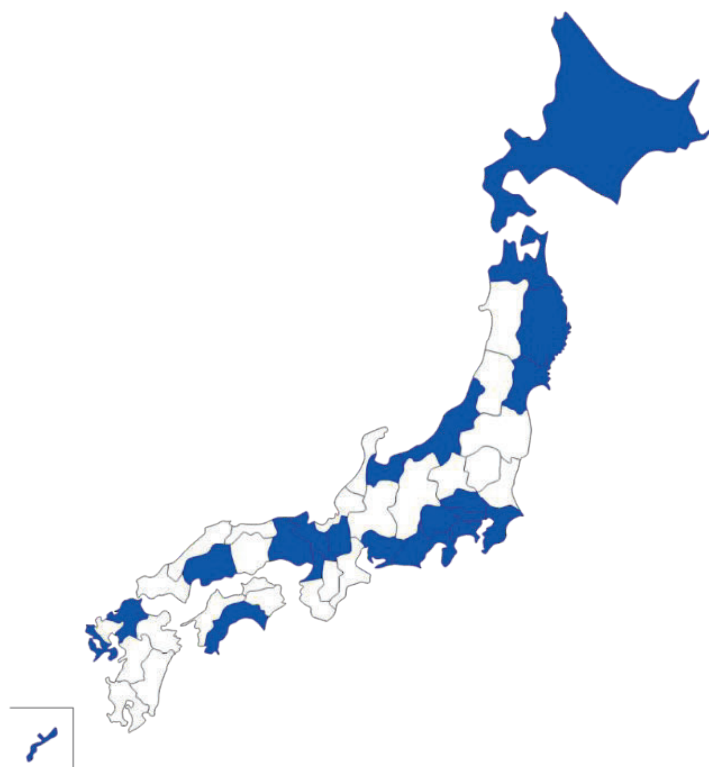


Fig. 1. Sampling Map in Japan.

The *Blue* area indicates the location of air collection by prefecture.

2.3 Analytical Methods

Thermal desorption (TD)-GC/MS was used to measure volatile organic compounds using TD-20 and GCMS-QP2010 Ultra (Shimadzu Co., Kyoto, Japan). The main measurement conditions were as follows. Targeted compounds were measured using Fast Automated Scan/Selected Ion Monitoring (SIM) Type, which switches between scan mode and SIM mode at high speed, and quantified based on internal standard methods using toluene- d_8 . The concentration range of the calibration curve was 0.5–100 ng. Values below the lower limit of the calibration curve ($0.17 \mu\text{g}/\text{m}^3$) were counted as 0. TPMI was quantified as the overlapping peaks of two isomers. The details of the measurement conditions were as follows.

[Thermal Desorption]

Desorption: 300°C , 8 min, 50 mL/min

Cold Trap: -20°C

Trap Desorption: 280°C , 5 min

Line and Valve Temperature: 250°C

[GC]

Column: Rtx[®]-1 (0.32 mm i.d. \times 60 m, 1 μm)

Carrier Gas: He, 40 cm/s at constant linear velocity

Split Ratio: 20:1

Oven Temperature: $40^\circ\text{C} - (5^\circ\text{C}/\text{min}) - 280^\circ\text{C}$ (4 min)

[MS]

Interface Temperature: 250°C

Ion Source Temperature: 200°C

Scan Range: m/z 35–400

Scan Rate: 10 Hz

Target and qualifier ions are as follows.

2-Ethyl-hexanol: m/z 57 (target ion), m/z 41, 43 (qualifier ion)

TPMI: m/z 71 (target ion), m/z 43, 56 (qualifier ion)

TPDI: m/z 71 (target ion), m/z 43, 56 (qualifier ion)

Toluene- d_8 : m/z 98 (target ion), m/z 70, 100 (qualifier ion)

3. Results and Discussion

3.1 Surveyed houses

28 houses were surveyed four times a year (112 houses in total). There were 17 detached houses and 10 multifamily houses (one unknown). Among the 17

detached houses with a known completion date, 8 had completed the construction before the revision of the Japanese Building Standards Law (before June 2003), whereas 9 houses were completed after the revision (after July 2003).

3.2 2-Ethyl-1-hexanol

The indoor 2-ethyl-1-hexanol concentrations were the highest in summer, with a maximum concentration of $42.31 \mu\text{g}/\text{m}^3$ and a 95th percentile concentration of $20.88 \mu\text{g}/\text{m}^3$. The median indoor concentration was the highest ($6.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$) in summer and the lowest ($1.95 \mu\text{g}/\text{m}^3$) in winter. Follin T. reported indoor 2-ethyl-1-hexanol concentrations of $1\text{--}86 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in 150 rooms of an apartment building¹²⁻¹³, supporting the results of this survey. 2-Ethyl-1-hexanol was reported to show a seasonal periodicity^{10, 13-14}, with low concentrations in the cold season followed by high concentrations in the hot season. This is because that compounds with 2-ethylhexyl groups, such as DEHP, were decomposed by the strong alkaline moisture in the concrete and the rise in outside temperature and humidity¹⁵. In this survey, 2-ethyl-1-hexanol concentrations were high in the hot season and low in the cold season (Fig. 2A), supporting previous reports on the seasonal periodicity of 2-ethyl-1-hexanol. Furthermore, 2-ethyl-1-hexanol was detected in all of the houses.

To evaluate the influence of outdoor air, the indoor to outdoor concentrations ratios (I/O ratio) were calculated, resulting in the I/O ratios of all houses being >1 in four measurements (Fig. 2B). Furthermore, the median indoor concentrations were higher than outdoor concentrations in four measurements. These findings indicated that the pollution sources of 2-ethyl-1-hexanol originated from indoors, such as carpets¹⁶⁻¹⁷, computers¹⁸, books¹⁹⁻²⁰, food wrappings²¹, cosmetics²², bedding products²³, gypsum boards²⁴, wall papers²⁵, paints²⁶, polyvinyl chloride floorings²⁷, and adhesives²⁸.

3.3 TPMI

The indoor TPMI concentrations were the highest in summer, with a maximum concentration of $86.37 \mu\text{g}/\text{m}^3$ and a 95th percentile concentration of $53.14 \mu\text{g}/\text{m}^3$. The median concentrations were $6.46 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in summer, $5.06 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in autumn, $2.90 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in

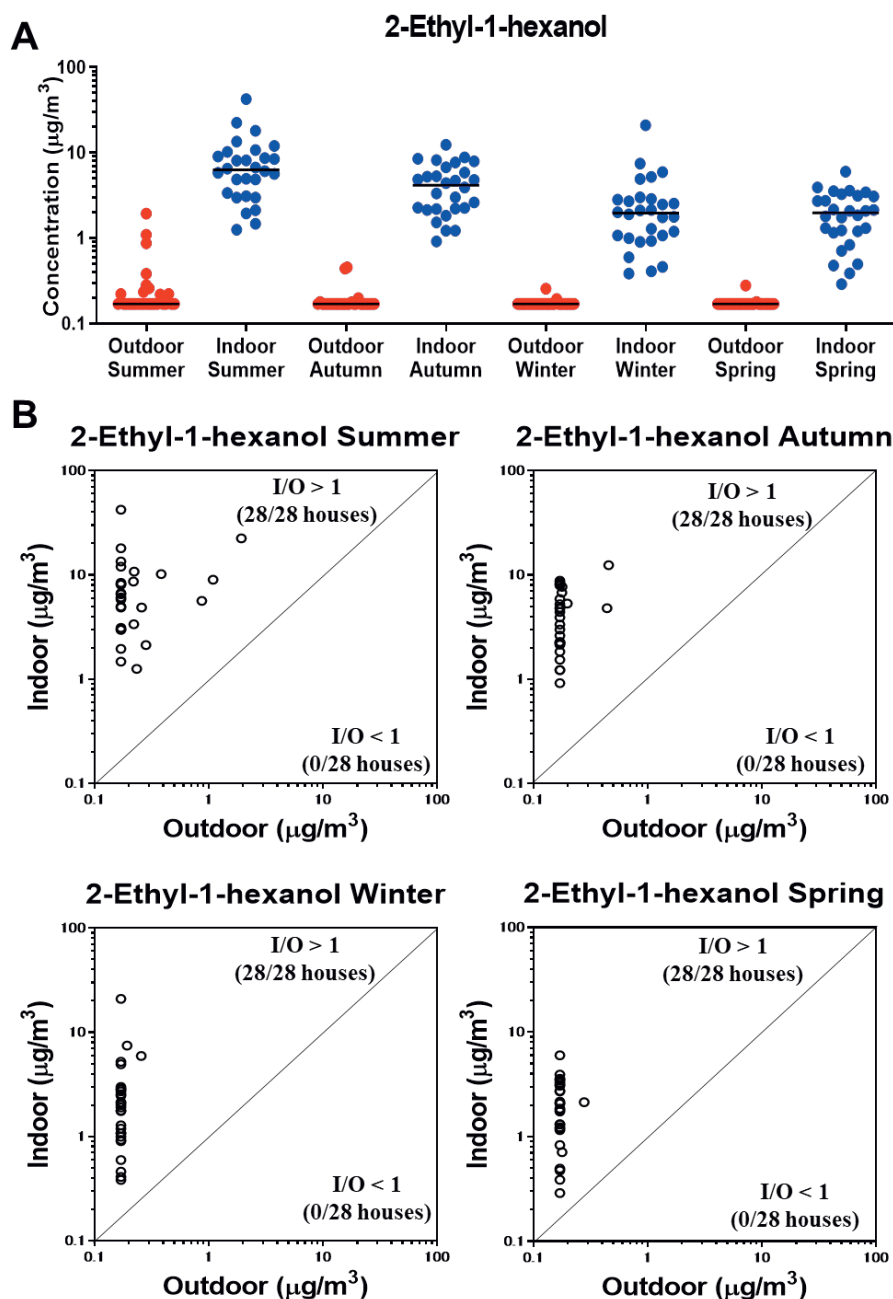


Fig. 2. Survey results for 2-ethyl-1-hexanol.

A; Outdoor and indoor concentration distribution. The median values are represented by the black bars.

B; Correlation between outdoor and indoor concentrations.

winter, and $2.80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in spring (Fig. 3A) indicating a seasonal change with high concentrations during the hot season. The cause of the high indoor TPDI concentrations in the summer was considered to be the accelerated hydrolysis of TPDI due to the higher outdoor temperatures. TPDI was detected in all 28 houses. I/O ratios of all houses were greater than 1 in four measurements (Fig. 3B), revealing that the pollution sources of TPDI originated from indoors, such as latex paint²⁹⁻³⁰.

3.4 TPDI

Indoor TPDI concentrations were the highest in summer, with a maximum concentration of $87.64 \mu\text{g}/\text{m}^3$ and a 95th percentile concentration of $32.08 \mu\text{g}/\text{m}^3$. TPDI was detected in almost all of the houses (98 houses/112 houses = 88%) (Fig. 4A). The median of indoor concentration was the highest ($1.52 \mu\text{g}/\text{m}^3$) in summer and lowest ($0.53 \mu\text{g}/\text{m}^3$) in winter, supporting our previous study on the seasonal periodicity of TPDI¹⁰.

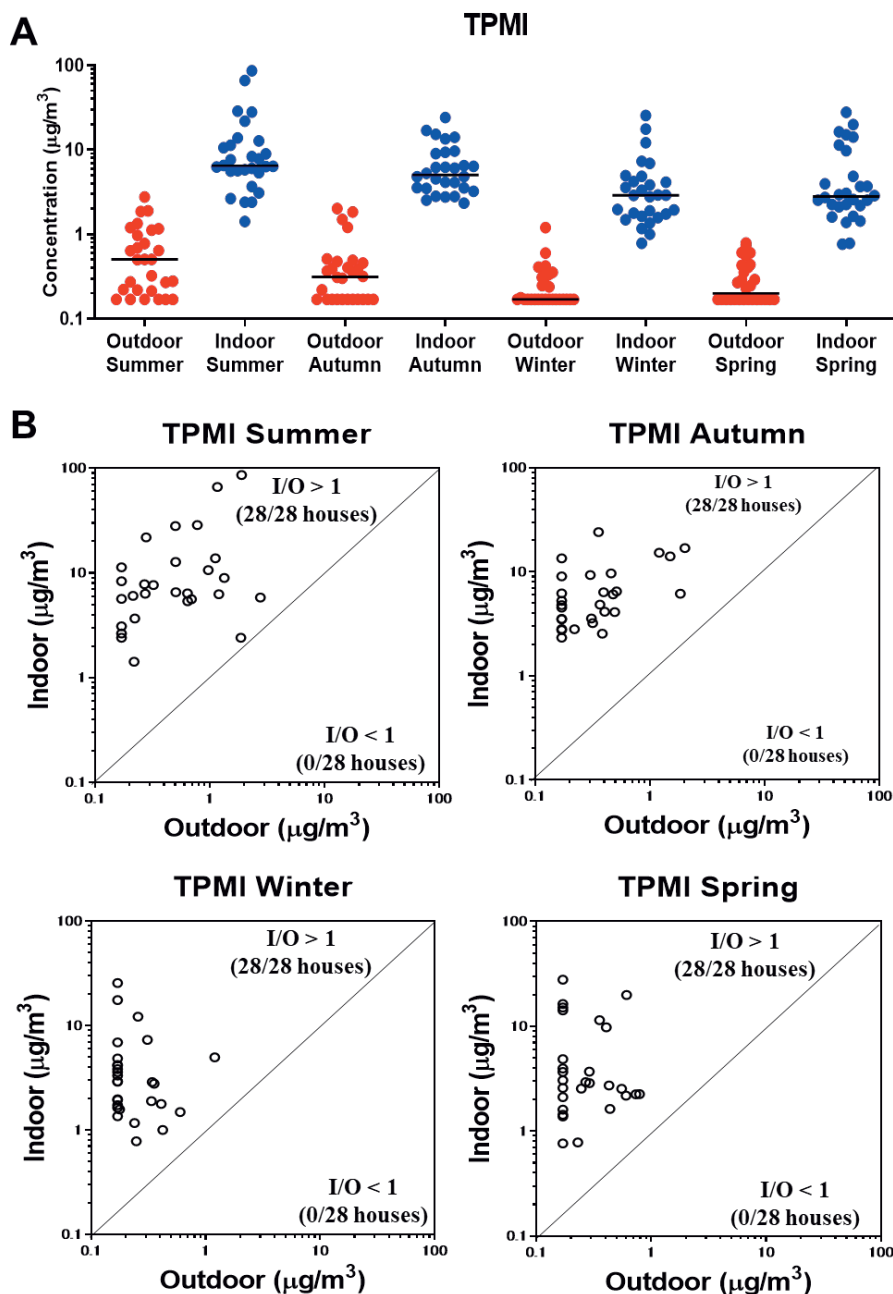


Fig. 3. Survey results for TPMI.

A; Outdoor and indoor concentration distributions. The median values are represented by the black bars.
 B; Correlation between outdoor and indoor concentrations.

I/O ratios of TPDI were calculated, resulting that the number of houses with indoor concentrations higher than outdoor concentrations (I/O ratio > 1) was 28 (100.0%) in summer, 28 (100.0%) in autumn, 28 (100.0%) in winter, and 25 (89.3%) in spring (Fig. 4B). Therefore, the pollution sources of TPDI were also detected indoors such as polyvinyl chloride materials²⁷.

Japanese IAQ guidelines are set so that, according to currently available scientific knowledge, no adverse

health effects would be expected to occur in humans even if exposures to the chemicals at the levels decided to continue throughout life⁴. Furthermore, the IAQ guidelines should be reviewed regularly to ensure the safety of constantly changing the IAQ. Therefore, it is essential to conduct nationwide surveys that can monitor the IAQ of houses. In this survey, we investigated the indoor air in the same house four times throughout the year. Because these chemicals have been used in various materials such as

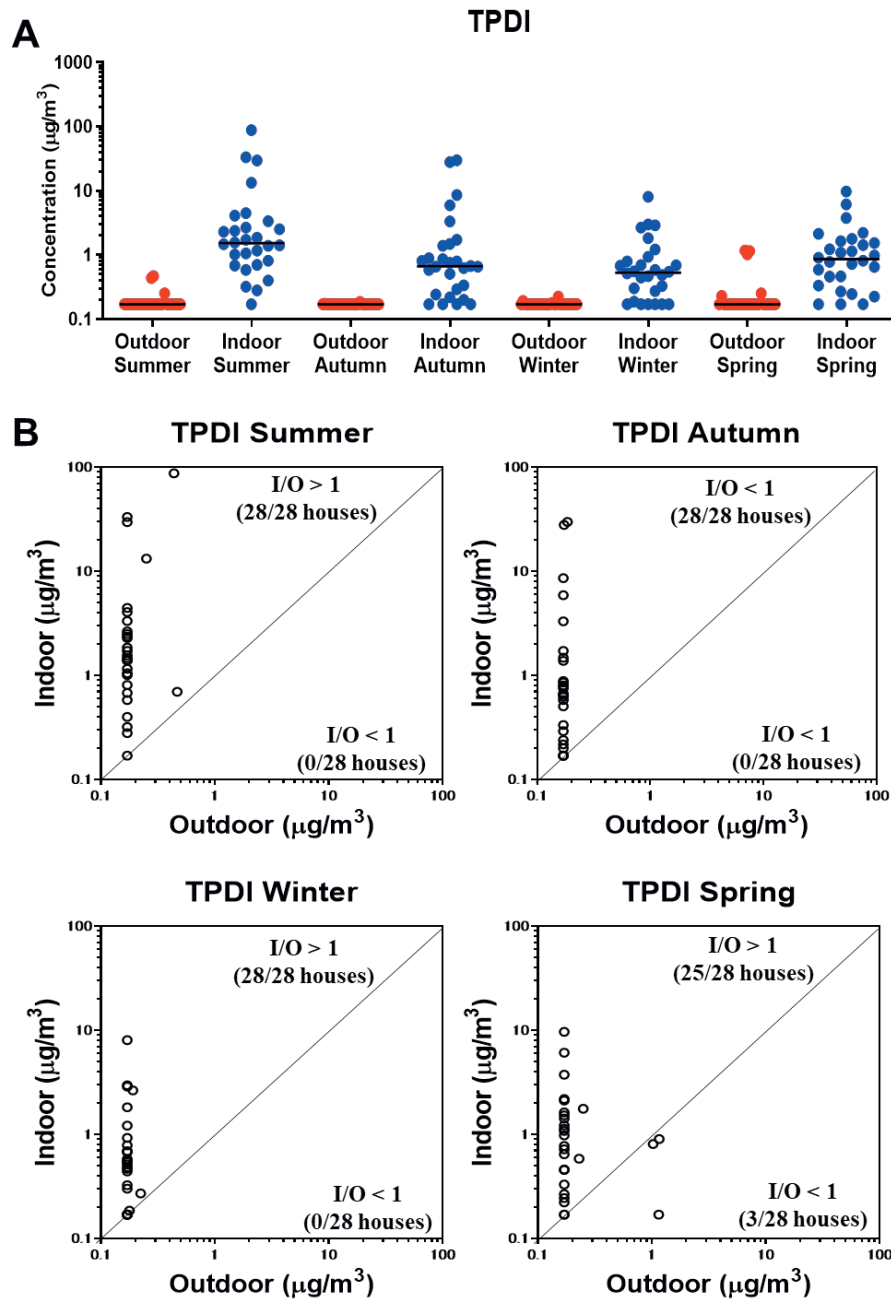


Fig. 4. Survey results for TPDI.

A; Outdoor and indoor concentration distributions. The median values are represented by the black bars.

B; Correlation between outdoor and indoor concentrations.

paints, plasticizers and household products, and were detected in almost all of the houses, three candidates can be considered persistent indoor pollutants. These chemicals should be closely monitored in the future.

4. Conclusion

In this study, we investigated the pollution levels of three candidates in 28 houses throughout the year, including 2-ethyl-1-hexanol, TPMI, and TPDI which are potential chemicals for health risks. This survey

revealed that three chemicals were detected in almost all of the houses, and that these pollution sources originated indoors. These results provide valuable scientific evidence for properly setting new IAQ guidelines.

Acknowledgements

The authors would like to gratefully acknowledge the following 26 research institutions: Hokkaido Institute of Public Health, Aomori Prefecture Public

Health and Environment Center, the Research Institute for Environmental Sciences and Public Health of Iwate Prefecture, Miyagi Prefectural Institute of Public Health and Environment, Saitama Institute of Public Health, Chiba Prefectural Institute of Public Health, Chiba City Institute of Health and Environment, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Kanagawa Prefectural Institute of Public Health, Yokohama City Institute of Health, Kawasaki City Institute for Public Health, Niigata Prefectural Institute of Public Health and Environmental Sciences, Toyama Institute of Health, Yamanashi Institute for Public Health, Shizuoka Institute of Environment and Hygiene, Aichi Prefectural Institute of Public Health, Nagoya City Public Health Research Institute, Shiga Prefectural Institute of Public Health, Kyoto Prefectural Institute of Hygienic and Environmental Sciences, Osaka Institute of Public Health, Osaka City Research Center of Environmental Science, Kobe Institute of Health, Hiroshima Prefectural Technology Research Institute, Public Health and Environment Center, Kochi Public Health and Environmental Science Research Institute, Fukuoka City Institute for Hygiene and Environment, Okinawa Prefectural Institute of Health and Environment.

We would like to thank Enago (www.enago.jp) for English language editing.

References

- 1) World Health Organization. 1989. "Indoor air quality: organic pollutants." Report on a WHO Meeting, Berlin, 23-27 August 1987.
- 2) MHLW. 2000. Notice of the Director General of Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Indoor air quality guidelines and standard measurement methods for chemical substances in indoor air (30 Jun), Notification No. 1093. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta5192&dataType=1&pageNo=1, Accessed date, 11 March 2022.
- 3) MHLW. 2019. Notice of the Director General of Pharmaceutical Safety and Environmental Bureau, Guideline values of chemical substances in indoor air (17 January), Notification No. 0117(1). https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3866&dataType=1&pageNo=1, Accessed date, 11 March 2022.
- 4) Azuma K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Sakai S: *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2020;225:113470. doi: 10.1016/j.ijheh.2020.113470
- 5) Miyake M, Ito Y, Sawada M, Sakai K, Suzuki H, Sakamoto T, Sawamoto K, Kamijima M: *Arch. Toxicol.* 2016;90:1949-1958. doi: 10.1007/s00204-016-1699-6
- 6) Kiesswetter E, Thriel C, Schäper, M, Blaszkewicz M, Seeber A: *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2005;19:531-541. doi: 10.1016/j.etap.2004.12.056
- 7) OECD SIDS: TEXANOL CASN: 25265-77-4
- 8) DB-28, 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate, Provisional Hazard Assessment Sheet for Health Effects of Chemicals, Volume 9, Ministry of the Environment (2011). <https://www.env.go.jp/chemi/report/h23-01/pdf/chpt2/2-2-2-28.pdf> Accessed date, 26 April 2022.
- 9) OECD SIDS Dossier (2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate CAS No: 6846-50-0)
- 10) Oshima N, Takahashi N, Takagi M, Tahara M, Sakai S, Ikarashi Y: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.* 2021;139:59-63.
- 11) MHLW. 2001. Manual for Measuring Chemical Substances in Indoor Air. Committee on Sick House Syndrome: Indoor Air Pollution, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (in Japanese). Attachment 3. <https://www.mhlw.go.jp/houdou/0107/h0724-1c.html>, Accessed date, 11 March 2022.
- 12) Follin T: Proceedings of the 7th International Conference on Indoor Air Quality and Climate., 1996;65-70
- 13) Wakayama T, Ito Y, Sakai K, Miyake M, Shibata E, Ohno H, Kamijima M: *J. Occup. Health*, 2019;61:19-35. doi: 10.1002/1348-9585.12017
- 14) Sakai K, Kamijima M, Shibata E, Ohno H, Nakajima T: *Japan. J. Environ. Monit.* 2009;11:2068-2076. doi:10.1039/B610981K
- 15) Norbäck D, Wieslander G, Nordström K, Wållinder R: *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4:1016-1025.
- 16) Hodgson AT, Wooley JD, Daisey JM: *J Air Waste Manage* 1993;43:316-324. doi:10.1080/1073161X.1993.10467136
- 17) Fang L, Clausen G, Fanger PO: *Indoor Air*, 1999;9:193-201. doi: 10.1111/j.1600-0668.1999.t01-1-00006.x
- 18) Bako-Biro Z, Wargocki P, Weschler CJ, Fanger PO: *Indoor Air*, 2004;14:178-187. doi: 10.1111/j.1600-

- 0668.2004.00218.x
- 19) Lattuati-Derieux A, Bonnassies-Termes S, Lavédrine B: *J. Chromatogr. A* 2004;1026:9-18. doi: 10.1016/j.chroma.2003.11.069
- 20) Gibson LT, Ewlad-Ahmed A, Knight B, Horie V, Mitchell G, Robertson CJ: *Chem. Cent. J.* 2012;6:42. doi: 10.1186/1752-153X-6-42
- 21) Panseri S, Chiesa L, Zecconi A, Soncini G, De Noni I: *Molecules*, 2014;19:8707-8724. doi:10.3390/molecules19078707
- 22) McGinty D, Scognamiglio J, Letizia CS, Api AM: *Food Chem. Toxicol.* 2010;48:S115-S129. doi: 10.1016/j.fct.2010.05.042
- 23) Oshima N, Tahara M, Sakai S, Ikarashi Y: *BPB Reports*, 2021;4:182-192. doi: 10.1248/bpbreports.46_182
- 24) Claeson AS, Sandstrom M, Sunesson AL: *J. Environ. Monitor.* 2007;9:240-245. doi:10.1039/b614766f
- 25) Katsumata H, Murakami S, Kato S, Hoshino K, Ataka Y: *Build. Environ.*, 2008;43:378-383. doi: 10.1016/j.buildenv.2006.03.027
- 26) Wal J, Hoogeveen A, Wouda P: *Indoor Air* 1997;7:215-221. doi: 10.1111/j.1600-0668.1997.t01-1-00007.x
- 27) Järnström H, Saarela K, Kalliokoski P, Pasanen A-I: *Environ. Int.* 2008;34:420-427. doi: 10.1016/j.atmosenv.2006.06.021
- 28) Chino S, Kato S, Seo J, Ataka Y: *Build. Environ.* 2009;44:1337-1342. doi:10.1016/j.buildenv.2008.07.003
- 29) Kobayashi S, Takeuchi S, Kojima H, Takahashi T, Jin K, Akitsu H, Isaji S: *Indoor Environ.* 2010;13:39-54. doi: 10.7879/siej.13.39
- 30) Lin CC, Corsi RL: *Atmos. Environ.* 2007;41:3225-3234. doi: 10.1016/j.atmosenv.2006.07.057

「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて — 令和3年度（2021）—

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 2021

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

The variety and volume of food traded internationally has increased. Therefore, the food safety issues occurred in other countries immediately become global and/or national issues. The division of food safety information publishes biweekly bulletins named “Food safety information” which introduce the latest news such as new rules, alerts, outbreak information and risk assessment reports released from international organizations and food safety authorities in foreign countries. These bulletins have been available for risk managers and public since 2003. The present paper provides overview of some topics selected from these bulletins in 2021 (e.g. Food Systems Summit 2021, titanium dioxide as food additive, ethylene oxide, chlorpyrifos, gene editing).

Keywords: Food safety information, food chemical

1. はじめに

食品流通のグローバル化によって、国際的に貿易される食品の種類も量も多くなったこととともに、食品安全の問題の波及も以前に比べて国境がなくなりつつある。そのため安全情報部では、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3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. 国連食料システムサミット2021

2021年9月23日、米国・ニューヨークにて初の国連食料システムサミットが開催された²⁾。サミットでは、2030年までに持続可能な開発目標（SDGs）を達成する

ためには食料システムの変革が必要であることを、すべての人が認識し行動することが重要であるとして、国連事務総長による行動宣言では、主に以下のことが呼び掛けられた³⁾。

国連食料システムサミットを機に、世界中の人々が食料システムを軸に集い、「人」と「地球」と「繁栄」が、2030年の持続可能な開発目標の真髄であることを再認識した。そしてCOVID-19パンデミックの影響によって、世界の復興には、食料システムを通じた変革のための行動が不可欠な役割を果たすことを認識するとともに、我々の相互的な関係性と、我々の健康、動物の健康、そして地球が本質的につながっていることを改めて気付かされた。

食料システムは、次の3つの基本的分野において進歩している。

- ・ 人：健康と幸福のためにすべての人に栄養を与えること
- ・ 地球：自然と調和のとれた生産を行うこと
- ・ 繁栄：2030年目標に向けた包括的、変革的、そして公平な復興を行うこと

その変革のための行動には、農民、牧民、食品労働者、漁民など、食料システムを機能させている人々の従事と密接な参加が必要である。また政府に加えて、ビジネス業界も重要な役割を担っている。より包括的で弾力性の

[#] 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

ある食料システムの構築には、オープンで、差別のない、透明性のある、ルールに基づいた貿易が不可欠である。

国連食料システムサミットでは、2030年目標の実現に向けて進展させるべき、そしてすべての人の基本的人権の確保につながる5つの行動分野が示された。これらの行動を、国や地域レベルで、政府がその地域の状況に応じて推進することが求められている。

- (1) すべての人に栄養を与える
- (2) 自然に基づく解決策を推進する
- (3) 平等な生活、適正な仕事、社会的な力のあるコミュニティを推進する
- (4) 脆弱性、ショック、ストレスに対する弾力性を構築する
- (5) 実施手段を加速化する

3. EUにおける二酸化チタンの食品添加物としての使用禁止

二酸化チタン（E 171）の食品添加物としての使用の認可の取り消しに関する規則（Commission Regulation (EU) 2022/63）が2022年1月14日に欧州委員会で採択され、2022年8月8日に発効することが決定した⁴⁾。これは、EUの食品に関するリスク評価機関である欧州食品安全機関（EFSA）が、二酸化チタンについて遺伝毒性（DNA及び染色体の損傷）の懸念が排除できず、もはや食品添加物として安全とは考えられないと結論したためである⁵⁾。更にEFSAは、すべての動物種用の飼料添加物としての使用についても同様に安全とは言えないとの結論を出している⁶⁾。

二酸化チタンは、お菓子のコーティングなどに使用される白色色素として認可された食品添加物である。EU以外の多くの国で広く使用されていることから、このEFSAの結論と欧州委員会の決定は世界的に反響を呼び、各国のリスク評価機関がEFSAによる評価のレビューを開始している。その多くはまだ検討中であるが、他国に先んじて、英国毒性委員会（COT）と英国遺伝毒性委員会（COM）がポジションペーパーを公表した⁷⁾。それによると、暫定的な意見ではあるが、両委員会とともにEFSAの結論に同意できないとの見解を示している。その理由として、EFSAが考慮したデータの質や信頼性が十分に確保されていないことを懸念している。例えば、観察された影響には二酸化チタンの粒子サイズが関係している可能性があるが、EFSAが考慮した遺伝毒性試験等の試料に含まれる粒子のサイズやその割合が不均一であり、結果も一貫しておらず、根拠の重み付けにも疑問が生じるといったことなどを指摘している。これらの指摘の背景として、食品添加物の二酸化チタンはEUの定義ではナノ物質に分類され、2018年に

EFSAが公表したナノ技術に関するガイダンスが初めて適用されたことも関係している。COTとCOMは、現時点ではやや否定的な見方をしているが、今後も検討を続けると述べており、また他国のリスク評価機関からも近いうちに意見が公表されると予想されるため、それらの動向が注目される。

また食品添加物の二酸化チタン（E 171）は医薬品の乳白剤や着色料としても使用されており、EFSAの評価結果を受けて欧州医薬品庁（EMA）が医薬品への使用をやめた場合の影響を評価した⁸⁾。EMAによると、二酸化チタンはEUでは約9万種以上のヒト用医薬品と約8百種の動物用医薬品に使用されており、適切な代替品がないことから、現時点で二酸化チタンの使用をやめることは重要な医薬品の不足につながり、ヒトの患者にも動物にも多大な影響を与えるとしている。更に代替品を検討するとしても、代替品を使用した場合の医薬品の品質、安全性、有効性を個々に確認しなければならず、数年を要すると述べている。そのため欧州委員会は、現時点では医薬品への二酸化チタンの使用の認可は維持して、規則発効から3年以内に更新されたEMAの評価結果をもとに改めて検討するとしている⁴⁾。

ただし二酸化チタンについては、その化学的な安定性や熱安定性、耐光性、白色顔料としての高いカバー力といった特性から、食品添加物のほかに化粧品（特に日焼け止め）、塗料、ニス、印刷用インク、紙、プラスチックなどにも広く使用されており、それら他の用途への使用の方が食品添加物よりもはるかに多く、総暴露量に占める割合も大きいと考えられていることに注意しておきたい。

4. EUにおける食品のエチレンオキシド汚染

2020年9月にベルギー当局がインド産ゴマ種子に燻蒸剤の成分であるエチレンオキシドの残留を確認したことがきっかけとなり、EUでは食品のエチレンオキシド汚染が大きな問題となっている⁹⁾。エチレンオキシドは室温・標準気圧で気体の物質で、一部の国では農作物の燻蒸剤として、また医療機器の滅菌などにも利用されているが、遺伝毒性と発がん性があるために多くの国が食品への使用を禁止している。EUでも殺生物剤製品の有効物質としての使用は認めているが、食品についてはいかなる使用も禁止している。そのため、ベルギー当局から通知を受けた欧州委員会は急遽、全加盟国、スイス、アイスランド、ノルウェー、EFSA及びEUリファレンスラボの専門家が集う会合を開催し、最大残留基準値（MRL）0.05 mg/kg（エチレンオキシドとその変換物質2-クロロエタノールの合計を、エチレンオキシドに換算して）を超過したゴマ種子と、それを原料に含む製品

はEU域内で流通させてはならないとの決定を下した⁹⁾。しかし、その決定を受けて事業者が大規模な検査を実施したため、問題はインド産ゴマ種子にとどまらず、ローカストビーンガム (E410) などの食品添加物や、ハーブ、スパイスでも残留が確認されることとなり、それらを使用した加工食品にも影響の範囲が拡大し、それぞれの分析法の定量限界 (LOQ) に合わせた規制値も決定された¹⁰⁾。中でも、ローカストビーンガムは増粘剤や安定剤としてアイスクリーム、朝食用シリアル、肉製品、菓子類、フォローアップミルク、発酵乳製品やチーズなど、使用される食品の範囲が大きく、特に問題視された。

EUでは食品への使用を禁止し分析法のLOQを規制値としているが、米国やカナダでは乾燥ハーブやスパイスの病原性微生物 (特にサルモネラ菌) の汚染による食中毒予防のための燻蒸剤としてエチレンオキシドの使用を認めており、エチレンオキシドと変換物質 2-クロロエタノールの最大残留基準値がEUの規制値よりもはるかに高い濃度で設定されている。つまり、燻蒸剤としての使用によるリスクベネフィットのバランスを考慮して、食中毒予防のベネフィットの方が高いと判断されているわけである。したがって、EUでは規制値超過と判断された残留であっても、米国やカナダであれば違反にならない可能性がある。

規制対象が当初のインド産ゴマ種子から他種多様な食品へ大幅に拡大した状況に直面し、EU加盟国からは、対象範囲が広範すぎるため管理体制が混乱し対処しきれない、該当品をすべて回収対象にするのは食品廃棄及び食品ロスを減らすという持続可能性へのEUの取組に反するとの懸念も示されている¹¹⁾。

更に、エチレンオキシドが使用された形跡のない食品からも 2-クロロエタノールが確認され、天然由来など燻蒸剤の使用以外の汚染源の可能性も指摘されるなど、解決すべき問題が追加され、しかも汚染が確認される食品の範囲も拡大の一途をたどっていることから、EU加盟国だけでなく輸出国も対応に追われており、終息にはもうしばらく時間がかかると予想される。

5. クロルピリホス

クロルピリホスは、様々な農作物に利用される有機リン系殺虫剤の有効成分であるが、その利用が世界的に制限される方向に向かっており、近年、EUや米国では食用の農作物へのクロルピリホスの使用が相次いで禁止された。

EUでは、植物保護製品 (農薬) の有効成分としての認可が2020年1月に期限を迎えるのにあたり、認可更新のためのリスク評価がEFSAによって実施された¹²⁾。その評価結果において、クロルピリホスによる遺伝毒性及

び発達神経毒性の可能性について懸念が示されたため、欧州委員会は認可を更新しないことが適切であると判断し、2020年1月に食用の農作物への使用の認可が取り消された¹³⁾。これにともないMRLも削除され、デフォルト値としてすべての食品に定量限界 (LOQ) 0.01 mg/kgが適用されることとなった。また、クロルピリホス-メチルについても同様の措置が講じられている^{13,14)}。

一方米国では、1965年にクロルピリホスが農薬として登録されて以降、米国環境保護庁 (EPA) により残留基準のトレランスや登録を見直すための評価が幾度も行われており、ヒトと環境を保護するために2000年から使用が段階的に制限されてきた¹⁵⁾。2021年8月30日にEPAは、食品中のクロルピリホスの残留に関するすべてのトレランスを取り消す最終規則を発表し、移行期間を経て2022年2月28日に完全に失効した¹⁶⁾。EPAは引き続き食品以外での使用についてもレビューを行っている。

他国でもクロルピリホスの使用を段階的に制限する取組は行われているものの、食用の農作物への使用を完全に禁止しているのは一部のみであり、現在も多くの国が農作物への使用を継続している。そのため、今回のEUや米国の決定は当該地域へ農作物を輸出する国に及ぼす影響が大きく、実際にEUの食品及び飼料に関する緊急警告システム (RASFF) にはクロルピリホス及びクロルピリホス-メチルの残留に関する通知が多数報告されている¹⁷⁾。

6. ゲノム編集と食品規制

食品分野では、「遺伝子組換え」の定義からゲノム編集を除外する取組が各国で進んでいる。これは、ゲノム編集を利用して生産された動植物が、自然に生じる変化又は従来品種改良により生産されたものと比べて、新たなリスクを生じない場合があると見なされているからである。以下、2021年に報告された諸外国の動向を紹介する。

EUは、現時点ではゲノム編集も含めて遺伝子を意図的に組換えた食品の流通は認めていない。しかし、遺伝子組換え生物 (Directive 2001/18/EC) や遺伝子組換え食品 (Regulation (EC) 1829/2003) に関する制度が構築されてから約20年が経過しており、その間に様々な新しいゲノム技術 (NGT: New Genomic Techniques) が開発された。そのため欧州委員会は、ゲノム編集も含めたNGT分野についてEUの現状を把握するための調査を実施し、その結果を2021年4月29日に公表した¹⁸⁾。その中で、EU加盟国や利害関係者がNGTに高い関心を寄せているもののEUの現行制度がNGTの研究や革新の妨げになっていること、またNGTには様々な利点と懸念の両方があることなどを報告している。今回の調査結果

を踏まえて欧州委員会は、今後、NGTがもたらす農業・食料システムの持続可能性と食品の安全性への影響を考慮して政策の選択肢を検討していくと発表しており、その検討次第によっては遺伝子組換え食品の制度が変更される可能性がある。

一方、EUを離脱した英国は、独自の政策を立てることが可能になったことから、ゲノム編集作物について規制上の定義を見直し、その研究開発を推進するために野外試験の事前手続きの要求事項を2021年9月に緩和した¹⁹⁾。ただし、販売に関する認可要件はそのまま維持されており、今のところ市場への影響はない。また、ゲノム編集家畜の規制上の見直しも今後の課題としている。

オーストラリア・ニュージーランド食品基準局（FSANZ）も、現行制度はゲノム編集などの新しい技術を用いて生産された食品に十分に適応できていないと判断し、「遺伝子技術（gene technology）」と「遺伝子技術を用いて生産された食品（food produced using gene technology）」の定義の見直しに着手し、2021年7月から意見募集などを実施している²⁰⁾。

このように、ゲノム編集技術の登場により、これまで遺伝子組換え技術を使ったかどうかを規制の判断基準にしてきた（process-based）制度をもつ国では、技術の利用で結果的にできたものがどんなものかを判断基準にする（product-based）方向で制度の見直しが進んでいるようである。

それに対して米国では、従来から、結果的にできたものを評価する制度を導入し、他国に先駆けてゲノム編集を用いて生産された食品の導入が進められている。2022年3月に米国食品医薬品局（FDA）は、Acceligen社が開発した2頭のゲノム編集肉牛とそれに由来する製品（例：子孫、精液、胚）や食品について、その意図的なゲノム改変による安全上の懸念はなくリスクは低いとの判断を下し、それらの製品や食品の市場への流通について認可申請を求めない自由裁量とすることを初めて決定した²¹⁾。この肉牛はPRLR-SLICK牛と呼ばれ、極端に短いスリック毛を持つのが特徴であり、気温が高くてもストレスを受けにくいことから食料生産の向上につながる可能性がある。FDAがリスクが低いと判断した主な理由として、スリック毛の肉牛は従来型の繁殖技術でも自然の突然変異によって生まれており、それらの遺伝子変異と同等であること、そして突然変異で生まれた牛由来の食品を数年にわたり安全に食してきたことを挙げている。早ければ2年後には米国で一般消費者が購入可能なPRLR-SLICK牛製品が発売されると見込まれている。

7. 米国における乳幼児用食品中の重金属の規制強化

米国下院の経済及び消費者政策に関する小委員会が、

乳幼児に有害な元素を高濃度に含むベビーフードが国内で販売されており、それにFDAが十分に対応していないと指摘する内容のスタッフ報告書を2021年2月に発表した²²⁾。その報告書は、小委員会が、米国のベビーフード（オーガニック製品と従来製品）の大規模製造業者7社に向けて、ベビーフード製品中の有害重金属（無機ヒ素、鉛、カドミウム、水銀）に関する検査結果と社内文書の提出を要請し、協力に応じた4社の回答に基づきまとめたものである。

この報告書を米国メディアが大きく取り上げて話題となり、米国FDAはその対応に追われ、乳幼児における食品由来の有毒元素への暴露量の低減を目標にした行動計画「よりゼロに近づける（Closer to Zero）」を2021年4月に発表した²³⁾。この行動計画では、乳幼児向けの食品を対象にヒ素、鉛、カドミウム及び水銀のアクションレベルの設定を目指し、次の4段階からなる反復的なアプローチを導入している。1）有害元素のアクションレベル設定のための科学的根拠を評価する（健康影響の参照値の設定）、2）乳幼児がよく食べるベビーフードやそのほかの食品（例：シリアル、乳児用調製乳、果実・野菜のピューレ）を対象にアクションレベルを提案する、3）提案されたアクションレベルについて、その達成可能性や実行可能性を含めて関係者の意見を聞く、4）アクションレベルを最終決定する。その後、アクションレベルの導入による暴露量の低減効果を評価して調整の要否が検討される。FDAは有害元素4種のうちまずは鉛のアクションレベルの設定作業を開始し、次いで、ヒ素、カドミウム及び水銀について順に検討していく計画である。

8. 米国におけるアルカリ水による非ウイルス性急性肝炎

米国FDA及び疾病対策予防センター（CDC）によると、2020年8月から11月にかけて、ネバダ州とカリフォルニア州において非ウイルス性急性肝炎の症例が複数報告された²⁴⁾。疫学調査により、アリゾナ州メサに本社のあるリアルウォーター社（Real Water, Inc.）製の「リアルウォーター」ブランドのアルカリ水の摂取が患者における共通点であることが判明した。最終的に、2021年11月23日時点で関連性の高い症例が21件（うち1件は死亡）、疑いのある症例が4件確認されている。症例の発覚後、FDAがリアルウォーター社の施設調査や、当該製品について様々な検査を実施したが、原因は特定されなかった。現在は、原因の不明のまま調査の終了が告げられている。

9. 米国FDAの減塩ガイダンス

米国FDAは、2021年10月、国民のナトリウム摂取量

の削減につなげるための事業者向け減塩ガイドランスを発表した²⁵⁾。これは、14才以上の国民のナトリウム摂取量が平均3,400 mg/日であり、約半数以上の人が連邦ガイドラインの推奨量2,300 mg/日を超えていることを懸念して作成されたものである。本ガイドランスでは、FDAが、事業者（食品製造業者、レストラン等）が今後2年半の間に自社製品について達成すべきナトリウム量の低減目標値を設定し、進捗状況の監視及び評価の実施と、その結果を踏まえた利害関係者との連携の上、更に目標値の見直しを行う、という反復的アプローチを採用している。FDAは、国民が摂取しているナトリウムの70%以上が食品製造時や市販の食品調理中に添加されたものであることに基づき、16の食品カテゴリーの163品目（例：乳製品、ナッツ類、サラダ、パスタなどの加工食品）について個々のナトリウム低減目標値を設定し、国民の1日の平均ナトリウム摂取量の約12%削減を目指している。今後、米国の事業者がこの数値目標を参考に自社製品の組成の見直しをどの程度実践するのか、更には国民のナトリウム摂取量がどのように変化していくのかが興味深い。

10. オーストラリアにおけるマウスの大発生

オーストラリアでは2021年にニューサウスウェールズ州を中心にマウスが大発生したため、農作地や牧草地における殺鼠剤（リン化亜鉛、フロマジオロン）の緊急認可申請がオーストラリア農業・動物用医薬品局（APVMA）に提出された²⁶⁾。そのためリン化亜鉛については同年5月から6月に緊急使用が一部認められたが、フロマジオロンの緊急使用は却下された。リン化亜鉛はマウスの死後すぐに体内から消失するが、フロマジオロンは5～10日ほど残留するため、そのマウスを食べる動物等への二次被害が懸念されたためである。

その後2021年11月にAPVMAは、血液凝固抑制殺鼠剤の使用について再評価を行うことを発表した²⁷⁾。検討対象の血液凝固抑制殺鼠剤には、第一世代（ワルファリン、クマテトラリル、ジファシノン）と第二世代（プロジファクム、フロマジオロン、ジフェナクム、ジフェチアロン、フロクマフェン）が含まれている。第一世代と第二世代の違いは次の通り。

- ・ 第一世代：複数回投与型で、第二世代よりもげっ歯類体内での分解が早く、殺鼠剤に暴露されたげっ歯類を食べたことによる他の動物の二次的中毒の頻度もより少ない。第一世代のうちクマテトラリルのみ作物への使用が認可されているが、包括的げっ歯類防除計画の一環として覆いのある餌ステーションでのみ利用可能である。
- ・ 第二世代：単回投与型で、げっ歯類体内での分解が

遅く、他の動物の二次的中毒のリスクがより高い。作物への使用、野外での使用、他の動物や子供が晒されるような場所での使用は認可されていない。

11. 最後に

以上、令和3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、EUの新規食品としての昆虫の初の認可や透明性規則の導入、各国のパー及びポリフルオロアルキル化合物の規制強化、食品偽装の調査、ドイツにおけるニコチンパウチやプッシュポップへの注意喚起、米国FDAによる食品検査のための試験所認定制度規則などの記事も取り上げた。令和元年度末から令和2年度の食品安全情報（化学物質）では、COVID-19パンデミックに関連した食品流通の混乱への対応や規制緩和に関する記事が大半を占めていたが、令和3年度になるとそれらの記事は減少し、海外当局の業務が通常に戻りつつある様子が伺えた。安全情報部では、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、今後も海外の食品安全に関する情報を継続的に調査し、「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/foodinfo/news/index.html>
- 2) Food Systems Summit 2021
<https://www.un.org/en/food-systems-summit>
- 3) Statement: Secretary-General's Chair Summary and Statement of Action on the UN Food Systems Summit (23 Sep. 2021)
<https://www.un.org/en/food-systems-summit/news/making-food-systems-work-people-planet-and-prosperity>
- 4) Commission Regulation (EU) 2022/63 of 14 January 2022 amending Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council as regards the food additive titanium dioxide (E 171)
https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2022.011.01.0001.01.ENG
- 5) EFSA; *EFSA Journal* 2021;19(5):6585. doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6585
- 6) EFSA; *EFSA Journal* 2021;19(6):6630. doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6630
- 7) Interim position paper on titanium dioxide (Jan.

- 2022)
<https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2022-01/TiO2%20COT%20Interim%20position%20paper.pdf>
- 8) Final feedback from European Medicine Agency (EMA) to the EU Commission request to evaluate the impact of the removal of titanium dioxide from the list of authorised food additives on medicinal products (8 Sep. 2021)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-feedback-european-medicine-agency-ema-eu-commission-request-evaluate-impact-removal-titanium_en.pdf
- 9) Ethylene oxide incident / sesame seeds
https://ec.europa.eu/food/safety/rasff-food-and-feed-safety-alerts/ethylene-oxide-incident-sesame-seeds_en
- 10) Ethylene oxide incident / food additive
https://ec.europa.eu/food/safety/rasff-food-and-feed-safety-alerts/ethylene-oxide-incident-food-additive_en
- 11) Summary of the Technical Meeting on Ethylene Oxide (ETO) (20 Jan. 2022)
https://ec.europa.eu/food/system/files/2022-02/rasff_ethylene-oxide-incident_e410_crisis-coord_20220120_sum.pdf
- 12) EFSA; *EFSA Journal* 2019;17(5):5809. doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5809
- 13) Commission Regulation (EU) 2020/1085 of 23 July 2020 amending Annexes II and V to Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council as regards maximum residue levels for chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl in or on certain products
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32020R1085>
- 14) EFSA; *EFSA Journal* 2019;17(5):5810. doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5810
- 15) Chlorpyrifos
<https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/chlorpyrifos#actions>
- 16) Tolerance Revocations: Chlorpyrifos (30 Aug. 2021)
<https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2021-0523-0001>
- 17) RASFF Portal Database
<https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/portal/>
- 18) EC study on new genomic techniques
https://ec.europa.eu/food/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology/ec-study-new-genomic-techniques_en
- 19) Plans to unlock power of gene editing unveiled (29 Sep. 2021)
<https://www.gov.uk/government/news/plans-to-unlock-power-of-gene-editing-unveiled>
- 20) FSANZ calls for comment on changing the definitions for genetically modified food
<https://www.foodstandards.gov.au/media/Pages/FSANZ-calls-for-comment-on-changing-the-definitions-for-genetically-modified-food.aspx>
- 21) FDA Makes Low-Risk Determination for Marketing of Products from Genome-Edited Beef Cattle After Safety Review (7 Mar. 2022)
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-makes-low-risk-determination-marketing-products-genome-edited-beef-cattle-after-safety-review>
- 22) Oversight Subcommittee Staff Report Reveals Top Baby Foods Contain Dangerous Levels of Toxic Heavy Metals (4 Feb. 2021)
<https://oversight.house.gov/news/press-releases/oversight-subcommittee-staff-report-reveals-top-baby-foods-contain-dangerous>
- 23) Closer to Zero: Action Plan for Baby Foods
<https://www.fda.gov/food/metals-and-your-food/closer-zero-action-plan-baby-foods>
- 24) Investigation of Acute Non-Viral Hepatitis of Unknown Etiology Potentially Associated with an Alkaline Water Product
<https://www.cdc.gov/nceh/hsb/chemicals/nonvirahepatitis.htm>
- 25) Guidance for Industry: Voluntary Sodium Reduction Goals (Oct. 2021)
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-voluntary-sodium-reduction-goals>
- 26) The APVMA's response to the current mouse plague
<https://apvma.gov.au/node/86021>
- 27) Review of anticoagulant rodenticides (2 Nov. 2021)
<https://apvma.gov.au/node/93286>
- (最終アクセス：2022年5月31日)

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

村田康允, 馬野高昭, 磯 貴子, 重田善之, 広瀬 望, 井上 薫, 山田隆志, 増村健一, 松本真理子[#]

Yasumasa Murata, Takaaki Umamo, Takako Iso, Yoshiyuki Shigeta, Nozomu Hirose, Kaoru Inoue, Takashi Yamada, Kenichi Masumura, 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, Labor, and Welfare. We have 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: polyoxyethylene sorbitan fatty acid (C12-18) ester (CAS: 9005-70-3), octylic acid (CAS: 124-07-2), 1,3-propanediol, 2-butyl-2-ethyl (CAS: 115-84-4), 2,4-di-tert-pentylphenol (CAS: 120-95-6), and 1,2-ethanediyl ester octadecanoic acid (CAS: 627-83-8). 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

Introduction

The Japanese Chemical Substances Control Law (CSCL) was settled to prevent the chemical pollution in 1973¹⁾. It was at the start of CSCL that environmental pollution by polychlorinated biphenyl caused a serious health hazard in the Kitakyushu area.

The purpose of this law is to prevent the pollution by chemical substances that have the risk of abusing human health and disrupting the ecology and ecosystem. The examination before putting the chemicals on the market and the administration after launch of the target chemicals have been continuously conducted, with a focus on the degradable, accumulation, chronic toxicity, and flora and fauna toxicity. The newly applied chemicals are investigated and screened to figure out the priority of the risk assessment, just as the existing chemical substances are assessed and regulated.

Meanwhile, the existing chemical substances

marketed before 1973 are also investigated for the screening, and the Ames test, the *in vitro* chromosomal aberration test, and the combined repeated-dose toxicity study with the reproduction or developmental toxicity screening test, etc., are conducted by the Japanese government to gather necessary toxicological information. The results of the toxicological tests for the existing chemical substances and the formatted test outline as the International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) have been unified and managed by the National Institute of Health Sciences (NIHS)²⁾. These were loaded into the Japan Existing Chemical Database (JECDB) and shared both inside and outside Japan³⁾.

Summaries of hazard assessments were reported annually⁴⁻¹⁰⁾. This year, in this eighth report, we present summary hazard information for the following five chemical substances: (1) polyoxyethylene sorbitan fatty acid (C12-18) ester (CAS: 9005-70-3), (2) octylic acid (CAS: 124-07-2), (3) 1,3-propanediol, 2-butyl-2-ethyl (CAS: 115-84-4), (4) 2,4-di-tert-pentylphenol (CAS: 120-95-6), and (5) 1,2-ethanediyl ester octadecanoic acid (CAS: 627-83-8).

No toxicological studies on these chemical substances have been reported previously. We consider this task

[#] To whom correspondence should be addressed:
Mariko Matsumoto; Division of Risk Assessment,
National Institute of Health Sciences, 3-25-26
Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-
9501, Japan; Tel.: +81-44-270-6687, Fax: +81-44-270-6703

to be of vital importance, as the public needs to receive a wider dissemination of such information. One of the most pressing challenges worldwide at present in the field of risk assessment of chemical substances is avoiding the duplication of assessment work performed by other programs or countries.

Sharing the information would help to prevent unnecessary animal studies. It also provides global access to meaningful toxicity information.

(1) Polyoxyethylene sorbitan fatty acid (C12-18) ester (CAS: 9005-70-3)

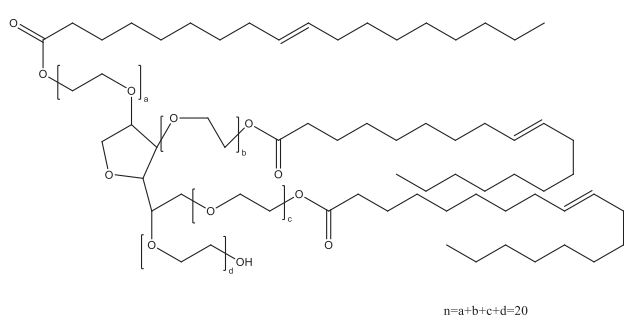


Fig. 1. Structure of polyoxyethylene sorbitan fatty acid (C12-18) ester (CAS: 9005-70-3)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and 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 polyoxyethylene sorbitan fatty acid (C12-18) ester by gavage at 0 (vehicle; water for injection), 62.5, 250, and 1,000 mg/kg bodyweight/day. Males were dosed for 28 days, including a 14-day pre-mating period and a subsequent 14-day period. Females were dosed for 42–54 days, including a 14-day pre-mating, mating, and gestation period, 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 1,000 mg/kg bodyweight/day, and five additional females were treated at 62.5 and 250 mg/kg bodyweight/day as a satellite group. These females were dosed with test substance for 28 days without mating, and five were treated at 0 and 1,000 mg/kg bodyweight/day, allocated to a recovery group, and maintained for 14 days after the administration period. No deaths were

recorded, and there were no changes in clinical signs, detailed clinical signs (functional observational battery: FOB), grip strength, motor activity, bodyweight, food consumption, water consumption, urinalysis, clinical biochemistry, gross pathology, or histopathology in any of the dose groups for both males and females at the end of the administration and recovery periods. The following findings were observed in the examination at the end of the administration period: In terms of hematology, decreases in hematocrit and hemoglobin were observed in females at 1,000 mg/kg bodyweight/day. In the organ weight, a significant increase in absolute and relative liver weights and a significant increase in absolute adrenal weight were observed in females at 1,000 mg/kg bodyweight/day. A tendency for an increase in relative adrenal weight was observed in females at 1,000 mg/kg bodyweight/day. However, these organ weight changes were considered minor and insignificant in toxicity assessment because there was no abnormality in histopathological examination and the increase was substantially small compared to historical control data. By contrast, there was no adverse effect related to polyoxyethylene sorbitan fatty acid (C12-18) ester in males. Based on these results, the no observed adverse effect level (NOAEL) for repeated-dose toxicity was considered to be 1,000 mg/kg bodyweight/day in males and 250 mg/kg bodyweight/day in females.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) TA100, TA98, TA1535, and TA1537 and *Escherichia coli* (*E. coli*) WP2 *uvrA* (OECD TG 471), polyoxyethylene sorbitan fatty acid (C12-18) ester was negative with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster (CHL/IU) cells (OECD TG 473), polyoxyethylene sorbitan fatty acid (C12-18) ester was also negative with and without metabolic activation. Based on these results, polyoxyethylene sorbitan fatty acid (C12-18) ester was considered non-genotoxic *in vitro*.

Reproductive and developmental toxicity

In the combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, a significant decrease or a decreasing trend of bodyweight in male and female pups at 1,000 mg/kg bodyweight/day was

observed on lactation day 0.

In parental animals, there were no changes in the number of estrous cases, pairs with successful copulation, conceiving days, copulation index, fertility index, length of gestation, corpora lutea, gestation index, delivery condition, or nursing condition. In offspring animals, there were no changes in pups born, stillbirths, live pups born, the sex ratio at birth, delivery index, birth index, live birth index, live pups on day 4 of lactation, sex ratio on day 4 of lactation viability index, and general clinical signs, and there were no external abnormalities. There were no abnormalities in gross necropsy findings in stillbirths and live or dead pups, whereas the following finding was observed in the examination at the end of the administration period. The bodyweight of pups born was significantly decreased in males and tended to be decreased in females at 1,000 mg/kg bodyweight/day. Based on these results, the NOAEL for the reproduction/developmental toxicity was determined to be 250 mg/kg bodyweight/day.

(2) Octylic acid (CAS: 124-07-2)

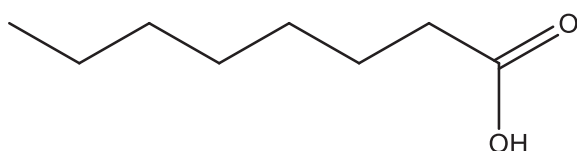


Fig. 2. Structure of octylic acid (CAS: 124-07-2)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose study with a reproductive and 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 octylic acid by gavage at 0 (vehicle: 0.5% methylcellulose), 62.5, 250, and 1,000 mg/kg bodyweight/day. Males were dosed for 28 days, including a 14-day premating period and a subsequent 14-day period. Females were dosed for 42–46 days, including a 14-day premating, mating, and gestation period, 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 1,000 mg/kg bodyweight/day, and five additional females were treated with 62.5 and 250 mg/kg bodyweight/day as

a satellite group. These females were dosed with the test substance without mating for 28 days, and five were treated at 0 and 1,000 mg/kg bodyweight/day, assigned to a recovery group, and kept for 14 days after the administration period.

No deaths were recorded, and there were no changes in clinical signs, detailed clinical signs (FOB), grip strength, motor activity, bodyweight, food consumption, water consumption, urinalysis, hematology, or organ weight in any of the dose groups for both males and females at the end of the administration and recovery periods. In the clinical biochemistry, a significant decrease in blood urea nitrogen and an increase in inorganic phosphorus in males at 1,000 mg/kg bodyweight/day and an increase in potassium in non-mating females at 1,000 mg/kg bodyweight/day at the end of the administration period were observed. In gross pathology, thickening of the forestomach was observed in males and non-mating females at 250 mg/kg bodyweight/day and above and in mating females at 1,000 mg/kg bodyweight/day at the end of the administration period. In the histopathological examination, squamous epithelium hyperplasia of the forestomach was observed in males and non-mating females at 62.5 mg/kg bodyweight/day and above, and in mating females at 1,000 mg/kg bodyweight/day at the end of the administration period. Also, ulceration of the forestomach was observed in males and non-mating females at 250 mg/kg bodyweight/day and in mating females at 1,000 mg/kg bodyweight/day at the end of the administration period. In addition, at the end of the recovery period, the squamous epithelium hyperplasia of the forestomach was observed in males at 250 mg/kg bodyweight/day and above and in non-mating females at 1,000 mg/kg bodyweight/day. Based on these effects, the lowest observed adverse effect level (LOAEL) for repeated-dose toxicity was considered to be 62.5 mg/kg bodyweight/day.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA98, TA1535, and TA1537 and *E. coli* WP2 *uvrA* (OECD TG 471), octylic acid was as negative with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster (CHL/IU) cells (OECD TG 473), octylic acid was also negative with and without metabolic activation. Based on these results, octylic acid was

considered non-genotoxic *in vitro*.

Reproductive and developmental toxicity

In the combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, no adverse effects on reproductive and developmental parameters were observed up to the highest dose tested. Based on these effects, the NOAEL for reproduction/developmental toxicity was considered to be 1,000 mg/kg bodyweight/day (the highest dose tested).

(3) **1,3-Propanediol, 2-butyl-2-ethyl (CAS: 115-84-4)**

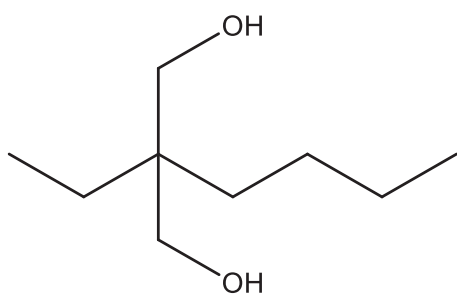


Fig. 3. Structure of 1,3-propanediol, 2-butyl-2-ethyl (CAS: 115-84-4)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and 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 1,3-propanediol, 2-butyl-2-ethyl by gavage at 0 (vehicle: 0.5% methyl cellulose), 20, 100, and 500 mg/kg bodyweight/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 period and until day 4 of lactation. Five males at the 0 and 500 mg/kg bodyweight/day doses were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period. Ten additional females at the 0 and 500 mg/kg bodyweight/day doses were treated as a satellite group. These females were dosed with test substances 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.

No deaths were observed in either sex. The following findings were observed during or at the

end of the administration period: In terms of the clinical signs, ataxia was observed in males and females at 500 mg/kg bodyweight/day, and prone or lateral position was observed in mating females at 500 mg/kg bodyweight/day. In the locomotor activity measurement, a decrease in locomotor activity was observed in mating females at 500 mg/kg bodyweight/day. In the urinalysis, a decreasing tendency in urine pH was observed in males and non-mating females at 500 mg/kg bodyweight/day. In the organ weights, an increase in relative liver weight was observed in males and females at 500 mg/kg bodyweight/day. An increase in relative kidney weight was observed in males at 100 mg/kg bodyweight/day. Increases in absolute and relative kidney weights were observed in males at 500 mg/kg bodyweight/day. In the gross pathology, thickening in the limiting ridge of the stomach was observed in males at 500 mg/kg bodyweight/day. In the histopathological examination, granular cast, tubular regeneration, and eosinophilic body in the tubular epithelial cell of kidney were observed in males at 100 mg/kg bodyweight/day and above, and tubular dilatation, necrosis, or desquamation in the tubular epithelial cell of the kidney were observed in males at 500 mg/kg bodyweight/day. We have treated changes in the kidney of male rats as adverse effects because immunostaining was not conducted to confirm for *a*2u-globulin in this study. Hyperplasia of squamous cells in the limiting ridge of the stomach was observed in males and non-mating females at 500 mg/kg bodyweight/day. These effects were mitigated by a recovery period of 14 days. Based on these effects, the NOAEL for repeated-dose toxicity was 20 mg/kg bodyweight/day in males and 100 mg/kg bodyweight/day in females.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537 and *E. coli* WP2uvrA/ PKM101 (OECD TG 471), 1,3-propanediol, 2-butyl-2-ethyl was negative with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster (CHL/IU) cells (OECD TG 473), 1,3-propanediol, 2-butyl-2-ethyl was also negative with and without metabolic activation. Based on these results, 1,3-propanediol, 2-butyl-2-ethyl was considered non-genotoxic *in vitro*.

Reproductive and developmental toxicity

In the combined repeated-dose toxicity study with the reproduction and developmental toxicity screening test described above. No treatment-related effects were observed on reproduction or developmental parameters. The NOAEL for reproduction and developmental toxicity was 500 mg/kg bodyweight/day (the highest dose tested).

(4) 2,4-Di-*tert*-pentylphenol (CAS: 120-95-6)

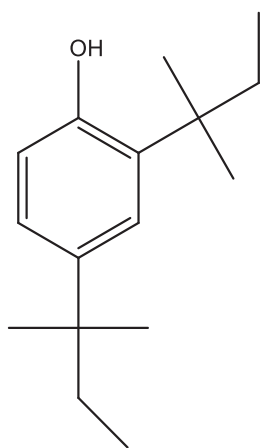


Fig. 4. Structure of 2,4-di-*tert*-pentylphenol (CAS: 120-95-6)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and developmental toxicity screening test was performed in accordance with OECD TG 422 (adapted in 1996). Male and female rats (13 animals/sex/dose) were administered 2,4-di-*tert*-pentylphenol by gavage at 0 (vehicle: corn oil), 10, 50, and 100 mg/kg bodyweight/day for 42 days. Initially, 250 mg/kg bodyweight/day of 2,4-di-*tert*-pentylphenol was administered as the highest dose; however, the highest concentration was changed to 100 mg/kg bodyweight/day after the 12th day of administration, because more than half of the test individuals were dying or dead.

To investigate the recovery property of male rats, five individuals of 0 and 50 mg/kg bodyweight/day were kept for an additional 14 days until necropsy without administration. Females at 0, 10 and 50 mg/kg bodyweight/day were dosed for 41–44 days, including a 14-day pre-mating, mating, and gestation period until day 4 of lactation. Ten additional females were treated at doses of 0 and 100 mg/kg bodyweight/day, and five additional females were treated as a satellite group.

These females were dosed with 2,4-di-*tert*-pentylphenol for 42 days without mating, and five of the females at 0 and 100 mg/kg bodyweight/day were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

Death or moribund sacrifice occurred in 9 of 13 high-dose males on days 6–13 and in 8 of 13 high-dose mating females and 4 of 10 females in satellite group on days 6–9. These animals showed changes in clinical signs from day 2 of administration. In the kidneys of dead or sacrificed animals, extensive degeneration and necrosis were observed in the cortical and medullary tubules, neutrophil infiltration in the renal papillary interstitium, and hyperplasia of the transitional epithelium of the renal pelvis. Changes in clinical signs during the administration period in survivors included transient salivation at ≥ 50 mg/kg bodyweight/day in males, at 100 mg/kg bodyweight/day in non-mating females, and at 50 mg/kg bodyweight/day in delivered females. Loose stools were observed in males and non-mating females at 100 mg/kg bodyweight/day. In terms of motor activity, a decrease in locomotor activity was observed in non-mating females at 100 mg/kg bodyweight/day. The bodyweight and food consumption of males who were administered 100 mg/kg were lower than those of the control group and were also significantly lower in satellite females administered 100 mg/kg. In the urinalysis, urine volume was increased in non-mating females by 100 mg/kg bodyweight/day. Regarding other symptoms and function, there were no treatment-related effects observed in both males and females.

In hematology, decreases in hemoglobin and hematocrit and a trend toward a decrease in red blood cell count were observed in males at 100 mg/kg bodyweight/day. Additionally, prolonged prothrombin time and an extension tendency of thromboplastin time were observed. In non-mating females at 100 mg/kg bodyweight/day, decreases in red blood cell count, hemoglobin, and hematocrit were observed.

At 50 mg/kg bodyweight/day, there was a drop in mean corpuscular hemoglobin concentration and a rise in the reticulocyte ratio in delivered females. At 100 mg/kg bodyweight/day, alkaline phosphatase activity in males tended to rise in blood biochemistry. In organ weight, at the end of the administration period, increased absolute and/or relative weights

of the liver were observed in males at 50 mg/kg bodyweight/day and higher, non-mating females at 100 mg/kg bodyweight/day, and delivered females at 50 mg/kg bodyweight/day. Increased relative spleen weights were observed in non-mating females at 100 mg/kg bodyweight/day. Increased absolute and relative spleen weight was also observed in non-mating females at 100 mg/kg bodyweight/day at the end of the recovery period.

In the histopathology, basophilic tubules and casts were observed in the cortex and medulla of the kidneys of males at 100 mg/kg bodyweight/day. Basophilic tubules were observed in the renal cortex at 100 mg/kg bodyweight/day in non-mating females.

In addition, signs or symptoms at the end of administration were recovered or mitigated after the recovery period. Based on these effects, the NOAEL was considered to be 10 mg/kg bodyweight/day for repeated-dose oral toxicity.

Genotoxicity

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. 2,4-Di-*tert*-pentylphenol was negative both with and without metabolic activation. An *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473) showed positive results by short-time high-dose (0.015 mg/mL) processing with metabolic activation. Based on these results, 2,4-di-*tert*-pentylphenol was considered to be clastogenic *in vitro*.

Reproductive and developmental toxicity

In the combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above, though one death during the parturition and one moribund on the day of parturition were observed in 50 mg/kg bodyweight/day administered dams, no other adverse effects on reproductive parameters or development were observed up to 50 mg/kg bodyweight/day. Based on these results, the NOAEL was considered to be 50 mg/kg bodyweight/day for reproductive and developmental toxicity.

(5) 1,2-Ethanediyyl ester octadecanoic acid (CAS: 627-83-8)

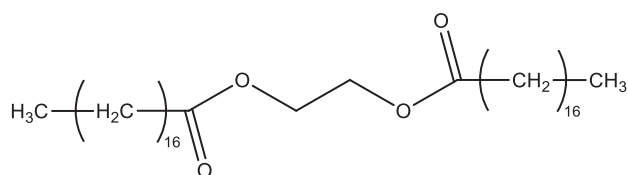


Fig. 5. Structure of 1,2-ethanediyyl ester octadecanoic acid (CAS: 627-83-8)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and 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 1,2-ethanediyyl ester octadecanoic acid by gavage at 0 (vehicle: 0.5 w/v% methylcellulose solution), 100, 300, and 1,000 mg/kg bodyweight/day. Males were dosed for 42 days, including a 14-day pre-mating period and subsequent mating period, whereas females in the mating group were dosed for 41–46 days, including the 14-day pre-mating, mating, and gestation periods, and until lactation day 4. Five males at the 0 and 1,000 mg/kg bodyweight/day doses were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period. Ten additional females were dosed at 0 and 1,000 mg/kg bodyweight/day as a satellite group. These females were dosed for 42 days without mating, and five females at 0 and 1000 mg/kg bodyweight/day were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

There were no treatment-related effects on mortality, clinical signs, detailed clinical signs (FOB), grip strength, locomotor activity, bodyweight, food intake, urinalysis, hematologic findings, clinical biochemical findings, organ weight and histopathological findings at any dose. Based on these results, the NOAEL for repeated-dose toxicity was considered to be 1,000 mg/kg bodyweight/day.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with the TA100, TA1535, TA98, and TA1537 strains of *S. typhimurium* and the WP2 *uvrA* strain of *E. coli* (OECD TG 471), 1,2-ethanediyyl ester octadecanoic acid was negative both with and without metabolic

Table 1. List of evaluation values and the genotoxicity of each substance.

CAS No.	Repeated-dose toxicity test		Reproductive/developmental toxicity test		Genotoxicity test	
	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)	Ames test	Chromosomal aberration test
9005-70-3	male: 1,000 female: 250	male: NA female: 1,000	250	1,000	Negative	Negative
124-07-2	NA	62.5	1,000	NA	Negative	Negative
115-84-4	male: 20 female: 100	male: 100 female: 500	500	NA	Negative	Negative
120-95-6	10	50	50	100	Negative	Positive
627-83-8	1,000	NA	1,000	NA	Negative	Negative

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level; LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level
NA: Not Available

activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473), the results were negative with and without metabolic activation. Based on these results, 1,2-ethanediy l ester octadecanoic acid is considered to be non-genotoxic *in vitro*.

Reproductive and developmental toxicity

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 or developmental parameters. The NOAEL for the reproduction and developmental toxicity was 1,000 mg/kg bodyweight/day (the highest dose tested).

References

- 1) National Institute of Technology and Evaluation (NITE). Activities Related to the Chemical Substances Control Law. (2019). Available at https://www.nite.go.jp/en/chem/kasinn/kasinn_index.html.
- 2) European chemicals agency (ECHA), IUCLID 6 International Uniform Chemical Information Database. (2019). Available at <https://iuclid6.echa.europa.eu/>.
- 3) Japan Existing Chemical Data Base (JECDB). (2022). Available at https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp.
- 4) Matsumoto M, Kobayashi K, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Ono A, Hirose A. (2015). Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (I). *Kokuritsu Iyaku hin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 133, 42-47.
- 5) Takahashi M, Matsumoto M, Yamada T, Ono A, Hirose A. (2016). Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (II). *Kokuritsu Iyaku hin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 134, 79-83.
- 6) Matsumoto M, Iso T, Yamaguchi H, Igarashi T, Yamada T, Hirose A. (2017). Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (III). *Kokuritsu Iyaku hin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 135, 39-44.
- 7) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A. (2018). Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (IV). *Kokuritsu Iyaku hin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 136, 108-113.
- 8) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A. (2019). Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (V). *Kokuritsu Iyaku hin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 137, 66-72.
- 9) Shigeta Y, Iso T, Inoue K, Yamada T, Hirose A, Matsumoto M. (2020). Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VI). *Kokuritsu Iyaku hin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 138, 33-39.
- 10) Iso T, Shigeta Y, Murata Y, Hirose N, Inoue K, Yamada T, Hirose A, Matsumoto M. (2021). Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VII). *Kokuritsu Iyaku hin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 139, 71-78.

令和3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

人類と新型コロナウイルス感染症との共存は令和3年で2年目を迎えた。日本では令和2年1月に国内最初の感染者が見つかって以来、1年間で3度の感染の波を経験し、その度に緊急事態宣言が発出された。令和3年3月に3度目の緊急事態宣言が解除され、収束の気配を見せていたが、新たな変異株の出現により、再び感染が拡大し、4月に緊急事態宣言（東京都）、または蔓延防止等重点措置（神奈川県）が出された。その後も感染は一進一退を繰り返し、令和4年1月にはこれまでで最大の感染者をもたらした第6波が到来し、再び蔓延防止等重点措置が取られた（東京都、神奈川県）。一方、この間、新型コロナウイルス感染症に対するワクチン開発・接種も進み、感染者数に比べ、死者や重症者数が減ってきたことから、段階的に社会経済活動の正常化に向けた取り組みが進んだ。7月末には1年延期された東京オリンピックが無観客で開催され、その後、スポーツ観戦や大型イベント等も徐々に解禁された。令和4年3月には蔓延防止等重点措置は解除となり、徐々に通常の生活が戻りつつある。

国立衛研では令和3年度当初は前年度に引き続き、感染拡大の防止のため職員に時差出勤、ローテーション勤務、テレワーク等を推奨したが、11月以降は所内での感染状況と社会情勢を鑑み、これら措置の積極的推奨を取り消した。その後、職員の多くはほぼ通常通りの勤務を行った。それでも、所外での学会活動や、各種委員会等の対面での開催の機会は減り、人的交流が著しく制限された。一方、対面会議に替わりオンラインでの会議が主流となったため、国立衛研の大小ほとんどの会議室はオンライン会議が可能となるようにモニターや通信機器を整備した。今後、ポストコロナ社会においても、オンラインでの会議が続くことが予想される。

国立衛研はこの新型コロナウイルス感染症に対して、レギュラトリーサイエンス研究を通じて厚生労働行政を支援した。令和2年度に大型の補正予算を獲得し「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。研究チームは①新型コロナ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、医薬安全科学部）、②新型コロナ診断薬評価チーム（遺伝子医薬部、生物薬品部、医薬安全科学部、食品衛生管理部）、③新型コロナ治療

薬開発・情報発信チーム（生薬部、薬品部、毒性部、病理部、医薬安全科学部）からなり、それぞれのチームが令和2、3年度で多く研究成果を得た。これら研究成果を広くアピールするため、8月に「新型コロナと戦う国立衛研のレギュラトリーサイエンス」というテーマで公開シンポジウムをオンライン開催した。また、これら研究成果は、論文、ホームページ等でも継続的に公表している。

令和3年度、新型コロナ関連の特筆すべき行政対応として新型ワクチンに混入した異物の調査が挙げられる。8月下旬、複数のワクチン接種会場でモデルナ社製新型コロナワクチンの未使用バイアル内に目視可能な異物混入が報告され、当該ロットの製剤の使用が見合わされ、自主回収された。国立衛研は厚生労働省・監視指導麻薬対策課より回収ロットの異物調査の依頼後、直ちに対応を行った。まず副所長が中心となり薬品部、生物薬品部、生薬部、医療機器部、生活衛生化学部で調査チームを組織し、試料の受け入れから、分析法まで緊急に準備した。試料受け入れ後、直ちに分析を行った結果、異物は50～550 μmの多様なサイズ、形状を有するステンレス鋼であることを確認した。これら異物はワクチン製造ラインの金属部品の設置不具合による摩擦によって金属部品が剥離し、生成したと考えられた。ワクチン接種を介した異物による健康被害の報告はないが、製造業者には同様の事象が生じないよう適切な是正・再発防止措置を求めた。本分析調査では試料到着から1日で異物をほぼ同定し、チーム結成からわずか1ヶ月で厚生労働省に調査報告書を提出、その4ヶ月後には本調査に関する論文投稿に至った。このように緊急の案件に対して複数の部が柔軟に対応し、迅速に問題の解決を行えることが国立衛研の誇るべき優位性であり、研究者間の風通しの良さを示すものである。

別の緊急案件としては6月に富山市内で発生した集団食中毒がある。市内の小・中学校、保育所の児童生徒、園児約1900人が腹痛、下痢、嘔吐、発熱の症状を示した大規模食中毒事件で、原因食品として学校給食で提供された牛乳が疑われた。国立衛研は厚生労働省・食品監視安全課の依頼を受け、原因物質の調査検討を行った。衛生微生物部が約7ヶ月にわたって調査を行い、食中毒の原因は大腸菌OUT（OgCp9）:H18であることを突きとめ、厚生労働省に報告した。尚、本大腸菌の病原性に関しては現在、調査継続中である。

また、東日本大震災時の原子力発電所事故後、すでに10年以上が経過するが、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、一部の外国の日本産食品の輸入制限は続いている。このため、食品部、生

学部が中心となり、食品の残留放射線物質のモニタリングと放射線汚染の軽減化に関する研究業務を実施してきた。近い将来、処理水の海洋放出も開始され、風評被害が再燃する可能性があるため、これら業務は継続的に実施する必要がある。

一方、緊急事態においても国立衛研の本来ミッション、すなわち「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）」を揺るぎなく遂行した。国立衛研は現在4つの研究の柱、すなわち①先端的医薬品・医療機器の開発を支援するレギュラトリーサイエンスの強化（健康・医療戦略等への対応）、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充、③国として不可欠な試験・検査への対応（健康危機管理への対応）、④医薬品・食品・化学物質3分野の融合研究（情報科学研究の推進）を重点課題として設定している。これら課題に対して、令和3年度においても医薬品・医療機器・再生医療等製品分野、食品安全・生活衛生分野、安全性生物試験分野、安全情報・基礎支援分野、及び総務部のすべての部門において試験・研究・調査等の多くの業務を遂行した。

このうち医薬品の分野では、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）と緊密に協力し、研究業務を推進した。特にAMEDの創薬基盤推進研究事業は医薬品開発の隘路を打破するという行政要求に対応するために、複数の企業からの開発ニーズに基づき産官学の協力体制で実施する研究事業である。国立衛研が主導する本研究事業の一つである「革新的な医薬品・医療機器等の最適な実用化促進のための評価技術基盤の開発」には、約50名の国立衛研および大学の研究者と、約90の企業からの研究者が参画し、平成29年から開始され、5年間の研究期間をもって令和3年度で終了した。その研究成果は論文や学会発表等の学術的貢献だけでなく、医薬品の公的規格や医薬品開発のガイドライン等に反映され、医薬品開発のレギュラトリーサイエンスに大きく貢献した。今後も国立衛研はAMEDと連携し、レギュラトリーサイエンス研究分野で日本の健康医療戦略を牽引する所存である。尚、本研究事業の研究発表会を3月に開催した。

また、政策研究（インハウス研究）として前年度に引き続き、①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（安全性予測評価部、生物薬品部、生薬部、生活衛生化学部、食品部、有機化学部、安全情報部、医薬安全科学部）、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（遺伝子医薬部、生化学部、病理部）、③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（薬品部、生物薬品部、生薬部、衛生微生物部、有機化学部）、④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（毒性部、安全性予測評価部、センター長）を遂行した。

これら研究業務の遂行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3年度、4年度とも4名の削減を求められた。一方、増員に関しては、令和3年度、4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3年度は201名、4年度は202名となり、平成30年度には198名にまで落ち込んだ定員は、平成28年の水準まで回復した。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4室、一人室長の室は21室あり、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。

予算面では、令和3年度は間接経費の増額が認められたことや、支出が比較的安定していたことから余裕のある運営をすることができた。このため、共通性の高い研究機器の購入や設備整備を充実することができた。また、用賀跡地の庁舎解体・撤去工事は令和3年度で終了の予定であったが、予想外の地下埋設物等の撤去のため工期が遅れ、工事終了は令和4年度末の見込みとなった。

令和3年度に国立衛研全体が取り組んだその他の主な活動は次の通りである。

- 研究活動の活発化：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、14大学院と連携協定を締結し、研究教育活動を実施した。所内研究委員会は外部の著名な研究者を講師として招き、特別講演会を3回開催した。また、所内研究の相互理解と若手研究者の研究意欲の向上を目的として衛研例会を再開した。令和3年度は新たに室長、もしくは主任研究官に昇任した6名が講演を行った。レギュラトリーサイエンスの実行には自身の研究の専門性だけでなく、広い視野と知識を必要とするため、所員同士がお互いの研究内容を知ることは非常に有意義であり、次年度以降も衛研例会の開催を推進することになっている。また、年度末には定年退職を迎えた研究部長の退職者講演会を開催した。
- 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、大学や公的研究機関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、実施した。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2名受け入れた。しかしながら本リサーチレジデント制度は近い将来、廃止の予定であり、新規の受け入れは不可能で、今後別の手段での博士研究員の獲得を考える必要がある。

- (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ー研修を実施した（4月）。ただし、新型コロナウイルス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ー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等を用いて実施した。
- (4) 研究活動の広報：①先に述べたように8月に「新型コロナウイルスと戦う国立衛研のレギュラトリーサイエンス」と題した国立衛研シンポジウムをオンラインで開催した。②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昨年度に引き続き中止となった。代替企画とし令和2年度から国立衛研はホームページ上に「国立衛研クイズ」を公開しているが、令和3年度には内容を更新し、児童・生徒がサイエンスに触れる機会を創出した。③国立衛研のホームページ自体も見やすくリニューアルした。新型コロナウイルスに関する情報に関しては、国際機関や各国政府機関が発信する情報をリンクするだけでなく、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の情報も随時更新した。
- (5) 機関評価：令和3年度は3年に1度の研究開発機関評価の年に当たる。平成30年度～令和2年度までの3年間の研究開発活動、および研究開発課題が評価された。ここ2年間の機関評価は書面、もしくはオンラインでの開催であったが、12月に3年ぶりに対面での機関評価委員会を開催した。評価結果はホームページに掲載した。
- (6) 全国衛生化学技術協議会（全化協）：令和3年度の第58回全化協は名古屋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、前年に引き続き紙上及びオンラインで開催した（11月25,26日）。このような状況にもかかわらず112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3年度の所員の海外出張は、前年度同様ゼロであった。

令和3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、農林水産庁、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厚生・衛生行政に貢献した。尚、国内外のほとんどの会議はオンラインで実施された。

学会等の学術活動に関しては規模の縮小や開催方法等の変更はあったが、多くの学会は前年度よりは例年に近い形で開催することができた。この学術活動についても令和3年度も国立衛研の職員の功績が多く認められた。学会賞等の受賞としては、安全性予測評価部の広瀬明彦前部長が日本毒性学会・学会賞を、食品衛生管理部の朝倉宏部長が日本食品衛生学会・学術貢献賞を、安全情報部の畝山智香子部長が日本リスク学会・グッドプラクティス賞を、遺伝子医薬部の鈴木孝昌室長が日本環境変異原ゲノム学会・学会賞を、有機化学部の三澤隆史室長が日本薬学会関東支部・奨励賞と日本ペプチド学会・奨励賞を、食品部の菊地博之主任研究官（令和2年度）、志田静夏主任研究官、および食品添加物部の阿部裕主任研究官が日本食品化学学会・奨励賞を、衛生微生物部の新井沙倉研究員が日本獣医学会学術集会公衆衛生分科会・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、薬理部の諫田泰成部長他が第23回韓日薬理学会合同セミナー・ベストポスター賞を、生薬部の内山奈穂子室長他が日本生薬学会第67年会・ポスター優秀発表賞を、生活衛生化学部の河上強志室長他が第51回皮膚免疫アレルギー学会・優秀演題賞を、病理部の石井雄二室長他が日本環境変異原ゲノム学会第50回大会・ベストプレゼンテーション賞と第38回日本毒性病理学会学術集会・最優秀会長賞を、食品添加物部の増本直子主任研究官他が第5回日本食品化学学会島津製作所・論文賞と第62巻食品衛生学雑誌・論文賞を、同じく食品添加物部の西崎雄三主任研究官他が第16回日本食品化学学会・論文賞と日本食品化学学会第27回総会・若手優秀発表賞を、病理部の高須伸二主任研究官他が第38回日本毒性病理学会学術集会・食品安全優秀発表賞を、同じく病理部の赤根弘敏主任研究官他が第80回日本癌学会学術総会・JCA若手研究者ポスター賞を、生物薬品部の青山道彦研究員他が、第28回日本免疫毒性学会学術年会・年会賞（ポスター発表）を、医薬安全科学部の塚越絵里研究員他が第42回日本臨床薬理学会学術総会・優秀演題賞を、それぞれ受賞した。

以上、令和3年度も緊急対応に加え、これまで同様、医薬品・医療機器・再生医療等製品、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で来た。引き続き、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視野に入れながら、健康危機発生時の緊急対応も含めレギュラトリーサイエンス研究に取り組んで行く所存である。

総務部

部長 橋本昌浩
前部長 山口貴久

1. 組織・定員

令和2年度末定員は、200名であったが、令和3年度においては、①先駆的バイオ医薬品の迅速承認に対応した品質評価手法開発に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名(研究員・研2級)、②緊急時対応を念頭においた診断薬・診断システムの信頼性確保に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名(研究員・研2級)、③輸出拡大における食品衛生上の規制の対応に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名(主任研究官・研3級)、④連続生産により製造される医薬品原薬の品質評価法開発に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名(研究員・研2級)、⑤小実験動物用「MRI」を用いる非臨床安全性評価の合理化に係る研究業務の強化に伴う新規増として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3年度末定員は指定職2名、行政職(一)27名、研究職172名、計201名となった。

2. 人事異動

- (1) 令和3年7月1日付けで堤智昭食品部第二室長が同部長に昇任した。
- (2) 令和4年3月31日付けで山口貴久総務部長が退職し、同日付けで合田幸広所長が同部長の事務取扱となり、同年4月1日付けで橋本昌浩国立研究開発法人日本医療研究開発機構総務部長が同部長に就任した。
- (3) 令和4年3月31日付けで袴塚高志生薬部長が定年退職し、同年4月1日付けで伊藤美千穂京都大学大学院薬学研究科准教授が同部長に就任した。
- (4) 令和4年3月31日付けで齋島由二医療機器部長が定年退職し、同年4月1日付けで山本栄一薬品部第二室長が同部長に昇任した。
- (5) 令和4年3月31日付けで佐藤恭子食品添加物部長が定年退職し、同年4月1日付けで杉本直樹食品添加物部第二室長が同部長に昇任した。
- (6) 令和4年3月31日付けで広瀬明彦安全性生物試験研

究センター安全性予測評価部長が定年退職し、同年4月1日付けで増村健一安全性生物試験研究センター変異遺伝部第三室長が同部長に昇任した。

3. 予算

令和3年度予算の概要は、別紙のとおりである。

令和3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3億9千8百万円が認められた。

また、特殊要因として「世田谷庁舎の処分に要する費用」9億6千9百万円が認められた。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」については、令和2年度に終了する課題はないものの1課題を新規要求したが、認められなかった。

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3年度は、厚生労働科学研究費補助金620,632千円(155課題)、文部科学省所管の研究費120,141千円(106課題)及び日本医療研究開発機構(AMED)補助金1,365,614千円(174課題)等、総計2,106,387千円(435課題)について、機関経理を行った。

5. 国際協力

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

令和3年度においても新型コロナウイルス感染症の影響により外国出張が困難な状況であったため、Web会議形式で国際協力を行った。

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3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年度より実施しており、令和3年度は8月27日(13:00~17:00)に開催した。

令和3年度のテーマは「新型コロナと戦う国立衛研のレギュラトリーサイエンス」であり、国立衛研の各部の

職員を講演者とし実施した。また、新型コロナウイルス感染拡大初期から各部を横断した研究プロジェクトチームを組織し、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や治療薬の開発に資する評価法等の研究に取り組んできた国立衛研の成果を紹介した。

令和3年度の開催は当所共用会議室に加え、オンライン開催も実施し、外部機関の研究者等を含む428名が参加した。

一般市民を対象とした一般公開については、毎年1回実施しており、令和3年度は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、川崎市のキングスカイフロント協議会主催の「キングスカイフロントクイズ」に参加した。

令和3年度予算額

事 項	令和2年度	令和3年度	対前年度差
	(A)	(B)	引増△減額 (B)-(A)
	(千円)	(千円)	(千円)
一般会計			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	5,057,117	4,185,288	△ 871,829
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)	972,225	974,351	2,126
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	4,033,100	3,018,649	△ 1,014,451
うち裁量的経費	147,979	146,847	△ 1,132
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	4,033,100	3,018,649	△ 1,014,451
既定定員に伴う経費	1,938,623	1,892,958	△ 45,665
定員削減に伴う経費	0	△ 15,717	△ 15,717
増員要求に伴う経費	0	18,598	18,598
振替定員に伴う経費	0	△ 4,802	△ 4,802
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	1,980,765	1,013,900	△ 966,865
うち特殊要因 (世田谷庁舎の処分による費用)	(1,934,363)	(968,847)	(△ 965,516)
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	1,013,781	1,156,403	142,622
うち裁量的経費 (競争的資金間接経費見合いを除く)	814,010	817,268	3,258
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,013,781	1,156,403	142,622
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	68,962	72,209	3,247
基盤的研究費	123,039	123,050	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	97,388	97,388	0
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	258,591	397,955	139,364
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	15,234	15,234	0
医薬品等規制行政に直結する政策研究費	122,950	122,950	0
(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。

非常勤職員として令和4年3月31日付で富田奈緒美氏および小幡麻里氏が任期を終了した。派遣職員として令和3年12月31日付で富永憲子氏が任期を終了し、令和4年1月11日付で宮辻恵氏が採用された。

海外研究留学として、原矢佑樹主任研究官は、米国・メリーランド州の米国衛生研究所における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と研究を終え、令和3年10月より第四室の業務に復帰した。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験（128件）：ドネベジル塩酸塩を含有する内服剤15品目、オザグレナトリウムを含有する注射剤27品目、イリノテカン塩酸塩水和物を含有する注射剤18品目、オフロキサシンを含有する点眼剤13品目、クロモグリク酸ナトリウムを含有する点眼剤12品目、ケトチフェンフマル酸塩を含有する点眼剤9品目、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムを含有する点眼剤8品目、プラバスタチンナトリウムを含有する錠剤19品目、プラノプロフェンを含有する点眼剤7品目。

溶出試験（87件）：ガランタミン臭化水素酸塩を含有する錠剤30製剤、セレコキシブを含有する錠剤24製剤、ゾルピデム酒石酸塩を含有する錠剤18製剤、ロピニロール塩酸塩を含有する錠剤・口腔内崩壊錠・徐放錠15製剤。

純度試験（19件）：プラバスタチンナトリウムを含有する錠剤19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。8成分の精神神経用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、166の新規データシートと288件のデータシート改訂版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、62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、クロラムフェニコールを用いて実施した。なお、PIC/S申請に対応した公的認定試験検査機関32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3年度の開催は、新型コロナウイルス感染症の流行を鑑みて講義はオンライン、製薬工場への臨地実習はオンサイトで実施された。また、初めてハイブリッド形式の臨地実習を一部の製薬工場を用いて導入した。

5. その他

新型コロナウイルスワクチンへの粒子混入問題に関する調査のうち検体の管理および画像情報の取得を分担した。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。

医薬品等行政評価・監視委員会、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パリテーションに関するガイドライン等の作成・改訂作業（医薬・生活衛生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・生活衛生局監視指導・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。

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。

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（シャーガス病）用の国内未承認薬であるLampit錠（有効成分：ニフルチモックス）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錠剤中のニフルチモックスの分布を調べた。さらに、アフリカトリパノソーマ症の治療薬であるOrnidyl注射液（有効成分：エフロルニチン）の定量条件の開発を行なった。（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並びに連続生産におけるプロセス解析工学（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、でんぷん糖化過程等の連続モニタリング手法について実装化に向けた治具を開発した。また、開発した工程解析用小型ラマン分光器について実装化に向けた改良を行った。近赤外イメージング技術を用いた製剤均一性評価について、イメージ内のばらつきを指標に用いることにより評価が可能であることを示した。（AMED／創薬基盤推進研究事業）。開発したテラヘルツ波センシング技術の標準的活用に向けて、種々の医薬用化合物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）。

製錠工程及び原薬フロー合成工程におけるプロセス解析工学（PAT）の確立に向けた、小型センシング装置を導入するための治具の開発を行った。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。透過ラマン分析法を用いた製剤中の有効成分の定量法の精度向上のために、システム適合性の導入が必要であることを示した。また、製剤中の結晶多形の定量のための簡易的解析手法を開発した。また、溶出性の遅延の原因として考えられた崩壊剤の分布について、ラマンイメージング技術を用いて検証を行い、混合不十分である錠剤では崩壊剤の分布の偏りが生じ、これが溶出不良の原因となることを示した。（科学研究費補助金）。数種類のアミノ酸について、ppmレベルの不純物を混入した結晶を作成し、構築した高分

解能テラヘルツ波発振器の検出能を評価した。（科学研究費補助金）。

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生薬ブシ配合漢方処方定量指標成分である毒性を有するブシモノエステルアルカロイド3成分について、安定な安息香酸を定量標準物質としてHPLCで定量する際の相対モル感度係数（RMS）の算出を行った。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。②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、³¹P-qNMRを用いた検討を行った。日本薬局方収載の有機リン化合物であるオーラノフィン、及びソフォスブビルを用いて、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）③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継続して検証を行った。（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）。④日本薬局方収載製剤を用いてテラヘルツ分光法を用いた有効成分の定量法に関する標準的アプローチを示した。（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薬局方での注射剤用バイアル等のガラス容器規定について、国際的な動向を踏まえ、日本薬局方への取り込み案を作成した。（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

消化管内の医薬品移行における溶出挙動の評価モデルとして薬液移動型の溶出性評価を用いた検討を行った。（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-M13の生物学的同等性（BE）試験について、海外ガイドラインとのギャップ解析と共に、課題解決に向けた議論を行った。②局所皮膚適用製剤（半固形製剤）の後発医薬品の生物学的同等性試験の実施に関する基本的考え方を整理した。③溶出試験における品質の恒常性確認と生物学的同等性確保の役割を両立させるための各国の取り組みを整理した。（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)。合成ペプチド医薬品の製剤における品質評価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、モデル薬物及びその固体分散体について、高温領域での保存安定性実測値と低温領域における分子運動の温度依存性から、室温付近の物理的安定性を予測した。実測値との比較検証を行ったところ、この手法は、おおまかな物理的安定性の迅速な予測に使用できることが示された。また、熱刺激電流法によるエンタルピー緩和分析を行い、経過時間の長期化に伴う緩和時間の変化に関する知見を得た。(AMED/創薬基盤推進研究事業)。

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、日局参考情報にアルファ化の程度の評価試験法例として掲載予定の4試験法(鏡検、水可溶分、保水量、膨潤度)について、異なる製品グレード及びロット間で結果を比較検討した。いずれの試験法も高い繰り返し精度(変動係数:0.09未満)が得られたことから、これらの試験法は特性評価に適しており、日局に掲載する参考情報として妥当であると考えられた。(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:モデル試料の分離条件の検討と実データを取得し、実データを用いた信頼区間算出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:モデル試料の安定性データの収集・取得、苛酷条件を含む短期間の安定性データの取得を行い、短期間の安定性試験データを用いて補外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:周辺技術動向を調査した。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

先進的分析法を用いた広範な医薬品等の微量不純物の管理に関する研究として、医薬品中の微量不純物のうち高リスクのDNA反応性不純物として、N-ニトロソジメチルアミン(NDMA)を主な対象として、当該不純物の混入の抑制、信頼性の高い評価・管理手法を検討した。ラニチジン不純物からNDMAが生成することを明らかにした。また、NDMAの高感度定量を目的とする単離精製法を開発した。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

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として、ジクロフェナクNaを封入した溶解型マイクロニードルの作製法を確立した。共焦点ラマン顕微鏡を用いたケミカルイメージングによって、針部の薬物分布状態を明らかとした。(科学研究費補助金)。溶解型マイクロニードルの製造方法、品質特性及び関連するレギュレーションの現状について、総説として示した。溶解型マイクロニードルの基本性能評価を行うための、ポリビニルアルコールを主成分とするモデル製剤を試作した。外観、薬物含量及び物理的強度等の検討から、モデル製剤として活用可能であることを示した。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

X線顕微CTによる製剤の非破壊3次元評価手法に関する研究として、ラニチジン塩酸塩の結晶多形2種をモデルとして、X線マイクロコンピューター断層撮影法(X線CT)とラマン分光法を組み合わせた、錠剤中の薬物結晶形の識別及び空間分布の非破壊評価法を開発した。さらに、X線CTにより、ラニチジン粒子の密度に分布があることも判明した。本発見により、X線CTがイメージングツールであるだけでなく、結晶や製剤の物理化学的特性評価法であることも明らかになった。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

5. 高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質特性および体内動態評価研究

新型コロナウイルスワクチンを代表例とする「ナノ粒子を用いた先端的ドラッグデリバリーシステム(DDS)製剤」の品質評価に必要な分析手法の開発および標準化を推進するための課題を整理した。有効性および安全性に関わる重要なナノ粒子特性としての「サイズ」および「表面修飾」に関する各種分析手法について、原理、利点、欠点、適用例、標準品、標準化文書などの網羅的情報を精査しながら、本領域における現状と課題を明らかにし、総説論文としてまとめた。(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て、原子間力顕微鏡法(AFM)を応用した新規手法を確立した。さらに本手法を用いて、ペプチドの両親媒性度の指標である疎水性モーメントが異なる複数のペプチド構造異性体の膜摂動力を定量評価した。膜摂動力の最適化が、細胞膜透過性が高くかつ細胞毒性の低い薬物キャリアペプチドの開発に応用できることを示し、本AFM手法の有用性を国際学術雑誌で発表した。(科学研究費補助金)。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

知識管理とクオリティカルチャーに関するアンケート

を行い、回答を解析して取り纏めた。また、医薬品品質システム (PQS) の問題事例を収集し、PQS問題事例の解析及びPQS実効性評価チェックリストの作成を行った。(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)の合理化記載案に関するパブリックコメントの結果を踏まえて最終化を行った。この合理化記載例を事務連絡として発出した。また、化学医薬品の製造方法に関する承認後変管理実施計画書(PACMP)の作成に向けた議論を行った。(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-M13について、一般的な生物学的同等性試験デザイン(Tier 1)に関するドラフト作成に必要な調査を行った。(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3年度は、前年度に続きコロナ禍にあったが、2年間のパンデミックの経験により、国内での医薬品の開発・製造・安定供給の必要性が強く認識され、政府施策としてワクチン開発・生産体制強化戦略や緊急時薬事承認制度について議論が進む等、今後の新興再興感染症やその他の疾患の予防・治療のための創薬基盤整備を図る機運が高まった。バイオ医薬品に関しても、上記戦略の中で、バイオ医薬品・ワクチンのデュアルユースの製造設備といった技術的には難易度が高いと思われる新たなコンセプトも提示された。

規制関連では、令和3年10月29日にICH Q12「医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上および規制上の考え方に関するガイドライン」に関する国内通知が発出され、承認後の様々な変更管理の円滑化に役立つ枠組みが示された。また、改正薬機法施行の一環として、これまで製造販売承認書における製造方法欄にのみ

認められていた軽微変更届け出対象事項が規格及び試験方法欄にも導入される等、ライフサイクルマネジメントの効率化のための取り組みが続いており、令和4年3月にステップ2に達したICH Q14「分析法の開発」とも連動して、医薬品の管理戦略構築と変更管理全般において、リスクベースの取り組みがより普及していくと考えられた。

新たな製品の承認に関して、令和3年は、18品目の新有効成分バイオ医薬品が承認され、うち11品目は抗体医薬品であった。抗体医薬品11品目のうち2品目は抗体薬物複合体、2品目は新型コロナウイルスに対する抗体であり、その他に、二重特異性抗体や、これまでにない標的分子やその受容体に対する抗体医薬品も含まれ、抗体医薬品の開発品目数の増加と多様化が更に印象付けられた。バイオ後続品は4品目が承認された。

このように、アンメットメディカルニーズを満たす新規バイオ医薬品の開発と、臨床上的有用性が確立されたバイオ医薬品に対する後続品の開発・普及への期待が高まる状況のもと、バイオ医薬品等に関するレギュラトリーサイエンス研究として、生物薬品部では以下のような研究と厚生労働行政への協力を行った。

新型コロナウイルスに関連する生物薬品部での研究としては、前年度に続き、厚労省事業による抗体検査の性能評価に関する研究や、AMED研究による治療用モノクローナル抗体の研究が進展した。本邦で2品目目として承認されたmRNAワクチンへの異物混入問題では、日局注射剤の不溶性微粒子試験第2法に関する研究成果を活用し、所内各部で連携して取り組んだ異物の評価に貢献した。

ICH Q12及び改正薬機法により設定された新しい規制ツールの一つであるPACMP(承認後変更管理実施計画書)については、欧米でバイオ医薬品での利用が多いシステムであり、本邦でもバイオ医薬品において有効活用されることが期待されることから、抗体医薬品原薬のスケールアップを伴う製造所追加に関するモックアップをAMED研究班で作成し、生物薬品部HPで公表した。規格及び試験方法への軽微変更届出事項の導入に関して、オリゴ糖プロファイルを例に対象事項の事例を検討し、厚生労働省事務連絡として発出された。

バイオ医薬品の品質評価に関する研究では、AMED創薬基盤推進研究事業における官民共同研究を継続し、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、宿主細胞由来タンパク質試験法、糖鎖分析法等に関する研究を行った。研究班での取り組みの成果として、バイオ医薬品の不溶性微粒子試験における有用性が期待されるフローイメージング法や、N結合型糖鎖分析手順等に関する日局

参考情報案を作成した。多重特異性抗体に関する研究では、Fc結合性ペプチドを利用した新規標識手法により作製された抗体の特性解析や、低分子二重特異性抗体の生物活性等に関して、品質確保に有用な知見が得られた。また新たに、次世代抗体医薬品の品質確保に関する技術的研究として、クライオ電子顕微鏡を用いた解析、LC/MSを用いたMulti-attribute methodの活用、部位特異的に修飾された抗体薬物複合体の特性解析等の取り組みを開始した。

特筆すべき成果として、令和3年9月6～7日にオンライン開催された第28回日本免疫毒性学会学術年会において、青山道彦研究員が抗体薬物複合体の非標的細胞への取り込みと毒性に関するポスター発表“Fcγ receptor-dependent internalization and off-target toxicity of antibody-drug conjugate aggregates”を行い、第28回日本免疫毒性学会学術年会 年会賞を受賞した。本発表の内容は、Pharm Res. に原著論文としても受理・掲載された。

これらの他、バイオ医薬品の中でも新しいモダリティーとなるエクソソーム製剤に関して、PMDA科学委員会「エクソソームを含む細胞外小胞（EV）を利用した治療用製剤に関する専門部会」の議論に協力し、確立すべき評価手法等について検討を進めた。

令和3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。鈴木、橋井、多田、石井による論文“The influence of antibody engineering on Fc conformation and Fc receptor binding properties: Analysis of FcRn-binding engineered antibodies and an Fc fusion protein”（mAbs 2021）では、FcRn親和性改変抗体とFc融合タンパク質について、水素重水素交換質量分析（HDX-MS）やFc受容体結合性解析を行い、これらの改変がFcの立体構造や機能に及ぼす影響を明らかにした。

柴田、原園、木吉、石井による論文“Quantitative Evaluation of Insoluble Particulate Matters in Therapeutic Protein Injections Using Light Obscuration and Flow Imaging Methods”（J. Pharm. Sci. 2021）では、市販タンパク質医薬品注射剤10製品について、含まれる微粒子をフローイメージング法と現行法である光遮蔽法で測定し、含まれる微粒子の特性（粒子径、形態、数など）を明らかにするとともに、フローイメージング法の有用性を明らかにした。

柴田、原園、石井らによる論文“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”（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021）では、第2法顕微鏡粒子計数法（顕微鏡法）におけるフィルターの種類と照射方法の違いが計測結果に及

ぼす影響を評価すると共に、顕微鏡法でタンパク質に由来する不溶性微粒子を測定する際の留意点や問題点の一部を明らかにした。

青山、多田、石井らによる論文“Fcγ Receptor-Dependent Internalization and Off-Target Cytotoxicity of Antibody-Drug Conjugate Aggregates”（Pharm Res. 2022）では、抗体薬物複合体（ADC）の凝集体によるオフターゲット細胞毒性について評価を行い、ADCの凝集体はFcγRの活性化を介し、抗原を発現しない非標的細胞内に取り込まれることで高いオフターゲット細胞毒性を示すことを明らかとした。

柴田、西村、石井らによる論文“Evaluation of the analytical performance of anti-SARS-CoV-2 antibody test kits distributed or developed in Japan”（Bioanalysis 2022）では、新型コロナ患者血清を混合して調製した標準品を使って、国内で開発又は市販されている抗コロナ抗体検査キットの一斉性能評価試験を実施し、殆どのキットで新型コロナウイルスに対する抗体を検出可能で、測定の精度に大きな問題はないと考えられたが、各キットで陽性判定基準が異なることが明らかになった。

柴田、日向、石井らによる総説“バイオ医薬品の連続生産に関するPoints to Consider”（日本PDA学術誌GMPとバリデーション2021）では、産官学で構成されたワーキンググループでの議論に基づき、バイオ医薬品の連続生産の管理戦略を検討するにあたり考慮すべき主要な事項についてまとめた。現時点でバイオ医薬品に特化した連続生産に関するガイドライン等は発出されておらず、連続生産を導入するにあたり有用な指針となることが期待される。

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、引き続き、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、4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、安定供給には問題が生じており、その一部は海外からの原薬の供給の問題と言われている。バイオシミラーに関しても、国内での製造・品質管理体制を強化する必要があると考えられ、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、グルカゴン各条の確認試験(1)として設定されているペプチドマップ法において消化酵素として用いられる α -キモトリプシン試薬の特性について検討を行った。当該試薬のキモトリプシン活性及び残存するトリプシン活性の測定を行うとともに、両酵素活性の差異が得られるペプチドマップに及ぼす影響を評価し、試薬試液の規格について適切な記載内容を提案した。

2. 国際協力

WHO/NIBSCにより策定が進められている抗インフリキシマブ抗体国際標準品、及び、セツキシ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)の規制側トピックリーダーおよびICH M10(生体試料中薬物濃度分析法バリデーション)のラポーターを当部職員が務め、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

国立保健医療科学院薬事衛生管理研修コースの副主任および同コースの講師として、都道府県の薬事規制担当者の研修に協力した。

4. 大学との連携

大阪大学大学院薬学研究科、北海道大学大学院生命科学院、東京大学大学院工学研究科と連携し、講義・審査などを通して学生の指導を行った。また、明治薬科大学から研究生を受け入れ、実験を通じて指導を行った。高崎健康福祉大学薬学部、大阪大学大学院薬学研究科、京都大学メディカルイノベーション大学院、及び、明治薬科大学において、バイオ医薬品に関する講義を行った。

5. シンポジウム及び学術集会等の開催

令和3年12月2日に、衛研特別講演会として東京大学定量生命科学研究所免疫・感染制御研究分野の新蔵礼子教授に「腸内細菌叢制御のための経口IgA抗体医薬の開発」に関して講演頂き、新しいモダリティーとして開発が進むIgA抗体の特徴について最新の知見をもとに議論を行った。

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。第十八改正日本薬局方(令和3年6月7日厚生労働省告示第220号)では、これまでの研究成果を統合して作成した生物薬品関連「バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)の品質確保の基本的考え方(G3-1-180)」が記載された。

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)

動的光散乱法と超遠心分析法に関する共同測定を実施し、機関間差及び機種間差などの分析性能を評価した。フローイメージング(FI)標準的試験法案を最終化した。

2) 標準的な糖鎖試験法の開発(AMED 創薬基盤推進研究事業)

O-結合型糖鎖プロファイル法の共同測定を実施し、O-結合型糖鎖プロファイル法の分析手順を作成した。また技術の進歩に対応した日局糖鎖試験法の修正案を作成した。

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)

1) 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・定量法におけるバリデーション、システム適合性及び試験成立条件の要件を整理し、実施例を提示した。

2) 新たな試料調製条件を用いて、LC/MSによるバイオ医薬品製剤中のHCPの検出感度が向上することを確認した。

4) バイオ医薬品の力価試験法および分析法開発におけるAnalytical Quality by Design(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具体例を検討し、事例として示した。また、生物活性評価に用いられるバイオアッセイの信頼性確保に関する重要事項をまとめ、日局バイオアッセイ一般試験法の案を作成した。

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)

G2の糖鎖を持つFcとFc γ RIIIaとの複合体を調製し、東大との共同研究により結晶化を行った。得られたタンパク質結晶を用いてX線結晶構造解析を行い、構造を明らかにした。

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）

前年度に引続き、共同研究機関により収集された臨床検体由来抗体医薬品先行品及び後続品の糖鎖プロファイリングを行い、比較データを収集し、先行品と後続品で糖鎖プロファイルの変化の傾向に差異は認められないことを明らかにした。

- 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）

アフコシル糖鎖含量の異なる抗体医薬品モデル試料を用いて、FcγRIIIa受容体との結合、FcγRIIIa発現レポーター細胞の活性化、末梢血単核球に対する抗体依存性細胞傷害活性評価系を対象に、各評価系の分析性能に及ぼすFcγRIIIa遺伝子多型の影響と各評価系の生物活性の識別能を解析し、バイオ後続品の同等性／同質性評価に用いる生物活性試験の選択における留意事項を明らかにした。

- 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）

バイオ後続品について複数ロットを入手し、凝集体及び不溶性微粒子の他、電荷不均一性、糖鎖プロファイル、抗原及びFcγRに対する結合活性などの品質評価項目についてロット分析を行い、製品間差やロット間変動が認められたものの、品質に著しく影響しそうな変動は無いことを確認した。

- 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）

Lys修飾型及びCys修飾型ADCを測定対象として、インタクトMSによるヒト血漿中ADCの分子不均一性評価手法を構築するとともに、インキュベーション期間の異なるヒト血漿中ADCの薬物抗体比（DAR）の変化の解析に応用できることを確認した。

- 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）

Chemical Conjugation by Affinity Peptide (CCAP) 法によってペプチドをコンジュゲートした抗体と、キレート剤をコンジュゲートした抗体に関して、細胞アッセイ、熱安定性評価、親和性解析などの特性解析を行った。コンジュゲートによって、抗体分子全体の物理化学的性質や生物活性が顕著に変化する分子メカニズムを明らかにした。

- 11) 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）

国内で流通するバイオ後続品製剤の品質・安全性および供給に関する情報を収集した。一部の製品では出

荷調整が行われていることから、バイオ後続品においても、安定供給が課題となっていると考えられた。

- 12) 次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究（AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業）

次世代抗体医薬品等の製造に用いられる細胞基材について、先端技術を用いた評価法と海外規制動向に関する調査を行い、ICH Q5B, Q5Dガイドライン策定以降に課題となった事項を整理した。最新の技術及び規制動向を反映した細胞基材の開発・利用に関する指針作成を行うワーキンググループを構築した。

- 13) 質量分析を利用した次世代抗体の構造特性評価手法の確立（AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業）

Multi-attribute Method (MAM) による次世代抗体の構造特性評価手法を確立する一環として、複数の市販抗体医薬品を分析対象として、自動分注装置を用いた自動前処理システムを構築した。

- 14) 微生物等を用いて創製される抗体医薬品の構造特性解析（AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業）

これまでに構築してきたLC/MSを基盤とするペプチドマッピング及び糖ペプチド解析技術等により、研究班で創製された酵母由来の抗体関連タンパク質の結合糖鎖の構造、グリコフォーム、及びジスルフィド結合を明らかにした。

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）

血中バイオ医薬品の濃度測定のための分析法最適化とバリデーション結果をもとに、LC/MSによる抗体医薬品の血中薬物濃度測定に関する技術的要件を取りまとめた。

- 2) 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）

前年度に構築した発現系を用いてBispecific T-cell Engager (BiTE) 型二重特異性抗体を製造し、SPR（表面プラズモン共鳴）法による抗原・免疫細胞受容体に対する結合親和性の評価、レポーター細胞を用いた抗原依存／非依存的な免疫細胞活性化能の評価、ヒト末梢血単核球を用いた標的抗原発現細胞に対する細胞傷害活性の評価を行い、測定原理の異なる生物活性評価手法の特徴について明らかにした。

- 3) バイオ後続品による有害事象の調査（一般試験研究費）

リツキシマブやアダリムマブ等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。

4) バイオ医薬品の国内外における有害事象報告状況の調査（一般試験研究費）

乾癬治療薬における真菌感染症の報告状況を調査し、ウステキヌマブに比較してセクキヌマブやプロダリマブで報告数が多い傾向にあることを見いだした。

5) 抗薬物抗体評価と標準パネル（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

独自に取得した複数の抗薬物抗体について、Fc γ 受容体結合性、補体結合性などの解析を進めた。また、WHO国際標準品設定のための国際協力として、抗アダリムマブ抗体標準品候補10種を調製すると共に、大量発現に関する検討を行った。

6) 抗SARS-CoV-2及び抗薬物抗体評価（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

COVID-19患者試料について抗SARS-CoV-2抗体の評価を行い、重症度が高い患者ほどSpike proteinに対するIgGの上昇が早い傾向があり、中和活性も類似の挙動を示すことを明らかにした。

7) 免疫原性評価ガイドライン作成に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

免疫原性評価に関する海外規制動向の調査を行い、本邦におけるガイドラインの目次案と各項目に記載すべき内容の概要を作成した。

8) バイオ医薬品に対する抗薬物抗体評価法に関する研究（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

抗TNF α 抗体等のバイオ医薬品を投与された関節リウマチおよび炎症性腸疾患患者血清中の抗薬物抗体の評価を行い、陽性率を明らかにした。

9) PEG化タンパク医薬品の輸送/保管条件の最適化を目指した、ストレス負荷下での各種PEG化タンパク質の品質評価（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

PEG-OVAに落下ストレスを負荷することで、タンパク質由来やシリコンオイル由来の微粒子が増加し、マクロファージへの取り込みや抗PEG抗体の産生が亢進し、最終的に排泄が促進されることを示唆した。

3. 日本薬局方等における生物薬品関連試験法の整備と国際調和に関する研究

1) 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薬品関連の各条、一般試験法、及び参考情報について、告示される日本語版に対応した英語表記の確認を行った。

2) 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（医薬品承認審

査等推進費）

USP, EPのキモトリプシン標準品及び α -キモトリプシン市販品のキモトリプシン活性及び残存するトリプシン活性の測定を行うと共に、それらのキモトリプシンを用いて日局グルカゴン（遺伝子組換え）各条確認試験（1）を実施し、酵素活性の差異が試験結果に及ぼす影響を明らかにした。

3) 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）

前年度までの検討結果を踏まえて、日局参考情報「フローサイトメトリー」の素案を作成した。

4) 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）

タンパク質凝集体等の分析法に関して、学術論文を対象にした技術開発状況を調査し、サブミクロン領域の定量的な評価法に課題のあることを明らかにした。また、USPに新たに収載されたフローイメージング法の参考情報について、作成中の原案との相違点を整理した。

5) 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）

抗インフリキシマブ抗体国際標準品策定のための国際共同検定に参加し、標準品候補品をElectrochemiluminescence (ECL) 法で評価した結果をNIBSC/WHOに報告した。

セツキシマブ国際標準品策定のための国際共同検定に参加し、標準品候補品をフローサイトメトリーで評価した結果をNIBSC/WHOに報告した。

6) 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（AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業）

ICH Q2 (R2)/Q14ガイドラインについて、関係機関への内部意見聴取で集まったコメントに基づいてドラフトを改良し、専門家作業部会内での合意に達した。

7) 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訂を行った。

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

ICH Q12の実装を推進するため、バイオ医薬品の製造所変更を例に、PACMPのモックアップを作成し、

生物薬品部のHP上で公開した。また、バイオ医薬品の規格及び試験方法における軽微変更届出対象事項の事例を作成し、「医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更」に関する通知・事務連絡の案として提出した。

- 9) 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)

より進んだ手法を使って分析法を開発する際に得られたデータのCTDへの記載例を作成し、留意点を整理した。また、HPLCからUHPLCへの変更を事例に、分析法変更のPACMPについてモックアップの草案を作成した。

- 10) 日局合成グルカゴン各条定量法等に関する研究 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

合成グルカゴン定量法等の近代化、及び、ヒトグルカゴンを有効成分とする品目の日局各条試験法の共通化を図ることを目的として、2機関の共同研究により、グルカゴン(遺伝子組換え)各条定量法及び純度試験類縁物質を合成グルカゴンに応用できることを確認した。また、ロット分析を行った。

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) 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)

薬物修飾数・リンカー構造の異なるADCに関して細胞内に移行したADCの定量的評価を実施した。また、ADC凝集体がFcγRを発現する非標的細胞にFcγRを介して取り込まれ、高い非標的細胞毒性を示すことを明らかとした。

- 2) 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)

前年度に樹立したFcγRIIb安定発現細胞株を用いて、抗体の細胞内取り込みへのFcγRIIb発現の影響について検討した。

- 3) 抗SARS-CoV-2抗体の特性解析に関する研究 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

公開されている配列情報をもとに抗体発現コンストラクトを構築し、CHO細胞を用いて合計33クロンの抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体を作製した。これらの抗原(SARS-CoV-2スパイクタンパク質)結合親和性、スパイクタンパク質-ACE2結合に対する中和活性を測定し、多様な特性をもつクローンが含まれることを確認した。ウイルス変異株におけるスパイクタンパク質のアミノ酸変異がこれらの活性に及

ぼす影響を明らかにした。

- 4) MHC-Associated Peptide Proteomics (MAPPs)解析によるFcRn親和性の変化が抗原提示に及ぼす影響の解明 (科学研究費補助金)

抗原提示細胞にFcRn親和性を上昇させた改変抗体などを取り込ませ、MAPPs解析を行うための精製条件や解析方法について検討した。

- 5) クライオ電子顕微鏡を用いた次世代抗体医薬品の高次構造解析法 (AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業)

モガムリズマブ, リツキシマブ, トラスツズマブの三種の抗体医薬品製剤のクライオ電子顕微鏡測定を生理学研究所において行った。ネガティブ染色法を用いて、撮像を行った。2D classificationを行い、分子像を得た。

- 6) コンジュゲート抗体の品質評価に関する研究 (AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業)

抗体の特定部位にのみ薬物修飾を施した均一化コンジュゲート抗体を6種類作製した。

- 7) 中分子ペプチド医薬品の品質特性解析に関する研究 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

研究班で試験的製造された非天然アミノ酸及び環状構造を有する細胞内標的ペプチドを分析対象として、LC/MS解析により不純物の構造推定を行った。また、原理の異なる複数のカラムを用いて、クロマトグラフィパターンを取得を開始した。

- 8) 中分子ペプチド医薬品の品質管理戦略に関する研究 (AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

中分子ペプチド医薬品原薬の品質確保の課題として製造工程に由来する低分子不純物を中心に検討し、ICH M7を参照して、変異原性を示す可能性のある試薬のリスト作成と管理手法に関する検討を行った。

- 9) IgA製剤の品質確保に関する研究 (一般試験研究費)

IgAを有効成分とする抗体医薬品の研究開発動向を調査し、品質確保のための課題を考察した。

- 10) 抗HTLV-1抗体の特性解析に関する研究 (一般試験研究費)

国立感染症研究所でクローニングされた抗HTLV-1抗体について、CHO細胞を用いて組換えモノクローナル抗体を作製した。

5. 非ペプチド・タンパク質モダリティーバイオ医薬品等の品質評価に関する研究

- 1) ウイルスベクター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)

前年度までに構築した構造解析技術によりレンチウ

イルスベクターの構成タンパク質のペプチドマッピングが可能であることを確認した。

2) エクソソームを含む細胞外小胞 (EV) を利用した治療用製剤に関する調査研究 (一般試験研究費)

エクソソーム製剤の品質確保の要件を検討するため、実用化が想定される製品の目標製品プロファイルを調査した。また、エクソソームを含む細胞外小胞を利用した治療用製剤の品質確保の要件の一つとして、セルバンクの評価・管理における留意事項をまとめた。

3) マイクロバイオーム製剤の品質確保に関する研究 (一般試験研究費)

マイクロバイオーム制御を目的とした製剤について、国内の研究開発動向を調査した。

4) SARS-CoV-2 抗体検査キットの性能評価に関する研究 (一般試験研究費)

新型コロナウイルスワクチンの有効性評価等に用いられる抗体検査キットの評価のため、患者血清から標準品 Lot 2 を調製し、WHO国際標準品を参照して抗体価を測定した。

5) 小胞体における糖タンパク質分解メカニズムの解明に関する研究 (一般試験研究費)

小胞体における糖タンパク質の糖鎖依存分解経路を明らかにする一環として、同経路に関与することが知られているER Degradation Enhancing alpha-mannosidase like protein 2 (EDEM2)-Thioredoxin domain containing 11 (TXNDC11) 複合体のジスルフィド結合の位置を特定した。

6) SARS類縁ウイルスのワクチン開発に資する改変抗原タンパク質の構造特性評価に関する研究 (一般試験研究費)

SARS類縁ウイルス間で構造的に保存されているタンパク領域に対して優位に抗体が作られるように糖鎖付加部位を改変したSARS-CoV-2 スパイクタンパク質の部位特異的糖鎖解析を行い、各付加部位の糖鎖占有率を明らかにした。

7) 新規生薬エキス製剤EFEに関する研究 (一般試験研究費)

新規生薬エキス製剤EFEについて、COVID-19治療薬としての効力を裏付ける前臨床薬理試験の考え方や分子機構について整理した。また、鎮痛作用の評価方法について検討した。

生薬部

部長 伊藤 美千穂
前部長 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 (日局) 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、日局原案検討委員会生薬等委員会等において、第18改正日局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) 2022発出のための検討を主導した。さらに、医療用漢方製剤の剤形追加の承認申請ガイドラインの発出に中心的役割を果たした。

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った。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4年3月時点で849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活動として、ISO中国伝統医学専門委員会 (ISO/TC249)、WHO 植物薬に関する国際規制調和会議 (WHO/IRCH)、生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会 (FHH)、東アジア三国薬局方 (生薬等) 検討会 (TEAPN)、国連麻薬委員会、国連麻薬統制委員会新規精神賦活物質に関する特別作業班、医療・科学目的大麻の栽培、製造、利用についての国際的な薬物規制要件に関する国連麻薬統制委員会ガイドライン政府間会合、国連薬物犯罪事務所新規精神賦活物質早期警戒システム専門家会議に部員が専門家として参画したが、いずれもweb形式にて開催されたため、令和3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」に参画し、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3年4月1日付で、政田さやか主任研究官が第一室長に昇任し、丸山卓郎第一室長が主任研究官へ配置換えとなった。また、令和4年3月31日付で、袴塚高志部長が定年退官した。令和4年4月1日付で、伊藤美千穂博士が生薬部長に着任した。

なお、当部非常勤職員である徳本廣子博士は、「生薬の内部形態観察へのX線CTスキャンの応用(1)」において、日本生薬学会第67年会ポスター優秀発表賞を受賞した。

業務成績

1. 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、14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」124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. 3種のタダラフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した。
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3年度に新たに麻薬に指定された5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4年3月時点で鑑識用標準品として169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3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18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4年3月時点で指定薬物分析用標品として476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3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18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. 指定薬物β-ヒドロキシチオフェンタニル及びその構造類似である合成オピオイドについて、定性・定量分析並びに各薬物の解説を記した分析法マニュアルを作成した。
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3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4年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは849化合物2,212製品の情報を掲載し、国内外の約400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3年度に指定薬物及び麻薬として緊急に対応すべき薬物をリスト化し(指定薬物部会5回、依存性薬物検討会1回)、これらの薬物について有害性情報を収集整理した。本報告は、厚生労働省が開催した薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、問題となる薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。
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113製品及び痩身系健康食品22製品について分析を行い、強壯用健康食品3製品から医薬品成分を検出した。
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45製品(令和2年度分の26製品を含む)及び筋肉増強用健康食品23製品(令和2年度分の6製品を含む)について分析を行い、令和3年度に買い上げた強壯用健康食品3製品から強壯作用を有する医薬品成分及びヨヒンピンを検出した。
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、令和2年度に買い上げたプラケニル等3製剤44製品について分析を行った。
15. ポウフウ12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2年10月から令和3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. 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。
20. 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改正日局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) 日局に収載される漢方エキスのうち、釣藤散、防風通聖散、抑肝散及び桃核承気湯の構成生薬を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の含有量の実態調査を行った。
- 3) 日局ヒ素試験法における検液の反応性について経時的に検討した。
- 4) 生薬の国際調和に関する研究として、第19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」の発出に導いた。
- 6) 東アジア三国薬局方（生薬等）検討会に参画し、天然薬物の品質管理及び三国共有薬局方の在り方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) 日局で使用されている新エングレー分類体系に代わり、DNA情報に基づくAPG分類が普及していることから、両分類体系における科名の読み替え表を作成し、日局参考情報への収載を提案した。
- 8) 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、約30項目の課題について検討を行った。このうちの15課題については、結論が得られたため、日局改正提案を行った。
- 9) 日局各条の定量分析用標品として使用されるブシモノエステルアルカロイド3成分について、定量NMRを用いた相対モル感度係数（RMS）による定量法を確立し、日局収載原案を作成した。
- 10) 日局及び局外生規の既収載品目の試験法の改正及び新規設定のため、試験法を検討し、2品目について日局改正案を作成した。
- 11) 生薬等の新たな品質評価手法としてSFE/SFC/Q-TOFMS分析を用い、局方及び局外生規収載の柑橘類生薬の網羅的成分分析を実施し、多変量解析を行った。
(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)

12) 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法に関する研究として、昨年度作成したロクジョウのトナカイに対する純度試験法案の空間再現性試験を行った。その結果に基づき、試験条件の再検討を行った。

13) 成分多様性が認められたソウハクヒ市場品について、次世代シーケンサーにより、5S rDNA IGS領域の塩基配列に基づく基原種鑑別を行い、多様な遺伝子型で構成されていることを確認した。

14) エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）について、EFEの生物学的評価法の開発、EFE投与後ラット血清中のポリフェノール由来成分の検出法の開発、及びEFEの原料となる麻黄の品質評価法の検討を行った。また、EFE配合漢方エキスとして麻杏薏甘湯を選択し、鎮痛作用を指標とした有効性評価を行った。

15) 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、湯もみの有無の他、複数の要因によることが明らかになった。

(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)

16) 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、医薬品審査管理課及びPMDAに提出した。さらに、コウカの確認試験における指標成分の単離と構造推定を行った。

(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)

17) 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の発行を主導した。

(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)

18) カノコソウ市場品のGC/MSメタボローム解析を行い、葉緑体DNAのpsbA-trnH IGS領域の遺伝子型との相関性を明らかにした。

19) セキショウコン及びショウブコン市場品のGC/MS分析を行い、ショウブコンの成分多様性を確認した。
(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。

(以上、一般試験研究費)

3. 麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究

- 1) 令和3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10化合物を同定した。
- 2) 令和3年度に入手したLSD類縁体と推定されるシート状危険ドラッグ製品3種の成分をNMR等を用いて分析し、それぞれの成分をLSD類縁体の1cP-ALLAD, 1V-LSD, LSZと同定した。
- 3) 新規流通4-OH-McPTを含むトリプタミン系8化合物について、GC-MS, GC-QTOF-MS測定により検出される熱反応生成物の構造を検討した結果、トリプタミン類は4-OH-DIPTを除き、GC-MSにより測定すると、それぞれの構造に対応したテトラヒドロ- β -カルボリン骨格をもつ熱反応生成物が生成し、その反応には溶媒が関与することが明らかとなった。
- 4) イソトニタゼン等の合成オピオイドニタゼン類14化合物について、GC-MS, LC-MS, GC-QTOF-MS及びLC-QTOF-MSによる識別法を検討した結果、GC/LC-QTOFMS測定でも識別が困難であったイソトニタゼンとプロトニタゼンの両異性体において、LC-ESI-MSのイオン化電圧を上げることにより、イソトニタゼンだけに特徴的なフラグメントイオンが検出されることが明らかとなり、分析対象とした14化合物は、分析用標品を有しなくても、マススペクトルだけで明確に識別することが可能であった。
- 5) LSD（麻薬）及びLSD類縁体18化合物（うち指定薬物4化合物）の合計19化合物について、機器分析を用いない、オンサイトでの検出が可能なイムノクロマトグラフィーを原理とした簡易スクリーニングキットを用いた測定法を検討した結果、置換基の違いにより検出感度が異なり、立体異性体であるiso-体については、いずれも検出感度が著しく低下することが明らかとなった。
- 6) 危険ドラッグ製品からの検出事例も散見されるシルデナフィル等のPDE-5阻害活性を有するED治療薬及び類縁体102化合物について、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）にQTOF-MSを組み合わせたSFC-QTOF-MSを用いて、迅速な分離と、プレカースー及びプロダクトイオンの精密質量値を取得可能なスクリーニング法を開発した。
- 7) 3種類の市販のキラル溶媒和剤を用いた¹H-NMRによる覚醒剤メタンフェタミンと覚醒剤原料エフェドリン及びプソイドエフェドリンの簡易かつ迅速な立体識別法を検討した。また、種々の比率でエナンチオマーを混合した試料を用いて、測定した光学純度の精度を評価した。
- 8) カンナビジオール、カンナビゲロールまたはカンナビノールを含有する製品のうち、粉末製品、シャッ

ター製品、ハーブ製品およびオイル製品について¹H-qNMR法によるカンナビノイドの迅速定量を検討した。

- 9) 毛髪試料中の薬物分析では抽出等の煩雑な前処理が必要であることから、簡便かつ高効率な前処理方法を検討するために、デキストロメトルファン（鎮咳去痰薬）もしくはエナンチオマーのレボメトルファン（麻薬）を投与したラット毛髪試料等を用いて、超臨界流体抽出の条件検討を行い、LC-MS/MSを用いた定量分析を行った。
- 10) 危険ドラッグ市場流通品12製品のDNA分析による基原植物調査を行ったところ、ジメチルトリプタミン（DMT）検出製品8製品中5製品からDMT含有植物が検出され、3製品は人為的なDMTの添加が示唆された。
- 11) ケモタイプが明確な大麻系統3種を用いDNAマーカーによるケモタイプ判別のためのカンナビノイド合成酵素遺伝子を調査した。
- 12) シロシピンの存在が報告されているチャツムタケ属きのこ3種からシロシピン合成系遺伝子の取得を行った。また、菌糸体からのシロシピンの定量分析を行った。
- 13) フェネチルアミン系幻覚薬2-CI およびカチノン系化合物4F-オクテドロン投与マウスにおいて、精神刺激薬様の感覚を有するにもかかわらず、自発運動の低下が認められたが、2次元画像データから、後肢の動きがほとんど起きなくなり、ビボット様の行動変化を引き起こすことにより、運動低下を引き起こすと考えられた。
- 14) 合成カンナビノイド（MDMB-CHMINACA, APICA, 5F-ADB-PINACA）を対象として、学習・記憶障害と内因性カンナビノイドレベルへの影響を経時的に解析した結果、いずれの化合物も自発運動量の低下作用を示すが、それらの時間依存性は異なることが明らかとなり、評価の際には短時間プロトコルだけでなく、長時間プロトコル併用の重要性が示された。
（以上、厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
- 15) 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ない、このうちカンナビジオールとカンナビゲロールの合成方法についてまとめた。
- 16) 近年の大麻に関する学術論文および公開特許について生物学的内容を中心として調査を行なった。
（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）

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) 専ら医薬品であるニチニチソウ及びヒメツルニチニチソウの近縁種であるツルニチニチソウについて、アルカロイドの種類と含量を調査するとともに、実試料を用いた測定に向けた分析条件を確立した。
- 3) 非医リストより専医リストへの移行が適当と結論された5品目について、成分情報、安全性情報の収集を進め、食薬区分上の扱いの変更の必要性について検討した。
- 4) シンキンソウのアルカロイド成分を指標として、市販品の流通実態調査及び成分分析を行うとともに、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) 日本薬局方記載の生薬の性状、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、鑑別のための試験法を提案した。
- 3) 生薬の内部形態の観察における新手法としてX線CTスキャンが応用できるかを検討した結果、本手法が短時間で、鏡検とほぼ同等の情報が得られた。
(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3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9品目(うち2品目が条件及び期限付承認)に加え、新規4品目(うち3品目はヒト体性幹細胞加工製品、残り1品目は遺伝子導入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

うち令和3年度のものとして特筆すべきものには、厚生労働省次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業におけるガイドライン(平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号)の作成を通じて開発支援を行ってきたヒト同種iPS細胞由来軟骨組織製品が京都大学の臨床研究において膝軟骨損傷の患者に初めて移植されたこと(令和3年4月23日産経新聞報道)が挙げられる。また、AMED研究課題において当部が遺伝的不安定性及び造腫瘍性に関する評価(Yamamoto et al., Stem Cells Trans Res. 2022)に一部関与したヒト同種iPS細胞由来神経幹細胞製品が慶應義塾大学の臨床研究において亜急性脊髄損傷の患者に初めて移植された(令和4年1月14日慶應義塾大学発表)。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3年度も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、平成28年度より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)と共同のAMED官民共同研究(MEASURE2プロジェクト)の枠組みにおいて検証・改良に取り組んでいる。令和3年度は、これまで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 Society for Stem Cell Research (ISSCR)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におけるコンセンサス形成に貢献した。特に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）を巻き込む形で研究を展開した。また、HESI CT-TRACS内に新たに組織されたゲノム変異検出法評価国際コンソーシアムにおいて、ゲノムDNAの二本鎖DNA切断の新規高感度検出法（INDUCE-Seq法）の性能評価を実施した（AMED調整費）。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、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）に令和2年度より参加しており、令和3年度は細胞加工製品のQbD製造のために必要な*in vitro*ポテンシーアッセイを確立するとともに、QbD製造の頑健性向上に必要な新規・追加的な重要品質特性（CQA）の探索技術の開発を行った。

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（EWG）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再生医療実用化研究事業の一環として実施している。

人事面では、令和3年4月1日より、第四室の河野健室長が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に出向している。また、令和3年

11月1日付で、藤田医科大学助教の高田のぞみ博士が、第四室の任期付研究員として採用された。

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、重症心不全等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作成した。

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、再生医療認定医制度委員会、臨床研究委員会、ナショナルコンソーシアム運営委員会、エクソソームワーキンググループ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National Regenerative Medicine Database（NRMD）の構築と運営を担当した。また、この他に、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会世話人、医薬品等ウイルス安全性研究会世話人、日本PDA製薬学会再生医療等製品GCTP研究分科会委員を務めた。

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、医療機器・再生医療等製品安全対策部会、医薬品等安全対策部会の委員を務めた。
- ②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。
- ③ICH 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。
- 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）「試験製品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。
- ⑯HESI CT-TRACSの委員及び造腫瘍性サブグループ共同座長を務めた。
- ⑰Cellular and Gene Therapy Committee, International Alliance for Biological Standardization (IABS) の委員を務めた。
- ⑱Genetics and Epigenetics Study Group, International Stem Cell Initiative (ISCI) の委員を務めた。
- ⑲ISSCRの委員を務めた。
- ⑳一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム 細胞評価及び製造基盤標準化委員会の委員を務めた。
- ㉑日本医療研究開発機構 移植医療技術開発研究事業課題評価委員を務めた。
- ㉒日本医療研究開発機構「再生医療等製品用ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給促進事業」のプログラムオフィサーを務めた。
- ㉓日本医療研究開発機構「再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業」のプログラムオフィサーを務めた。

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、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）、名古屋市立大学大学院薬学研究科（医薬品質保証学講座）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た。

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。

新聞等での記事掲載としては、毎日新聞の『両頬ふっくらのはずが「左右非対称」に：ずさんな再生医療の実

態』という記事において、再生医療等安全性確保法の対象外となる細胞上清などによる医療（自由診療クリニックではこれも「再生医療」と呼ばれる）の安全性についての見解が掲載された（2022年3月15日）。

研究業績

1. 細胞・組織加工製品の特性と品質評価に関する研究

①ヒト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：

多施設での検証に向けてのMixed Lymphocyte Reaction (MLR) 試験法の確立を目的として、市販の末梢血単核細胞を用いて、骨髄由来及び羊膜由来の間葉系幹細胞 (MSC) の免疫抑制能を測定できる試験条件を決定し、MLR試験ver.1として作業手順書を作成して共同研究機関へと配布した。（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再生医療等安全性確保法に従い実施される再生医療等臨床研究及び再生医療等製品等の開発を目指す医師主導試験等を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現：

欧米の生物由来原料基準の現状と運用時の考え方に関する情報を収集する目的で、米国およびEUの規制を文献調査し、国外の規制当局者と意見交換を行った。さらに国内の関連団体と、現行の生物由来原料基準の問題点と解決策について議論を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

③GVHD治療用MSCの品質評価を目的とした新規バイオアッセイ法の開発：

MLR試験に利用可能なモデル細胞のスクリーニングを実施している。その一環として、T細胞モデルとして、細胞分裂期特異的に蛍光蛋白質を発現する細胞株を複数クローン樹立した。各クローンについて、細胞周期と蛍光発現のデータ収集を進めている。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

④間葉系幹細胞の細胞老化に伴って破綻する幹細胞恒常性の維持機構の解明：

複数のヒトMSCにおける増殖能、および、継代ごとの遺伝子発現の違いをRNA-Seq解析により網羅的に検証した。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑤神経細胞製造の原料としてのヒト多能性幹細胞の品質試験法の開発：

複数（10株以上）のヒトiPS細胞を用い、2種類の分化方法（接着培養と浮遊培養）による神経前駆細胞への分化を行い、神経分化マーカーの発現量をqRT-PCRにより測定した。次に、得られた神経マーカーの発現量を主成分分析を行い主成分得点を算出することにより各iPS細胞株の神経細胞への分化しやすさの順位付けを

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)

⑥原料又は最終製品としてのヒトMSCの生理機能を予測するための品質評価法の開発:

ヒトMSCのpotencyの一つとして骨分化能に着目し、骨分化能予測マーカーの同定とこれを用いた品質評価法の開発を目指し、骨髄由来MSCの骨分化能の制御因子の探索を進めた。複数の骨分化能予測マーカー候補関連遺伝子についてノックダウン等を行い、それぞれの遺伝子がMSCの骨分化能へ間接的に寄与する可能性を見出した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑦最終製品中の加工細胞の形質転換リスクを惹起する潜在的なハザードとしてのゲノム不安定性を評価するための試験法の開発:

DNA修復機構に障害があるゲノム不安定性細胞株を用い、それら細胞株の培養期における増殖異常の検証、及び、遺伝子変異評価をNGSによって実施した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑧浮遊細胞製品に混在する形質転換細胞の高感度検出法の開発及び性能評価:

ヒト末梢血単核細胞の活性化刺激によりT細胞を調製し、培地へのIL-2添加の有無で、短期間に正常T細胞の増殖に明瞭な差が見られる培養法を見出し、正常T細胞のIL-2依存性が確認できる試験系を確立した。(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:

重症心不全等の治療を目的としたヒト(同種)iPS細胞加工製品の実用化にあたり、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項について調査及び討議し、「ヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞シートを用いた虚血性心筋症の治療に関する評価指標(案)」を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

3. 細胞・組織加工製品等のウイルス安全性に関する研究

①細胞加工製品におけるNGS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:

2種類のNGSにおける、Vero細胞に感染したアデノウイルスのmRNAの検出感度をそれぞれ明らかとした。また、ライブラリー調製時にインデックスを用いる際の注意点等を明らかとした。(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ブタ内在性レトロウイルスの遺伝子発現に関わる新規

因子の同定:

ブタ内在性レトロウイルス(PERV)感染HEK293T細胞における感染割合とコピー数の経時的な変化について検討し、ヒト細胞間でのPERV感染の広がりを明らかとした。また、より詳細な検討を行うために、クローニングしたPERV感染細胞を複数取得した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

③細胞加工製品の非臨床安全性評価に関する試験法開発:

MSCが有する内在性ウイルスやウイルス様配列を2種類のNGSを用いて解析し、バックグラウンド配列を取得した。また、それぞれのNGSから得られるウイルス(様)配列を比較した。(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・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:

モデル細胞を用いてDNAマイクロアレイによるコピー数多型の検出法の確立と性能評価を実施すると共に、統計学的アプローチによるNGSデータの検出限界・判定限界値の設定と相関性分析に関する手法を開発した。(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:

ICH Q5Eの構成を参照しつつ、ヒト細胞加工製品の品質特性の実情に合わせた「ヒト細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価ガイドライン案」を策定した。これにより、本ガイドラインを関係者間で共有することができれば、細胞加工製品の国内外での開発をより円滑に前進させることが期待される。(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の機能とリンクした細胞集団(細胞タイプ)を特定する解析ツールとして、scRNA-Seq解析が有用な解析ツールとなりうることを示した。(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:

未分化iPS細胞検出試験法について、国内外の施設で性能評価を行った。各種試験法の技術的な改善・改良では、多施設で予備検討試験を実施した。遺伝的不安定性評価に関しては論文ドラフトを作成し、NGSによる二本鎖DNA切断検出法を確立した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

5. 再生医療等製品をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究

再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証のあり方に関する研究：

再生医療等製品の特性等を踏まえた市販後安全対策及び再生医療等製品の臨床情報に基づく妥当性検証について、現状の課題と留意点を調査することを目的とし、再生医療等製品のRisk Management Plan (RMP) 指針の必要性や指針策定に係る課題を抽出するために、再生医療等製品の開発を手掛ける業界団体へのヒアリングを行うとともに、研究班による再生医療等製品のリスク管理の現状についての調査と、設立した検討班による再生医療等製品RMP指針策定に関する討議を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

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、疾患の発症が遺伝子配列レベルで理解されるようになってきた。また、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、DNAあるいはRNAのレベルで作用する遺伝子医薬(遺伝子治療薬、核酸医薬、mRNA医薬など)の実用化がこの数年で本格化している。新型コロナウイルス感染症に対するmRNAワクチンに象徴されるように、これまでに承認された遺伝子医薬の多くは顕著な有効性を示すことが知られており、アンメットメディカルニーズに応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、2019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、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、タンパク質分解医薬、RNA標的低分子医薬等の次世代モダリティについても、今後、急速に臨床開発及び実用化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)、次世代低分子医薬(3室)ならびに体外診断薬(4室)に関する評価研究を核に、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、研究生等については、以下のとおりである。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。渡辺朗氏(徳島大学)：研究生として研究に従事(令和3年9月30日まで)。山本真梨子氏(東京理科大学)：令和3年4月1日より新たに実習生として研究に従事。

特記事項として、鈴木孝昌第四室長が「トランスジェニック動物およびオミクス解析を基盤とした新たな変異原性研究の確立」に関する研究において、日本環境変異原ゲノム学会の令和3年度学会賞を受賞した(令和3年11月1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、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会及び遺伝子治療等臨床研究における個人情報の取扱いの在り方に関する専門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、体外診断用医薬品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の医療研究開発革新基盤創成事業プログラムオフィサーとして、課題の進捗管理に協力した。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事業の課題評価委員として、委員会の審議に協力した。

文部科学省のヒト受精胚へのゲノム編集技術等を用いる研究に関する専門委員会委員として、指針改正の審議に協力した。

研究業績

1. 遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) *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候補部位の予測・評価法の確立を念頭に、モデルとなるゲノム編集システムを用いて、*in silico*解析、セルフリー解析（試験管内切断）、セル解析（細胞内切断）及びマウス個体での解析までの一連の解析を実施した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研)日本医療研究開発機構／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 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：オフターゲット変異の評価法として3種類のセルフリー解析の比較を行い、それぞれの検出結果の信頼性や感度等に関する評価を行った。またゲノム編集状態の異なる細胞が混合された状態では、全ゲノム解析によるオフターゲット変異検出に限界があることを確認した。（一般研究費）
- 3) 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：ゲノム編集により意図せず切断される塩基配列の法則性を調べるため、培養細胞から抽出したゲノムDNAに対し、特異性の低いガイドRNAとCas9タンパク質の複合体を作用させた際の切断点をこれまでに開発したアルゴリズムにより解析し、どの程度の不適合箇所を含む配列で意図しない切断が起きているかを明らかにした。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 4) 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：1) 製法変更例として、特にスケールアップ時に使用が想定される製造工程や、免疫応答に影響しうる製造工程に注目し、これらの工程を変更した複数の異なる製法によりアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを試験製造した。2) カルタヘナ法に基づく第一種使用等の規制緩和の一貫として、カルタヘナ申請の多い遺伝子組換えAAVベクターに関する生物多様性影響評価書の記載例を作成した。（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））
- 5) 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製された

ウイルスベクター（共通材料）について、これまでに確立した分析手法により品質評価を実施した。また、複数のプロジェクト参加機関から集約された共通材料の品質評価結果を統合解析し、その結果を取り纏めるとともに、適切な分析に向けた技術的な留意点を抽出し、関係者らに公開した。（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））

- 6) 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試験）国内WGでは、ガイドライン案の和訳作成と国内パブリックコメントへの対応を行った。また、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）国内WGでは、ウイルスベクターへの適用の観点からガイドライン案の議論に参画した。（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））
- 7) 医薬品一般的名称に関する研究：COVID-19に対する治療薬やCOVID-19予防用ワクチンとして開発中の医薬品を調査し、INNとステムの観点からその化学構造と作用機序や開発・承認状況をまとめて公表した。（一般試験研究費）
- 8) 臍帯血を用いた血管内皮前駆細胞の分化誘導に関する研究：重症免疫不全（SCID）動物に血管内皮前駆細胞と共にiPS由来下垂体細胞を移植し、形成した血管床による移植細胞の支持能の解析を行った。その結果、血管網の形成は確認できたが、移植細胞の生着は十分ではなかった。（一般試験研究費）
- 9) 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：AAVベクターを使った遺伝子治療に向け、AAVベクター投与が免疫系に及ぼす影響の評価系確立を目的として、ヒト免疫系モデルマウス等に注目し、それらの特性の理解に向けた調査研究を行った。（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：臨床試験において免疫活性化が認められたアンチセンス医薬候補品が、当部で確立した自然免疫活性化の*in vitro*評価系を活性化することを確認し、本評価系の有用性を示した。（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：個体で生じるオフターゲット効果を培養細胞

を用いた評価系で予測可能かを検証するため、モデルとするスプライシング制御型アンチセンスを設計し、使用する培養細胞株を選定した。(受託研究/創薬基盤推進研究事業)

- 3) 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: ヒト肝細胞キメラマウスを用いたヒト肝毒性の評価系を構築するため、ヒト肝キメラマウスに対するアンチセンスの投与条件(アンチセンス-DDSコンプレックスの最適化、投与容量)を決定した。(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/先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業))
- 4) 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: ヒト細胞を用いた自然免疫活性化の評価系について、TLR9の寄与を明確化するため、TLR9を欠失した細胞を作製した。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 5) RNA製品の品質・安全性評価法の確立に関する研究: mRNA医薬の品質評価法として、キャップ構造を解析するためのmRNAの処理条件及び分析条件を決定した。siRNA医薬に関して、オフターゲット効果の検証で用いるモデルsiRNAを設計した。(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) ワクチン等生物製剤品質安全性確保事業: モデルナ社のmRNAワクチンについて、解凍状態での輸送における揺れや振動などの外的要因が品質に与える影響を検証するため、想定される輸送条件で検証試験を行い、全長mRNA含有率及びタンパク質発現に影響がないことを示した。また、mRNAワクチンの品質評価に関する留意事項の整理を進めた。(医薬品承認審査等推進費(厚生労働省))
- 7) 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: 先行研究で同定した候補アンチセンスについて、ヒト細胞への投与後の遺伝子発現変動を確認し、ヒトにおけるオフターゲット毒性のリスク評価を行った。(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/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))
- 8) アンチセンス医薬品の細胞内送達に関与する分子群の機能解析: アンチセンス医薬品の細胞内取り込みに関わる候補分子について、遺伝子破壊細胞株3種及び過剰発現細胞株2種を樹立した。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 9) 脂質ナノ粒子を基盤としたワクチンプラットフォームの構築: 本研究で開発するインフルエンザウイルスを対象とした脂質ナノ粒子を用いたRNAワクチンに

ついて、品質評価に関する技術及び情報の提供、ならびに品質評価の考え方に関する助言を行った。(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/先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業))

- 10) RNA標的創薬技術開発/核酸医薬品実用化のための製造及び分析基盤技術開発(核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発): 核酸医薬の不純物の毒性評価を行うにあたり、モデル不純物として、意図的に不純物の含有量を高めたオリゴ核酸をデザイン・合成した。また、不純物の毒性評価系について、オフターゲット毒性及び非オフターゲット毒性の予測・評価系の条件の最適化を行った。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業))
- 11) SARS-CoV-2変異株及び来るべきSARS-CoV-3に対する核酸医薬開発基盤の整備: 今後、新たに生じる新興コロナウイルス“SARS-CoV-3”に迅速に対応するため、SARS-CoV-3のゲノムRNAと相補結合する可能性の高いアンチセンス核酸をバイオインフォマティクスとインシリコ解析を駆使してデザインした。また、合成したアンチセンスについて、ヒト細胞を用いた毒性試験を実施した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/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. 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: タンパク質分解医薬品について、ターゲットプロテオミクスを利用したオフターゲット評価系の構築を検討した。発がん性を有するリスク遺伝子群をモデルとして、評価系構築のための分析メソッドを確立した。(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/創薬基盤推進研究事業))
- 2) 中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究: 細胞内を標的としたペプチド医薬品について、重要品質特性と関連しうる不純物の細胞毒性を評価し、留意すべき毒性は見られないことを明らかにした。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業))
- 3) 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: 独自に見出した、がん特異的な標的分解を誘導するキメラ化合物の作用機序を解析し、特定のE3リガーゼを発現しているがん細胞でのみ標的分解活性を示す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施設間差の検討を行った。また、汎用性の高い標準品として、より変異頻度の高い4細胞株mixを作製し、その有用性を評価した。（医療研究開発推進事業費補助金（(国研)日本医療研究開発機構／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 2) 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：ゲノム編集技術を用いて、ALK及びSMO遺伝子の特定部位を切断し、両者が融合した転座遺伝子を作製することに成功した。これにより、転座融合遺伝子を新規に作製する基盤技術を確立した。（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／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 3) 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に関する研究：肺がんで高頻度に起こるEGFR遺伝子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を発見した。また、当該分子はエクソソームに表在する糖タンパクであり、EGFR変異がん細胞では、その糖鎖構造が変化していることを明らかにした。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 4) 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）
- 5) COVID-19等診断用核酸増幅検査薬(NAT検査薬)の信頼性確保に関する研究：検体中に混入するヒト由来核酸がNAT検査薬の検出感度を低下させることを明らかにした。また、ウイルス変異の影響として、生じた変異がプライマー領域の内側に近い位置ほど検出感度を著しく低下させる傾向を見いだした。（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））

医療機器部

部長 山本 栄一
前部長 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3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、コンタクトレンズ（CL）に特化した新規細胞毒性試験法の開発に関する研究、CLの新規摩擦試験法の開発、化学分析を用いた溶出物試験法の開発、再構築ヒト角膜様上皮モデルを利用した眼刺激性試験の性能検証に関する研究、家兎眼装用試験と*in vitro*評価法との相関性評価、センサー内蔵型CLの物理

的安全性評価法の開発、コーティング型マイクロニードルアレイの品質・安全性評価法の開発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、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調査研究を実施し、評価指標案を取りまとめた。

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（AMED医薬品等規制調和・評価研究事業）では、新規有用技術を開発し、外部機関と共に特許出願（特願2021-158879）した。

人事面では、令和3年10月1日付で、岡本悠佑氏が研究員として採用された。令和4年3月31日付で、靄島由二部長が定年退官した。令和4年4月1日付で、山本栄一部長が着任した。

令和3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3年度も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、ISO/TC 276（バイオテクノロジー）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。

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1）及び11件の医療機器認証基準原案（改訂11）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2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、1件の承認基準、5件の適応性認証基準、10件のJIS規格を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

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）基準策定事業において作成した評価指標（1件）、ガイダンス（1件）が、それぞれ令和3年6月30日付け薬生機審発0630第4号通知、令和3年12月24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3年11～12月に「患者安全に着目した医療機器サイバーセキュリティの最前線」をテーマとした第19回医療機器フォーラムを開催した。近年、IoT等の通信技術を利用した様々な医療機器が開発されており、サイバーセキュリティの重要度が増している。当該フォーラムでは、医療機器サイバーセキュリティを巡る現状と課題を産官学関係者で共有した。

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20件の相談に応じた。令和3年11月25～27日に開催された第59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、北海道大学大学院医学研究科と連携し、講義等を通じて学生の指導を行った。中岡及び宮島は、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. その他

令和3年8月にモデルナ社製の新型コロナワクチンバイアル中への異物の混入が報告された。自主回収されたバイアル中の異物がステンレス鋼（SUS316L）である可能性が高いことを明らかにした。結果を厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。

研究業績

I. 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

I-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を作成した。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-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（KE）2及び3の評価法であるEpiSensA及びh-CLATについて、医療機器評価用に試験系を改変した。感作性の異なる6種類の

物質を個々に配合したポリウレタンシートを作製し、改変*in vitro*試験法により検証し、各KEを反映する感作性試験動物実験代替法としての試験パッケージを提案した。(医療研究開発推進事業費補助金)

II. 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

II-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：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を解決する一環として、薬機法改正により2020年9月に施行された「変更申請確認申請制度」の適切な運用に資する調査研究を産官学連携の下に行い、提言を取りまとめた。また、AIの市販後学習に必要なデータ等の要件を明確にするための実証実験により、追加学習データに対するアノテーション処理の影響、並びに入手機関に応じたデータ特性の影響を明らかにし、それらの結果を提言作成に利用した。(医療研究開発推進事業費補助金)

III. 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

III-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：疑似汚染物質を塗布した各種プレートを対象とし、再製造工程で施行される洗浄方法を適用した後に残留する蛋白質について、回収法及び定量法の最適化を進めた。この中で、再使用可能な医療機器を対象とした現行の清浄性評価法と比較して、より効率良く残留蛋白質を回収・定量できる新規手法を開発した。(医療研究開発推進事業費補助金)

III-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：実製品を利用した評価法の検証及び材料毎のエンドトキシン蓄積性評価を実施した。再製造SUDに残留する発熱性物質量は許容基準値以下であったが、エンドトキシン試験と比較して、プラスチック部品及びゴム部品のHuman-cell based pyrogen testでは、それぞれ10倍、50倍程度の高い感度が得られた。繰り返し使用に伴う金属及び高分子材料へのエンドトキシンの蓄積は、生物学的安全性上無視できることが最終的に確認された。(医療研究開発推進事業費補助金)

III-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：大学病院より収集した使用済みSUDからDNAを抽出し、微生物DNA濃縮を行った後、メタショットガン解析法によりバイオバーデンを同定した。適用部位が皮膚、腹腔デバ

イス群、十二指腸・腹腔・食道・縦隔デバイス群のDNAの遺伝子解析により、それぞれ45種類、72種類のバイオバーデンが同定された。(医療研究開発推進事業費補助金)

IV. 眼接触型医療機器の品質及び安全性評価手法の高度化に関する研究

IV-1 コンタクトレンズに特化した新規細胞毒性試験法の開発に関する研究：培地抽出法及び直接接種法の要素を兼ね備えると共に、コロニー形成法と同等以上の感度を有する新規細胞毒性試験法として、セルカルチャーインサートを使用したゲル重層評価法を開発し、細胞毒性試験用強陽性及び弱陽性対照材料を使用して、ゲル厚、インサート設置位置、培養条件等を最適化した。(医療研究開発推進事業費補助金)

IV-2 コンタクトレンズの新規摩擦試験法の開発に関する研究：既存の振子式摩擦係数測定装置を実使用と同等の条件下で測定可能とするため、硬質ゴムをCL固定半球に用いて検討を行った結果、摩擦係数に対する弾性率の影響は認められなかった。そこで、当該半球を眼球に近い弾性率を有する硬質ゴムに変更した。摩擦面となるポリエチレンテレフタレート製白蓋の表面特性改良は成功しなかったが、測定時に添加する生理食塩水量の最適化により実使用条件を模した測定系を構築した。また、小型傾斜角センサーを重りに用いた振子を作製し、測定結果の精度向上を果たした。(医療研究開発推進事業費補助金)

IV-3 化学分析を用いた溶出物試験法の開発に関する研究：官能基特有の化学反応等を利用したN-ニトロソ化合物及びアゾキシ化合物の網羅的検出法開発においては、化学反応の効率が悪く、現時点では反応前後の差が確認できないことから、反応条件の最適化を進めた。アダクトーム解析法については、化合物群を検出できる成績が得られたが、実使用には感度不足が想定されるため、反応条件の最適化を進めた。(医療研究開発推進事業費補助金)

IV-4 再構築ヒト角膜様上皮モデルを利用した眼刺激性試験の性能検証に関する研究：化学物質を対象とする眼刺激性試験であるOECD TG 492を基として、モデル試験液として刺激性を有する界面活性剤の低濃度域における生食希釈系列を用いて試験液の暴露量及び暴露時間の検討を実施した。その結果、医療機器用眼刺激性試験の試験液暴露量は100 μ L、暴露時間は18時間が適当であると判断された。さらに濃度の異なるGenapol-X80を含有するCL型材料を当該プロトタイププロトコルで試験した結果、生食抽出液のみで刺激性を有することが示された。(医療研究開発推進事業費

補助金)

- IV-5 家兎眼装用試験と*in vitro*評価法との相関性評価に関する研究：家兎眼装用試験の実施方法について予備検討を行い、刺激性強度が異なるCL型標準材料を用いて、家兎眼装用試験を実施した。(医療研究開発推進事業費補助金)
- IV-6 センサー内蔵型コンタクトレンズの物理的安全性評価法の開発に関する研究：CLに内蔵された歪みセンサーによる測定条件(5分毎に30秒の測定を実施)に合わせた圧縮試験方法を開発し、センサーが機能不全となる条件があることを明らかにした。また、機能不全となったCLの破損状況の確認を実施した。(医療研究開発推進事業費補助金)
- IV-7 標準材料の開発に関する研究：摩擦試験用標準材料候補として、異なる材質からなるCLを作製した。また、摩擦特性が変化する可能性を考慮して、表面粗さを有するCLの作製を試みた。眼刺激性試験用標準CLとしては、刺激性強度を変化させる目的で種々の濃度でGenapol-X080を含有させたCLを作製した。(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の清浄性評価基準に係る国際動向を調査した。また、再製造SUDの市販後安全対策に関する基本的考え方、並びに申請書テンプレート等を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)
- V-2 乳がん診断支援装置の評価指標に関する研究：審査ワーキンググループ(WG)において討議し、新規モダリティを利用した乳がん診断支援装置の品質、有効性、安全性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に評価するための評価指標案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)
- V-3 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：昨年度の研究調査結果を踏まえ、審査WGにおいて行動変容を伴う医療機器プログラムの品質、有効性、安全性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に評価するための評価指標案を作成すると共に、関連する調査研究を実施した。(医薬品審査等業務庁費)
- V-4 体内埋め込み型能動型機器(高機能人工心臓システム)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、平成20年に発出された次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標を改訂することを目的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

の非臨床及び臨床評価に係る留意点を現状に即した内容にするための作業を行った。(医薬品審査等業務庁費)

- V-5 AI等の先端技術を活用したプログラム医療機器の評価手法の確立に関する研究：改正薬機法に基づく新しい承認制度を活用した評価手法等を構築する一環として、海外で承認されているAI利用医療機器プログラム等の実態を調査した。また、ヒアリングにより既承認の当該プログラムにおいて実施された性能評価の実態を確認した。さらに、当該プログラム等における現状及び課題を産官学で共有する場を設けることを目的に、SaMDフォーラム2022をオンライン形式で開催し参加者約850名を集めた。(医薬品審査等業務庁費)
- V-6 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3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2件、承認基準1件、適合性認証基準5件、JIS規格10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1件、認証基準11件の改訂に寄与した。(医薬品審査等業務庁費)
- V-7 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：早稲田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、血栓除去デバイス及び腸骨静脈用ステントの性能評価法に関する国際標準化作業を支援した。(医薬品審査等業務迅速化事業費補助金)
- V-8 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究：産官学連携の下、他社製のペースメーカーとリードを組合せて使用した際のMRI検査に及ぼす影響と必要な安全対策について、実証研究及び調査研究を行った。実証研究は、同社及び他社製の組合せにおける、RF磁場による発熱試験を実施した。調査研究は、他社製組合せ使用時の安全性等に関する国内外の論文及び学会発表等の調査を実施した。(厚生労働科学研究費補助金)

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、予備の評価を実施した。(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：生体適合性のよさが見込まれるスルホベタイン系高分子材料を対象にしたシミュレーション手法の開発を進めた。（一般試験研究費・文部科学省科学研究費補助金）

VI-3 コーティング型マイクロニードルアレイの品質・安全性評価法の開発に関する研究：薬剤透過性等の化学分析評価法及び力学特性評価法の開発を推進した。また、製品の滅菌要否について検証した。（医療研究開発推進事業費補助金）

VI-4 マクロファージ表現型を指標とした生体適合性評価技術の開発に関する研究：医用材料の生体適合性評価に利用することを目的に、液性因子により活性状態を変化させたマクロファージ様細胞の表現型を免疫染色を利用して検出することを試みた。活性型マクロファージの検出条件は見出せたものの、免疫抑制型マクロファージの適切な検出条件は見出せなかった。（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：抜去インプラント及び*in vitro*再現試料を対象に試験を実施し、酸化劣化や脂質浸入による力学特性変化は、硬度試験では検出が難しいものの、マイクロスラリーエロージョン法により評価できる可能性が見出された。（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 管腔組織におけるデバイスからの作用力評価系の構築とデバイス選択指針の検討：部分的な狭窄部におけるバルーンから血管へかかる圧力とバルーン内圧の関係を評価する装置を設計し、予備的実験を実施した。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅷ-2 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：血管にて使用するデバイスからの負荷される圧力を評価する目的でバルーン拡張時の血管へかかる圧力を評価する装置の改良を実施し、ノンコンプライアントバルーンとコンプライアントバルーンにおける血管径、バルーン内圧、バルーンから血管へ係る圧力を精確に把握することに成功し、ノンコンプライアントバルーンとコンプライアントバルーンの特性の違いを明らかにした。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅷ-3 胸腹部外科手術におけるナビゲーションシステムの開発に関する研究：システムの作用機序について見直すと共に、ユーザビリティ上の改善点等について調査した。（一般試験研究費）

Ⅷ-4 アイトラッキングによるカテーテル術者の視線

解析と訓練に役立つ視線パターンの解明：引続き症例追加のための解析を実施し、術者の症例数とアイトラッキングの特性の関係把握を実施した。（文部科学省科学研究費補助金・一般試験研究費・医療研究開発推進事業費補助金）

Ⅷ-5 3Dプリンタ用PVA材料の構造及び熱物性と適応部位の解明：病態血管におけるデバイス留置時の形状変化と正常血管との硬さの違いの評価を実施した。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅷ-6 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：弁膜症手術における弁形状や左心室補助人工心臓によるポンプ機能の最適化を行うためのツールやナビゲーションシステム等への応用を検討した。（一般試験研究費）

Ⅷ-7 拍動回路を用いた血管内デバイス評価装置に関する研究：血管内デバイスの性能試験法を開発する一環として、頸動脈の血流量と圧波形を模擬した拍動循環回路を構築した。（一般試験研究費）

Ⅷ-8 医療機器開発における献体使用の基盤構築：献体を利用した医療機器開発に関するセミナーに参加し、その問題点や対応策を議論した。（文部科学省科学研究費補助金）

生活衛生化学部

部長 五十嵐 良 明

概 要

生活衛生化学部は、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、環境水に含まれる汚染化学物質及び自然派生物質、化粧品・医薬部外品及びそれらの原料並びに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汚染物質の発生源及び要因解明、並びに経気道曝露評価に係る研究、第二室は、化粧品及び医薬部外品中の不純物やアレルギー性物質、並びにそれらの基準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恐れのある化学物質の検査方法の開発と実態調査、及びその基準策定に資する研究、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必要な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で複数の室が関係するような課題については、それぞれ協力して対応に当たっている。

昨年度に続き、新型コロナウイルス感染症に係る対応

として以下の調査研究に協力、実施した。1) モデルナ社製新型コロナワクチンのあるロットに混入した異物調査の依頼を厚労省から国立医薬品食品衛生研究所が受け、当部は分離した異物の元素組成を蛍光X線分析装置で分析し、材質を推定した。2) 新有効成分を含む手指消毒薬の開発を促進する目的で、ワーキンググループを組織し、昨年度の諸外国の基準規格調査の結果を基にして、薬事承認申請のためのガイドラインを作成した。また、既承認医薬品の新型コロナウイルスに対する効果エビデンスについて公開するための作業を行った。3) 我が国におけるマスクに対する公的な規格・基準が国民の安心・安全の確保につながる事が期待されることから、マスクの性能要件及び試験方法の標準化に関する日本産業規格(JIS)の原案作成委員会に参画し、制定・発行に協力した。

室内空気関連では、全国26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、医薬部外品原料規格の正誤表の作成と発出を昨年度末の大改正後に間を置かず完了させた。研究面では、引き続き実施した化粧品・医薬部外品製品中の有害微量不純物及び配合禁止物質の分析法の開発を進め、アレルギー物質の情報収集及び提供に関する研究を行った。

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・提案したメチダチオンオキシソンの分析法が新たに記載された。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、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法」における脱塩素処理剤(チオ硫酸ナトリウム)の追加、「遊離残留塩素及び結合残留塩素に係る検査方法(残留塩素告示法)」における別表第6「携帯型残留塩素計測定法」の追加に貢献した。

家庭用品関連では、平成29年度より引き続き厚生労働行政推進調査事業として「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律(有害物質含有家庭用品規制法)」における有害物質の基準と試験法の改正に向けた研究を、地方衛生研究所と協力して実施しており、その成果として5つの有害物質の改正試験法が公布された。また、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、家庭用品規制法における有害物質指定スキーム案を提案した。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。

人事面では、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(岡山理科大学獣医学部)、神野透人氏(名城大学薬学部)、及び香川聡子氏(横浜薬科大学)を受け入れた。

研究活動に対する功績として、河上強志第四室長が第51回皮膚免疫アレルギー学会において、家庭用品等に含まれる感作性物質の実態調査に関する発表を行い、優秀演題賞(銅賞)を受賞した。

業務成績

1. 室内空気関係

1) 生活環境関連化学物質の曝露評価に関する研究

(1) 化学物質混合物の健康被害に対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) 室内空気環境汚染化学物質調査

(1) 室内空気汚染の全国実態調査を地方衛生研究所(26機関)と共同で行い、一般居住住宅(72軒)における殺虫剤(15化合物)、可塑剤(9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)

(2) 国内で流通する機能性繊維生地についてJASOM 902に基づく放散試験を実施し、高濃度・高頻度で放散される化学物質を同定した。(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) 国設自動車排ガス測定局の管理運営

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) 化粧品成分の分析法に関する調査

まつ毛美容液による危害報告が近年急増しているため、ピマトプロストと、その類縁体である化粧品原料として使用実績のあるイソプロピルクロプロステネート及びエチルタフルプロスタミドを対象に、HPLCによる分析条件を確立し、実試料を対象に実態調査を行った。(医薬品審査等業務庁費)

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2021において訂正すべき点を取りまとめて正誤表案を作成した。標準品、試薬・試液、容量分析用標準液及び標準液の名称及び記載方法に関する改正原案を作成した。(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課)

3) 一斉取締試験

医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、確立した緑内障・高眼圧症治療剤のビマトプロストとその類縁体2種を対象とした試験法により、17品目のまつ毛美容液等まつ毛化粧料（マスカラを除く）のいずれからもビマトプロストが検出されないことを確認した。（厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）

4) 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研究及び調査

手指消毒を効能効果とする要指導・一般用医薬品の開発促進及び審査効率化を目的とした承認申請ガイドラインの案を作成した。既承認の医薬品及び医薬部外品の新型コロナウイルスに対する効果エビデンスを収集して評価した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）

3. 水道水関係

1) 水質基準等検査方法検討調査

(1) 陰イオン界面活性剤のLC-MS/MS分析法を告示法に追加するためのバリデーション試験を実施した。また、メチルダチオンオキシソンのLC/MS/MS分析法のバリデーション試験を実施し、通知法に追加した。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

(2) 有機フッ素化合物約80物質を対象としたLC-MS/MS一斉分析条件を確立し、その分析精度について評価した。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

2) 水道水質検査の精度管理に関する研究

登録検査機関212機関、水道事業者172機関、衛生研究所等39機関に対し、塩素酸、四塩化炭素、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレンの4項目について統一試験を用いた精度管理調査を実施し、水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

4. 家庭用品関係

1) 家庭用品に含有される発がん性、生殖発生毒性及び変異原性を有する化学物質に関する調査

家庭用品中のビスフェノール系化合物21種類について、LC-MS/MSによる一斉分析法を開発すると共に、皮膚に長時間触れる可能性のある製品や子供が口にする可能性のある54製品について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）

2) 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

欧州で規制が強化される家庭用品中の皮膚感作性物質のうち21種類のアレルギー性染料を対象に、繊維製品49

製品及びマスク製品12製品について実態調査を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

3) 薬事・食品衛生審議会化学物質安全対策部会並びに家庭用品安全対策調査会、化学的健康被害症例対応システム、及び独立行政法人国民生活センター商品テスト分析・評価委員会に協力した。

研究業績

1. 室内空気中化学物質の試験法及び安全性評価に関する研究

1) 室内空気汚染化学物質の標準試験法の開発・規格化および国際規制状況に関する研究

(1) ヘリウムの代替キャリアガスとして水素・窒素を用いた揮発性有機化合物（VOC）測定法を開発した。

(2) 準揮発性有機化合物（SVOC）については、殺虫剤のフェノブカルブの分解性を評価し、SE溶媒抽出（SE）-GC-MS法におけるSVOCの同時分析法を構築した。また、VOCの標準試験法SE-GC-MS法における除湿管の有用性および高湿度条件下での回収率について検討した。

(3) ISO TC 146/SC 6国際会議に出席し、フタル酸エステル類の標準試験法について、ISO16000-33改訂のための委員会原案を作成した。（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・医薬部外品中の微量不純物等の試験法及び規格設定に関する研究

シャンプー等のホルムアルデヒド含有を分析するとともに、確立した方法のバリデーション試験を実施した。化粧品分析用のアクリルアミドの誘導体化GC-MS試験法を確立した。ヘッドスペースGC-MS法による化粧品中残留溶媒試験法について、乳酸エチルによる抽出を検討し、適用できる実製品の範囲を広げることができた。無機系の化粧品原料12種を対象に、人工体液への溶出量を最大限見積もるため、検討した4種の人工体液のうち最もpHが低い胃液を用い、ファンデーション及びアイシャドウで溶出試験を実施した。検出濃度が比較的高いアイシャドウについて、金属アレルギー性を示す元素を中心に、配合成分との関連性を検証した。ワセリン等に含まれる多環芳香族炭化水素類（PAHs）について、19種類のPAHsの紫外可視吸収スペクトル及び三次元蛍光スペクトルを測定するとともに、HPLC-PDA分析条件を検討した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進

事業費補助金)

2) 医薬部外品成分の白斑誘導能の評価体系に関する研究

SHペプチド存在下でチロシナーゼと反応させてペプチド付加物として検出する方法について、水溶性の低い被験物質を有機溶媒により溶解させて反応させる条件を検討した。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

3) 医薬品等の原材料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。化粧品では名称に原材料名のない品目への追加表示ではなく消費者がアクセス可能な情報提供手段としてのデータベース公開が適していると結論づけた。(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) 医薬品等の含有成分によるアレルギー発症防止のための評価手法開発に関する研究

化学分析による系統的なアレルゲンの評価手法を確立するための候補物質を選定するために、学術文献検索エンジンを用いて過去21年間(2000~2021年)に公表された、医薬品等によるアレルギー発症の原因物質に関する情報の収集を行った。また、タクロリムス軟膏によるアレルギーの原因調査のため、添加剤であるトリアセチンのGC-MSを用いた分析方法を構築した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

3. 水道水質の検査方法及び安全性評価に関する研究

1) 災害・事故における異常検知と影響予測手法の開発

GC-MSスクリーニング分析法のバリデーション試験結果について解析し、検査員による定性・定量誤差を明らかにした。陰イオン界面活性剤の簡易分析法を用いた水道水添加回収試験を行い、各界面活性剤の定量下限と真度を明らかにした。(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

ヘリウム代替キャリアーガスを使用可能なGC-MSを用いて、水道水質基準に該当するVOC 14種の検査方法の妥当性評価を行い、本装置で良好な精度が得られることを確認した。また、キャリアーガスをヘリウムから窒素に変更して分析条件を確立し、各化合物の定量下限を含む妥当性を評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

3) ヒト用医薬品の環境モニタリングおよび環境動態予測手法の構築

これまでの調査において高濃度で医薬品が検出された地点を対象に約200試料を採取し、前処理およびLC-MS/

MS測定を行うことで111医薬品のモニタリングデータを取得した。11医薬品を対象に水系暴露濃度予測モデルAIST-SHANELを用いて荒川、多摩川、淀川、白川水系を中心に河川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

家庭用品規制法にて規制されている繊維製品及び革製品中の特定芳香族アミン類について、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。マイクロ波分解-ICP-MS法を用いた水銀を含む多元素一斉試験法について、マイクロ波分解の混酸条件及びICP-MSの流路における水銀のメモリー低減のための対処条件を検討した。また、家庭用品を用いた現行法の検証を行った。(厚生労働行政推進調査事業費)

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

化審法の優先評価化学物質を対象に、製造・輸入数量及び用途別のスコア化方法を検討し、曝露スコアを算出した。(厚生労働行政推進調査事業費)

3) 接触皮膚炎症例における要因物質の探索

コンフォートスリーブ、生理用品、留置針外套及びゴム手袋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、GC-MS等を用いて当該製品を分析して得られた情報を提供した。(一般試験研究費)

5. 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

1) ナノマテリアル吸入曝露影響評価のための効率的慢性試験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)の曝露評価プロジェクト(SG8)で進められている、労働及び消費者曝露合同プロジェクトのレポート、環境曝露プロジェクトのレポート案などの動向調査を行い、リスク評価への適用を考慮して情報の整理を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

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

副作用を軽減できる新規漢方処方を考案するため、オウゴンと11種の生薬との組み合わせを作製し、成分の含有量や肝毒性の変動を明らかにした。(科学研究費補助金)

2) 育児中の女性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

麻黄エキス中のherbacetin含有量を整備した。麻黄から放散されるVOCを分析し、機能性と相関する成分を解明した。（財団法人などの公的な研究費）

7. 医薬品の品質保証に関する研究

1) 新型コロナウイルスワクチンに混入した異物解析

新型コロナウイルスワクチンに混入した異物について、レーザー顕微鏡による形状観察及びエネルギー分散型蛍光X線による元素分析を行った。

食 品 部

部 長 堤 智 昭

概 要

食品部では食品中の有害物質等の分析法の開発及びそれらの摂取量推定に関する研究を通して、食品の安全性に係わる研究を行っている。

令和3年度は主な業務として、(1) 食品中の残留農薬及び動物医薬品の試験法開発、(2) 食品中の環境汚染物質及び調理加工により生成する有害化学物質の分析法の開発並びにそれらの含有実態調査、(3) ダイオキシン類等の残留性有機汚染物質、放射性物質、及び有害元素等の摂取量推定に関する研究、(4) 食品中の天然有害物質及びいわゆる健康食品や機能性表示食品の安全性に関する研究、(5) 食品の輸出拡大のための食品安全対策に必要な研究を実施した。研究の実施にあたっては、全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関等から多大な協力を頂いた。また、国際活動としてコーデックス委員会に設置されている食品残留動物用医薬品部会(CCRVDF)及び残留農薬部会(CCPR)等に協力した。

人事面では令和3年7月1日付で第二室長の堤智昭が部長に昇任した。これに伴い、令和4年1月1日付で鍋師裕美主任研究官が第二室長に昇任した。令和4年4月1日付で田口貴章第三室長が第一室長に配置換えとなった。同日付で志田（齊藤）静夏主任研究官が第三室長に昇任した。令和3年10月1日付で山崎由貴任期付研究員が研究員として採用された。同日付で岡本悠佑任期付研究員が医療機器部の研究員に採用された。令和4年4月1日付で高橋未来博士及び張天齐博士が任期付研究員として採用された。また、令和4年3月31日付で根本了第一室長が定年退官し、令和4年4月1日付で主任研究官として再任用された。菊地博之主任研究官は客員研究員として派遣されたペンシルバニア大学医学部での1年間にわたる業務を終了し、10月に復職した。

また、令和4年4月1日付で松山大学薬学部为天倉吉章教授、立命館大学薬学部为井之上浩一教授、星薬科大学薬学部の穂山浩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を協力研究員として受け入れた。令和4年4月1日付で北山育子氏及び山下涼香氏を非常勤職員として採用した。

令和3年度に、堤は千葉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、田口貴章室長は武蔵野大学薬学研究所の客員准教授、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、鈴木美成室長は星薬科大学の非常勤講師に就任した。

志田（齊藤）静夏主任研究官は、第23回日本食品化学学会奨励賞を受賞した（令和3年3月理事会決定）。

業務成績

1. 食品中の残留農薬等公示試験法を審議する残留農薬等試験法開発事業評価会議において、アセトクロール試験法（農産物）等新規17試験法及びキクロラック試験法（畜産物）等継続19試験法が審議された。審議に先立ち、開発されたアセトクロール試験法（農産物）等16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イソキサフルトール試験法（畜産物）等農薬関連7試験法及びゲンチアナバイオレット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3年6月30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9～10月調査分）」文章作成に協力した。
4. 令和3年12月15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3年2～3月調査分）」文章作成に協力した。
5. 食品中の残留農薬等の基準値ならびに試験法の改正に伴い、公開データベース「残留農薬等データベース検索システム」の農薬103品目と食品分類名1130種類に関わる情報の更新を実施した。
6. 海外に向けた情報発信の一環として、残留農薬等の基準設定の根拠等を示す文章の英語化に協力した（薬事・食品衛生審議会農薬・動物用医薬品部会報告書10報、試験法6報）。
7. 農薬等の輸入時の監視体制強化を目的に、エチレンオキサイドならびにその分解生成物の試験法開発に向けた基礎的調査及び予備試験を実施した。

研究業績

1. 一斉試験法の検討・開発（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26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29化合物を対象に検討した。
- 3) APCI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：ほうれんそう，オレンジ）を行った。
- 4) オンライン超臨界流体抽出-超臨界流体クロマトグラフ-質量分析計の実用化に向けて、農薬等（約100化合物）について適用性を検証した。
- 5) 「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物：茶）」
通知試験法の妥当性評価試験（40化合物，4食品）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) ロキサリソン及びニタルソン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品ロキサリソン及びニタルソンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 2) ニフルスチレン酸ナトリウム試験法（畜水産物）の開発
動物用医薬品ニフルスチレン酸ナトリウムについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 3) 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
昨年度に引き続き、ペニシリン系抗生物質11化合物を対象として、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法開発の基礎検討を実施した。
- 4) ノルジェストメット試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品ノルジェストメットについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 5) アブラマイシン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品アブラマイシンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 6) カナマイシン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品カナマイシンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 7) 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）の開発
農薬キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル

ルを対象として、GC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。

- 8) クレトジム試験法（農産物）の基礎検討
農薬クレトジム及びその代謝物の測定条件及び精製方法等について検討した。
- 9) イソキサフルトール試験法（農産物）の開発
農薬イソキサフルトール及び代謝物Bを対象として、LC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。

3. 食品中の残留農薬試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 畜水産物を対象としたクロフェンテジン等6品目の各個別試験法の開発を地方衛生研究所、食品衛生登録検査機関及び大学と協力して実施した。
- 2) 「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）」
通知試験法の妥当性評価試験（40化合物，9食品）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タイロシン等4品目の各個別試験法の開発を地方衛生研究所及び大学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：2グループ各40化合物及び20化合物，9食品），LC-MS/MS法（通知案別表2の化合物：40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. 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) 検査部位が変更される食品について、常温磨砕法よりも均質な試料が得られる可能性が高い凍結粉砕法を用いた試料調製を検討した。
- 2) 全国6地域で調製したトータルダイエット試料を分析し、残留農薬の摂取量の全国平均値を推定した。
- 3) 都市部と地方部において大気中の農薬濃度を測定し、大気経由での農薬曝露量を評価した。
- 4) 精緻な摂取量推定を行うため、ベイズ推定法を導入し、他の推定法との比較を行った。また、数値シミュレーションによる妥当性評価も行った。

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、抗菌性物質29品目について鶏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法の卵類のPCBs暫定的規制値における総PCBs分析の性能評価を行った。
- 3) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として、魚介類5種（99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) 魚介類を主菜とする一食分試料（25試料）及び魚油を原料とする健康食品（37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) 肉類及び鶏卵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。

- 4) 全国10地域で調製したトータルダイエツト試料を分析し、41元素および5化学種の摂取量の全国平均値を推定した。また、不検出値の存在に伴う推定の不確かさを考慮した確率論的な摂取量評価を行った。

11. アクリルアミド生成抑制につながる調理加工方法に関する検討（一般試験研究費）

アクリルアミド生成の低減化につながる調理加工条件について、フライドポテトの水さらしに用いる水溶液の濃度や温度がアクリルアミド生成抑制効果に与える影響を検討した。

12. 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つて、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成分1について、分析法の開発及び流通品の含量調査、並びに成分2について分析法開発のための予備検討を実施した。

13. 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F497～F1067及びG1～G698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、機能性関与成分として「ライチおよびチャ由来フラバノール単量体ならびに二量体」ならびに「ゲンクワニン5-O- β -プリメベロシド、マンギフェリン」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追試検証した。

14. いわゆる昆虫食に係る調査研究（食品等試験検査費）

養殖事業への産業化が進展している昆虫食における、食品衛生上のハザードやリスクの特定に向けて、研究班を組織し、昆虫食に係る研究開発及び市場の現状について網羅的に情報収集し、課題の抽出を行った。国内外で昆虫食に関する研究開発の勢いが想定以上に高いことを認識し、健康被害発生を防止するため、厚生労働省に関係各所との連携を密にするよう提言した。

15. いわゆる「健康食品」関連通知の見直しについて検討（食品等試験検査費）

いわゆる「健康食品」全体に対する、適正製造規範（GMP）から被害報告制度まで統一した取り扱いを定めるために、健康被害発生時の保健所並びに一般消費者の実態調査を実施し、その結果に基づき健康被害事例に対する一定の対応等を検討し、いわゆる「健康食品」についてのこれまでの通知等を見直し改定案を策定した。

16. 「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」の妥当性評価試験（食品等試験検査費）

「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LC-MS/MS法（通知案別表2の化合物：40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2試験法の妥当性評価試験を1機関分として実施した。

17. 新型コロナウイルス感染症対策に取り組む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補助金，食品の安全確保推進研究事業）

食品テロ等の毒物・異物等混入事件時に健康被害が発生した場合、曝露された人の血液・尿等人体試料中の毒物検査を迅速に行うことが必要と想定されることから、LC-MS/MSによる高極性農薬分析法、及びコンウェイ皿と蛍光検出HPLCによる無機シアン化合物分析法の予備検討、並びにICP-MSによるカドミウム等重金属試験法の妥当性評価試験を行った。

18. 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一斉試験法への適用検討（食品等試験検査費）

牛肉〔計100検体（国産：50検体，外国産：50検体）〕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、バナナ（155検体）、おうとう（44検体）、キウイ（54検体）に分析法の妥当性評価を行い、含有量の実態調査を行った。

19. ミネラルウォーター類中の化学物質濃度の実態調査に係る試験検査報告（食品等試験検査費）

ミネラルウォーター160検体中に含まれるペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）、ペルフルオロオクタ酸（PFOA）について実態調査を行った。

20. 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（科学研究費補助金）

食品中に含まれる銀ナノ粒子を測定するため、単一粒子-ICP-MSを用いた分析法について検討した。確立した分析法を用いて、日本における銀ナノ粒子の曝露量を推定した。

21. バ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（食品健康影響評価技術研究委託）

食品中のアレルゲンタンパク質濃度およびポーシオンサイズについて、バイズ法を用いて確率密度分布を推定した。推定結果を用いて、モンテカルロシミュレーションによりアレルゲンタンパク質の曝露量分布を推定した。アレルギー症状誘発確率の推定結果と合わせ、定量的なリスク評価を行った。

22. 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（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）

最新の全国食事調査データを用いて加工食品からの有害な化学物質の摂取量を精密に推定できる新たな手法の開発を行った。

23. 食品の一日最大摂取量データを用いた動物用医薬品等の短期摂取量推計の精緻化（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）

国際機関及び諸外国等における動物用医薬品等の短期摂取量推計に関わる手法及び評価実績の最新情報を収集し、国際整合性、時代に即した急性参照用量の算出方法等を提案した。

24. 食品中放射性物質濃度データの解析（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）

厚生労働省ホームページで公開された食品中の放射性セシウム濃度の検査データを解析し、検査等を合理的かつ効率的に実施するためにガイドラインの見直しに資するための考察を行った。

25. 食事による有害物質の曝露量を推定するアンバイアスな食事調査システムの新構築（財公研）

ヒトが食事から摂取する食品の種類と量に関する情報を収集可能な新たなツールの開発を行った。

食品添加物部

部長 杉本直樹
前部長 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3年度は、検討結果に基づき、第2版食品中の食品添加物分析法が改正され、三二酸化鉄の分析法の追加、グルコン酸第一鉄、L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル及びL-アスコルビン酸ステアリン酸エステル等6項目の改正、その他9項目の記載整備のための改正がされた。食品添加物公定書作成検討会（第10～12回）を開催し、第10版食品添加物公定書原案を作成した。食品中の食品添加物分析法妥当性確認ガイドライン検討会（第2～4回）を開催し、ガイドライン原案を作成した。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に係るリスク評価方針案の策定に貢献した。

人事面では、令和3年4月1日付けで、西崎雄三研究員が第二室の主任研究官に昇任した。河村葉子元部長、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）及び林新茂博士（東京農工大学客員教授）を客員研究員として、大槻崇博士（日本大学准教授）を協力研究員として、引き続き受け入れた。令和4年3月31日付けで、佐藤恭子部長は定年退職し、令和4年4月1日に杉本直樹第二室長が部長に昇任した。令和4年3月31日付けで、食品添加物指定等相談センター（FADCC）のセンター長の西島基弘氏、相談員の安原加壽雄氏、渡邊英俊氏及び石綿肇氏が退職した。

阿部裕主任研究官は日本食品化学学会奨励賞を受賞した。増本直子主任研究官は食品衛生学雑誌論文賞及び食品化学学会誌島津製作所論文賞を、西崎雄三主任研究官は食品化学学会誌論文賞及び日本食品化学学会第27回総会学術大会若手優秀発表賞を受賞した。

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。令和3年度は、本検討会を3回開催し、第10版食品添加物公定書原案をまとめ厚生労働省医薬・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) 食品添加物公定書に記載される各品目の成分規格案、関連する通則、一般試験法等の改正案を作成した（食品等試験検査費）。
- 3) 第10版食品添加物公定書収載予成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）。
- 4) 食品添加物公定書の一般試験法、微生物限度試験の改正のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 5) 「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）。
- 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) 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5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）。
- 8) 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）。
- 9) 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として、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15項目について、最新の科学的知見に基づき、分析法原案の検討及び検証を行った。また、35項目の分析法の原案を精査し、通知に向けた分析法案及び改正案を作成した（食品等試験検査費）。
- 2) 食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドライン案の検討を行った（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酸化防止剤、発色剤、防かび剤、品質保持剤及び結着剤の一日摂取量調査を実施した（食品等試験検査費）。

4. 既存添加物の成分の解明等

- 1) 成分規格が未設定または改正が必要とされる既存添加物10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4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) 微生物限度試験の設定が必要と思われる既存添加物2品目について、微生物限度試験の適用可否を検討した(食品等試験検査費)。
- 4) 第4次消除復活20品目について海外情報等より準成分規格案を作成した(食品等試験検査費)。
- 5) 既存添加物成分規格作成状況の整理を行い、成分規格がないものや流通実態の確認ができない品目を中心に、第5次消除対象品目の選出をした(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) 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、性能評価規準値を設定した。さらに、器具・容器包装、おもちゃ及び洗浄剤の規格基準の改正案の検討を行った(食品等試験検査費)。
- 2) ポジティブリスト制度に関する検討及び調査として、ポジティブリスト収載物質についての整理を行い、ポジティブリスト更改案を作成した。さらに、ポジティブリスト制度の運用に関する課題を抽出し、その対応案の検討を行い、その検討結果を反映させた改編リスト案を作成した(食品等試験検査費)。

6. 指定等手続きの相談業務

- 1) 食品添加物の指定要請及び使用基準の改正などに必要な要請資料に関して、食品添加物指定等相談センターにおいて、要請者からの事前相談に応じ、相談業務を行った(食品等試験検査費)。

研究業績

1. 食品添加物に関する研究

- 1) 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生産量等についての追調査及び既存添加物の令和2年度生産量等についての調査を行った(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
国際食品香料工業協会のグローバル調査に呼応し、香料化合物及び天然香料物質使用量調査を実施した

(厚生労働科学研究費補助金)。

- 3) マーケットバスケット方式による香料の摂取量調査の検討
マーケットバスケット試料中に含まれる低揮発性ケトン系香料を分析し、20歳以上の成人の喫食量データを基に、摂取量推計を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 4) 香料化合物規格の国際整合化に関わる調査研究
昨年度、調査対象に決定した28品目について、香料化合物規格につき、規格案の検討を行った。(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
これまでのLC/MS及びGC/MSの検討結果で得られた知見を、国際整合の点から公定書の一般試験法に追加すべきと考えられた質量分析法の案に反映した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 6) 残留溶媒試験法の検討
FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)規格や米国食品化学規格集(FCC)等で残留溶媒の試験法として使用されているHS-GC/MSを用いた分析法の検討結果を基に、一般試験法の残留溶媒試験法案を作成した(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
これまでの調査・検討結果に基づき、食品添加物公定書一般試験法の赤外吸収スペクトル測定法の改正案を作成した(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、流通実態等を整理した。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) 食品分析の信頼性確保に資する外部標準法定量NMR(EC-qNMR)の高度化及び標準化に関する研究
EC-qNMRの完全自動測定スクリプトを開発し、NMR装置上で動作確認を行い、EC-qNMRが正しく自動化されていることを確認した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 10) 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、欧州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)。
- 11) 食品添加物の国際動向に関する研究
Codex委員会の第52回食品添加物部会作業部会や全体会合等の議論経過や結論等を取りまとめ、今後の対

応等について考察した（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
総乳酸試験法について、試験室間共同実験を実施し、性能評価を行った。さらに、アミン類、ジフェニルカーボネート、メタクリル酸メチル試験法について改良法を開発し、規格試験法としての適用性を検証した（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

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、乳幼児用おもちゃにおける KMnO_4 消費量とTOC量の関係性の検証、市販PVC製玩具に使用される可塑剤の実態調査、電子レンジ加温時の温度と加熱時間の検証を実施した（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3年度は、調査研究として(1)食中毒菌に関する基礎的研究、(2)食品の微生物学的リスク評価に関する研究、(3)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究、(4)マリントキシンによる食中毒に関する研究、(5)食品媒介性ウイルスに関する研究、(6)食品中のバイオテロに関する研究を進展させたほか、(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、清涼飲料水の製造基準（加熱殺菌）との同等性評価に係るガイドラインの検討、販売等が禁止される病畜等から搾乳された乳に関する検討、大量調理施設衛生管理マニュアルの「手洗い」に関する検証事業（消毒用のアルコールと同等の効果を有する方法と判断するための判断材料の検証）、遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究、密封包装食品製造業の許可の対象から除外される食品の実態調査、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研究及び調査、マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査、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、食中毒検体試験（シガテラ毒、ボツリヌス各1件）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、百瀬愛佳主任研究官が副主任を務めコースの運営に参加したほか、朝倉宏部長は細菌研修の講義を行った。

人事面では、任期付研究員として山本詩織博士を採用したほか、短時間非常勤職員として宮下多美枝氏、國吉杏子氏、徳竹美佳氏の3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、中山達哉博士を受け入れた。その他に大学から研究生1名、実習生2名を受け入れた。

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、冷凍複合調理済食品における衛生指標菌の汚染実態を調査すると共に、同食品に対する微生物成分規格設定の在り方を取り纏めた。

2. 清涼飲料水の製造基準（加熱殺菌）との同等性評価に係るガイドラインの検討

清涼飲料水の現行製造基準である加熱殺菌処理を参照として、近年開発が進められる非加熱処理手法のうち、高圧処理による微生物汚染低減効果に関する知見を収集し、同等性評価に向けた実地検証を行った。

3. 販売等が禁止される病畜等から搾乳された乳に関する検討

と畜解体が禁止、或いは乳の販売が禁止となる際の判断基準となる家畜伝染病を比較した上で、国内の乳牛等が主に罹患する疾病を抽出し、乳の製造工程における主要病原体の消長に関する知見を収集し、取り纏めた。

4. 大量調理施設衛生管理マニュアルの「手洗い」に関する検証事業（消毒用のアルコールと同等の効果を有する方法と判断するための判断材料の検証）

手洗いに用い得る消毒用アルコールと同等の食中毒菌汚染低減効果を有すると判断される候補消毒剤を挙げ、それらの有効性に関する知見を収集した上で、これらの同等性評価にあたって根拠となる国際・国内規格等を参照しつつ、判断樹案を作製した。

5. 遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究

諸外国における、遺伝子組み換え技術を用いた微生物により製造される食品添加物の製造基準に関する規制動向及び製造者による管理実態を調査し、取り纏めた。

6. 密封包装食品製造業の許可の対象から除外される食品の実態調査

密封包装食品製造業の許可対象に含まれない可能性のある、密封包装食品について水分活性及びpHを測定し、ボツリヌス菌増殖の可能性について考察し、取り纏めた。

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研究及び調査

新型コロナウイルスに対する消毒効果が期待される消毒剤の評価手法の策定に向け、国際標準的な評価手法に関する情報を収集・整理した上で、主な評価法による成績を比較し、望ましい評価手法の在り方を提示した。

8. マリントキシン検査外部精度管理

対EU向け輸出用ホタテガイの検査実施施設1機関2施設に対し、同検査の品質保証について検証を行った。また、カキの輸出を企図する施設に対する検証の事前準備を進めた。

9. 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

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る状況を把握し、食中毒調査支援システム(NESFD)データベースに情報を掲載した。

10. 食中毒処理要領に基づくシガテラ毒試験

魚切り身の喫食による有症患者の発生を踏まえ、シガテラ毒検査を実施した。

11. 食中毒処理要領に基づくボツリヌス試験

容器包装調理済食品の膨張実態を踏まえ、自治体からの要請を受けて、ボツリヌス検査を実施した。

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・ジェジュニ株を対象として、Penner-PCR法を

用いた遺伝子型別試験及び薬剤感受性試験を実施した。

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、菌叢解析を進めた。

3) 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内的要因として、菌体脂肪酸組成が同事象に与える影響を評価した。

4) 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。

5) 食中毒細菌の比較ゲノム解析(一般試験研究費)

サルモネラ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。

6) 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)

ベトナム南部で分離された食中毒原因菌の薬剤耐性に関する遺伝特性を解析した。

2. 食品の微生物学的リスク評価に関する研究

1) 食品微生物試験法の国際調和のための研究(厚生労働科学研究費補助金)

食品衛生管理に必要となる微生物試験法のうち、国際動向を踏まえ、ウエルシュ菌試験法を完了させると共に、ボツリヌス毒素遺伝子及びカンピロバクター試験法の妥当性評価を進めるための共同試験を開始した。

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)

馬とたいに対する微生物試験用採材部位の選定を進め、HACCP外部検証の微生物試験法を作成した。また、生食用食鳥肉の衛生管理実態を調査し、複数施設の工程管理を把握した上で共通性の高い衛生管理項目を抽出した。

3) 野生鳥獣由来食肉の食中毒発生防止と衛生管理ガイドラインの改良に資する研究(厚生労働科学研究費補助金)

鹿・猪肉以外の小型獣肉であるアナグマ肉の微生物汚染実態を調査すると共に、衛生的な解体・加工施設における衛生管理実態を調査した。

4) 小規模事業者等におけるHACCPの検証に資する研

究（厚生労働科学研究費補助金）

仕出し弁当について調理・盛り付け後の常温保管を許容できる時間軸を微生物学的に評価し、HACCP手引書の根拠を提供した。また、食品の保存過程での微生物挙動を評価する手法としてフィルム培地の有用性を示した。

- 5) ワンヘルスに基づく食品由来薬剤耐性菌のサーベイランス体制の強化のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

鶏肉におけるESBL産生大腸菌及び腸内細菌科菌群の定量解析、並びに同食品由来のESBL産生大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターの各分離株の遺伝性状を解析した。

- 6) 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の定量解析を進めたほか、同菌に対する迅速試験法の妥当性並びに高圧殺菌処理による汚染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）

腸内細菌科菌群間の薬剤耐性遺伝子伝播性に関する遺伝学的検討を進めた。

- 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）

食品中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を検討した。

4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

- 1) 自然毒等のリスク管理のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

卸売市場搬入時における雑種フグの混入実態を探知するため、自治体等の協力を得て、雑種フグの収集を行い、魚種同定調査を進めた。

- 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）

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。

- 3) 原因不明アオブダイ食中毒（横紋筋融解症）の毒物質解明と毒性評価系の構築（日本学術振興会・科研費）

食中毒残品を材料として、原因物質の毒性評価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割合

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うと共に、胃腸炎患者に占めるノロウイルス感染の寄与度や調理従事者におけるノロウイルス陽性割合に関して調査を進めた。

- 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）

食品を汚染するウイルスの網羅的探知に向け、次世代シーケンサーを用いた解析法に関する検討を進めた。

- 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を作成し、汚染ウイルス除去のための浄化法の評価を行った。

- 5) 動物性食品におけるウイルス探知に関する研究

豚肉臓肉におけるE型肝炎ウイルス等の汚染実態を調査した。

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危惧される病原体の早期探知に向けた遺伝子検査法活用に関する検討を進めた。

7. 新型コロナウイルス感染症に関する研究

- 1) 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）

アンチセンス核酸による新型コロナウイルス増殖抑制効果を*in vitro*系で評価し、候補核酸配列を選定した。

- 2) 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を用いた、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進めた。

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、広域食中毒または大規模食中毒事件等における原因食品ならびに原因物質（微生物や毒素等）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、食品輸出に必要な食中毒細菌試験法の外部精度管理や輸入食品の汚染食中毒細菌の解析を実施している。加えて、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み、研究成果の一部が国際学術誌に掲載された。

食品中の真菌産生毒素関連では、タイプAトリコテセンカビ毒等の新興カビ毒の汚染実態調査を実施し、デオキシニバレノール、オクラトキシンA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、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3年7月1日付けで大屋賢司第二室長が第一室長に、大西貴弘第四室長が第二室長に異動し、同年10月1日付けで吉成知也主任研究官が第四室長に昇任した。

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、小西良子東京農業大学教授、山口照英金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所長、高島浩介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、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5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

無菌試験実施施設として公的医薬品試験検査機関(OMCL)認定調査を受け、無菌試験用試験室、機器設備および試験手順書について実地説明等を行い、公的認定試験検査機関として認定された。

2. 大規模食中毒事例の原因物質調査

富山市で発生した学校給食で提供された牛乳を原因食品とする大規模食中毒の原因物質（微生物や毒素）の解明のために、牛乳等検体を試験し、原因と疑われる提供日の多くの牛乳から、血清型および遺伝子型別が一致する大腸菌が分離され、ほとんどの患者便由来大腸菌とも合致した。病原性試験の結果を鑑み、本食中毒の原因物質として本菌が疑われた。

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外部精度管理試験の実施

対米食肉輸出認定施設における牛肉の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. 乾燥きくら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きくらげからのサルモネラ属菌分離株の血清型別および陽性検体でのサルモネラ定量試験を行った。また、サルモネラ食中毒防止のための調理食品での乾燥きくらげ加熱条件を検証した。

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5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

規格基準の設定が予定されているオクラトキシンAに

ついて、設定根拠となるデータを得るために、小麦、カカオ製品、香辛料などを対象とした汚染調査を実施した。また、Codex委員会等からのデータコールへの対応のため、デオキシニバレノール、ニバレノール及びそれらの類縁体について、小麦加工品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の環境表面での残存性の評価を細胞での感染力価およびウイルスRNA定量によって行った。その結果、生きているウイルスの残存性は材質の性質や含有物等によって影響されること、RNAの残存性は生きているウイルスよりも長い傾向が認められ、また、ウイルスが補足され回収されにくい材質があることが示された。さらに、新型コロナウイルスの特異的蛋白質由来ペプチドを指標としたMatrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometryによる検出法を開発し、患者鼻咽頭スワブからの検出に応用した研究成果が国際学術誌に掲載された。

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および同試験法候補の調査研究（医薬品承認審査等推進費）

新規に市販されたアメリカカプトガニの遺伝子配列由来の試薬遺伝子組換え試薬について適用性を評価した。これまでに市販された日本のカプトガニの遺伝子配列由来の試薬遺伝子組換え試薬と同様に、水試料の違いによるライセート試薬との反応の差異があることを確認した。

(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（医薬品等規制行政に直結する政策研究費）

献血血液から分離したヒト末梢血由来単球およびリポ多糖結合タンパク質（LBP）を添加した液体培地を用いて単球活性化試験を実施し、エンドトキシンの検出感度を測定した。その結果、欧州薬局方に準拠した方法と同程度の検出感度0.004~0.016 EU（Endotoxin Unit）/mLでエンドトキシンを検出したことから、適切な試験条件の設定によって十分な感度でエンドトキシンを検出可能であることが示された。

(3) 医薬品等GMP対策事業における無菌試験に関する研究（医薬品安全対策等推進費）

輸液バッグから1剤およびバイオ医薬品からカートリッジ製剤1剤の計2剤について無菌試験を実施し

た。その結果、試験した医薬品のロットが無菌であることを確認した。

(4) 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（文部科学省科学研究費）

マイコプラズマの感染細胞のメタボローム解析用に、*Mycoplasma hyorhinis*感染CHO DG44細胞を調製した。第18改正日本薬局方参考情報で示されている検出基準より少量の5 CFU（Colony Forming Unit）/mLの感染量であっても、感染細胞の培養を経ることで100~1,000 CFU/mLまで増殖することを確認した。

(5) 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）

マイコプラズマ否定試験における参照品の調製法に関するデータのうち、データ量が不十分であった*Mycoplasma orale*について培養を行い、菌増殖および培地のpH変化に関するデータを得た。

(6) マイクロバイオーム医薬品の微生物学的安全性評価に関する研究（一般試験検査費）

バイオテクノロジー応用医薬品のうち、生菌を利用した医薬品等に関して、海外での規制状況に関する資料を収集し、調査した。

2. 食品微生物等に関する研究

(1) 新型コロナウイルス感染症対策に関連した食品防衛推進のための研究（厚生労働科学研究費）

デリバリー食品の容器包装の表面上での新型コロナウイルス残存性を推定することを目的として、ウシコロナウイルスをモデルとした実験系での検討を行った。容器包装の実製品の試験片でのウイルスの添加回収試験を行い、ウイルス残存性の検討を行った。

(2) 食品添加物公定書の策定に関わる検討（食品・添加物等規格基準策定費）

食品添加物公定書（第9版）の微生物限度試験法とBacteriological Analytical Manual法における大腸菌の培養温度の違いについて、令和2年度の実験結果の確認のため繰り返し実験を行った。

(3) 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）

微生物に関連する機能性表示食品9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。さらに2品目に関して買い上げ調査を行った。

(4) 新型コロナウイルス等による食品汚染等に関する研究（一般試験検査費）

食品の容器包装や生活用品の表面に付着した新型コ

コロナウイルスの残存性を評価するため、製品の材質試験片でのウシコロナウイルス残存性評価試験を行った。また、ウシコロナウイルスを用いた実験の結果を参照して選抜した試験片において、新型コロナウイルスを用いて、残存性評価試験を行った。

3. 食中毒微生物に関する研究

(1) 食中毒原因細菌の検査法の整備のための研究(厚生労働科学研究費)

食品での*Escherichia albertii*検査法のコラボレイティブ・スタディを実施し、本菌の検出に優れた方法を選定した。また、astA(腸管凝集付着性大腸菌耐熱性エンテロトキシン1; EAST1をコードする遺伝子)保有大腸菌を標的とした優れた増菌培養法および分離培養法を選定し、複数の食品から本菌を検出した。さらに、大規模食中毒由来大腸菌の病原性に関する研究を行った。

(2) 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由来株30株のMulti Locus VNTR Analysis (MLVA) 解析の結果、17遺伝子座の各リピート数が全株で同一であった。また、国産牛肉2検体から分離したSTEC O157:H7各30株のMLVA解析の結果、17遺伝子座の各リピート数が検体ごとに全株で同一であった。しかし、同一MLVA型の菌株であっても、腸管出血性大腸菌用選択分離培地上でのコロニーの生育性に違いが認められ、同一の性質ではないことが示唆された。

(3) 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)

鶏肉加工品から分離された*Salmonella Schwarzengrund* 20菌株は由来が異なるものの大きな遺伝的な相違はなく、国内の鶏肉でよく見られる遺伝型であった。*Salmonella*汚染の予防には、鶏肉の生産や加工段階からの取り扱いが重要であることが明らかになった。

(4) 食品の輸出に関与する微生物規制対応に関する研究(厚生労働科学研究費)

牛枝肉でのSTEC汚染状況等を自治体と協力して調査し、STEC汚染率を明らかにし、また、血清型O157:H7を分離した。また、牛肉のSTEC汚染リスク低減のための比較的効果的な消毒方法を明らかにした。

(5) と畜場のHazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) 外部検証に関わる研究(厚生労働科学研究費)

と畜上の衛生管理状況を確認するために、国内3と

畜場の豚と体および牛と体を対象に衛生指標菌および病原細菌の検出状況を調査し、外部検証の妥当性について検討した。

(6) 比較ゲノムとプロテオタイピングによる非定型下痢原性大腸菌の系統分類(文部科学省科学研究費)

家畜、食品、ヒトから分離された非定型下痢原性大腸菌(astA陽性faeE陽性)129株について多型DNAのランダム増幅法により株間の大まかな分類をし、ゲノム解析の際の基礎的情報とした。

(7) *Escherichia albertii*の食肉汚染と病原性発現機構に関する研究(文部科学省科学研究費)

広く全国的な豚の*E. albertii*保菌が示され、食肉の汚染実態調査を行う際には地域を限定せずに実施可能であることが示された。

(8) 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(一般試験検査費)

令和2年度に行った小麦粉製品における食中毒細菌の実態調査と増殖挙動解析のデータを解析した。

(9) 広域散発食中毒事件等の原因究明および予防のためのガイドライン確立に関する研究(一般試験検査費)

自治体での食中毒発生時に状況から原因となりうる食中毒原因物質の考察を行い、試験の提案などを行った。

(10) 鶏肉由来サルモネラ属細菌のゲノム解析(一般試験検査費)

食中毒菌汚染実態調査などで入手した鶏肉由来サルモネラ属菌について、過去に優勢であった血清型と現在優勢な血清型のパルスフィールドゲル電気泳動を行い、ゲノム解析のための参考情報とした。

4. 真菌に関する研究

(1) 食品添加物の試験法および分析法の開発に関する研究(厚生労働科学研究費)

真菌由来基原の添加物の基原菌種同定精度の向上のため、真菌のタンパクアミノ酸配列について、データベースに登録された配列の抽出および質量分析による決定を行って比較解析し、基原菌種およびタンパク種類の同定精度を評価した。

(2) 食品におけるマイコトキシン産生菌の分布および検出法に関する研究(厚生労働科学研究費)

国内流通食品から*Fusarium*属菌分離・同定し、国内のタイプAトリコセセン類およびエンニアチン類を産生する*Fusarium*属菌の分布に関して解析を行った。また、輸入アーモンドにおけるアフラトキシン汚染条件を検討する目的で、アーモンド粒にアフラトキシン産生菌を接種し、複数の培養条件で菌の増殖程度およびアフラトキシン汚染程度を検討した。

- (3) 住宅の断熱性能等と室内真菌・ダニ分布に関する研究（文部科学省科学研究費）

培養法および次世代シーケンシング法によって、国内各地の住宅から採取された室内空気およびハウスダストの真菌叢解析を行った。検出されたアレルギー性真菌およびダニに着目し、住宅性能および居住者の住まい方との関連性について考察した。

- (4) 室内環境における真菌およびダニの増殖関連性に関する研究（文部科学省科学研究費）

ハウスダスト中の真菌叢とダニの増殖性との間の関連性について明らかにする目的で、これまでに得られた住宅ハウスダストサンプルにおける真菌叢およびダニアレルゲンタンパク量を比較解析し、関連の有無を検討した。

- (5) 東日本大震災にみる災害時居住環境の真菌汚染に関する研究（一般試験検査費）

これまでに得られた被災地住宅室内の真菌叢データを解析し、真菌汚染程度および異常増殖の原因について分析した。

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（内閣府食品健康影響評価技術研究）

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。得られたデータをもとにアニサキス食中毒の発生要因を分析した。

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（厚生労働省科学研究費）

T-2トキシン、HT-2トキシンおよび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、ビューベリシンおよびステリグマトシスチンといった国際的な関心が高い新興カビ毒を対象に、国内流通食品における汚染調査を行い、得られた結果から日本人におけるばく露量推定を実施し、日本人の健康に与える影響を評価した。

- (2) 食品中のかび毒に係る試験検査（食品等試験検査費）

デオキシニバレノールおよびニバレノールについては、麺類やパンなどの小麦加工品計179検体の調査を実施し、小麦粉、パン、麺類において高い陽性率で検出されることを明らかにした。オクラトキシンAについては、カカオ製品、小麦粉、ワイン、香辛料など計173検体を対象に汚染調査を実施し、ココアとチョコレートにおいて高い陽性率が認められること、また、国産小麦を原料とした製品からは検出されず、輸入小

麦を原料としたもののみから検出されることを明らかにした。

- (3) かび毒生産阻害物質の作用機序の解明（一般試験検査費）

かびのアフラトキシン生産を阻害する活性を有するポリオキシン類について、かびの胞子形成およびカビ毒生成遺伝子の転写レベルに与える影響を解析した。

有機化学部

部長 出水庸介

概要

有機化学部では、医薬品等の各種化学物質の有効性及び安全性に関する有機化学的試験及び研究を行うとともに、生理活性物質の合成、構造と機能、反応性、構造活性相関並びに生体分子との相互作用に関する有機化学的研究を実施している。

当部は、厚生労働省管轄の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野としている部である。有機合成化学、計算機化学、メディシナルケミストリー、ケミカルバイオロジー、機器分析化学を基盤として、基礎的研究分野からレギュラトリーサイエンスに関する諸研究を推進すると共に所内の他部門への研究支援、共同研究を積極的に推進している。薬品部とは医薬品の品質確保のための日本薬局方改正に向けた試験方法等開発に関する研究を行っている。遺伝子医薬部とはプロテインノックダウン法の開発に関する共同研究を行っている。生薬部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3年5月に黒原崇研究員が着任した。

令和3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、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) 袴田航博士 (日本大学生物資源科学部教授) に客員研究員として参画いただいた。また, 協力研究員として, 谷口陽祐博士 (九州大学薬学部准教授), 水野美麗 (昭和大学薬学部講師), 横尾英知 (京都府立医科大学助教) 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・食品衛生審議会日本薬局方部会委員および, 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, 標準品委員会) 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, 化粧品・医薬部外品部会委員および, 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を行った。具体的には, ラニチジン塩酸塩および含有不純物 (Imps. A-K) からN-ニトロソジメチルアミン (NDMA) が生成する可能性を評価するために, 強制熱分解試験を行うことで各化合物からのNDMA生成量を測定した。その結果, 化合物の状態(固体または油性)により, NDMA生成速度が異なることが明らかになった。また, 実施した条件下においてはラニチジンのみならず含有不純物 (Imps. A, C, D, E, HおよびI) からもNDMAが生成することを明らかとした。本研究成果は, 薬品部, 生薬部との共同研究としてChem. Pharm. Bull. 69, 872-876 (2021) に発表した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1. HPLCのPDA検出器の校正用化合物創出を目的として, 複数の色素化合物を連結させた化合物を合成し, そのUVスペクトルや物性について調べた。(厚労科研費)
2. 多剤耐性菌を標的とした中分子創薬研究として, 多剤耐性菌を標的とした中分子ペプチドの合成および生物活性評価を行った。(AMED)
3. 核輸送ダイナミクスに着目した新型コロナウイルスの新規治療薬の開発として, COVID-19に対し抗ウイルス活性を示すFlavopiridolの構造最適化を行い, 活性に必要な分子構造を特定し, 高活性化合物を見出した。(AMED)

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. 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として, ポジティブリスト掲載物質の分類と化学構造式作成を行った。
2. 規制薬物の分析と鑑別等の手法の開発のための研究として, オピオイド系化合物である指定薬物 Metonitazene, およびカチノン系化合物Eutylone塩酸塩の標品合成を行った。(厚労科研費)
3. 危険ドラッグ等の乱用薬物の迅速識別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として, LSD類縁体であるisoLAMP AおよびLSZ, isoLSZ (未規制化合物) の標品合成を行った。(厚労科研費)

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) ペプチドの二次構造制御に基づく創薬研究 (タンパク質間相互作用阻害剤, 細胞膜透過性ペプチド, 標的タンパク質分解誘導剤) を行った。(文科科研費)
- 2) 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)
- 3) 中分子ペプチド及び, オリゴ核酸を標的タンパク質のリガンドとして利用したケミカルプロテインノックダウン技術を開発した。(文科科研費)
- 4) プロテインノックダウン技術の開発と拡充, 及びSNIPER等の化合物を利用したユビキチンコード作動機構の解析を行った。(文科科研費)
- 5) 高度かつ精密に立体構造を形成できる中分子ペプチドの開発を行った。(文科科研費)
- 6) 糖鎖検出蛍光プローブの開発としてピラゾロン骨格

にピレン環を導入した化合物のデザイン合成を用いて GalNAc, グルコース, ガラクトースを分離可能であることを示した。

- 7) 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として、環状ジヌクレオチド誘導体の効率的な合成を行い、得られた分子のバイオフィルム形成阻害活性を評価した。(文科科研費)
- 8) 選択的核内受容体分解誘導剤の開発としてER β に対するアゴニストを骨格とした誘導体WC10の合成を行った。細胞アッセイを検討し、WC10がアンタゴニスト活性を有していることを明らかにした。(文科科研費)
- 9) 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として、連結することで安定なヘリカル構造の形成を誘起するヘリカルプロモータ配列の合成を行った。(文科科研費)
- 10) 触媒的にRNAを分解する低分子医薬の開発として、ncRNAの機能解明と創薬標的化に向け、高いRNA/DNA分解選択性を示すビスマス錯体を見出した。(文科科研費)

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) ラニチジン及び類縁物質からニトロソアミンが生成するメカニズムの解析を行った。(AMED)
- 3) 日局データベースの記載事項・内容の拡充を行った。(試一般)
- 4) 新モダリティ医薬品の定量・類縁物質試験法について、分離の改善を中心とした検討を進めた。また、微量不純物に関する医薬品規制調和国际会議ガイドラインの広範な医薬品への順次適用に向けて、DNA反応性(M7, 変異原性)物質関連の試験法について検討した。(試一般)
- 5) NMRフィンガープリント法を用いたペプチド医薬品の品質管理に関する研究として、ペプチド医薬品の微細な構造変化を検出するNMRフィンガープリント法の応用を検討した。(AMED)
- 6) 連続生産により製造される医薬品原薬の品質評価法開発に係る研究として医薬品原薬のフロー合成法について検討した。特に固定化触媒を用いた水素化還元反応とマイケル付加反応について装置の構築を行った。(AMED)

以上の研究は、黒原崇博士研究員、伊藤貴仁、土屋圭輔、高田浩行、永沼美弥子、津田萌葉、柳瀬雄太、平野元春、田京茉実、許涵喬、辻村はるな、関根優莉奈、古内志拓、村上優貴、田村早季、高田真有、高野玲奈の研

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、第25回日本がん分子標的治療学会学術集会、第11回CSJ化学フェスタ、日本薬学会第142回年会シンポジウムで招待講演を行った。また、長崎大学、横浜市立大学、京都府立医科大学で特別講義を行った。

正田第一室長は、日本薬学会第65回関東支部大会、日本薬学会第142年會にて発表を行った。

三澤第二室長は、日本薬学会第65回関東支部大会および第58回ペプチド討論会で招待講演を行った。また、日本ケミカルバイオロジー学会第15回年会、AIMECS2021、日本薬学会第142年會にて発表を行った。

辻主任研究官は、AMECS2021、日本薬学会第142年會にて発表を行った。

黒原研究員は、日本薬学会第142年會にて発表を行った。

論文及び総説・解説等は、*ACS Med. Chem. Lett.*, *Pharm. Tech. Japan*, *Pharm. Res. PLoS ONE*, *Methods Mol. Biol.*, *Bioorg. Med. Chem.*, *J. Med. Chem.*, *Int. J. Mol. Sci.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Synthesis*, *J. Pept. Sci.*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Yakugaku Zasshi*, *Front. Chem.*, *Mol. Cell, Heterocycles*, フェルマシア, PHARMSTAGE, 薬事日報誌等に発表した。

生 化 学 部

部 長 近 藤 一 成

概 要

生化学部では、食品、医薬品および医薬部外品等の業務関連物質の生化学的試験研究として、放射線安全管理と医薬品等品質安全性に関連する研究、遺伝子組換え食品等の公定検知法開発および安全性評価に関する基盤研究、食品等のアレルギーおよびアレル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3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、爲廣紀正主任研究官が令和3年10月1日付けで内閣府食品安全委員会事務局に日出向し、評価第一課課長補佐に就任した。また、同日付けで田口千恵主任研究官(任期付き)が着任した。

独立行政法人農研機構食品研究部門の佐藤里絵研究員、および沖縄科学技術大学院大学の早川英介研究員を協力研究員として受け入れた。

放射線管理業務関連では、水晶体限度値変更に伴う放射線障害予防規程変更届を令和3年4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ムギ(MON71200, MON71100/71300, MON71700, MON71800)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、遺伝子組換えナタネに関する検知試験法を開発、リアルタイムPCR法によるブタ内在性遺伝子特異的検知試験法について検討、ゲノム編集食品に残存する恐れのあるCas9のリアルタイムPCR法を用いた検出の検討、海外で承認された遺伝子組換え作物に関する情報収集、最近改正された検知法について英訳を行った(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検査法プロトコールを作成し、通知試験法に収載した。また遺伝子組換えダイズ及びトウモロコシの国内流通品種の実態調査のための効率的な検査スキーム開発の検討を行った(消費者政策調査費)。
- 4) 遺伝子組換え植物に関して米国科学アカデミーが発行した科学報告書を調査すると共に、ゲノム編集を含むゲノム改変技術に関する規制及びリスク分析について欧州(特にBrexitに伴い英国に焦点を当てた)や米国の動向を調査した。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3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31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、防護管理体制について高橋動物管理室長を防護管理者に追加した。
- 2) 食品等試験検査(食品中の放射性物質の摂取量等調査)のため、トータルダイエツトスタディ調査を食品部と行った(食品等試験検査費)。

4. その他

- 1) 国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース(令和3年10月)において「きのこによる食中毒」について講義を行った。
- 2) 薬事・食品衛生審議会の放射性医薬品基準改正検討委員会及び薬事分科会動物用医薬品等部会動物用医薬品残留問題調査会、内閣府食品安全委員会遺伝子組換え専門調査会、アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ、内閣府消費者委員会食品表示部会、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) 「医薬品等の含有成分によるアレルギー発症防止のための評価手法開発に関する研究」として、医薬品等に使用される成分について、動物モデル実験系を用いて経皮感作性に関する検討を行った(医療研究開発推進事業費補助金)。
- 2) 「食品用途となるナノマテリアルの暴露による毒性評価に関する研究」として、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、経口投与では結晶型が影響する可能性が示された(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、アレルギーデータベース（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。また開発中のAIを活用したアレルゲン性予測手法について実用化に向けた整備を進めた（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、マスト細胞のIgEシグナル伝達を制御する候補分子のスクリーニング結果より示唆されたIgEシグナル伝達経路について詳細に解析を進めた（科学研究費補助金）。
- 5) 「制御性T細胞による食物アレルギー抑制機構の解明」として、食物アレルギーモデルマウスでの制御性T細胞の遺伝子発現を解析した（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」において、ゲノム編集を含む新育種技術を用いた食品開発研究に関する調査を行い、研究の動向や汎用される技術と生物種について明らかにした。またゲノム編集に伴う意図しない変化の影響解析として 1) 質量分析バイオインフォマティクスの基盤となるデータ可視化・解析プラットフォームの構築 2) 先行研究班において開発した機械学習による新規アレルゲン予測法の実用化や今回新たに検討する深層学習によるアレルゲン予測法の開発に係る準備作業 3) NGSによる変異解析における手順・要件・問題点の明確化、などを実施した。さらにリスクコミュニケーションの推進を図るべく、ゲノム編集食品に関する国内外コミュニケーション活動の公開や当該食品の規制に関する解説記事を執筆した（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」において、コメのセントロメア領域のリピート配列に着目し、マルチコピー遺伝子マーカーとしての有用性を検証した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 3) 「ゲノム編集食品の安全性確保に関する取り組みの周知とさらなる安全性確保に寄与する手法の探求」において、ゲノム編集食品の開発者が行っている安全性に関する解析や調査会が事前相談で行う安全性に関する確認の実態調査を行い、その内容を国民に周知するためのモデルケースの作成ならびに情報提供媒体の作成を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 4) 「ゲノム編集食品に関する国民の理解を深めるリスクコミュニケーション方法の確立」において、ゲノム編集食品に関する情報を提供する動画を作成した。ま

た、ゲノム編集食品に対して国民がどのように感じているか、どのような情報を求めているかをwebアンケートの形式で調査した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3. 健康影響評価のための調査・研究

- 1) 「ゲノム編集を用いた医療及び食品の安全性確保に関する基盤研究」において、ゲノム編集技術応用食品における意図しない変化の影響評価として、オフターゲットゲノム編集部位を予測するSITE-seq法での解析がコマンドラインの知識なしに容易にできるシステムを一般に公開すると共に、予測精度を高められるようSITE-seq法の改良を試みた（一般試験研究費）。
- 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」において、オルガノイド分化誘導法について文献調査を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 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」において、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候補化合物による細胞応答を検討した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 4) 「細胞周期制御型CRISPR/Casシステム構築のための基盤研究」において、CRISPR/Cas9によるDNA切断を検出する発現誘導型レポーターシステムを構築するために必要な、遺伝子導入条件検討やターゲティングベクターの構築を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 5) 「Cas9タンパク質の制御によるCRISPR/Cas9オフターゲット編集の抑制」において、Cas9の細胞内タンパク質発現量を制御するシステムを構築し、そのメカニズムを解析した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

4. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 「各種食物アレルゲンの解析並びにアレルゲンを含む食品の検査法の応用及び改良等」として、各種食物アレルゲン（果実類、ナッツ類等）に関するアレルゲン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すみについて、定量検査法及び定性検査法開発のための検討を行った。また現行のアレルゲンを含む食品の検査法の改良及び精度の検証を行った（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、加工食品中の食物アレルゲン混入濃度について地方自治体

取査検査結果及び実際の市販食品中のアレルゲン濃度測定データをもとに推定し、また、我が国の食品摂取量調査結果等を用いて1回食品摂取量を推定し、患者が意図せずに摂取するアレルゲンタンパク質量を推定した。この推定値とアレルギー患者の食物負荷試験における症状誘発確率推計から、食物アレルゲンの定量的リスク評価が行われた（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厚生労働省、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、非臨床試験ガイドライン原案を作成した。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）。

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の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。

海外対応として、渡邊敬浩第一室長が、厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課からの依頼でCodex分析・サンプリング法部会第41回会合（バーチャル、令和3年5月17日～21日、及び5月25日）、食品基準審査課からの依頼でCodex残留農薬部会第52回会合（バーチャル、令和3年7月26日～30日、及び8月3日）にそれぞれ出席し、政府代表団の一員として討議に加わるとともに科学的助言を提供した。また窪田邦宏第二室長が、世界保健機関（WHO）が今後4年間で食品由来疾患による被害実態推定を行う食品由来疾患疫学リファレンスグループ（WHO FERG）の専門家として選出され、第1回全体会議（バーチャル、令和3年7月5日、8日、14～15日）、第2回全体会議（バーチャル、令和3年10月19日、21日、26日、28日、11月3日）及び関連するタスクフォース（作業部会）会議（バーチャル）に多数参加した。

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60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17件の依頼を受け、外部へ155件（申込189件、うち謝絶34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3年、第139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

粉乳製品における水分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2年度に全国の自治体等（113組織）で実施された畜水産物検査の結果を、約15万件のデータとして集

計・解析した他、検査データに基づく短期暴露量推定を試行した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

3. 食品中の有害物質に関する分析法の妥当性確認ガイドラインの改訂

清涼飲料水の規格基準の一部改正に伴い実施される検査に使用される、分析法の妥当性確認を目的としたガイドラインの改訂案を作成した（薬生食監発0708第1号による依頼、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

4. 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）。

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、シンポジウム「今後の衛生管理に果たすHACCPの役割－コーデックスからのメッセージと国内完全施行の先」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、国際標準の最大残留基準値（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PFAS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DG SANTE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、二酸化チタン、食品中の残留エチレンオキシド、カンナビジオール、米国複数州でケーキミックスに関連して発生した大腸菌O121感染アウトブレイク、カナダで冷凍マンゴーに関連して発生したA型肝炎感染アウトブレイク、英国でデーツに関連して発生したA型肝炎感染アウトブレイク、米国複数州でベビーホウレンソウに関連して発生した大腸菌O157:H7感染アウトブレイク、欧州複数国で輸入ゴマ製品に関連して発生した複数の血清型のサルモネラ感染アウトブレイク、米国で乳幼児用調製粉乳に関連して発生したクロノバクター感染等）。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

小規模食品取扱事業者等に対する米国における定期衛生監視指導による効果の評価に関して情報収集を行い、その効果や影響に関する研究論文を紹介することで国内の小規模食品製造施設等における衛生指導方法等の改善を検討した。また異物混入被害実態を把握するために、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. 食中毒関連情報調査

食中毒調査支援システム(NESFD)データベースへの食中毒事件調査結果詳細の新規データの入力及び更新を行った。また隔週で発行している「食品安全情報」のデータベースへの入力を行った。食中毒関連のメディア情報を収集し、毎日関係者に配信するとともにNESFDデータベースへの入力を行った(食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品監視安全課)。

12. 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及びUSDA FSIS、及びカナダCFIA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(2020年10月1日~2021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)。

13. 諸外国における腸管出血性大腸菌による食中毒状況の調査

諸外国(米国、欧州各国等)が公表している、過去5年間に発生した腸管出血性大腸菌(EHEC)による食中毒に関する情報(血清型、原因食品、患者数、HUS(溶血性尿毒症症候群)発症者数、死亡者数等)を調査した。米国疾病予防管理センター(US CDC)の全米アウトブレイク報告システム(NORS)データベース、大腸菌を病因物質とした米国の複数州にわたる食品由来アウトブレイクのCDCによる調査報告書、欧州疾病予防管理センター(ECDC)が発行する論文誌Eurosurveillance誌、EFSAとECDC共著で発行している、EU及びEU域外の欧州各国における人獣共通感染症モニタリング結果報告書(Zoonoses Report)のそれぞれから食品由来STECアウトブレイクに関する情報を抽出して解析をおこなった。(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

米国、カナダ、EU、オーストラリアの行政機関が毎年実施している食品中の残留農薬及び動物用医薬品のモ

ニタリング検査のうち直近3年間分を対象に、それらの検査計画(担当機関、目的、対象品目、対象物質)及び検査結果を調査して傾向を解析した。EU RASFFポータルベースを利用して、EU域内で確認された残留農薬及び動物用医薬品の違反等の情報を調査した(食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品監視安全課)。

15. 食品中の汚染物質に関する調査

トロパンアルカロイド、シアン化合物について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、以前に作成したパーフルオロアルキル化合物、カドミウム、鉛、無機ヒ素のリスクプロファイルについて新規情報をもとに更新作業を行った(食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課)。

16. 自然毒等のリスク管理のための研究

平成3年から令和2年の30年間に厚生労働省へ報告されたキノコを原因とする食中毒事件に着目し、その発生件数及び患者数の経年変化、原因となったキノコの種類、発生地域、発生時期、原因施設等の傾向を解析した。厚生労働省ホームページに掲載されている「自然毒のリスクプロファイル」の更新作業を開始した(厚生労働科学研究費補助金)。

17. 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究

我が国の食薬区分制度のあり方を改めて検討するための参考資料として、EU、カナダ、オーストラリアにおける関連の法規制について調査した(厚生労働行政推進調査事業費補助金)。

18. 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)。

19. 食品の安全確保推進研究事業の総合的推進のための研究

食品の安全確保推進研究事業により得られた知見・提言を横断的且つ俯瞰的に評価・検討し、研究事業の中長期的な戦略策定を充実するための検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

20. 自然毒食中毒に関するネットワークの構築及び維持

地方衛生研究所全国協議会の協力のもと、植物性及び動物性自然毒食中毒に関する分析法、分析用標品の有無、その他必要な科学的・専門的事項に係わる情報ネットワークを構築し維持した（医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

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3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やデータベース調査、及び医薬品の市販後安全性に関する情報収集と提供、2) 東南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2種に関して、適格性評価を受けた。また、薬剤性過敏症候群の診断に用いるバイオマーカー候補も新たに見いだした。ゲノム研究に関しては、ある種の医薬品群による薬物性肝障害発症と関連するHLA型を見いだした。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を行うと共に、バイオマーカーの生体試料中濃度分析法バリデーション及びイメージング質量分析法に関する白書も発表するなど、順調に成果を挙げた。さらに、厚生労働省の医薬品等行政評価・監視委員会の海外調査に協力した。

また令和3年度も、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関する以下の調査・研究を継続した。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、一部は当所ホームページで概要を公開した。またCOVID-19肺炎の重症化予測に用いるバイオマーカー候補を複数同定した。さらに、デルタ株の患者血清を収集し、新型コロナウイルスの抗体検査キットの評価に貢献した。

人事面での異動はない。研究面では、塚越絵里研究員が、第42回日本臨床薬理学会学術総会にて、優秀演題賞を受賞した。

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、消化性潰瘍薬を対象に、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、シンガポール国立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・臨床情報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、累計322症例を用いた関連解析を行い、ある種の医薬品群による薬物性肝障害の発症と関連するHLA型を見いだした。遺伝子マーカーの調査に関しては、メトトレキサートやロスバスタチ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3年度は前年度に引き続き、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・安全性に関する情報）を、また、主な治療薬・ワクチンの開発が一段落した9月以降は、従来から継続している海外公的機関からの医薬品の安全性に関わる情報を収集し、「医薬品安全性情報（26号発行。総ページ数394ページ）」として研究所のホームページ上で情報提供した。

5. 医薬品等行政評価・監視に関する海外調査

米国FDA及び欧州EMAにおける、副作用情報の収集・評価システム、市販後安全性評価等を担う会議体、及び医薬品リスク管理計画等制度の調査を行って委員会に報告した。また個別医薬品に関しても、欧米における安全対策措置の実施状況を調査し、3ヶ月に1回報告した。

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) 医薬品識別情報の国際規格の国内導入及び安全性確保等への活用に関する研究（日本医療研究開発機構・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の国際規格の円滑な国内導入の実現に向けて、国際規格の開発・改訂における国際的議論、及び国際的ハーモナイズに向けた海外の活動状況について調査し、国内導入における課題を整理した。

2) 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（厚生労働行政推進調査事業費・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）

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、内的要因としての主要な薬物応答関連の遺伝子多型、及び複数の医薬品に関し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。

3) 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）を白書として論文発表した。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）について、国内専門家として科学的貢献を行った。

4) 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、ナショナルデータベースを用いる解析環境を整備した。また、日本及び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を比較した。

5) 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、主として品質項目について行った。またリツキシマブについて、バイオ後続品と先行品に関し、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を行った結果について疾患領域別にまとめ論文発表した。

6) 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（厚生労働行政推進調査事業費・新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業）

COVID-19治療薬・ワクチンの主として臨床試験・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。また入手した情報を平日毎日、厚生労働省及び国立感染症研究所に情報提供を行った。

7) 再生医療等製品をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費・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）

再生医療等製品に関し、リスク管理計画、電子添文の記載要領等の規制関連文書案の新規作成や改訂を行うための現状調査や関連機関・団体の意見ヒアリングを行った。

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・医薬品等規制調和・評価研究事業）

薬剤性間質性肺炎のバイオマーカー候補計2種について、PMDAのファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談（適格性評価）を受けた。さらに薬剤性過敏症候群に関しても、新たに発症の診断に用いるバイオマーカー候補を見いだした。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主として欧州の調査を行った。

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, 網羅的遺伝子多型解析結果に関しては, 測定多型間の遺伝子型推定(インピュテーション)を行った。さら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。

- 3) 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・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継続し, アルツハイマー特有の変化を見出した。

- 4) 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)

本研究の遂行のために開発したエキソソーム脂質の網羅解析に関する手法論をまとめ, 論文作成を行った。

- 5) 重篤な有害事象と生殖細胞系列の多型との関連の探索・臨床試験に基づいた小児がん治療におけるファーマコゲノミクスの実装(日本医療研究開発機構・ゲノム創薬基盤推進研究事業)

小児白血病の多剤併用化学療法において, 治療開始時に解析した*NUDT15*遺伝子多型の結果に基づいて調節されたメルカプトプリン投与量による治療の適切性を, 治療中のチオプリン代謝物濃度の測定を行う事で評価した。

- 6) 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膵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継続して実施した。症状発現に関連する遺伝情報の検索を継続した。

- 7) 中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究(日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業)

細胞内標的型中分子ペプチドの非臨床安全性評価で課題となる薬物相互作用評価に関し, モデルペプチドを用いた代謝酵素・トランスポーター評価を行うと共に, 承認事例の調査を行った。また専門家からなる班会議を組織し, 非臨床安全性評価に関する指針案作成に向けた議論を開始した。

3. 医薬品の副作用機序の解明と予測等に関する研究

- 1) 分子軌道法を用いた副作用機序の解析(一般試験研究費)

フラグメント分子軌道法及び情報化学的アプローチを用いて, 医薬品の副作用関連分子との相互作用解析並びに活性評価を行った。

- 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・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, 免疫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。また, 中分子(核酸)医薬品及び高分子バイオマーカーに関して, 構築した測定系の多施設バリデーションを行い, 結果をまとめた。

- 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・創薬基盤推進研究事業)

日本アレルギー学会より供与されたスギ花粉標準品を用いて, EXiLE法によるスギ花粉のアレルゲン力価評価法のバリデーションを行うとともに, 各種市販アレルゲンエキス等の力価を評価し, Cry j 1濃度測定に基づく現行法と比較した本法の有用性を示した。

- 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)

肺胞上皮由来の培養細胞株や細気管支上皮の初代培養細胞を用いた実験により, 当該バイオマーカータンパク質の細胞外放出にはp53依存的細胞死が関連することを明らかにした。

- 5) 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・医薬品等規制調和・評価研究事業)

生体試料中からのsiRNA医薬品代謝物や類縁物質の抽出法の最適化を実施したのに加え, それら化合物の網羅的構造決定のための測定法の改良を実施した。

- 6) 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・医薬品等規制調和・評価研究事業)

高尿酸血症治療薬の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を構築し, 分析法バリデーションに関する評価を開始した。

- 7) 次世代バイオリジクス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(日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業)

遺伝子組換えウイルスベクターワクチンに関し, 生体内分布を評価する際に用いる生体試料中薬物濃度分

析法バリデーションに関する評価を開始した。また新型コロナウイルス感染症ワクチンの臨床評価に関する国際動向調査を行った。

- 8) L-アスパラギナーゼ投与に伴う抗体価評価の有用性と抗体産生に関する個体要因の検討(日本学術振興会・科研費)

小児白血病の治療においてL-アスパラギナーゼ投与後に発症したアレルギー症状に関して、患者の持つ抗体の定量法を検討し、解析を開始した。

- 9) 高輝度蛍光標識プローブを用いた二次元から三次元への薬物動態解析による創薬技術支援の基盤構築(日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業)

核酸医薬品及び中分子ペプチド医薬品等に関し、生体内分布評価のための解析手法の有用性・信頼性の評価を行うため、既存手法についての審査報告書や文献調査を行った。

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った。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なうために構築した安全性予測プラットフォームを用いて、変異原性予測モデルの精緻化及びユーザーインターフェイスを修正した。

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に関するホームページ改定作業を継続して行った。

安全性生物試験研究センター

センター長 平 林 容 子

概要

安全性生物試験研究センター(安全センター)は、生物資源(実験動物、細胞等)を用いた業務関連物質(ナノマテリアルなど新規化合物や農薬などを含む種々の化

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、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4年5月末現在、センター長1、部長5、室長16(欠員4)、主任研究官14、研究員1、再任用職員1、特別研究員1、客員研究員19、協力・流動研究員8、研究生・実習生7および技術・事務補助員42、短時間勤務職員等15、総勢130名が在籍している。

異動として、まず、令和3年9月30日付けで安彦行人毒性部主任研究官が食品安全委員会への出向から帰任し、10月1日付けで薬理部第4室室長に着任している。一方、令和4年3月31日付けで、広瀬明彦安全性予測評価部部長が定年退官となり、規定により名誉所員の称号が授与された。後任には、4月1日付けで増村健一変異遺伝部室長が着任した。また、毒性部に西村拓也第3室室長、薬理部に最上由香里主任研究官が着任したほか、安全性予測評価部の再任用職員小島肇主任研究官は、同部特別研究員に異動となった。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。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施設施設長、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。

研究交流等としては、GSR21(Global Summit on Regulatory Science)がweb開催され、相崎毒性部室長、山田安全性予測評価部室長、古濱変異遺伝部主任研究官がプログラム委員として企画運営に携わったほか、古濱主任研究官は発表も行った(10月4~6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3年度も化対室から4名の参加があった(9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、今期も新型コロナウイルスパンデミックの影響を受けてweb開催が主体であったが、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) -33 (4月20~23日)、OECD Working Party on Hazard Assessment (WPHA) 及びOECD Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST) (6月21~25日)に参加し、化学物質の安全性確保のための国際的な活動に対し、情報の収集並びに国際協調の推進に努めた。また、前述のGSR21及びこれに先だって開催されたExecutive Committee Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR) (9月30日)、ILSI AAT国際ワークショップ(10月21~22日)に出席し、動物福祉に配慮した化学物質の安全性評価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、二酸化チタン及び既存添加物26品目の審議を行った。指定添加物のうち、着色目的に使用される二酸化チタンについては、欧州での評価の見直しを受けて、次年度中に評価書を完成するべく調査研究を遂行した。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。更に、食品添加物安全性評価検討会(座長)、JaCVAM運営委員会(委員長)に携わり、OECDの試験法ガイドライン(TG: Test Guideline)プログラム各国調整官作業グループ(WNT: Working Group of National Co-ordinators of the TGs programme)では、ヒト健康に関する日本の調整官及びBureau会議構成員として、WNTの運営に協力した。

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た。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15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、non-human primate(NHP)の試験利用の可否に関わる検討を始め、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、実例に基づく情報の収集を進めている。また、オリゴヌクレオチド製剤(核酸医薬品)の非臨床安全性評価については、海外に先駆けて発出した指針(薬生薬審発0330第1号、令和2年3月30日)に関するQ&Aを製薬工業会

の協力の元でとりまとめた。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)「天然物医薬品の品質確保に資する薬局方の規格及び試験法の国際調和に関する研究」(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／杉山圭一)「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)「生物学的同等性試験に関する研究」(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)「薬物動態等に関する研究」(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)「非臨床電子データ (SEND) の活用に関する研究」(分担：PMDA 笛木修)「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. OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究では化学物質やその混合物の安全性を評価するための国際的な合意を推進するOECDのWNTにおいて、日本で開発された種々のTGやガイダンス文書 (GD: Guidance Document), 毒性発現経路 (AOP: Adverse Outcome Pathway) などの世界各国が必要とする成果物を公定化させるとともに、他国が提案するOECD大型プロジェクトに関与し、その成果物に日本の主張を反映させ、これらから得られた成果を化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法) や毒物及び劇物取締法 (毒劇法) などの我が国の厚生労働行政に反映させることを目的としている。今期、AOPに関しては、日本初のAOPとして「カルシニューリン阻害によるT細胞依存的抗体産生抑制: AOP154」がOECDにて正式に承認され、OECD iLibraryにおいて公開された。TGに関しては、日本から提案された皮膚感作性試験代替法In Chemico Skin Sensitisation (ADRA TG442Cの改定案) が承認された他、Defined Approach for Skin Sensitisationの開発にも寄与した。[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)]

3. 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: 毒性部を主体にマーカー分子の抽出を行った。若齢期に

単回全身照射を受けたマウスの老齢期において、いわゆる癌遺伝子に関連すると考えられる新規エクソソームの高発現や、がん抑制遺伝子に関連すると考えられる新規エクソソームの低発現などが明らかとなり、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 (創業基盤推進研究事業)・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、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や、新開発食品の食品衛生上の取扱いについての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。

人事面では、令和3年7月1日付で、任期付研究員として在籍していた齊藤洋克博士が研究員として就任し、また川原晴子氏が非常勤職員として着任した。内閣府食品安全委員会事務局評価第一課の課長補佐として出向していた安彦行人主任研究官は、令和3年10月1日付で薬理部第四室長に就任した。また客員研究員として、新規に令和3年4月1日付で菅野純氏 (国立医薬品食品衛生研究所名誉所員) を、昨年度に引き続き、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) を受け入れている。

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205号（リソールレッド）」について、マウスに単回経口投与した際の肝における遺伝子発現変動を網羅的に解析した（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（キナ抽出物、キハダ抽出物、p-サイメン）の90日間反復投与毒性試験およびキナ抽出物のラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を継続実施あるいは開始した（食品安全部基準審査課）。

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

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、4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、2,5-ジ-tert-ブチルヒドロキノン、N,N'-ジフェニル-エチレンジアミン）のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を継続実施あるいは開始した。

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

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ェバーガー試験を実施し、ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している。令和3年度は2品目（4-(1-アダマンチル)フェノール、4,4'-(1,3-ジメチルブチリデン)ジフェノール）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査察官の新任者教育研修用教材の作成を行った。

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、7品目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26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3年度は、30物質の*in vitro*スクリーニング試験、*in vivo*スクリーニング試験、用途情報について調査しリストに収載した。また、内分泌かく乱物質の規制に関する国際動向情報の収集に着手した。その結果、EU以外の米国を含むその他の国においては内分泌かく乱物質に特化した規制の枠組みはないことが明らかになった。

5) 新開発食品の食品衛生上の取扱いについての調査研究

新開発食品の食品衛生法上の取扱いを検討するため、その規制についての課題の抽出を行い、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) 新開発食品に係る国内外の開発状況、2) 新開発食品に係る海外の衛生規制の動向、3) 新開発食品に係る手続き等の制度

の枠組みを設定する上での課題の抽出。

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18年間の先行トキシコゲノミクス研究に引き続き、令和3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「トキシコゲノミクスとシステムバイオロジーとの融合による新型化学物質有害性評価系の実装研究」(厚生労働行政推進調査事業費補助金)を進めている。令和3年度はペルフルオロオクタン酸をとりあげ、単回及び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、サリドマイドを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。この結果、サリドマイドの反復によって、Cyp4a10及びCyp4a14のプロモーター領域における活性型ヒストン修飾(H3K4me3)の低下、またCyp7b1のプロモーター領域における活性型ヒストン修飾(H3K27Ac)の増加が明らかになった。

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行った。目開き53 μ m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ヵ月の最終解剖により得られた肺組織について、より詳細な検

討、すなわち免疫組織学的病理組織評価(TTF-1, CC10, Ki-67)と肺負荷量の測定を行った。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

(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、昨年度*in vitro*実験にて強い影響が認められたナノシリカ(NM-204)を検体として、目標濃度10及び30 mg/m³、マウスに6 hr/day、5日間(合計30時間)の全身吸収曝露を行った。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、免疫機能評価を供した。(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今年度は、キシレン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・肝について網羅的に遺伝子発現変動を解析した。加えて、情動認知行動解析の結果、不安の亢進及び空間-連想記憶の低下が、曝露直後は認められなかったが、曝露3日後では有意に認められ、これらの低下は遅発性の影響であることが示唆された。

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た結果、今年度は非侵襲的な方法により脳波と心電の測定が可能となった。(厚生労働科学研究費補助金)

5) エクソソームRNAを毒性指標とした次世代型催奇形性評価法の開発に資する研究

マウスの発生や発達段階に特異的なエクソソーム中のsmall RNAの発現プロファイルの決定を行った。

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、精液中精子を特異的に診断する染色技術を

開発し、特許を出願した。(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。今年度は、確立した喘息モデルを用い、夜間喘息誘発群が昼間の群と比較して、喘息の増悪化を引き起こすことを明らかにした。(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の開発

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、パルスオキシメーターを改良し、具体的には、体動に起因するノイズを除去するために6軸ジャイロセンサーを搭載することにより、信頼性の低いデータ除去に成功した。

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の作製

本年度は、Wntシグナルレポーターマウス由来の細胞を生体外で再構成し、毛原基におけるWntシグナルの役割を解析した。

10) 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

本研究では、欧米においても開発が急がれている全身毒性に関する試験法について、最新の科学的知見を活用することにより、高精度・迅速かつ動物福祉に配慮した新規代替試験法の開発を、安全性生物試験研究センター各部の協力体制の下で行う。毒性部では、より少数の動物で高精度かつ迅速な評価を可能とする新規試験の開発に向け、エクソソームRNAをデジタルPCRで計測する系の開発を行った。

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) 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実験を開始した。

(2) 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、FGF刺激に対する血清応答因

子レポーターに対する化学物質のシグナルかく乱作用を測定することで高精度に発生毒性物質を検出することに成功した。

(3) 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大量かつ高効率な分化法を検討した。

(4) モデル化学物質を幼若期マウスに投与することにより、成熟後に生じる中枢神経系への影響の雌雄差を明らかにする。本年度は、雌雄個体の行動試験データの比較を行い、性周期によりばらつきが大きいとされる雌個体の行動試験結果の妥当性について評価を開始した。(科学研究費補助金(日本学術振興会)若手研究)

3. 胎児、新生児、子供の健康に関する研究

1) 胎児・発生障害に関する基礎的研究

(1) Shhシグナルの制御因子Rab23を原因遺伝子とし、脊椎骨の異常を示す*Open brain 1 (opb1)*変異体マウスを用いて、脊椎骨の形成過程を解析した。*opb1*ホモ胚の椎間板/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*では脊索の背側に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、他の無尾類との比較も含めて第1脊椎の発生などのデータを追加し、日本動物学会オンラインで発表した。

(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による発生工学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。得られた遺伝子改変動物のシーケンズ解析の結果から、目的の変異型、タンデムノックイン型や

欠失型から7系統に分類し系統維持するとともに、それぞれの表現型の解析を開始した。

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。本年度は、胎児期環境における生殖細胞のエピゲノムの臨界期の考察と、完成された精子のエピゲノムに着目して世代影響を予期する分子マーカーを探索し、父性影響も統合的に考慮した新たなDevelopmental Origins of Health and Disease仮説の検証を行った。(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生毒性評価法の開発

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2年度の結果を基にウサギを用いたサリドマイド膈内投与による胚・胎児発生に及ぼす影響、膈内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) *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

ゲノム編集のオンターゲットリスクについて、デジタルPCRを利用することにより効率的に検出する系を開発した。

5) 医薬品開発の迅速化・高度化に資する「次世代型」雄性生殖毒性評価法の開発

本研究では、生殖発生毒性試験において、雄性生殖側の視点から次世代に及ぼす発生・発達毒性を予測可能な評価技術基盤の開発に資する基礎的検討を目的としている。今年度は先行研究において、ヒト精子で診断の有用性が示唆されたX試薬(特許出願中)を用い、マウス精子への適用を試みた。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

6) 食品の安全性評価の迅速化・高度化に資する造精機能障害の新規ハザード評価体系の基盤構築

食品中の成分の中にはホルモン様作用を有するものが多く存在している。食品による生殖機能への影響評価は、その評価特性からヒトへの外挿が困難である。本研究では、雄性生殖の周期性に着目した精巣毒性評価とそれに基づく精子毒性評価の基盤を構築するものである。今年度は、当該評価手法の構築をビタミンA

過剰・欠乏モデルならびにビタミンE欠乏マウスモデルを用い、その有用性について検証した。(厚生労働科学研究費補助金)

7) 次世代に引き継がれるストレス由来雄性生殖障害の分子基盤解析-エピゲノムの観点から

発達早期における環境ストレスへの過剰曝露が雄性生殖器におよぼす影響を評価した。思春期以前のライフステージにおいて過剰曝露の影響を見出し、その分子機構の一端を明らかにした。発達早期のストレスが精子ゲノムDNAメチル化におよぼす影響を評価するためのサンプル調整の方法について、条件検討を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究C)

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。本邦においては、令和3年3月30日に通知化された。ガイドラインに関する理解を図ることを目的としてPMDAにより説明会が令和3年9月30日に開催された。

5. OECDプロジェクトでの成果物を厚生行政に反映させるための研究

1) 発達神経毒性に起因する行動解析に関する情報収集

発達神経毒性を評価するための現行のガイドラインを参照、比較を行った。また、発達神経毒性影響を評価した文献調査、絞り込みを行い、特に行動試験による毒性評価の現状および問題点等を抽出した。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

薬 理 部

部 長 諫 田 泰 成

概 要

薬理部では、医薬品や化学物質がもたらす有害作用から国民の健康を守るために、医薬品の薬効薬理や安全性薬理、化学物質の体内動態、毒性発現メカニズムなどに関する研究業務を行っている。特に、ヒトiPS細胞技術などイノベーションをもとにして、ヒトに対する予測性を高めた新たな薬理試験法の開発と国際標準化を目指している。

人事面では、令和3年10月1日付けで安彦行人室長を第四室長として採用した。安孫子唯氏が任期を終了した。諫田泰成部長は人事院国家公務員採用I種試験(薬学)試験専門委員、日本薬理学会理事、日本動物実験代替法学会理事、日本薬学会代議員、日本神経化学会評議員、European Society of Toxicology *In Vitro* (ESTIV)理事、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 2021 (WC11) プログラム委員、Japan Basic and Clinical Pharmacology Week (JPW) 2022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、Cardiovascular Toxicology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、再生医療実現拠点ネットワークプログラム評価委員、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員、Japan Basic and Clinical Pharmacology Week (JPW) 2022プログラム委員を拝命した。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、佐藤第一室長はOECD AOP外部評価委員、OECD *in vitro* DNT専門委員、入江智彦主任研究官は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95回日本薬理学会シンポジウム「COVID-19に対する治療薬とワクチンに関する最新の動向」をオーガナイズして講演した。また諫田部長は第4回日本腫瘍循環器学会シンポジウム、第64回日本神経化学会大会シンポジウム、第61回日本先天異常学会シンポジウム、第21回日本再生医療学会シンポジウム、日本薬学会第142年会シンポジウム、第44回日本分子生物学会年会ワークショップ、再生医療EXPO、九州大学第3回創薬産学官連携セミナー、豊橋技術科学大学などで講演した。佐藤第一室長は、第95回日本薬理学会年会シンポジウム「薬理評価におけるIVIVEとヒト予測-新しい

薬、新しい評価系-」をオーガナイズして講演した。日本薬学会第142年会シンポジウム「微小空間に生体環境を模倣して新薬開発を加速する-日本発MPSの最先端-」、第64回日本神経化学会大会シンポジウム「老化・病態における神経血管ユニットの破綻」で講演した。山崎大樹第二室長は第95回日本薬理学会年会シンポジウムおよび日本薬学会第142年会シンポジウムをオーガナイズして講演した。また、山崎第二室長は北里大学にて講義を行った。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) AMED補助研究費(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)「核輸送ダイナミクスに着目した新型コロナウイルスの新規治療薬の開発」において、新型コロナウイルス治療薬の候補化合物の有効性をサル腎由来のVero細胞およびヒトiPS細胞由来の様々な分化細胞を用いてウイルス感染実験により明らかにし、併せて心毒性、肝毒性なども検証した。
- 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)「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を用いたチューブネットワークデバイス作製法、デバイスを使用した評価法のSOPを整備し、ユーザーと再現性を確認した。
- 3) 文部科学省科学研究費補助金(基盤研究B)「成熟したヒトiPS細胞由来心筋細胞の開発と創薬への展開」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、陽性対照物質の薬理作用を評価した。
- 4) 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、ヒトiPS神経細胞を用いて培養細胞実験系の確立を行った。

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、統合的な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、多施設間のMEAシステムのデータをもとに論文に向けて議論を行った。

- 2) 厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)「化学物質誘導性の甲状腺機能低下症における次世代影響評価に関する総合研究」において、甲状腺ホルモン受容体をノックアウトしたヒトiPS細胞の系を確立し、化学物質のデータを取得した。
- 3) 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の迅速識別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、MEAシステムにより数種類の危険ドラッグを評価し、適切な評価指標を検討した。ケタミン類縁体の1種であるDeoxymethoxetamineとMethoxisopropamineがNMDA受容体を用量作用的に阻害する事を明らかにした。
- 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」(試一般)において、*in vitro*実験で示唆された血液脳関門バリア機能成熟要因、変動要因が*in vivo*においても重要であることを示すデータを取得した。
- 5) 「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、不飽和脂肪酸によるグルタミン酸トランスポーターの機能促進を担う、タンパク質と不飽和脂肪酸の立体的配置要件が示唆された。
- 6) 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、細胞内Caストアと関連がある代謝型グルタミン酸受容体を薬剤で活性化すると、神経細胞の興奮性が上昇する事を見いだした。

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、ヒト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確立した。
- 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、新型コロナウイルス治療薬レムデシビルなどの医薬品の有効性を評価できることを明らかにした。
- 3) 「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」(試一般)において、多点電極アレイデータ、カルシウムオシレーションデータを取得した。これらのデータを高度に解析する技術を産官学コンソーシアムと共有した。

- 4) 「臨床予後予測に向けたiPS細胞由来心筋症モデルによる特発性拡張型心筋症の病態解明」(文部科学省科研費基盤研究(C))において、他機関で作製されたヒトiPS心筋細胞を受け入れ、三次元心筋組織を作製して収縮計測が可能かを評価した。まだ収縮計測が可能なレベルには至っていなかったため、改善点等について提案した。

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細胞由来心筋細胞を用いた抗がん剤の心毒性評価法の開発と国際標準化」において、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た。Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA)として抗がん剤の慢性曝露による収縮評価系を確立し、新たに収縮障害、細胞障害などの国際検証試験を開始した。また、心筋の波形に関して機械学習などの検討を行った。さらに日本安全性薬理研究会と評価すべき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ネルデータを用いたインシリコモデルなどに関して引き続き議論した。
- 3) OECDのDNT *in vitro* testing batteryの電話会議に参加し、DNTガイダンス案に関して議論を行った。また、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、他の細胞に対する応用を検討した(文部科学省科研費基盤研究(B))。
- 2) 医薬品による副作用発現に関する研究として、タモキシフェン非誘導型心筋特異的TRIC-B欠損マウスにおいて心筋特異的にTRIC-Bが欠損しているかを確認した。心筋特異的TRIC-B欠損マウスへのイソプロテレノール持続刺激によって心肥大および心線維化の傾向が観察された。また、生後30~50週齢において心筋特異的TRIC-B欠損マウスの死亡例が頻出した。(文部

科学省科研費基盤研究 (C))。

- 3) AMED補助研究費 (創薬基盤推進研究事業)「薬用天然物微生物生産系の利活用による革新的次世代型天然物創薬研究」において、天然物、超天然物誘導体等の薬理学的検討を行うための評価系の立ち上げを行った。

6. その他 共同研究など

国内外の研究者と多数の共同研究を行っており、以下に列挙する。

米国FDA, CiPA, HESI Cardiac Safetyチーム, 日本安全性薬理研究会, ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム (CSAHi), 清水達也 東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長, 吉田善紀 京都大学iPS細胞研究所准教授, 吉永貴志 エーザイ株式会社部長, 澤田光平 東大薬学部客員教授, 黒川洵子 静岡県立大学教授, 芦原貴司 滋賀医大教授, 鈴木洋史 東京大学教授, 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, 加藤竜司 名古屋大学准教授, 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, 阿部郁郎 東京大学大学院薬学系研究科教授, 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, 加藤総夫 東京慈恵会医科大学・痛み脳科学センターセンター長, 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学教授, 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, 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, 根来亮介 立命館大学助教, 藍智彦 順天堂大学講師, Jianjie Ma オハイオ州立大学教授, Zhu Hua オハイオ州立大学教授, 滝沢 達也 麻布大学教授, Laurence O. Trussell オレゴン健康科学大学教授

7. 業績数

論文発表 (原著論文, 総説) : 19件

学会発表 : 57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3年度は、食品用器具容器包装および食品香料を含む環境中化学物質の毒性、ならびにがん原性の早期指標検索等の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、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3年6月30日付で井手鉄哉主任研究官が退職した。

第80回日本癌学会学術総会において赤根弘敏主任研究官らの演題がJCA若手研究者ポスター賞に、日本環境変異原ゲノム学会第50回大会において石井雄二第一室長らの演題がベストプレゼンテーション賞に選出された。また、第38回日本毒性病理学会学術集会において、満元達也研究生らの演題が最優秀会長賞、高須伸二主任研究官らの演題が食品安全優秀発表賞、山田貴宣元研究生および豊田武士第二室長らの論文がJTP奨励賞に選出された。さらに、第27回日本食品化学学会総会・学術大会 (2021年6月10日~11日) をWebにて開催した。

研究業績

1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

1) 急性腎障害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

腎虚血再灌流障害モデルラットにおいて、急性腎障害が生じた後に尿細管にCD44が発現し、尿細管の細胞外基質の分泌を誘導することにより、慢性腎臓病への進展を促進する可能性を見出した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

2) 胆管発がん過程におけるSOX9発現肝細胞の意義に関する研究

フランの肝・胆管発がん過程におけるSOX9陽性肝細胞の動態解析のための*in vivo*遺伝子導入手法の検討を行った（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

既存添加物に指定されているオリゴガラクトuron酸について、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した。いずれの検査項目においても、オリゴガラクトuron酸による毒性影響は認められなかったことから、無毒量は雌雄ともに1000 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。イソオイゲノール（IEG）を150, 300または600 mg/kg体重/日の用量で13週間強制経口投与した*gpt delta*マウスの肝臓を用いて網羅的遺伝子発現解析を実施した結果、肝細胞肥大がみられた雄性マウスではPPAR α および γ の活性化が示唆され、IEGのマウス肝発がん性は齧歯類特異的である可能性が考えられた（厚生労働科学研究費補助金）。

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

Pol ζ KI *gpt delta*マウスと*gpt delta*マウスにルビアジンを3日間強制経口投与し、28日後の腎臓について*gpt assay*を実施した結果、Pol ζ KI *gpt delta*マウスの*gpt*変異体頻度は*gpt delta*マウスに比して高値を示した。一方、変異スペクトラムにおいて変化は認められなかったことから、Pol ζ はルビアジンが誘発するグアニンおよびアデニンの損傷に対して塩基挿入を行うことが示唆された。臭素酸カリウムを13週間飲水投与したPol ζ KI *gpt delta*マウスと*gpt delta*マウスの腎臓における*gpt assay*およびSpi- assayを実施した結果、高用量群で*gpt*変異体頻度の有意な上昇を認めたものの、遺伝子型間に差はみられなかった。以上より、酸化的DNA損傷に対するPol ζ の関与は乏しいと考えられた。オクラトキシンAを4週間強制経口投与したPol ζ KI *gpt delta*マウスと*gpt delta*マウスの腎臓に

ついて病理組織学的検索を行った結果、髄質外層外帯（OSOM）において核の大小不同が認められたが、遺伝子型間に差は認められなかった（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3) 医薬品の品質および安全性確保のための評価手法等に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究

医薬品規制調和国際会議（ICH）S1のがん原性のガイドライン改定に関する規制当局間および専門家作業部会間のWeb会議に参加し、改定案のSTEP 2文書を作成し、日本におけるパブリックコメントの実施、説明会、意見の取りまとめを行った。専門家作業部会において、パブリックコメントへの対応を議論し、改定案の修正稿の作成に参画した（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

ヒト/イヌ間の腫瘍性病変（前立腺癌）の特徴について比較検討したところ、前立腺組織は齧歯類、ブタ、ウシおよびウマと比較して形態的にヒトへの類似性が高いこと、および前立腺癌部でcytokeratin 14 陽性を示す筋上皮が消失する性質も共通していることが確認された（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日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒量は雌雄ともに170 mg/kg体重/日と判断した（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を実施し、最終報告書を作成した。本試験条件下におけるジルコニウムブトキシドの無毒量は雌雄とも1000 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。食品用器具容器包装のポジティブリストに関連して、4-ベンジルオキシ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のための安定性試験を実施した（食品等試験検査費）。エチル硫酸1-エチル-3-メチルイミダゾリウムについて、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、エチル硫酸1-エチル-3-メチルイミダゾリウムの本試験での投与用量を100, 300, 1000 mg/kg体重/日に設定した（食品等試験検査費）。

6) 食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議およびFDAにおける動物用医薬品の安全性評価について情報収集し、急性参照用量の設定状況および水産動物の安全性評価における分類状況について取りまとめた（厚生労働科学研究費補助金）。

7) マイクロニードルアレイ医薬品の合理的開発に向けた品質評価試験法に関する研究

採血および病理組織学的解析の方法について検討を行い、マイクロニードルアレイを用いた投与手技を確立するための予備試験を開始した（医療研究開発推進事業費補助金）。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1) 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

結晶子径6 nmのナノサイズ酸化チタンを10, 100, 1000 mg/kg体重/日の用量で28日間反復経口投与した亜急性毒性試験、および100, 300, 1000 mg/kg体重/日の用量で90日間反復経口投与した亜慢性毒性試験のいずれも毒性影響は認められず、無毒性量は1000 mg/kg体重/日と結論した。90日間反復投与ではバイエル板等に黄褐色の粒子が見られたが、肝臓、腎臓および脾臓におけるチタン量の増加は認められなかった（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、グリシドアミドのN7位dG付加体による点突然変異の一部にはPol κ およびREV1を介した誤りがちな損傷乗り越え複製が関与し、それらによりG:C>A:TおよびG:C>C:G点突然変異が誘発されることが示された（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3) 大腸炎モデルにおけるナノ銀の生体影響に関する研究

直径10, 60, 100 nmのナノ銀粒子をマウスに10 mg/kg体重の用量で単回強制経口投与したところ、投与6時間後の肝臓の銀濃度はいずれも約0.2 μ g/gであり、対照群と比較して有意に高値であった。24時間後には60, 100 nm投与群では減少し、有意差がなくなったが、10 nm投与群では減少したものの有意な高値が継続した。デキストラン硫酸ナトリウム塩(DSS)の飲水投与によって大腸炎を誘発させたマウスにおいては、10 nm投与群のみで有意な高値が認められ、ナノ銀粒子のサイズによって経口投与後の挙動

が異なることが示された（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

4) 微小な高分子粒子の安全性に関する研究

直径30および300 nmのポリスチレン粒子を40, 200, 1000 mg/kg体重/日の用量でラットに28日間反復強制経口投与したところ、DSSの飲水投与による大腸炎誘発の有無に関わらず、血液生化学検査、臓器重量および病理組織検査において、投与に関連した変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 芳香族アミン二量体の膀胱に対する傷害性および発がん性に関する研究

膀胱発がん性芳香族アミンであるオルト-トルイジン(*o*-Tol)およびオルト-アニシジン(*o*-Ans)の新規尿中代謝物について、ラット膀胱に対する影響を病理組織学的に検索した。その結果、両代謝物はいずれも明瞭な膀胱病変および γ -H2AX陽性細胞の増加を誘導しない一方、膀胱幹細胞マーカーであるALDH1A1(アルデヒド脱水素酵素1A1)発現を増加させ、*o*-Tolおよび*o*-Ansの膀胱発がん性に関与している可能性が示唆された（一般試験研究費）。

6) 甲状腺に対する化学物質の影響を評価する手法の研究

甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤である6-プロピル-2-チオウラシル(PTU)および2-メルカプト-1-メチルイミダゾール(MMI)をラットに28日間反復経口投与した。その結果、甲状腺重量および下垂体前葉の甲状腺刺激ホルモン(TSH)陽性面積率が抗甲状腺作用の評価に有用であることが示された。また、甲状腺の病理所見および免疫染色におけるT4発現低下が、血中ホルモン値の有意な変動が認められた用量よりも低い用量から検出され、病理組織学的検索およびT4免疫染色がより鋭敏な指標である可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。肝臓における甲状腺ホルモンの代謝亢進によって甲状腺ホルモン動態への影響を誘発するフェノバルビタールナトリウム(NaPB)およびニカルジピン塩酸塩(NCD)をラットに28日間反復経口投与した。その結果、下垂体のTSH陽性面積率が抗甲状腺物質の検出に有用であることが示された。甲状腺の病理所見は、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤の検討結果と同様に、血中ホルモン値の有意な変動が認められた用量よりも低い用量から検出され、より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）。PTUおよびMMIをSDラットに投与後、甲状腺および下垂体についてマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を実施し、共通して発現増加または低下する遺伝子を抽出した（厚生労働科学研究費補助金）。国際機関および諸外国等に

おける、甲状腺ホルモン攪乱化学物質の判定に利用可能な評価手法ならびに評価実績に関する情報収集を実施した。甲状腺機能の調節には多くの因子が関与していることから、化学物質によって異なる遺伝子変動が示され、機序解明にはさらなる検討が必要とされていた。国際的にも、甲状腺機能攪乱を簡便に評価する方法とともに、神経発達毒性に対する影響も適切に評価できる仔動物においても検討可能な方法が求められていると考えられた（厚生労働科学研究費補助金）。

7) 食品汚染物質の発がん機序に関する研究

メチルカーバメートを *gpt delta* ラットに4週間強制経口投与し、発がん標的臓器である肝臓について病理組織学的検索を実施した結果、肝臓において核酸成分に由来する細胞質内封入体の形成が認められた。骨髄小核試験は陰性であったものの、肝臓小核試験では、小核含有肝臓は400 mg/kg投与群において、大型小核含有肝臓は200 mg/kg投与群から有意な高値を示した。アセタミドについてチャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL/IU細胞）とラット正常肝細胞（RL-34細胞）を用いた *in vitro* 小核試験を実施した結果、CHL/IU細胞では高濃度の48時間暴露により、RL-34細胞ではCYP阻害剤の処理により24時間から小核形成が認められ、アセタミドの染色体異常誘発性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。

8) 優先評価化学物質の *in vivo* 変異原性に関する試験

発がん性情報が不十分であった変異原性を有する評価I対象物質のうち、グリオキサールを15, 50, 150または500 mg/kg体重/日の用量で *gpt delta* ラットに28日間強制経口投与し、3日間休薬後の肝臓および腎臓の変異原性評価を行った。その結果、いずれの臓器においても変異体頻度の変化は認められず、本実験条件下ではグリオキサールは生体内において変異原性を有さないと考えられた（家庭用品等試験検査費）。

4. 有害性評価の生体指標に関する研究

1) 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5種について、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用のRNA抽出を実施した。その結果、好酸性顆粒状またはすりガラス状肝細胞肥大および胆管線維症等、投与物質ごとに異なる特徴的な肝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）。共同研究機関から提供されたラット膀胱組織を用いて、 γ -H2AX形成の免疫組織化学的解析を実施した。その結果、膀胱に対して発がん性のない物質はいずれも γ -H2AX陽性細胞の増加を示

さず、 γ -H2AXを指標とした膀胱発がん性早期検出法は高い特異度を有することが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。

2) OECDプロジェクトでの成果物を厚生行政に反映させるための研究

各種化学物質曝露による鼻腔発がん全般のAdverse Outcome Pathways (AOP) について論文化に必要な情報を解析したところ、各種鼻腔腫瘍の前駆病変は、遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質の間で大きく重複している可能性が示唆された。また、OECDで進められている非遺伝毒性発がん性のIntegrated Approach to Testing and Assessment (IATA) 開発に協力し、cell proliferation, resistance to apoptotic cell deathのアッセイブロックの評価を行った（厚生労働科学研究費補助金）。種々の腎発がん物質を28日間反復経口投与したラット腎組織標本を用いて、DNA損傷マーカーである γ -H2AXを指標とした免疫組織化学的検索を実施した。その結果、いずれの投与群においても腎尿細管上皮細胞の γ -H2AX形成が有意に増加し、腎発がん物質早期検出指標として有用である可能性が示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。アロプリノールおよびバンコマイシンによる腎線維化モデルラットを作製し、線維化病変内の尿細管にはCD44が発現することを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 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

シスプラチン誘発腎障害モデルラットにおいて、急性腎障害の直後から線維化に至るまでCD44が持続的に発現すること、さらにCD44陽性尿細管の増加に伴い血清中のCD44濃度も上昇することを明らかにした（医療研究開発推進事業費補助金）。

5. 動物発がんモデルの確立に関する研究

1) 香料を含む食品添加物の遺伝毒性から発がんに至る毒性評価スキーム確立に向けた基盤的研究

2-イソプロピル-N-2,3-トリメチルブチルアミド (ITB) の包括的毒性試験にあたり、2および4週間の用量設定試験を実施した。本試験では *gpt delta* ラットにITBを5, 50および500 mg/kg体重/日の用量で13週間強制経口投与し、採血後、全身諸臓器の剖検を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。6-メトキシキノリンの用量設定試験として28日間反復投与試験を実施した結果、本試験は肝臓を標的とするGPGモデルを実施することとし、投与用量を決定した（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 (mitogen-

activated protein kinase) 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。病理組織学的
検索の結果、MEK阻害剤を投与した群において、
吻合術によって誘発されたバレット食道の長さが
有意に抑制されることが明らかとなった（(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、昨年度に引き続き令和3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3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3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、また独立行政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も同年10月1日付けで引き続き協力研究員として受け入れた。なお、令和4年3月31日付けで協力研究員の北澤氏は退所し、非常勤職員の安東朋子氏と鈴木千賀子氏、短時間勤務非常勤職員の山影康次博士が退職した。令和4年4月1日に第三室長の増村健一が安全性予測評価部の部長に就任した。

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MGMT-KI細胞を構築し、MGMTの役

割に関する基礎的研究を行った。変異原物質メチルメタンスルホン酸 (MMS) を処理したTK6細胞とMGMT-KI細胞を用いて、*in vitro*小核試験、チミジンキナーゼ遺伝子変異試験 (TK6試験)、およびノンラベル化法による定量的プロテオミクスを行った。TK6試験は、MMS (5 µg/mL) に対してMGMT-KIの変異頻度 (5.9×10^{-6}) は、TK6のそれ (29×10^{-6}) よりも約5倍抵抗性があった。プロテオミクスによって、遺伝毒性試験とタンパク質発現変動プロファイルの間に、DNA修復等の細胞生物学的機能を一部明らかにした。変異原物質をラット肝S9mixとともに透析膜内で代謝活性化させ、核酸塩基と混合することで最適な実験系を検討した。変異原物質の最適濃度、S9とコファクターの最適濃度、核酸塩基の最適濃度、および反応バッファの種類や透析膜のポアサイズを選択など、実験条件の最適化を評価した。

(2)新しい遺伝毒性評価試験系の研究としては、TK6細胞とMGMT-KI細胞の遺伝毒性試験としての有用性を検討した。昨年度は、MGMT-KI細胞は陽性対照物質MMSに対して明確な抵抗性を示したが、シスプラチンやマイトマイシンCで処理すると、興味深いことにTK6よりMGMT-KI細胞の方が多核細胞誘発を増加させた。以上のことから、MGMT発現量の妥当性を検討する必要があると考えられた。Ames/QSARおよびAmes試験で陽性を示す4物質のうち1物質が、TK6試験によって陰性であることが分かった。本研究期間では、その陰性だった4-メチル-2-ペンテナールの代謝活性化条件下は未実施であり、引き続きTK6試験で調べ、フォローアップ試験としての有用性を検討する必要がある。遺伝子改変細胞を用いるTK6試験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。TK6細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験をプラットフォームとして、エピジェネティックな変化を検出定量可能な試験株の構築を行った。TK遺伝子座をエピジェネティックに不活化したmTK6株をもとに、さらに長期継代によってTK復帰頻度の背景値を低減した改良型LmTK6株を樹立した。その株を用いて、5-Aza-2-deoxycytidineのDNAメチル化阻害効果ならびに試験溶媒Dimethyl sulfoxideのDNAメチル化亢進効果を定量評価することに成功した。

(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、利用可能なAmes試験結果は質・量ともに限られている。変異遺伝部では、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回国際チャレンジプロジェクトを実施している。11か国から参加した21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モデル構築における学習データの一環として提供を受けた上で、約1,600物質の*in silico* QSAR予測を実施した。変異遺伝部は、予測結果や試験データの評価・解析をすすめ、予測結果の傾向（低感度、高特異度）の考察を行った。加えて、QSAR精度向上に不可欠な既存情報の更新を図るため、Ames試験を実施した。

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)発がん性（遺伝毒性）のAdverse Outcome Pathway (AOP)への組み込みを想定した遺伝毒性初期応答反応の早期検出システムの構築に関する研究、(4)ヒト培養細胞を用いた生体異物アジ化物変異原に関する研究、および(5)Ames試験を用いた食事中的多価不飽和脂肪酸から生成される内因性変異原に関する研究を実施した。

(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CHO細胞に安定導入した細胞株を用いて、DNA損傷および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プラスミドを基盤とする転写介在型突然変異誘発機構の新規試験系の設計と構築に取り組んだ。

(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改訂稿の作成などに取り組んでいる。

(3)発がん性（遺伝毒性）のAOPへの組み込みを想定し、遺伝毒性初期応答反応の早期検出システムの構築を試みた。遺伝毒性初期応答反応の検出にクロマチン免疫沈降法を応用し、定量的PCRを用いたDNA損傷応答の分子生物学的解析を実施した。RPA194, γ H2AX, またはKu80を標的タンパク質とした解析結果から、本手法によりDNA上で直接的に生じているDNA損傷応答を定量・定性的かつ早期に検出できることが示された。

(4)アジ化物は、ヒトを含むほ乳類において従来の染色体異常誘発性を指標とした試験系によって非変異原性および非発がん性物質であると考えられてきた。そこで、ヒトTK6細胞を用いてアジドグリセロールの突然変異誘発性を解析した。その結果、アジドグリセロールのアルキル化剤に匹敵する強力な変異原性を明らかにした。

(5)過酸化脂質に由来するアルデヒドは、DNAに結合して突然変異を引き起こす可能性がある。そこで、エテノDNA付加体の修復系が破壊されたAmes修飾株を使用

してアルデヒドの一種であるグリオキサールの変異原性を解析し、陽性傾向を示す結果が得られた。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を継続実施している。

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)遺伝毒性発がんリスク評価のための*in vivo* フォローアップ試験スキーム、(3)アリストロキア酸の遺伝毒性Point of Departure (POD)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するとともに、全ゲノム解析を用いて、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、研究成果を論文発表した。また、雄*gpt delta*マウスにアクリルアミド (AA) を28日間飲水投与し、3日後および49日後に交配して得られた次世代個体の全ゲノムデータを取得することによって次世代個体ゲノムの*de novo*変異頻度を算出した。これまでの研究でAAによるDNA付加体量と生殖細胞突然変異頻度に明確な量的相関性がないことが示唆されているが、AA投与群の子のゲノムにおいて*de novo*変異頻度が有意に増加することを示した。

(2)*In vivo*遺伝毒性試験の特徴とフォローアップ試験としての課題に関して、遺伝毒性試験の専門家の国際会議に参加して情報収集を行った。遺伝毒性の定量的評価に関しては、*in vivo*遺伝毒性試験の用量反応データを用いたベンチマークドーズ (BMD) 法によるケーススタディ報告をふまえ、BMD法の国内ワークショップを実施した。また、ゲノム解析を用いた新規の突然変異検出法の技術的予備検討を行った。

(3)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するとともに、ゲノム解析を用いた体細胞変異検出を試みた。

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)香料を含む食品添加物の遺伝毒性から発がんに至る毒性評価スキーム確立に向けた基盤的研究を実施した。(2)中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究に参画した。(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. 医薬品の品質及び安全性確保のための評価手法等に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究

変異原性QSARモデルの精緻化とヒトへの外挿性の向上を目的に、親化合物や代謝物の構造アラートだけでな

く、DNA/タンパク質等の高分子との付加体形成の予測に速度論を導入した。これを基に、*in vivo*のトランスジェニック突然変異試験、小核試験の予測モデルを構築した。*In vitro*と*in vivo*の試験結果の違いは、酵素発現の違いと試験の曝露時間の違いによってある程度説明することができた。このため、付加体の量に経験的に定義されたしきい値を導入することにより、*in vivo*での擬陽性の予測を低減化できた（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. 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

行政での活用が進んでいる*in silico*遺伝毒性評価手法のひとつAmes/QSARの高精度化を目的として、第2回国際共同研究の実施を継続し、あわせてAmes変異原性データの精緻化を進めた（厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業）。

3. 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*) で試験解析を行い、香料を含む食品添加物の遺伝毒性から発がんに至る毒性評価スキーム確立に向けた研究を進めた（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

4. 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）を用いて、真菌二次代謝産物から新たにDNAメチル化に対するエピジェネティック作用を見出した（文部科学省科学研究費）。

5. 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

エテノDNA付加体の修復系が破壊されたAmes修飾株を使用して過酸化脂質による突然変異誘発性を検討した（一般試験研究費）。

6. 遺伝毒性発がんリスク評価のための *in vivo* フォローアップ試験スキーム

*In vivo*遺伝毒性試験の特徴とフォローアップ試験としての課題に関して、遺伝毒性試験の専門家による国際会議に参加して情報収集を行った。ベンチマークドーズ（BMD）法の国内ワークショップを実施した。ゲノム解析を用いた新規の突然変異検出法の技術的予備検討を

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）。

7. 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

農薬代謝物の遺伝毒性予測に関し、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。また、国際的動向に沿った評価法を国内で実施する場合の問題点を整理した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

8. 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*マウス精子DNAに誘発された突然変異が次世代個体のゲノムに生じた*de novo*突然変異と同様の特徴を持つことを示した研究成果を論文発表した。AAを投与した雄*gpt delta*マウスの次世代個体サンプルを取得し、全ゲノム解析を用いて次世代突然変異頻度を算出した（文部科学省科学研究費）。

9. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物・既存添加物についてAmes試験1試験、*in vitro*染色体異常試験1試験、*in vivo*小核試験6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）。

10. アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価に関する研究

アリストロキア酸を28日間反復経口投与した*gpt delta*マウスを用いてトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験、*Pig-a*試験、肝臓小核試験のデータを取得するとともに、ゲノム解析を用いた変異検出用のサンプルを調製した（一般試験研究費）。

11. 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

分担研究として文献調査、及び研究代表者による計算化学のシミュレーション結果を統合し、学会発表と論文作成した（文部科学省科学研究費）。

12. 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、標的遺伝子上で転写を自在に制御することができるファージベースのDNAコンストラクトを安定に導入したCHO細胞株を用いて、転写介在型突然変異生成の基礎データを作成した。また、転写介在型突然変異生成機構における

プラスミドベースの新規突然変異解析系の設計を行った(文部科学省科学研究費)。

13. 透析膜を利用した新しい代謝活性化システムによるDNA付加体の形成と同定

変異原物質をラット肝S9mixとともに透析膜内で代謝活性化させ、核酸塩基と混合することで最適な実験系を検討した(文部科学省科学研究費)。

14. 遺伝毒性のAOP開発

発がん性(遺伝毒性)のAOPへの組み込みを想定し、遺伝毒性初期応答反応の早期検出システムの構築を試みた。遺伝毒性初期応答反応の検出にはクロマチン免疫沈降法を応用し、定量的PCRを用いたDNA損傷応答の分子生物学的解析を実施した(厚生労働行政推進調査事業費・化学物質リスク研究事業)。

15. 生体異物アジ化物変異原に関する研究

*In vitro*遺伝子変異試験系であるヒトTK6細胞を用いてアジドグリセロールの突然変異誘発性を解析し、陽性結果を示した(一般試験研究費)。

安全性予測評価部

部長 増村 健一
前部長 広瀬 明彦

概要

安全性予測評価部は、毒性評価手法の開発研究や厚生労働省・OECD等の化学物質評価に関する行政支援を主な研究業務とする第一室、新規の動物実験代替法のバリデーションやOECDテストガイドライン化を推進し、日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)の事務局機能を執り行っている第二室、化学物質安全に関して国際化学物質安全性計画(IPCS)が作成している国際化学物質安全性カード(ICSC)や毒劇物関連物質の毒性情報調査及び食品用器具・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4年3月31日付で広瀬明彦部長が定年退官し、小島肇主任研究官(再任用)が退官した。令和4年4月1日付で増村健一前部長が就任した。昨年度より引き続き、江馬真 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。令和3年4月1日付で村田康允博士、7月1日付で勝谷成男博士、12月1日付で馬野高昭氏を非常勤職員として採用した。令和3年10月1日付で菱田祐子氏を短時間非常勤職員として採用した。

学会受賞関連では、広瀬前部長が令和3年7月に開催された第48回日本毒性学会学術年会において学会賞を受賞した。

国際会議及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より、令和3年度開催予定の国際会議や国内外の学会等は中止、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。

研究面では、*in silico*予測手法の高度化とNew Approach Methodology (NAM)の活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築、OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究、有害性発現経路(Adverse Outcome Pathway; AOP)の国際的開発に関する研究、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、構造活性相関手法に基づいた医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究、医薬品等の安全性予測評価に係る分子ネットワークパスウェイ解析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通して、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3年度は、関連する下記4つの研究を行った。

- (1) *in silico*予測手法の高度化とNAMの活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築に関する研究

反復投与毒性については、代謝の類似性に基づくリードアクロスの適用範囲の拡大を図るため、事例研究により毒性発現につながる代謝予測とその信頼性を評価する方法を検討し、代謝の類似性に基づくグループ化とリードアクロスの適用範囲の拡大を可能であることを実証した。生殖発生毒性に関しては、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）結合阻害のAOPを用いたケーススタディを行い、アッセイ結果を経路に関連付けるデータモデルでAOPの枠組みを拡張し、AOPを安全性評価の改善に使用できる3つのシナリオを検証した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

- (2) *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

クマリンを対象にPBPK（physiologically-based pharmacokinetics）モデルとDILI（drug-induced liver injury）予測モデルを用いたヒト肝毒性の再評価を行った。続いて、ピロリジジナルカロイド類の有害性情報を収集して、反応性代謝物をトラップする*in vitro*試験を実施して、ベタシテニンの肝毒性の相対強度の解析と評価を行った。さらに、農薬について体内動態と作用機序の情報をデータベース化して解析し、肝毒性に影響する因子とその範囲、構造アラート等を抽出し、毒性予測の検出感度と信頼度を向上させた。[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

医薬品の環境影響データベースを、OECD QSAR（定量的構造活性相関）Toolboxに搭載可能なフォーマットに整備した。これによりグルーピングのための種々の解析を可能にした。最新の生態毒性QSARモデルを用いて、藻類慢性毒性を対象に適用範囲と予測精度の再評価を行い、さらに対象物質の予測結果の信頼性を評価する事例研究を実施した。QSARとカテゴリーアプローチを相補的に活用し、予測の不確実性を考慮して、必要に応じて実試験を実施する医薬品環境影響の統合的な評価フレームワークを提案した。[医療研究開発推進事業補助金]

- (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3年度は、統合データベースと変異原性および反復投与毒性の予測モデルの安全性プラットフォームへの移行およびGUIを構築し、次年度の課題を整理した。[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3年度は、国内外で関心の高い有害物質としてパーフルオロオクタン酸及びパーフルオロオクタンスルホン酸の水道水中の目標値導出を行った。[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。令和3年度より慢性影響研究として開始した「ナノマテリアル吸入曝露影響評価のための効率的慢性試験法の開発に関する研究」の研究課題では、令和3年度は、本研究班の全体計画の立案を行うと共に、気管内投与法における新規プロトコルとして13回の反復投与後に2年間飼育する方法での慢性実験を東京都健康安全研究センターとの共同研究として開始した。[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、EFSA主催による第10回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としてEFSAの2018年の新ガイドラインを捕捉するテクニカルガイダンス案に関する状況の調査を行うと共に、OECDのナノ材料を含む先端材料（アドバンスドマテリアル：AdMa）に係るAd-Hoc Working Group会議の動向について調査および情報収集を実施した。[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、ナノシリカはTHP-1細胞のCD54発現だけでなく、MMP-12の発現も誘導することを明らかにした。5種のナノシリカについて、多変量解析により*in vitro/in vivo*有害性データと物性項目の関係性を見出した。代表的な皮膚感作性物質であるDNCB (2,4-Dinitrochlorobenzene) はナノシリカによるTHP-1細胞の活性化をむしろ抑制し、代表的な発熱性物質であるLPSはナノシリカによるTHP-1細胞の活性化を相乗的に亢進することが明らかとなった。ヒト気管支上皮細胞の気-液界面培養により気管支上皮モデルを作製し、THP-1細胞との共培養系を確立した。カーボンナノチューブはTHP-1細胞のCD54発現を著しく亢進させることを見出した。RSV感染下でカーボンナノチューブをマウスに吸入曝露させたところ、BALF (bronchoalveolar lavage fluid) 中のsoluble CD54が有意に上昇していた。[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引き続き参画し、「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 (EMT) 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評価会議が認めた腐食性試験LabCyte EPI-MODEL SCTを行政機関に提案した。また、眼刺激性試験代替法SIRC-CVS:TEA法の評価書を作成した。AATEX-JaCVAM誌において令和2年度のJaCVAMの活動実績を発表した。[一般試験研究費]

(2) OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究

TG (Test Guideline) においては、令和3年度に、既存のTGである皮膚感作性試験代替法ADRAを含むTG442Cの改定をリード国として主導し、成立させた。同時に承認されたDefined Approach for Skin Sensitisationガイドライン497の開発にも寄与した。また、AOPに関しては、令和3年度、「カルシニューリン阻害によるT細胞依存的抗体産生抑制：AOP154」がOECDにて正式に承認された。さらに、OECDで検討されている発達神経毒性や内分泌かく乱物質に関する大型プロジェクト等に参画して、日本からOECDに

提出する資料を事前に相互確認し、OECDからの提案資料への意見募集に対応した。[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

ゼブラフィッシュの高品質受精卵作出プロトコルを用い、ICH5 (R3) に示された陽性28物質および陰性対照4物質を研究協力4施設にて実施した。その結果、感度71% (20/28) および特異度50% (2/4) を得ることができた。また、局所毒性試験代替法のバリデーション研究として、皮膚感作性試験代替法EpiSensAのバリデーション研究にて、88.9%という施設間再現性の高いプロトコルを開発できた。さらに、OECD TG437眼刺激性試験代替法BCOPを用いて弱い刺激性を評価する改定を目指し、病理学的評価を加える試験法の改良を本試験の経験が豊富な米国IIVS社及び(株)化合物安全性研究所と取り組んだが、想定内の予測性を見出せなかった。

一方、医薬部外品・化粧品の安全性評価における皮膚刺激性を評価するための評価体系に関するガイダンス及び医薬部外品・化粧品の単回投与毒性評価のための複数の安全性データを組み合わせた評価体系に関するガイダンスを作成し、これらが厚生労働省から令和3年4月22日に発出された。[医療研究開発推進事業費補助金]

5. 医薬品中の不純物のリスク評価・管理に関する研究

「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3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検討している経皮曝露の許容1日曝露量 (Permitted Daily Exposure; PDE) 設定と金、銀及びニッケルのPDEのエラー修正を含む修正ガイドラインQ3D (R2) について、令和4年3月にSTEP3サインオフを行った。[医療研究開発推進事業費補助金]

また、令和3年度より開始した「先進的分析法を用いた広範な医薬品等の微量不純物の管理に関する研究」においては、分担研究として「微量変異原性不純物のリスク評価に関する検討」研究を行っており、医薬品分野において微量変異原性不純物として問題になっているニトロソアミン類の変異原性及び発がん性ポテンシャルに応じた管理が可能かを検討することを目的に、管理指針案作成に必要な現状把握を行った。[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

家庭用品に用いられる化学物質のリスク評価の優先順位付け方法を検討するため、人健康の有害性に関するスコア化を試みた。また、皮膚感作性の評価法（定量的評価法を含む）に関する国内外での動向を調査し、家庭用品のための有害性評価に資する情報を中心に整理した。[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ethyl (dimethyl) (tetradecyl) ammonium ethyl sulfate及びpolyoxymethyleneの人健康影響に関する毒性試験について論文投稿を行った。[一般試験研究費]

8. びまん型及び腸型がんにおけるRNAウイルス感染分子ネットワーク制御機構の解明に関する研究

抗がん剤耐性や新型コロナウイルス感染症の治療薬等の安全性に関連する分子ネットワークを解析し、AIツールを用いて予測モデル構築を試行した。[科学研究費補助金（日本学術振興会）]

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、塩化ビニルモノマー及びトリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド（APO）について、有害性情報を整理し、評価値案の導出を試みた。[厚生労働科学研究費補助金]

10. 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

国外のリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況の把握に関して、米国で開発中のToxic-Rに関する情報収集を行った。[食品健康影響評価技術研究委託費]

11. 医薬品等の安全性予測評価に係る分子ネットワークパスウェイ解析研究

抗がん剤等の医薬品や新型コロナウイルスにより発現変動する分子について細胞内局在等を検討してネットワーク上にマッピングし、分子ネットワークの相互作用を解析した。[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）]

12. 医薬品有害性等に関するAOPの国際的開発研究

医薬品等の有害性発現経路に関するAOPについて国際的共同研究を進めた。令和3年度は抗がん剤であるヒ

ストン脱アセチル化酵素阻害薬に関するAOPがOECDにエンドースされ、OECD i-Library Seriesから公表出版された。また、治療抵抗性胃がんへ至るAOP及び新型コロナウイルスに関するAOPを作成し、OECDのデータベースに登録した。[一般試験研究費]

業務成績

1. 化審法の審査に関する支援業務

(1) 既存化学物質安全性点検支援

既存化学物質点検により試験を実施する候補化合物の選定を行うと共に、外部委託試験の試験計画や試験結果のレビューを行い、試験結果の点検支援システムへの登録を行った。

(2) 新規化学物質の評価に関する支援

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果を基にした評価作業のサポートを行った。新規化学物質の審査の補助とするため、令和3年度は、122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3年度は、152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

化審法の評価Iとして、これまでに収集した110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、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) 優先評価化学物質の*in vivo*変異原性に関する解析・評価実施

発がん性情報が不十分であった変異原性を有する評価I対象物質のうち、グリオキサールについて、*gpt delta*ラットに本物質を28日間経口投与（事前に用量設定のための2週間投与試験（予備試験）を実施）し、予備試験における一般毒性に関する項目の検索の他、本試験において*gpt*アッセイ等を行い、*in vivo*変異原性の有無を確認した。その結果、本物質の*in vivo*変異原性は陰性であった。

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。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、WNT/WPHAにおいて承認された。

3. 国際協力を伴う情報基盤の化学物質安全性に関する支援業務

- 1) WHOのIPCS (国際化学物質安全性計画) に参画し、ICSCについて93件を翻訳、公開した。
- 2) OECD TGについて令和3年度は7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、毒物劇物部会において審議予定の毒物劇物指定候補物質 (候補物質) について、審議の優先順位を検討する目的で候補物質を規制している法律および用途について調査した。

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3年度は米国急性曝露ガイドラインレベル (AEGL) 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化に係る溶出化学物質の毒性情報調査

食品用器具・容器包装のポジティブリスト (PL) 制度告示後の経過措置期間にあたる令和3年度は、改正告示に向けた対応を行った。PL告示物質の遺伝毒性の評価については、既知の文献情報及びQSARに基づいた専門家判断の継続実施、その結果が陽性であった物質についてのMuta™ Mouseを用いたトランスジェニックげっ

歯類突然変異試験を実施した。反復投与毒性試験の情報が不足している物質については、昨年度、用量設定を行った4物質の90日間反復経口投与毒性試験の実施に加え、今年度は別の4物質について用量の検討を行った。また、本事業で収集した毒性試験情報等の関係者間での共有化を目的としたデータベースの設計を実施した。さらに令和2年度のPL同等性検討会で課題とされた年間使用量、用途、使用実績年等の実態を事業者からヒアリング調査した。PL収載物質については、効率的な評価を目指したリスク評価方針 (案) 作成に関する検討会において検討を実施した。

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の局方収載を目指し、メルクが販売している*in vitro*試験であるPyroMATの安定性を調査した。

8. OECDで開発されるAOPの人健康影響に係る安全規制行政への応用上の可能性と問題点に関する調査

AOPを人健康影響に係る安全規制行政に応用する上での可能性と問題点 [利点や欠点] に関する調査研究 (考察) を行った。

9. 指定添加物の安全性に関する試験・二酸化チタンの粒子径等の測定調査

国内で使用されている食品添加物二酸化チタン5被検物質について、指定する5種類の各種測定機器を使用し、物理化学的性状である粒子径および粒度分布、100 nm以下の数%を算出、細孔分布・比表面積、元素分析 (元素分析: 定性分析, 定量分析) の測定・解析を実施し、資料を作成した。

2021年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 90名

2022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	2022. 3.31	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	
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	
江馬眞	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動物実験施設施設長	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	2022. 1.31	男	
緒方宏泰	明治薬科大学薬学部名誉教授	薬品部	2009. 4. 1	2022. 3.31	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	公益財団法人高知県牧野記念財団理事長	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	
檜山行雄	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	
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	元当所療品部第二室長	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	2022. 3.31	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	
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	
福原潔	昭和大学薬学部教授	有機化学部	2013. 4. 1		男	
四方田千佳子	神戸薬科大学客員教授	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	金沢工業大学加齢工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	
河村薬子	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	毒性部	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	
春日文子	国立研究開発法人国立環境研究所特任フェロー	安全情報部	2016. 5. 1		女	
森本和滋	元(独)医薬品医療機器総合機構マネジメント部テクニカルエキスパート	生物薬品部	2016. 8. 1		男	
小野敦	岡山大学学術研究院医歯薬学域・薬学系毒性学研究室教授	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	
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	元当所安全情報部室長	医薬安全科学部	2017. 6. 1		女	

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
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	2022.2.28	女	
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	昭和薬科大学社会学部薬学研究室教授	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・昭和薬科大学名誉教授	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	
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教授	衛生微生物部	2019.6.1		男	
早川堯夫	当所名誉所員	再生・細胞医療製品部	2019.10.1		男	
林新茂	大阪府立大学客員研究員・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	2022.3.31	男	
馬淵清資	北里大学名誉教授	医療機器部	2020.4.1		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	
最上知子	元当所生化学部部長	生化学部	2021.4.1		女	
穂山浩	星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授	食品部	2021.4.1		男	
袴田航	日本大学生物資源科学部教授	有機化学部	2021.4.1		男	
金澤秀子	慶應義塾大学名誉教授兼薬学部特任教授	薬品部	2021.11.1		女	
津谷喜一郎	東京有明医療大学保健医療学部特任教授	生薬部	2021.12.31		男	
八代嘉美	神奈川県立保健福祉大学教授・東京都健康長寿医療センター専門部長	再生・細胞医療製品部	2022.2.28		男	

(協力研究員) 47名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
壺井功	日本大学医学部非常勤研究員	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	2022.3.31	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	
若菜大悟	星薬科大学薬化学教室助教	生薬部	2013.1.1	2021.12.31	男	
栗林亮佑	(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	
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	
白畑弥	北里大学薬学部准教授	生薬部	2015.7.1		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5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	2022.3.31	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	
佐々彰	国立大学法人千葉大学大学院理学研究科特任助教	変異遺伝部	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	
坪子祐佑	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	国立感染症研究所安全実験管理部主任研究官	食品衛生管理部	2018.5.1		男	
成瀬美衣	国立がん研究センター研究所 研究員	毒性部	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	
早川英介	沖繩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	

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
佐藤 嗣道	東京理科大学薬学部准教授	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	2021.12.31	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	2022. 3.31	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	
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	2022. 3.31	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	
大村 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	昭和大学薬学部講師	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	
横尾 英和	京都府立医科大学大学院医学研究科医系化学助教	有機化学部	2021. 4. 1		男	
河野 健	国立研究開発法人日本医療研究開発機構創薬事業部規制科学推進課課長	再生・細胞医療製品部	2021. 4. 1		男	
中山 達哉	広島大学大学院統合生命科学研究科 准教授	食品衛生管理部	2021. 4. 1		男	
爲廣 紀正	内閣府食品安全委員会事務局評価第一課課長補佐	生化学部	2021.10. 1		男	
高橋 華奈子	東京大学大学院薬学系研究科天然物化学教室 特任研究員	センター	2021.11. 1		女	

(流動研究員) 2名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
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	

(研究生) 34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	2021. 9.30	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	2021. 9.30	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	
菅野 聖世	横浜国立大学大学院教授	毒性部	2019. 6.10	2022. 3.31	男	
渡辺 朗	徳島大学大学院薬学教育部長	遺伝子医薬部	2020. 3.18	2021. 9.17	男	
周 迎慧	横浜国立大学大学院教授	薬理部	2020. 3.16	2022. 3.15	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	2022. 3.31	女	
田京 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	2022. 3.31	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	2022. 3.31	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	2022. 3.31	男	
永沼 美弥子	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	
内山 菜葉	和洋女子大学家政学部健康栄養学科教授	食品衛生管理部	2020. 5.18	2022. 3.22	女	
増田 寛喜	日本医科大学消化器外科学大学院教授	病理部	2020. 7. 1	2021. 6.30	男	
鷹屋 舞香	横浜国立大学大学院准教授	毒性部	2020.11. 2	2021.10.31	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	2022. 1.17	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	2022. 1.17	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	2022. 1.17	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	
高田 浩行	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2021. 4. 1		男	
瀧本 憲史	東京農工大学大学院農学研究院教授	病理部	2021. 4. 1		男	
辻村 はるな	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2021. 4. 1		女	
許 涵喬	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2021. 4. 1		女	
関根 優莉奈	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2021. 4. 1		女	
満元 達也	ヤマザキ動物看護大学教授	病理部	2021. 4. 1	2022. 3.31	男	
平山 美咲	千葉大学医学薬学府医学研究科准教授	衛生微生物部	2021. 4.26		女	
富田 武	横浜国立大学大学院工学研究院准教授	毒性部	2021. 6. 1	2021.12.31	男	
浅場 智貴	横浜国立大学大学院工学研究院教授	薬理部	2021.10. 1		男	
関 和健	横浜国立大学大学院工学研究院教授	薬理部	2021.10. 1		男	
田村 ももこ	東京海洋大学学術研究院教授	食品部	2021.11. 1	2022. 3. 7	女	
古内 志拓	工学院大学学長	有機化学部	2022. 1. 6		男	

(実習生) 27名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
宮崎新悟	慶應義塾大学薬学部教授	薬品部	2019.10.28	2021.11.12	男	
天野裕太	慶應義塾大学薬学部教授	薬品部	2019.10.28	2021.11.12	男	
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	2022. 3.31	男	
肥高龍彦	横浜国立大学理学部教授	毒性部	2021. 1.18	2022. 3.31	男	
山本修平	横浜国立大学理学部教授	毒性部	2021. 1.25	2022. 1.24	男	
高橋莉子	明治薬科大学学長	生物薬品部	2021. 4. 1	2022. 3.31	女	
中村萌	明治薬科大学学長	生物薬品部	2021. 4. 1	2022. 3.31	女	
青柳知亨	明治薬科大学学長	食品添加物部	2021. 4. 1	2022. 3.31	男	
大野拓巳	明治薬科大学学長	食品添加物部	2021. 4. 1	2022. 3.31	男	
大山夏実	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	2021. 4. 1	2022. 3.31	女	
窪谷壮人	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	2021. 4. 1	2022. 3.31	男	
佐野瑞生	明治薬科大学学長	衛生微生物部	2021. 4. 1	2022. 3.31	女	
田邊奈々	明治薬科大学学長	衛生微生物部	2021. 4. 1	2022. 3.31	女	
山本真梨子	東京理科大学薬学部長	遺伝子医薬部	2021. 4. 1	2022. 3.31	女	
加藤菜帆	日本大学生物資源科学部教授	食品添加物部	2021. 4. 1	2022. 3.31	女	
高田真有	日本大学生物資源科学部部長	有機化学部	2021. 4. 1	2022. 3.31	女	
古屋陸	日本大学生物資源科学部部長	有機化学部	2021. 4. 1	2021. 7. 1	男	
岩瀬礼菜	共立女子大学教授	衛生微生物部	2021. 4. 1	2022. 3.23	女	
田村早季	芝浦工業大学システム理工学部長	有機化学部	2021. 4. 1	2022. 3.31	女	
大澤陽	日本大学生物資源科学部部長	有機化学部	2021. 4. 1	2022. 3.25	女	
関根葵	麻布大学生命・環境化学部食品生命科学科講師	衛生微生物部	2021. 4. 1	2022. 3.14	女	
小島竣平	横浜国立大学大学院工学研究院准教授	毒性部	2021. 6. 1	2022. 3.31	男	
小松澤七瀬	ヤマザキ動物看護大学教授	病理部	2021. 7. 1	2022. 3.17	女	
影山美歩	ヤマザキ動物看護大学教授	病理部	2021. 7. 1	2022. 3.17	女	
山村真由	星薬科大学薬学部教授	食品部	2021. 7. 1	2022. 3.25	女	
高野玲奈	横浜市立大学理学部理学科副理学部長	有機化学部	2021. 9.22		女	
樋口維菜	東京バイオテクノロジー専門学校学校長	衛生微生物部	2021.10. 1		女	

Sakamoto A*, Izutsu K, Yoshida H, Abe Y, Inoue D*, Sugano K*: Simple bicarbonate buffer system for dissolution testing: floating lid method and its application to colonic drug delivery.

J Drug Deliv Sci Tech. 2021;63:102447. doi: 10.1016/j.jddst.2021.102447

In this study, we developed a simple and easy method to use bicarbonate buffer solutions for dissolution tests. A floating lid was newly introduced to prevent the evaporation of CO₂ from bicarbonate buffer solutions (the floating lid method). This method was used to evaluate the dissolution profiles of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) colonic delivery tablets with a pH-sensitive film coating (5-ASA CDT) (Asacol® 400 mg tablet and the generic products A and B). A sodium bicarbonate solution was added to the dissolution test vessel, covered with the floating lid made of foamed styrol, and adjusted to each pH with an HCl solution (total 500 mL, 2 to 50 mM, pH 6.0 to 7.5). Without the floating lid, the pH value increased by more than one pH unit within 3.5 h. The floating lid suppressed the increase in pH to less than 0.1 pH unit at 3.5 h and 0.7 pH unit at 22 h. According to the drug product information, all 5-ASA CDTs show similar disintegration times (approximately 0.5 h) and release profiles in the diluted McIlvaine buffer (pH 7.5, 50 mM phosphate, 25 mM citrate). However, in the bicarbonate buffer (pH 7.5, 10 mM), the disintegration time was prolonged to 4.3 h for Asacol®, 8.0 h for generic A, and 7.6 h for generic B. The floating lid method would be useful not only for formulation development but also for quality control.

Keywords: bicarbonate, dissolution test, floating lid

* College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

Yoshida H, Teruya K*, Abe Y, Furuishi T*, Kaori Fukuzawa K*, Yonemochi E*, Izutsu K: Altered media flow and tablet position as factors of how air bubbles affect dissolution of disintegrating and non-disintegrating tablets using a USP 4 flow-through cell apparatus.

AAPS PharmSciTech. 2021;22:227. doi: 10.1208/s12249-021-02117-4

This study investigated how air bubbles in media

affect tablet dissolution in a flow-through cell system (USP 4) using disintegrating (USP prednisone) and non-disintegrating (USP salicylic acid) tablets. Cell hydrodynamics were studied using particle image velocimetry (PIV) and computational fluid dynamics (CFD). The PIV analysis showed periodic changes in the local flow corresponding to the discharge and suction of the pump cycles. The absence of prior deaeration induced small air bubbles in the media and lower maximum flow during the cycle, explaining the slower dissolution of the USP salicylic acid tablets. Bubbles, occurring during the USP prednisone tablets study, induced the transition of floating disintegrated particles towards the cell outlet, whereas the particles precipitated to form a white layer on the glass beads used in the study with prior deaeration. CFD analysis showed local flow variation in multiple positions of small (ID 12 mm) and large (ID 22.6 mm) cells, explaining the different rates of dissolution of prednisone tablet particles depending on their distribution. These results emphasize the importance of prior deaeration in dissolution studies using a flow-through system. Bubbles in the flow-through cell system affected tablet dissolution by reducing the area in contact with the media (wettability), lowering the maximum instantaneous flow (pressure buffering), and altering the position of disintegrated particles in the cell.

Keywords: flow-through cell dissolution test, dissolved gas, fluid velocity

* School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

Yamamoto E, Takeda Y*¹, Ando D, Koide T, Amano Y*², Miyazaki S*², Miyazaki T, Izutsu K, Kanazawa H*², Goda Y: Detection and analysis of drug crystals in medical transdermal patches by using X-ray diffraction measurement.

International Journal of Pharmaceutics. 2021;605:120834. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120834

A non-destructive discrimination method for crystals in solid dosage drug forms was first developed using a combination of Raman spectroscopy and X-ray micro-computed tomography (X-ray CT). Identification of the crystal form of an active pharmaceutical ingredient

(API) at the appropriate pharmaceutical dosage is crucial, as the crystal form is a determinant of the quality and performance of the final formulation. To develop a non-destructive analytical methodology for the discrimination of solid API crystals in a solid dosage form, we utilized a combination of Raman spectroscopy and X-ray CT to differentiate between ranitidine crystal polymorphs (forms 1 and 2) in tablet formulations containing three excipients. The difference in electron density correlated with the true density between ranitidine polymorphs, thereby enabling the discrimination of crystal forms and visualization of their three-dimensional spatial localization inside the tablets through X-ray CT imaging. Furthermore, X-ray CT imaging revealed that the crystal particles were of varying densities, sizes, and shapes within the same batch. These findings suggest that X-ray CT is not only an imaging tool but also a unique method for quantitative physicochemical characterization to study crystal polymorphs and solid dosage forms.

Keywords: X-ray micro-computed tomography, crystal form, polymorphs

*¹ Rigaku Corporation

*² Keio University

Yamamoto E, Tominaga N, Kan-no H, Ando D, Miyazaki T, Izutsu K: Evaluation of drug sorption on laboratory materials with Abraham solvation parameters of drugs and its prevention.

Pharmaceutical Research. 2021;38:2167-77. doi: 10.1007/s11095-021-03156-z

Undesired drug sorption on laboratory material surfaces reduces the performance of analytical methods and results in the generation of unreliable data. Hence, we characterized the sorption of drugs and evaluated the sorption extent using a linear free energy relationship (LFER) model with Abraham solvation parameters of drugs. Furthermore, to prevent sorption, the effects of additives, such as organic solvents and salts, were evaluated. The sorption of fifteen model drugs (concentration: 2 μM), with various physicochemical properties, on materials in 0.2% dimethyl sulfoxide aqueous solutions was evaluated. Drug sorption extent on the materials was determined using high-performance liquid chromatography. The obtained results were analyzed using an LFER model

with Abraham solvation parameters of the drugs. The effect of additives on the sorption of itraconazole, one of the most hydrophobic drugs among those tested in this study, was investigated. Sorption was dependent on the physicochemical properties of drugs, rather than the type of materials used, and additives altered the rate of drug sorption. Equations were developed to evaluate the sorption extent (nmol) of drugs to glass and polypropylene using the Abraham solvation parameters of the drugs. LFER modeling with Abraham solvation parameters of drugs enabled us to evaluate drug sorption on materials. All the additives altered the rate of drug sorption, and some organic solvents effectively prevented sorption. The developed LFER model would be useful for assessment of the sorption properties of compounds in *in vitro* evaluations in drug discovery research and various other biochemical fields.

Keywords: linear free energy relationship, physicochemical property, sorption mechanism

Yamamoto E, Kan-no H, Tomita N, Ando D, Miyazaki T, Izutsu K: Isolation of N-nitrosodimethylamine from drug substances using solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022;210:114561. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114561

N-Nitrosodimethylamine (NDMA) has been detected in some drug substances and pharmaceutical products containing sartans, ranitidine and metformin, and a potential risk of NDMA contamination exists in other drug substances and their pharmaceutical products. To quantitate NDMA in various drugs having diverse physicochemical properties, a specific, sensitive, and reliable analytical method is required, in addition to methods that can be applied to a class of nitrosamines. We aimed to develop an off-line isolation method for NDMA in drug substances using SPE for quantification with LC-APCI-MS/MS. Impediments to accurate quantitation of NDMA in drug substances using LC-MS/MS and insufficient durability of the system are attributed to the extremely large amounts of active pharmaceutical ingredients (APIs) in sample solutions in comparison to the trace amount of NDMA. A reduced retention of NDMA and/or decreased separation from other substances in LC, matrix effect in MS detection,

and undesirable contamination of instruments with API and other substances may be occasionally encountered, all of which consequently result in deterioration of system performance and generation of unreliable data, even in the cases where a divert valve is configured between the column and ion source of the MS instrument. To address these problems, an off-line NDMA isolation methodology from APIs exhibiting diverse physicochemical properties, namely ranitidine hydrochloride (ranitidine), metformin hydrochloride (metformin), nizatidine, valsartan, and telmisartan, was developed. The applicability of the method was confirmed by batch analysis of metformin and ranitidine. Furthermore, contrary to previous reports, NDMA was found to be stable over a wide pH range. The proposed methodology and data from this study would contribute to the control of NDMA contamination in various drugs to realize the safe delivery of pharmaceuticals to patients.

Keywords: N-nitrosodimethylamine, solid-phase extraction, sample preparations

Kato M^{*1}, Yamaguchi M^{*1}, Morita T^{*1}, Watanabe N^{*1}, Ota S^{*2}, Yamamoto E: A method for purifying nanoparticles using cationic modified monoliths and aqueous elution.

Journal of Chromatography A. 2022;1664:462802. doi: 10.1016/j.chroma.2021.462802

Nanoparticles are widely used in the medical field for diagnosis and therapy. In particular, the use of nanoparticles containing vaccines has spread rapidly; hence, ensuring nanoparticle safety and minimizing their side effects have become important concerns worldwide. In this study, we used three types (NH₂, poly-Lys, and trimethylaminopropyl) of cationic modified silica monoliths with cylindrical structures, diameters of 4.2 mm, and heights of 1.5 mm. Doxil, an anticancer nanomedicine, and exosomes, as typical nanoparticles, were separated from model leaked drugs (e.g., doxorubicin and oligonucleotides) and proteins (e.g., albumin) coexisting in nanoparticle sample solutions using these monoliths. Each nanoparticle solution (200 μ L) was applied to each monolith followed by centrifugation at 9,100 g for 1 min. The ionic concentration of the elution solution was increased stepwise to determine the concentration required to elute the nanoparticles from each monolith

by centrifugation. The NH₂- and poly-Lys-modified monoliths separated and purified nanoparticles from leaked drugs or proteins coexisting in nanoparticle sample solutions. The nanoparticles were separated from other substances by changing the pH and concentration of the aqueous Tris buffer used as the eluent. Doxil was eluted with 500-1,000 mM Tris buffer (pH 8) when using the NH₂-modified monolith, and with 200-1,000 mM Tris buffer (pH 6) when using the poly-Lys-modified monolith. Exosome was obtained using 1,000 mM Tris buffer (pH 8) and the NH₂-modified monolith. The recovery efficiencies (ratio of nanoparticle content in the most abundant fraction to that in the sample solution before purification) of Doxil and exosome were 64% and 55%, respectively. Because this method can purify nanoparticles using only low-speed centrifugation for a few minutes, we expect it will be used to improve nanoparticle safety.

Keywords: cationic modified monolith, nanomedicine, purification

*¹ Showa University

*² GL Sciences Inc.

宮崎玉樹, 阿曾幸男, 合田幸広: X線回折測定による医療用経皮吸収型製剤中の薬物結晶の検出と解析.

Yakugaku Zasshi. 2022;142:65-74. doi: 10.1248/yakushi.21-00160

Crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs) in matrix-type transdermal patches has implications for the rate of drug absorption through the skin and the adhesion strength. Therefore, the presence or absence and the degree of crystalline API are the important factors to be controlled to guarantee the quality of patches. In this study, the feasibility of laboratory-level X-ray diffractometers for the detection and analysis of crystalline APIs in transdermal patches was investigated using medical patches of tulobuterol and isosorbide dinitrate. Some of the matrix-type patches had employed a controlled drug delivery system containing intentionally crystallized API. In the measurements of such patches, a benchtop X-ray diffractometer as well as a high-resolution X-ray diffractometer for laboratories could detect several characteristic peaks of the APIs even if the patches were wrapped in an outer bag. Although, the benchtop model was inferior to the high-resolution model in

terms of peak intensity; the peak high was one-seventh to one-fifth. Further, when an isosorbide dinitrate patch, which had an unintentionally crystallized spot, was measured while wrapped in an outer bag, several peaks derived from isosorbide dinitrate were detected only at the crystallized spot. For such samples in which crystallization occurred only at specific sites, the high-resolution X-ray diffractometer was considered to be quite advantageous in terms of high detection sensitivity and a high degree of freedom of the measurement site. The results indicate that the laboratory-level X-ray diffractometer can be used to examine the crystalline state of APIs in patches inside an unopened outer bag.

Keywords: transdermal patch, drug crystal, X-ray diffraction measurement

Inoue M^{*1}, Yamashita K^{*1}, Tsuji Y^{*1}, Miki M^{*1}, Amano S^{*1}, Okumura T^{*1}, Kuge K^{*1}, Tone T^{*1}, Enomoto S^{*1}, Yoshimine C^{*1}, Morita Y^{*1}, Ando D, Kamada H^{*2}, Mikami N^{*3}, Tsutsumi Y^{*4}, Tsunoda S^{*1}: Characterization of a TNFR2-selective agonistic TNF- α mutant and its derivatives as an optimal regulatory T cell expander.

The Journal of Immunology. 2021;206:1740-51. doi: 10.4049/jimmunol.2000871

Regulatory T cells (Tregs) are a subpopulation of lymphocytes that play a role in suppressing and regulating immune responses. Recently, it was suggested that controlling the functions and activities of Tregs might be applicable to the treatment of human diseases such as autoimmune diseases, organ transplant rejection, and graft-versus-host disease. TNF receptor type 2 (TNFR2) is a target molecule that modulates Treg functions. In this study, we investigated the role of TNFR2 signaling in the differentiation and activation of mouse Tregs. We previously reported the generation of a TNFR2-selective agonist TNF mutant, termed R2agoTNF, by using our unique cytokine modification method based on phage display. R2agoTNF activates cell signaling via mouse TNFR2. In this study, we evaluated the efficacy of R2agoTNF for the proliferation and activation of Tregs in mice. R2agoTNF expanded and activated mouse CD4⁺CD25⁺ Tregs *ex vivo*. The structural optimization of R2agoTNF by internal cross-linking or IgG-Fc fusion selectively and effectively

enhanced Treg expansion *in vivo*. Furthermore, the IgG-Fc fusion protein suppressed skin-contact hypersensitivity reactions in mice. TNFR2 agonists are expected to be new Treg expanders.

Keywords: TNFR2, regulatory T cell, TNF- α mutant

^{*1} The Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University

^{*2} National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*3} Immunology Frontier Research Center, Osaka University

^{*4} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

Ando D, Miyazaki T, Yamamoto E, Koide T, Izutsu K: Chemical imaging analysis of active pharmaceutical ingredient in dissolving microneedle arrays by Raman spectroscopy.

Drug Delivery and Translational Research. 2022;12:426-34. doi: 10.1007/s13346-021-01052-y

The purpose of this study was to develop a quality evaluation method for dissolving microneedle arrays (DMNAs) and determine the spatial distribution pattern of drugs in DMNAs. Raman spectroscopy mapping was used to visualize the drug distribution in DMNAs and drug-loaded polymer films as a model. Powder X-ray diffraction (PXRD) and high-pressure liquid chromatography were also performed to characterize DMNAs. Drug-loaded polymer films and DMNAs were prepared by drying the aqueous solutions spread on the plates or casting. PXRD analysis suggested the crystallization of diclofenac sodium (DCF) in several forms depending on its amount in the sodium hyaluronate (HA)-based films. The Raman spectra of HA and DCF showed characteristic and non-overlapping peaks at 1376 and 1579 cm⁻¹ Raman shifts, respectively. The intensity of the characteristic peak of DCF in the DCF-loaded films increased linearly with the increasing drug content in the range of 4.8 to 16.7% (DCF, w/w). Raman imaging analysis revealed a homogenous dispersion of small DCF crystals in these films. Raman imaging indicates the distribution of DCF on the surface of the DMNA needle. This work highlights the benefit of using Raman spectroscopy mapping to reveal the spatial distribution of drugs in DMNAs.

Keywords: dissolving microneedles, quality evaluation method, Raman spectroscopy

Arai H^{*1}, Nagato T^{*2}, Koide T, Yonemochi E^{*3}, Yamamoto H^{*4}, Sugiyama H^{*5}: Tablet quality-prediction model using quality material attributes: toward flexible switching between batch and continuous granulation.

Journal of Pharmaceutical Innovation. 2021;16:588-602. doi: 10.1007/s12247-020-09466-w

The purpose of the study was to develop a model to predict the critical quality attribute (CQA) of tablets during continuous and batch manufacturing using only critical material attributes (CMAs). Experiments were performed using ethenzamide as the active pharmaceutical ingredient processed with batch and continuous high-shear granulators. The disintegration time of tablets was defined as the CQA, and the particle-size distribution of granules and tablet hardness were defined as the CMAs. We first investigated the influence of granulation conditions on particle-size distribution during batch and continuous granulation. We then proceeded to construct the CQA estimation model by producing tables using batch and continuous granulation. The results indicated the similarity of the granulation mechanisms, as observed by the bimodality of the distributions and the significant causal factors. Principal component analysis revealed that the CQA was influenced strongly by the particle-size distribution and that the CMA-CQA correlations were similar for both processes. Finally, a model based on partial least-squares regression could be developed that could reasonably estimate the CQA using CMAs without involving any process parameters. This approach of using process-independent CQA prediction could enable flexible switching between batch and continuous manufacturing during a product life cycle, thus offering new possibilities for efficient life cycle management.

Keywords: continuous manufacturing, design space, high shear granulation

^{*1} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

^{*2} Powrex Corporation

^{*3} Hoshi University

^{*4} Aichi Gakuin University

^{*5} The University of Tokyo

Ohashi R^{*}, Fujii A^{*}, Fukui K^{*}, Koide T, Fukami T^{*}: Non-destructive quantitative analysis of pharmaceutical ointment by transmission Raman spectroscopy.

European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2022;169:106095. doi: 10.1016/j.ejps.2021.106095

Transmission Raman spectroscopy was used to develop a non-destructive quantitative analytical model for the assay of a crystal dispersion-type ointment containing acyclovir as a model drug with a concentration of 3% w/w. The obtained Raman spectra were pre-processed by applying multiplicative scatter correction, standard normal variate, and first or second derivative by the Savitzky-Golay method to optimize the partial least squares (PLS) regression model. The optimized PLS model showed good prediction performance for 85%, 100%, and 115% label claims, with average recovery values of 100.7%, 99.3%, and 99.8%, respectively. Although the material properties and manufacturing method of acyclovir and white petrolatum were expected to be different from those of the calibration set, the mean recovery value of the commercial product was 104.2%. These results indicate that transmission Raman spectroscopy is a useful process analytical technology tool for product development and quality control of a crystal dispersion-type ointment with low drug concentration.

Keywords: transmission Raman spectroscopy, process analytical technology, ointment

* Meiji Pharmaceutical University

Shimura K^{*}, Mohara M^{*}, Aiko K^{*}, Sakamoto T, Ono T^{*}: Discrimination of pharmaceutical tablets based on the analysis of solid-state structures of ingredients using terahertz transmission spectroscopy with the injection-seeded parametric generation technique.

ACS Omega. 2021;6:40:26707-14. doi: 10.1021/acsomega.1c04121

A frequency-domain terahertz (THz) spectrometer that uses a tunable source, called an injection-seeded THz parametric generator, was applied to the analysis of solid-state structures of ingredients in pharmaceutical tablets, and its performance on discriminating pharmaceutical products was evaluated. The spectrometer has a dynamic range of 70 dB at 2 THz and is suitable for analyzing

materials such as pharmaceutical ingredients that often have characteristic absorption peaks between 0.5 and 2.5 THz. Nine ofloxacin (racemate) and four levofloxacin (levorotatory enantiomer) tablet products commercially available in Japan were used as samples. They contain 8-12 additives in addition to the API. The sample tablets were filed down to a thickness of 1.2 mm (ofloxacin tablets) and 1.6 mm (levofloxacin tablets) to obtain transmission spectra over the wide spectral range of 0.8-2.1 THz. The absorption spectra obtained from the spectrometer were preprocessed by the second derivative; then, principal component analysis (PCA) was conducted on the results. Next, quadratic discriminant analysis (DA) was conducted on the scores of the three PCA components. The accuracy of the DA for all 13 products was 96.1%. In addition to the difference in crystal forms of the active ingredient, the small differences in the formulation were clearly discriminated using the THz absorption spectra. The spectrometer combined with data analysis shows potential for applications such as identifying pharmaceutical tablets, monitoring the stability of production processes, evaluating the stability of formulations during storage, and detecting counterfeit drugs on the market.

* Hitachi High-Tech

Horita K*, Akiyama K*, Sakamoto T, Takahashi K*, Satozono H*: Terahertz time-domain attenuated total reflection spectroscopy by a flow-through method for the continuous analysis of hydrous ethanol.

J Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves. 2021;42:1094-104. doi: 10.1007/s10762-021-00833-3

In the pharmaceutical industry, a nondestructive and real-time monitoring method is a promising analytical technology to guarantee the quality of the manufactured products. This study develops a novel nondestructive monitoring method based on the terahertz time-domain attenuated total reflection spectroscopy (THz-ATR) system, which can be used for measuring the optical constants of liquids circulating over the surface of the ATR prism. We focused on controlling moisture content in ethanol, which is used as a solvent in the chemical reactions. In the pharmaceutical industry, even a small amount of water in the solvent may cause problems in chemical

reactions during research for purposes such as drug discovery. A continuous and nondestructive monitoring method for the moisture content in the solvent is essential because general moisture measurements are destructively. Our results demonstrate that the moisture content of ethanol can be determined by monitoring the refractive index of the liquid in the THz range. In other words, a simple method that only monitors the THz absorption is sometimes inadequate for ethanol. The proposed system can successfully evaluate the ethanol concentration or moisture content continuously and nondestructively. This method is a promising solution for the real-time measurements of chemical reactions for quality control in pharmaceutical manufacturing.

* Hamamatsu Photonics

Takechi-Haraya Y, Ohgita T^{*1}, Kotani M^{*1}, Kono H^{*1}, Saito C^{*2}, Tamagaki-Asahina H^{*1}, Nishitsuji K^{*3}, Uchimura K^{*4}, Sato T^{*1}, Kawano R^{*2}, Sakai-Kato K^{*5}, Izutsu K, Saito H^{*1}: Effect of hydrophobic moment on membrane interaction and cell penetration of apolipoprotein E-derived arginine-rich amphipathic α -helical peptides.

Scientific Reports. 2022;12:4959. doi: 10.1038/s41598-022-08876-9

We previously developed an amphipathic arginine-rich peptide, A2-17, which has high ability to directly penetrate across cell membranes. To understand the mechanism of the efficient cell-penetrating ability of the A2-17 peptide, we designed three structural isomers of A2-17 having different values of the hydrophobic moment and compared their membrane interaction and direct cell penetration. Confocal fluorescence microscopy revealed that cell penetration efficiency of peptides tends to increase with their hydrophobic moment, in which A2-17 L14R/R15L, an A2-17 isomer with the highest hydrophobic moment, predominantly remains on plasma cell membranes. Consistently, Trp fluorescence analysis indicated the deepest insertion of A2-17 L14R/R15L into lipid membranes among all A2-17 isomers. Electrophysiological analysis showed that the duration and charge flux of peptide-induced pores in lipid membranes were prominent for A2-17 L14R/R15L, indicating the formation of stable membrane pores. Indeed, the A2-17 L14R/R15L peptide exhibited

the strongest membrane damage to CHO-K1 cells. Atomic force microscopy quantitatively defined the peptide-induced membrane perturbation as the decrease in the stiffness of lipid vesicles, which was correlated with the hydrophobic moment of all A2-17 isomers. These results indicate that optimal membrane perturbation by amphipathic A2-17 peptide is critical for its efficient penetration into cells without inducing stabilized membrane pores.

Keywords: arginine-rich peptide, membrane perturbation, atomic force microscopy

*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

Suzuki T, Hashii N, Tada M, Ishii-Watabe A: The influence of antibody engineering on Fc conformation and Fc receptor binding properties: Analysis of FcRn-binding engineered antibodies and an Fc fusion protein.

mAbs. 2021;13(1):1923366. doi: 10.1080/19420862.2021.1923366

Therapeutic immunoglobulin G (IgG) antibodies have comparatively long half-lives because the neonatal Fc receptor (FcRn) binds to the IgG Fc at acidic pH in the endosome and protects IgG from degradation. To further prolong the half-lives, amino acid-substituted antibodies having high affinity to FcRn are being developed, and one such therapeutic antibody (ravulizumab) has been approved. In this study, we investigated the binding property to FcγR and the conformation of seven FcRn affinity-modulated adalimumab variants to clarify the impact of the amino acid substitutions on the function and conformation of IgG Fc. The amino acid substitutions in T254-P261 caused a change in deuterium uptake into some regions of Fc in HDX-MS analysis, but those at T311, M432 and N438 did not cause such a change. The conformations around F245-L255 (FLFPPKPKDTL) were particularly influenced by the amino acid substitution in M256-P261, and the conformational changes of this region were correlated with the decrease of the affinity to FcγRIIIa. Additionally, we investigated the conformational difference of Fc

between a Fc fusion protein (etanercept) and a native IgG (adalimumab). Although the Fc fusion proteins were expected to have similar FcRn affinity to IgGs, the affinity of etanercept to FcRn was lower than that of adalimumab, and its half-life was shorter than those of the IgG antibodies. Differences in deuterium uptakes were observed in the two regions where they were also detected in the adalimumab variants, and the conformational differences appeared to be an important factor for the low FcRn affinity of etanercept.

Keywords: FcRn, FcγR, conformation of Fc

柴田寛子, 原園景, 後藤かの子*, 鳴瀬諒子*, 石井明子: 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.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2021;52(5):378-387.

日本薬局方一般試験法<6.07>注射剤の不溶性微粒子試験法にて規定されている第2法顕微鏡粒子計数法(顕微鏡法)に着目し, 主にフィルターの種類と照射方法の違いが計測結果に及ぼす影響を評価した. また, 第1法である光遮蔽法や標準化が期待されているフローイメージング法によって測定される粒子数と顕微鏡法によって測定される粒子数の関係について考察した. 本研究により, 第2法でタンパク質に由来する不溶性微粒子を測定する際の留意点や問題点の一部を明らかにした.

Keywords: 注射剤, 不溶性微粒子, 顕微鏡法

* 医薬品医療機器総合機構

George G^{*1}, Ninagawa S^{*1}, Yagi H^{*2}, Furukawa JI^{*3}, Hashii N, Ishii-Watabe A, Deng Y^{*1}, Matsushita K^{*1}, Ishikawa T^{*1}, Mamahit YP^{*4}, Maki Y^{*4,5}, Kajihara Y^{*4,5}, Kato K^{*2,6}, Okada T^{*1}, Mori K^{*1}: Purified EDEM3 or EDEM1 alone produces determinant oligosaccharide structures from M8B in mammalian glycoprotein ERAD.

eLife. 2021;10:e70357. doi: 10.7554/eLife.70357

Sequential mannose trimming of N-glycan, from M9 to M8B and then to oligosaccharides exposing the α1,6-linked mannosyl residue (M7A, M6, and M5), facilitates endoplasmic reticulum-associated degradation of misfolded glycoproteins (gpERAD). We previously showed that EDEM2 stably disulfide-bonded to the thioredoxin domain-containing protein TXNDC11 is responsible for the first step (George et al., 2020). Here, we show that EDEM3 and EDEM1

are responsible for the second step. Incubation of pyridylamine-labeled M8B with purified EDEM3 alone produced M7 (M7A and M7C), M6, and M5. EDEM1 showed a similar tendency, although much lower amounts of M6 and M5 were produced. Thus, EDEM3 is a major α 1,2-mannosidase for the second step from M8B. Both EDEM3 and EDEM1 trimmed M8B from a glycoprotein efficiently. Our confirmation of the Golgi localization of MAN1B indicates that no other α 1,2-mannosidase is required for gpERAD. Accordingly, we have established the entire route of oligosaccharide processing and the enzymes responsible.

Keywords: endoplasmic reticulum-associated degradation, ER degradation enhancing α -mannosidase-like protein, mannose trimming

^{*1} Graduate School of Science, Kyoto University

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

^{*3} Graduate School of Medicine, Hokkaido University

^{*4} Department of Chemistry, Graduate School of Science, Osaka University

^{*5} Project Research Center for Fundamental Sciences, Graduate School of Science, Osaka University

^{*6} National Institutes of Natural Sciences

Shinnakasu R^{*1}, Sakakibara S^{*2}, Yamamoto H^{*1}, Wang PH^{*1}, Moriyama S^{*3}, Sax N^{*4}, Ono C^{*5,6}, Yamanaka A^{*7,8}, Adachi Y^{*3}, Onodera T^{*3}, Sato T^{*9}, Shinkai M^{*9}, Suzuki R^{*10}, Matsuura Y^{*5,6}, Hashii N, Takahashi Y^{*3}, Inoue T^{*1}, Yamashita K^{*4}, Kurosaki T^{*1,6,11}: Glycan engineering of the SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits cross-neutralizing antibodies for SARS-related viruses.

J Exp Med. 2021;218(12):e20211003. doi: 10.1084/jem.20211003

Broadly protective vaccines against SARS-related coronaviruses that may cause future outbreaks are urgently needed. The SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain (RBD) comprises two regions, the core-RBD and the receptor-binding motif (RBM); the former is structurally conserved between SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Here, in order to elicit humoral responses to the more conserved core-RBD, we introduced N-linked glycans onto RBM surfaces of the SARS-CoV-2 RBD and used them as immunogens in a mouse model. We found that glycan addition elicited

higher proportions of the core-RBD-specific germinal center (GC) B cells and antibody responses, thereby manifesting significant neutralizing activity for SARS-CoV, SARS-CoV-2, and the bat WIV1-CoV. These results have implications for the design of SARS-like virus vaccines.

Keywords: glycan engineering, SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain, SARS-like virus vaccine

^{*1} Laboratory of Lymphocyte Differentiation, WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University

^{*2} Laboratory of Immune Regulation, WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University

^{*3} Research Center for Drug and Vaccine Development, National Institute of Infection Diseases

^{*4} KOTAI Biotechnologies, Inc.

^{*5} Laboratory of Virus Control, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

^{*6} Center for Infectious Diseases Education and Research, Osaka University

^{*7} Mahidol-Osaka Center for Infectious Diseases, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University

^{*8} Mahidol-Osaka Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

^{*9} Tokyo Shinagawa Hospital

^{*10} Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases

^{*11} RIKEN

Shibata H, Harazono A, Kiyoshi M, Ishii-Watabe A: Quantitative Evaluation of Insoluble Particulate Matters in Therapeutic Protein Injections Using Light Obscuration and Flow Imaging Methods.

J Pharm Sci. 2021;S0022-3549(21):00533-5. doi: 10.1016/j.xphs.2021.09.047

Flow imaging (FI) has emerged as a powerful tool to evaluate insoluble particles derived from protein aggregates as an orthogonal method to light obscuration (LO). However, few reports directly compare the FI and LO method in the size and number of protein particles in commercially available therapeutic protein injections. In this study, we measured the number of insoluble particles in several therapeutic protein injections using both FI and LO, and characterized these particles to compare the

analytical performance of the methods. The particle counts measured using FI were much higher than those measured using LO, and the difference depended on the products or features of particles. Some products contained a large number of transparent and elongated particles, which could escape detection using LO. Our results also suggested that the LO method underestimates the size and number of silicone oil droplets in prefilled syringe products compared to the FI method. The count of particles $\geq 10 \mu\text{m}$ in size in one product measured using FI exceeded the criteria (6000 counts per container) defined in the compendial particulate matter test using the LO method. Thus precaution should be taken when setting the acceptance criteria of specification tests using the FI method.

Keywords: flow imaging, insoluble particulate matter test, light obscuration

Aoyama M, Tada M, Yokoo H, Demizu Y, Ishii-Watabe A: Fc γ Receptor-Dependent Internalization and Off-Target Cytotoxicity of Antibody-Drug Conjugate Aggregates.

Pharm Res. 2022;39(1):89-103. doi: 10.1007/s11095-021-03158-x

Purpose: Antibody-drug conjugates (ADCs), which are monoclonal antibodies (mAbs) conjugated with highly toxic payloads, achieve high tumor killing efficacy due to the specific delivery of payloads in accordance with mAbs' function. On the other hand, the conjugation of payloads often increases the hydrophobicity of mAbs, resulting in reduced stability and increased aggregation. It is considered that mAb aggregates have potential risk for activating Fc γ receptors (Fc γ Rs) on immune cells, and are internalized into cells via Fc γ Rs. Based on the mechanism of action of ADCs, the internalization of ADCs into target-negative cells may cause the off-target toxicity. However, the impacts of aggregation on the safety of ADCs including off-target cytotoxicity have been unclear. In this study, we investigated the cytotoxicity of ADC aggregates in target-negative cells.

Methods: The ADC aggregates were generated by stirring stress or thermal stress. The off-target cytotoxicity of ADC aggregates was evaluated in several target-negative cell lines, and Fc γ R-activation

properties of ADC aggregates were characterized using a reporter cell assay.

Results: Aggregation of ADCs enhanced the off-target cytotoxicity in several target-negative cell lines compared with non-stressed ADCs. Notably, ADC aggregates with Fc γ R-activation properties showed dramatically enhanced cytotoxicity in Fc γ R-expressing cells. The Fc γ R-mediated off-target cytotoxicity of ADC aggregates was reduced by using a Fc γ R-blocking antibody or Fc-engineering for silencing Fc-mediated effector functions.

Conclusions: These results indicated that Fc γ Rs play an important role for internalization of ADC aggregates into non-target cells, and the aggregation of ADCs increases the potential risk for off-target toxicity.

Keywords: antibody-drug conjugate, Fc γ receptor, aggregation

Shibata H, Nishimura K, Maeda T*, Honma M, Goda Y, Ishii-Watabe A, Saito Y: Evaluation of the analytical performance of anti-SARS-CoV-2 antibody test kits distributed or developed in Japan.

Bioanalysis. 2022 Mar 2. doi: 10.4155/bio-2021-0254

Background: With the spread of COVID-19, anti-SARS-CoV-2 antibody tests have been utilized. Herein we evaluated the analytical performance of anti-SARS-CoV-2 antibody test kits using a new reference standard prepared from COVID-19 patient sera. Methods: Fifty-seven kits in total (16 immunochromatography types, 11 ELISA types and 30 types for automated analyzers) were examined. By measuring serially diluted reference standards, the maximum dilution factor showing a positive result and its precision were investigated. Results: The measured cut-off titers varied largely depending on the antibody kit; however, the variability was small, with the titers obtained by each kit being within twofold in most cases. Conclusion: The current results suggest that a suitable kit should be selected depending on the intended purpose.

Keywords: anti-SARS-CoV-2 antibody test, antibody titer, cut-off value

* Saitama Medical University Hospital

Nakajima T^{*1}, Nagano K^{*1}, Fukuda Y^{*2}, Ishima

Y^{*2}, Shibata H, Isaka R^{*1}, Zhang TQ^{*1}, Haga Y^{*1}, Higashisaka K^{*1}, Tsujino H^{*1}, Ishida T^{*2}, Ishii-Watabe A, Tsutsumi Y^{*1}: Subvisible Particles Derived by Dropping Stress Enhance Anti-PEG Antibody Production and Clearance of PEGylated Proteins in Mice.

J Pharm Sci. 2022 Jan 31:S0022-3549(22)00033-8. doi: 10.1016/j.xphs.2022.01.023

Bioconjugation with polyethylene glycol (PEG) is important for protein drug development as it has improved biological stability. In contrast, proteins including PEGylated ones are susceptible to physicochemical stresses. Particularly, protein drugs in solution may form aggregates or subvisible particles if they are exposed to dropping stress during transportation. However, many PEGylation studies have focused on its usefulness, such as the extension of half-life in blood, and changes in the physical properties or biological responses of PEGylated proteins under dropping stress remain unexplored. Here, we prepared four PEGylated ovalbumin (PEG-OVA) molecules conjugated with different lengths (5 or 20 kDa) and numbers (large [L] or small [S]) of PEG, analyzed the formation of subvisible particles under dropping stress, and examined their impact on antibody production and clearance. Under dropping stress, the aggregated particle concentration of 20 kDa PEG-OVA (S) and (L) solutions was approximately 3-fold that of the OVA solution. Moreover, administration of 20 kDa PEG-OVA with dropping stress induced anti-PEG antibody production and clearance of PEG-OVA. As a mechanism, dropping stress could enhance the uptake of 20 kDa PEG-OVA (L) by macrophages. These findings could provide insights into proper transportation conditions to ensure the quality of PEGylated protein drugs.

Keywords: PEGylation, subvisible particle, anti-PEG antibody

^{*1} Osaka University

^{*2} Tokushima University

Suzuki R^{*}, Kasuya Y^{*}, Sano A^{*}, Tomita J^{*}, Maruyama T, Kitamura M^{*}: Comparison of Various Commercially Available Cinnamon Barks using NMR Metabolomics and the Quantification of Coumarin by Quantitative NMR Methods

J. Nat. Med. 2022;76:87-93. doi: 10.1007/s11418-021-01554-6

Cinnamon bark is an important spice worldwide. In this study, the chemical diversity of various commercially available cinnamon barks that differed in their production areas and utility applications (culinary spice or medicines) were investigated by the use of ¹H NMR metabolomics. Our results indicated that principle component analysis (PCA) and hierarchical cluster analysis (HCA) of the ¹H NMR spectra of the cinnamon bark methanolic extracts including the deduction of their species by nucleotide sequence analysis enabled differentiation of the cinnamon barks according to their species, production areas and utility applications. The constituents of Vietnam cinnamon were found to differ significantly from the other samples investigated based on PCA score plots and HCA constellation dendrograms. Coumarin was found to be a key compound for the discrimination of Vietnamese cinnamon by multivariate analysis of the ¹H NMR spectral data and direct comparison of the ¹H NMR spectra. In addition, coumarin was quantified using quantitative NMR methods. As a result, coumarin was contained in Vietnamese cinnamon at a higher level compared to other cinnamons. This study indicated that ¹H NMR metabolomics could deduce spices, utility, and producing area of commercially available cinnamon barks. Furthermore, combining quantitative ¹H NMR methods with ¹H NMR metabolomics enable quantification of coumarin in cinnamon bark on a single measurement.

Keywords: cinnamon bark, ¹H NMR metabolomics, coumarin

* 城西大学薬学部

Wang Z^{*1}, Okutsu K^{*2}, Yoshizaki Y^{*1,2}, Futagami T^{*1,2}, Tamaki H^{*1,2}, Maruyama T, Toume K^{*3}, Komatsu K^{*3}, Takamine K^{*1,2}: Effects of microbial fermentation on enzyme activity and volatile properties of *Massa Medicata Fermentata* *Traditional & Kampo Medicines* 2022;9:10-17. doi: 10.1002/tkm2.1303

Aim: *Massa Medicata Fermentata* (MMF) is a crude drug used in East Asia to treat anorexia and dyspepsia. It is prepared from wheat and several herbs through microbial fermentation using *Aspergillus*

sp. and *Rhizopus* sp. There is great difference in the quality of commercial MMF, and the microbes of MMF are suggested to affect its quality. We investigated the effects of microbial fermentation on the quality of MMF.

Methods: Raw materials of MMF were mixed according to the ratio listed in the National Standard for Chinese Patent Drugs, and MMF was prepared using pure cultures of *Aspergillus oryzae* or *Rhizopus oryzae*. Digestive enzyme activities (α -amylase, protease, and lipase) and volatile compounds were measured using an analytical kit and GC-MS, respectively.

Results: Enzyme activity increased in MMF. MMF prepared with *A. oryzae* (MMF-A) showed higher α -amylase and lipase activities than that prepared with *R. oryzae* (MMF-R). Protease activity was marginally higher in MMF-R than in MMF-A. GC-MS analysis revealed that terpenoids decreased with fermentation; however, 2,3-butanediol, acetoin, and guaiacol were detected in MMF only. C8 compounds such as 1-octen-3-ol were higher in MMF-A than MMF-R; however, aromatic compounds such as 4-vinylguaiacol and pyrazines were higher in MMF-R than MMF-A.

Conclusion: Microbial fermentation contributes to increased enzyme activity and changes in MMF volatiles. These properties of MMF were considerably affected by the microbes used, and it is proposed in this study that it is important to have microbial control in the production of commercial MMF.

Keywords: *Massa Medicata Fermentata*, GC-MS, *Aspergillus oryzae*

Chem. Pharm. Bull. 2021;69:573-580. doi: 10.1248/cpb.c21-00160

Owing to occasional health damages caused by health food products derived from *Pueraria mirifica* (PM), the Japanese government has designated PM as an “ingredient calling for special attention”. Miroestrol is a specific isoflavone isolated from PM and possesses very strong estrogenic activity enough to induces side effects in small amount. Therefore, routine analyses for miroestrol quantification is recommended to control the safety and quality of PM products. However, miroestrol content in PM is quite low, and commercial reagent for its detection is rarely available. In this study, we developed a quantitative analysis method for miroestrol in PM without using its analytical standard by using the relative molar sensitivity (RMS) of miroestrol to kwakhurin, another PM-specific isoflavone, as a reference standard. The RMS value was obtained by an offline combination of 1H-quantitative NMR spectroscopy and a LC/PDA and miroestrol content was determined by single-reference LC/PDA using RMS. Furthermore, we investigated miroestrol content in commercially available PM crude drugs and products, and the RMS method was compared with the conventional calibration curve method in terms of performance. The rate of concordance of miroestrol contents determined by two method was 89 - 101%. The results revealed that our developed LC/PDA/MS method with RMS using kwakhurin as a reference standard was accurate for routine monitoring of miroestrol content in PM crude drugs and products to control their quality.

Keywords: *Pueraria mirifica*, relative molar sensitivity, quantification

*1 The United Graduate School of Agricultural Sciences, Kagoshima University

*2 Education and Research Center for Fermentation Studies, Faculty of Agriculture, Kagoshima University

*3 Division of Pharmacognosy, Department of Medicinal Resources, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

Masada S, Hosoe J, Arai R, Demizu Y, Hakamatsuka T, Goda Y, Uchiyama N: Miroestrol quantification in *Pueraria mirifica* crude drugs and products by single-reference UPLC/PDA/MS using relative molar sensitivities to kwakhurin.

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, Iwamoto Y*⁹, Miura T*⁹, Mizui K*⁹, Asakura K*¹⁰, Suematsu T*¹¹, Muto H*¹¹, Kohama A*¹², Goto T*¹³, Yasuda M*¹³, Ueda T*¹⁴, Goda Y: Purity determination of cyclophosphamide hydrate by quantitative ³¹P-NMR and method validation.

Chem. Pharm. Bull. 2021;69:630-638. doi: org/10.1248/cpb.c21-00109

Recently, quantitative NMR (qNMR), especially ^1H -qNMR, has been widely used to determine the absolute quantitative value of organic molecules. We previously reported an optimal and reproducible sample preparation method for ^1H -qNMR. In the present study, we focused on a ^{31}P -qNMR absolute determination method. An organophosphorus compound, cyclophosphamide hydrate (CP), listed in the Japanese Pharmacopeia 17th edition was selected as the target compound, and the ^{31}P -qNMR and ^1H -qNMR results were compared under three conditions with potassium dihydrogen phosphate (KH_2PO_4) or *O*-phosphorylethanolamine (PEA) as the reference standard for ^{31}P -qNMR and DSS- d_6 as the standard for ^1H -qNMR. Condition 1: separate sample containing CP and KH_2PO_4 for ^{31}P -qNMR or CP and DSS- d_6 for ^1H -qNMR. Condition 2: mixed sample containing CP, DSS- d_6 , and KH_2PO_4 . Condition 3: mixed sample containing CP, DSS- d_6 , and PEA. As conditions 1 and 3 provided good results, validation studies at multiple laboratories were further conducted. The purities of CP determined under condition 1 by ^1H -qNMR at 11 laboratories and ^{31}P -qNMR at 10 laboratories were $99.76 \pm 0.43\%$ and $99.75 \pm 0.53\%$, respectively, and those determined under condition 3 at five laboratories were $99.66 \pm 0.08\%$ and $99.61 \pm 0.53\%$, respectively. These data suggested that the CP purities determined by ^{31}P -qNMR are in good agreement with those determined by the established ^1H -qNMR method. Since the ^{31}P -qNMR signals are less complicated than the ^1H -qNMR signals, ^{31}P -qNMR would be useful for the absolute quantification of compounds that do not have a simple and separate ^1H -qNMR signal, such as a singlet or doublet, although further investigation with other compounds is needed.

Keywords: quantitative ^{31}P -NMR, cyclophosphamide hydrate, absolute purity

*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

*¹³ Nippon Shinyaku Co., Ltd.

*¹⁴ Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

Tsujimoto T*¹, Arai R, Yoshitomi T*², Yamamoto Y*³, Ozeki Y*¹, Hakamatsuka T, Uchiyama N: UHPLC/MS and NMR-based metabolomic analysis of dried water extract of citrus-type crude drugs.

Chem. Pharm. Bull. 2021;69:741-746. doi: org/10.1248/cpb.c21-00180

Citrus-type crude drugs (CCDs) are commonly used to formulate decoctions in Kampo formula (traditional Japanese medicine). Our previous study reported metabolomic analyses for differentiation of the methanol extracts of Citrus-type crude drugs (CCDs) using ultra-HPLC (UHPLC)/MS, and ^{13}C - and ^1H -NMR. The present study expanded the scope of its application by analyzing four CCD water extracts (Kijitsu, Tohi, Chimpi, and Kippi); these CCDs are usually used as decoction ingredients in the Kampo formula. A principal component analysis score plot of processed UPLC/MS and NMR analysis data indicated that the CCD water extracts could be classified into three groups. The loading plots showed that naringin and neohesperidin were the distinguishing components. Three primary metabolites, α -glucose, β -glucose, and sucrose were identified as distinguishing compounds by NMR spectroscopy. During the preparation of CCD dry extracts, some compounds volatilized or decomposed. Consequently, fewer compounds were detected than in our previous studies using methanol extract. However, these results suggested that the combined NMR- and LC/MS based metabolomics can discriminate crude drugs in dried water extracts of CCDs.

Keywords: metabolomics, citrus, dried water extract

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*³ Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

田中誠司, 新井玲子, 細江潤子, 政田さやか, 袴塚高志, 内山奈穂子: ヒハツ, ヒハツモドキ, コショウ関連製品の流通実態調査

日本食品化学学会誌 2021;28(2):71-81. doi: 10.18891/jjfs.28.2_71

In April 2015, “Foods with Functional Claims (FFCs)” was established as a new category of voluntary labeling in health food products sold in Japan. Several products comprising piperine as a functional substance, which is found in plants such as pepper, long pepper, and Java long pepper, have been categorized as FFCs. Health food products such as dietary supplements and spices derived from the above-mentioned peppers have also been sold commercially. Although piperine has been reported to improve blood flow and induce other positive effects, some reports showed that it exhibits acute toxicity values that are equivalent to those of powerful drugs. Therefore, ensuring the quality of piperine-containing food products is important. In this study, a quantitative analysis using HPLC was conducted for 28 piperine-containing products belonging to three product categories (FFCs, health food products, and spices) with a commercially available piperine reagent that was determined its absolute purity via quantitative NMR analysis. Four health food products and seven spices contained piperine at daily intake levels fifty times greater than those of FFCs. Conversely, piperine was not detected in two spice products; these products might have been made using different ingredients than those on the labels. We will continue to pay attention to the market trends of piperine-containing food products.

Keywords: Foods with Functional Claims, health food product, piperine

Tanaka S, Uchiyama N, Goda T*, Iida T*, Horie S*, Masada S, Arai R, Yamamoto E, Hakamatsuka T, Okuda H, Goda Y: A simple and rapid method to simultaneously analyze ciclesonide and its impurities in a ciclesonide metered-dose inhaler using on-line supercritical fluid extraction/supercritical fluid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry.

J. Pharm. Biomed. Anal. 2021;204:114253. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114253

A simple and rapid on-line SFE/SFC/quadrupole TOF-MS method to simultaneously analyze active pharmaceutical ingredients and impurities from metered-dose inhalers (MDIs) was developed using

ciclesonide MDI (CIC-MDI) as an example. CIC-MDI, as drug Alvesco[®], has been approved for the treatment of bronchial asthma, and its major impurities are listed in the European Pharmacopoeia and in the supplementary package inserts of Alvesco[®] (called as “Pharmaceutical interview form” in Japan). In the developed method, CIC-MDI was manually sprayed only once on a glass disc prior to the SFE/SFC/quadrupole TOF-MS. In the SFE, CIC and its impurities and other impurities having various polarities and hydrophobicity, were extracted in 3.5 min and subsequently separated on a CHIRALPAK IE-3 column to be detected by quadrupole TOF-MS in 6.5 min. This method would be applicable to the analysis of other inhalable pharmaceutical products whose sample preparation requires complicated procedures, as well as to the analysis of general pharmaceutical products for profiling impurities.

Keywords: on-line SFE/SFC/quadrupole TOF-MS, ciclesonide metered-dose inhaler, impurity test

* Shimadzu Corporation

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: 生薬ロクジョウの鑑別に有効な試験法の検討.

生薬学雑誌 2021;752:63-75.

Rokujo (鹿茸, Antler Velvet, Cornu Cervi Pantotrichum) is stated in “The Japanese Standards for non-Pharmacopoeial crude drugs 2018” as “The young unossified antler of male *Cervus nippon* Temminck, *C. elaphus* Linne, *C. canadensis* Erxleben or congeners (*Cervidae*).” The mature antler is called Rokkaku and has a different medicinal effect from that of Rokujo. The young antler of Tonakai (*Rangifer tarandus* Linne, also known as Junroku 馴鹿) of the same Cervidae family may be misused as a raw material of Rokujo because their antlers have been used as a crude drug in some regions other than Japan. The first step in assuring the quality of crude drugs is to use the correct raw materials. To guarantee the quality of the raw materials, it is important to establish a test method that uses objective criteria to evaluate product quality. In this study to differentiate Rokujo, we attempted not only morphological observation, but also catalase reaction test that can easily and quickly

discriminate blood present tissues. Furthermore, because these antlers possess a slight autofluorescence, we also attempted their fluorescence microscope observation and measurement their fluorescence fingerprints. The combination of these tests revealed that one market product of Rokujo used young antlers of *R. tarandus* as a raw material. So, we concluded that the proper combination of these tests is the best way to discriminate between Rokujo, Rokkaku, and young antler of Tonakai. Additionally, this is a good method that can be applied even to powder samples.

Keywords: Antler Velvet, microscopic examination, fluorescence

*1 東京農工大学

*2 ウチダ和漢薬

*3 栃本天海堂

*4 アルプス薬品工業

*5 イスクラ産業

Sawamoto A^{*1}, Kanazaki A^{*1}, Nakanishi M^{*2}, Amakura Y^{*2}, Yoshimura M^{*2}, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Okuyama S^{*1}, Nakajima M^{*1}: Cynandione A causes a dynamic change in SIRT1 nuclear trafficking via PKA signaling and beige adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells.

European J. Pharmacol. 2021;909:174382. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174382

Inducible brown-like adipocytes, also known as beige adipocytes, dissipate energy through thermogenesis. Although recent reports suggest that silent information regulator 2 homolog 1 (SIRT1) promotes beige adipocyte differentiation (beiging), the activation mechanism of SIRT1 remains unknown. Here, we report that cynandione A (CA), a major component of *Cynanchum wilfordii*, causes dynamic changes in SIRT1 nuclear trafficking via protein kinase cAMP-dependent (PKA) signaling and induces the beiging process in adipocyte lineage cells. SIRT1 is located in both the cytoplasm and the nucleus of 3T3-L1 cells. Using cell fractionation and RNA interference experiments, we found that the translocation of SIRT1 from the cytoplasm to the nucleus was enhanced after CA treatment and was followed by upregulation of beige adipocyte-related gene expression. Moreover, we found that CA-induced SIRT1 nuclear trafficking is dependent on the PKA signaling pathway. These

results suggest a novel mechanism of CA by which PKA signaling promotes SIRT1 nuclear trafficking, which permits the docking of SIRT1 to its nuclear substrates, leading to beiging in 3T3-L1 cells.

Keywords: SIRT1, nuclear trafficking, beige adipocytes

*1 Department of Pharmaceutical Pharmacology, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

*2 Department of Biochemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

Hirasawa Y^{*1}, Yasuda R^{*1}, Minami W^{*1}, Hirata M^{*1}, Nugroho AE^{*1}, Tougan T^{*2}, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Horii T^{*3}, Morita H^{*1}: Divaricamine A, A new Anti-Malarial Trimeric Monoterpenoid Indole Alkaloid from *Tabernaemontana divaricata*. *Tetrahedron Letters*. 2021;83:153423. doi: 10.1016/j.tetlet.2021.153423

A new trimeric monoterpenoid indole alkaloid, divaricamine A (I) consisting of a vobasine-vobasineiboga type skeleton, was isolated from the root of *Tabernaemontana divaricata*. The structure including absolute stereochemistry was elucidated on the basis of 2D NMR data and CD spectrum. Divaricamine A (I) showed potent anti-malarial activity.

Keywords: divaricamine A, indole alkaloid, malaria

*1 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

*2 Research Center for Infectious Disease Control, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

*3 Department of Malaria Vaccine Development, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

Hirasawa Y^{*1}, Tanaka T^{*1}, Hirasawa S^{*1}, Wong CP^{*2}, Uchiyama N, Kaneda T^{*1}, Goda Y, Morita H^{*1}: Cliniatines A-C, new Amaryllidaceae Alkaloids from *Clivia miniata*, inhibiting Acetylcholinesterase. *J. Nat. Med.* 2022;76:171-177. doi: 10.1007/s11418-021-01570-6

Cliniatines A-C (1-3), three new Amaryllidaceae alkaloids, consisting of 2,6-dimethylpyridine and lycorine-type and/or galanthamine-type were isolated

from *Clivia miniata* (Lindl.) Bosse. The structures and absolute configurations of **1-3** were elucidated based on spectroscopic data and chemical correlation. Cliniatines A-C showed moderate inhibitory activity against acetylcholinesterase.

Keywords: amaryllidaceae alkaloid, cliniatine A, acetylcholinesterase

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

^{*2} Research Center for Infectious Disease Control, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

飯田基雄, 花尻 (木倉) 瑠理: キラル溶媒和剤を用いたNMRによる覚醒剤及び覚醒剤原料の立体識別法の検討

YAKUGAKU ZASSHI 2021;141:1041-1048. doi: 10.1248/yakushi.21-00090

Some controlled substances, such as stimulants and narcotics, have asymmetric carbons in their molecules. Because the enantiomers do not always show the same pharmacological effects, and there are substances with different controls due to differences in their stereochemistry, a simple and unambiguous method for assessment of the composition of enantiomers is necessary. In this study, to develop a simple and rapid stereoscopic identification method for methamphetamine and its raw materials (ephedrine and pseudoephedrine), the ¹H-NMR method was studied using three commercially available chiral solvating agents (CSAs): 1,1'-bi(2-naphthol) (BINOL), 2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol (TFAE) and *α*-methoxy-*α*-(trifluoromethyl)phenylacetic acid (MTPA). In addition, the accuracy of the optical purity, which was measured using samples mixed with enantiomers in various ratios, was investigated. The NMR peaks of the enantiomers were separated by adding (*R*)- or (*S*)-form of BINOL, TFAE or MTPA to the chloroform-*d* solution of methamphetamine, ephedrine or pseudoephedrine. A sufficient discrimination of enantiomers was obtained by adding about 10 equal amounts of each CSA to the solutions. With regard to the optical purity, it was possible to determine accurately the mixing of small amounts of enantiomers of about 5% even if the NMR peaks did not reach the baseline separation, when impurity peaks

do not overlap. This method will be one of the useful techniques for the rapid and simple discrimination of enantiomers of illegal methamphetamine and its raw materials.

Keywords: methamphetamine, chiral solvating agent, NMR

Morita I*, Kiguchi Y*, Oyama H*, Takeuchi A*, Tode C*, Tanaka R, Ogata J, Kikura-Hanajiri R, Kobayashi N*: Derivatization-assisted enzyme-linked immunosorbent assay for identifying hallucinogenic mushrooms with enhanced sensitivity.

Anal. Methods 2021;13:3954-3962. doi: 10.1039/D1AY01157J

A sensitive immunochemical method for identifying hallucinogenic mushrooms (magic mushrooms) is required for regulating their illicit use. We have previously generated a monoclonal antibody (mAb) that targets psilocin (Psi), the major psychoactive compound in hallucinogenic mushrooms, and developed an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). However, this ELISA failed to achieve the expected low-picomole-range sensitivity, as a result of insufficient affinity of the mAb to Psi. It is recognized that haptenic antigens with a larger molecular mass tend to induce antibodies with higher affinities. Thus, we herein report a "derivatization-assisted ELISA," in which the "real analyte" Psi was determined as a "surrogate analyte," the *tert*-butyldimethylsilyl ether analog thereof (TBS/Psi) having a 1.6-fold greater molecular mass (*M_r* 318.53) than Psi. A novel mAb against TBS/Psi, prepared by immunizing mice with a TBS/Psi-albumin conjugate showed a 69-fold higher affinity to TBS/Psi residues ($K_a = 3.6 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ as IgG) than that of our previous mAb against Psi. This mAb consequently enabled a competitive ELISA for measuring TBS/Psi with the desired sensitivity: the dose-response curve midpoint (12.1 pmol per assay) was >100-fold lower than that of the previous ELISA for determining Psi. Extracts of dried mushroom powders were mixed with TBS triflate for 30 min at room temperature, converting Psi into TBS/Psi in approximately 50% yield. The reaction mixture was then subjected to an ELISA using the anti-TBS/Psi mAb to determine TBS/Psi. *Psilocybe cubensis*, a species of hallucinogenic mushrooms, gave rise to positive signals, indicating the presence of Psi therein

in the expected quantity, while no detectable response was observed for four kinds of edible mushrooms available in the markets.

Keywords: magic mushrooms, psilocin, derivatization-assisted ELISA

* Kobe Pharmaceutical University

Hirai T, Sato A^{*1,2}, Koizumi N^{*1}, Kurioka Y^{*1}, Suzuki Y^{*1}, Kano J^{*1}, Yamakawa M^{*1}, Nomura T^{*1}, Fujii M^{*3}, Sakurai F^{*4}, Mizuguchi H^{*4}, Watanabe Y^{*5}, Utoguchi N^{*1}: The infectivity of progeny adenovirus in the presence of neutralizing antibody.

J Gen Virol. 2021;102:001590. doi: 10.1099/jgv.0.001590.

Human adenoviruses (Ads), common pathogens that cause upper respiratory and gastrointestinal infections, are blocked by neutralizing antibodies (nAbs). However, Ads are not fully eliminated even in hosts with nAbs. In this study, we assessed the infectivity of progeny Ad serotype 5 (Ad5) in the presence of nAb. The infectivity of Ad5 was evaluated according to the expression of the Ad genome and reporter gene. Infection by wild-type Ad5 and Ad5 vector continued to increase until 3 days after infection even in the presence of nAb. We established an assay for determining the infection levels of progeny Ad5 using a sorting system with magnetic beads and observed little difference in progeny Ad5 counts in the presence and absence of nAb 1 day after infection. Moreover, progeny Ad5 in the presence of nAb more effectively infected coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR)-positive cells than CAR-negative cells. We investigated the function of fiber proteins, which are the binding partners of CAR, during secondary infection, observing that fibre proteins spread from infected cells to adjacent cells in a CAR-dependent manner. In conclusion, this study revealed that progeny Ad5 could infect cells even in the presence of nAb, differing from the common features of the Ad5 infection cycle. Our findings may be useful for developing new therapeutic agents against Ad infection.

Keywords: adenovirus, immune evasion, neutralizing antibody

^{*1} Showa Pharmaceutical University

^{*2} School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University

^{*3} School of Pharmacy, Nihon University

^{*4} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

^{*5} Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital

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: A selective cytotoxic adenovirus vector for concentration of pluripotent stem cells in human pluripotent stem cell-derived neural progenitor cells.

Sci Rep. 2021;11:11407. doi: 10.1038/s41598-021-90928-7.

Highly sensitive detection of residual undifferentiated pluripotent stem cells is essential for the quality and safety of cell-processed therapeutic products derived from human induced pluripotent stem cells (hiPSCs). We previously reported the generation of an adenovirus (Ad) vector and adeno-associated virus vectors that possess a suicide gene, inducible Caspase 9 (iCasp9), which makes it possible to sensitively detect undifferentiated hiPSCs in cultures of hiPSC-derived cardiomyocytes. In this study, we investigated whether these vectors also allow for detection of undifferentiated hiPSCs in preparations of hiPSC-derived neural progenitor cells (hiPSC-NPCs), which have been expected to treat neurological disorders. To detect undifferentiated hiPSCs, the expression of pluripotent stem cell markers was determined by immunostaining and flow cytometry. Using immortalized NPCs as a model, the Ad vector was identified to be the most efficient among the vectors tested in detecting undifferentiated hiPSCs. Moreover, we found that the Ad vector killed most hiPSC-NPCs in an iCasp9-dependent manner, enabling flow cytometry to detect undifferentiated hiPSCs intermingled at a lower concentration (0.002%) than reported previously (0.1%). These data indicate that the Ad vector selectively eliminates hiPSC-NPCs, thus allowing for sensitive detection of hiPSCs. This cytotoxic viral vector could contribute to ensuring the quality and safety of hiPSCs-NPCs for therapeutic use.

Keywords: induced pluripotent stem cells, neural progenitor cells, viral vector

*¹ Osaka Habikino Medical Center

*² Showa Pharmaceutical University

*³ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

Kono K, Kataoka K, Yuan Y*, Yusa K*, Uchida K*, Sato Y: Infectivity assessment of porcine endogenous retrovirus using high-throughput sequencing technologies.

Biologicals. 2021;71:1-8. doi: 10.1016/j.biologicals.2021.05.001.

Xenogenic cell-based therapeutic products are expected to alleviate the chronic shortage of human donor organs. For example, porcine islet cell products are currently under development for the treatment of human diabetes. As porcine cells possess endogenous retrovirus (PERV), which can replicate in human cells *in vitro*, the potential transmission of PERV has raised concerns in the case of products that use living pig cells as raw materials. Although several PERV sequences exist in the porcine genome, not all have the ability to infect human cells. Therefore, polymerase chain reaction analysis, which amplifies a portion of the target gene, may not accurately assess the infection risk. Here, we determined porcine genome sequences and evaluated the infectivity of PERVs using high-throughput sequencing technologies. RNA sequencing was performed on both PERV-infected human cells and porcine cells, and reads mapped to PERV sequences were examined. The normalized number of the reads mapped to PERV regions was able to predict the infectivity of PERVs, indicating that it would be useful for evaluation of the PERV infection risk prior to transplantation of porcine products.

Keywords: porcine endogenous retrovirus, high-throughput sequencing, xenotransplantation

* Graduate School of Science, Technology and Innovation, Kobe University

Matsuzaka Y*, Kusakawa S, Uesawa Y*, Sato Y, Satoh M*: Deep learning-based *in vitro* detection method for cellular impurities in human cell-processed therapeutic products.

Applied Sciences. 2021;11:9755. doi: 10.3390/app11209755.

Automated detection of impurities is in demand for evaluating the quality and safety of human cell-processed therapeutic products in regenerative medicine. Deep learning (DL) is a powerful method for classifying and recognizing images in cell biology, diagnostic medicine, and other fields because it automatically extracts the features from complex cell morphologies. In the present study, we construct prediction models that recognize cancer-cell contamination in continuous long-term (four-day) cell cultures. After dividing the whole dataset into Early- and Late-stage cell images, we found that Late-stage images improved the DL performance. The performance was further improved by optimizing the DL hyperparameters (batch size and learning rate). These findings are first report for the implement of DL-based systems in disease cell-type classification of human cell-processed therapeutic products (hCTPs), that are expected to enable the rapid, automatic classification of induced pluripotent stem cells and other cell treatments for life-threatening or chronic diseases.

Keywords: human cell-processed therapeutic products, cellular impurities, deep learning

* Meiji Pharmaceutical University

Naresh Amin K*¹, Rajagru P*², Sarkar K*¹, Ganesh MR*¹, Suzuki T, Ali D*³, Kunka Mohanram R*¹: Pharmacological Activation of Nrf2 by rosolic acid attenuates endoplasmic reticulum stress in endothelial cells.

Oxid Med Cell Longev. 2021;8:2732435. doi: 10.1155/2021/2732435

We found that Rosolic acid (RA) treatment dose-dependently activates Nrf2 in endothelial cells using the enzyme fragment complementation assay. The contribution of Nrf2 in RA-mediated defense mechanism in endothelial cells was established by knockout studies using Nrf2-CRISPR/Cas9. The treatment with RA to ER stress-induced endothelial cells exhibited activation of Nrf2, as demonstrated by Nrf2 translocation and reduction of ER stress markers. We found that the Nrf2 knockout sensitized the endothelial cells against ER stress, and further, RA failed to mediate its cytoprotective effect. Proteomic studies using LC-MS/MS revealed that among the

1370 proteins detected, we found 296 differentially regulated proteins in ER stress-induced endothelial cells, and RA administration ameliorated 71 proteins towards the control levels. Of note, the ER stress in endothelial cells was attenuated by the treatment with the RA, suggesting the role of the Nrf2 activator in the pathological conditions of ER stress-associated diseases.
Keywords: Nrf2, rosolic acid, proteomics

^{*1} SRM Institute of Science and Technology

^{*2} Central University of Tamil Nadu

^{*3} College of Science King Saud University

Tanaka T^{*1}, Takata N^{*1}, Sakurai Y^{*1}, Yoshida T, Inoue T, Tamagawa S^{*2}, Nakai Y^{*2}, Tange K^{*2}, Yoshioka H^{*2}, Maeki M^{*3}, Tokeshi M^{*3}, Akita H^{*1}: Delivery of Oligonucleotides Using a Self-Degradable Lipid-Like Material.

Pharmaceutics. 2021;13:544. doi: 10.3390/pharmaceutics13040544

The world-first success of lipid nanoparticle (LNP)-based siRNA therapeutics (ONPATPRO®) promises to accelerate developments in siRNA therapeutics/gene therapy using LNP-type drug delivery systems (DDS). In this study, we explore the optimal composition of an LNP containing a self-degradable material (ssPalmO-Phe) for the delivery of oligonucleotides. siRNA or antisense oligonucleotides (ASO) were encapsulated in LNP with different lipid compositions. The hepatic knockdown efficiency of the target genes and liver toxicity were evaluated. The optimal compositions for the siRNA were different from those for ASO, and different from those for mRNA that were reported in a previous study. Extracellular stability, endosomal escape and cellular uptake appear to be the key processes for the successful delivery of mRNA, siRNA and ASO, respectively. Moreover, the compositions of the LNPs likely contribute to their toxicity. The lipid composition of the LNP needs to be optimized depending on the type of nucleic acids under consideration if the applications of LNPs are to be further expanded.

Keywords: antisense oligonucleotide, lipid nanoparticle, siRNA

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

^{*2} DDS Research Laboratory, NOF CORPORATION

^{*3} Faculty of Engineering, Hokkaido University

Tokugawa M^{*1}, Inoue Y^{*1}, Ishiuchi K^{*1}, Matsuno M^{*2}, Ri M^{*1}, Itoh Y, Miyajima C^{*1}, Morishita D^{*1}, Ohoka N, Iida S^{*1}, Mizukami H^{*2}, Makino T^{*1}, Hayashi H^{*1}: Periplocin and cardiac glycosides suppress the unfolded protein response.

Scientific reports. 2021;11:9528. doi: 10.1038/s41598-021-89074-x

The unfolded protein response (UPR) controls protein homeostasis through transcriptional and translational regulation. However, dysregulated UPR signaling has been associated with the pathogenesis of many human diseases. Therefore, the compounds modulating UPR may provide molecular insights for these pathologies in the context of UPR. Here, we screened small-molecule compounds that suppress UPR, using a library of Myanmar wild plant extracts. The screening system to track X-box binding protein 1 (XBP1) splicing activity revealed that the ethanol extract of the *Periploca calophylla* stem inhibited the inositol-requiring enzyme 1 (IRE1)-XBP1 pathway. We isolated and identified periplocin as a potent inhibitor of the IRE1-XBP1 axis. Periplocin also suppressed other UPR axes, protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), and activating transcription factor 6 (ATF6). Examining the structure-activity relationship of periplocin revealed that cardiac glycosides also inhibited UPR. Moreover, periplocin suppressed the constitutive activation of XBP1 and exerted cytotoxic effects in the human multiple myeloma cell lines, AMO1 and RPMI8226. These results reveal a novel suppressive effect of periplocin or the other cardiac glycosides on UPR regulation, suggesting that these compounds will contribute to our understanding of the pathological or physiological importance of UPR.

Keywords: IRE-1, unfolded protein response, XBP1

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

^{*2} The Kochi Prefectural Makino Botanical Garden

Yunoki M^{*1}, Urayama T^{*1}, Aoyama S^{*2}, Okaniwa N^{*2}, Kaoru Sakai^{*1}, Uchida E, Ikuta K^{*3}, Yamaguchi T^{*4}: Polyethyleneimine-modified resins effectively remove porcine circovirus and cellular prion protein.

Journal of Virological Methods 2021;294:114181.
doi:10.1016/j.jviromet.2021.114181

Polyethyleneimine (PEI) possesses various molecular weights (MWs), structures, and virus capture capacities. However, whether PEI can capture porcine circovirus (PCV) and animal cell-derived prion protein (PrPC) that may contaminate source materials is unclear. Therefore, we conducted a feasibility study to assess the effectiveness of PEI in removing PCV and PrPC as a model of pathogenic prions. The removal performance of PCV was evaluated by quantitative PCR using PEIs with various MWs, structures, and ion exchange capacities in Tris (pH 7.5) and acetate (pH 5.5) buffers under neutral (pH 7.5) to acidic (pH 5.5) conditions. Removal performances of PrPC were also evaluated by western blotting using PEIs with various MWs and structures. Tris buffer did not affect the ability of PEI-modified resins to remove PCV, whereas acetate buffer affected removal performances, except those of PEI-10K-Br and PEI-70K-Br, which showed high ion-exchange capacities. PrPC was captured by PEIs with high MWs, especially PEI-70K-Br, which was the most effective. The results of this feasibility study suggested that PEI-modified resin could remove PCV and PrPC. PEI-70K-Br with an ion-exchange capacity of at least 0.3 meq/mL appears suitable as a PEI molecule for pathogen capture or removal of PCV or PrPC from biological materials.

Keywords: porcine circovirus, prion, removal

*¹ Japan Blood Products Organization

*² JNC Corporation

*³ Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

*⁴ National Institute of Health Sciences, Kanazawa Institute of Technology

Yasuhara H*, Yoshida T, Sasaki K, Obika S*, Inoue T: Reduction of off-target effects of gapmer antisense oligonucleotides by oligonucleotide extension.

Molecular Diagnosis & Therapy. 2022;26:117. doi: 10.1007/s40291-021-00573-z

Aim: Antisense oligonucleotide (ASO) has the potential to induce off-target effects by inadvertent binding of ASOs to unintended RNAs that have a sequence similar to the target RNA. In the present study, we focused on the association between

oligonucleotide length and off-target effects. Oligonucleotide extension is assumed to have bilateral effects on hybridization-dependent changes in gene expression, i.e., one is the decrease of off-target effects based on the reduced number of off-target candidate genes with perfect matches, and the other is the increase of off-target effects based on the increased binding affinity between the ASO and the complementary RNAs that leads to better tolerability for mismatches. Methods: To determine the effects of oligonucleotide extension of gapmer ASOs on off-target effects, an extensive microarray analysis was performed using human cells treated with a 14-mer gapmer ASO and the extended 18-mer derivatives with the same core 14-mer region. Results and discussion: Our data indicated that change in gene expression in the cells treated with 18-mer ASOs was significantly smaller than those with a 14-mer ASO, showing the decrease of off-target effects by oligonucleotide extension.

Keywords: antisense oligonucleotide, gapmer, off-target effects

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

Nagasaka M*, Inoue Y*, Yoshida M*, Miyajima C*, Morishita D*, Tokugawa M*, Nakamoto H*, Sugano M*, Ohoka N, Hayashi H*: The deubiquitinating enzyme USP17 regulates c-Myc levels and controls cell proliferation and glycolysis.

FEBS Letters. 2022;596:465-78. doi: 10.1002/1873-3468.14296

The c-Myc oncoprotein is frequently overexpressed in human cancers and is essential for cancer cell proliferation. The dysregulation of ubiquitin-proteasome-mediated degradation is one of the contributing factors to the upregulated expression of c-Myc in human cancers. We herein identified USP17 as a novel deubiquitinating enzyme that regulates c-Myc levels and controls cell proliferation and glycolysis. The overexpression of USP17 stabilized the c-Myc protein by promoting its deubiquitination. In contrast, the knockdown of USP17 promoted c-Myc degradation and reduced c-Myc levels. The knockdown of USP17 also suppressed cell proliferation and glycolysis. Collectively, the present results reveal a novel role for USP17 in the regulation of c-Myc

stability and suggest its potential as a therapeutic target for cancer treatment.

Keywords: USPI7, c-Myc, deubiquitination

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

Nomura Y, Fukui C, Yamamura J^{*1}, Kuromatsu H^{*1}, Naito T^{*2}, Takahashi Y^{*2}, Haishima Y: Evaluation of pyrogens remaining on reusable medical devices after washing and sterilization.

The Japanese journal of medical instrumentation. 91:323-331, 2021. doi :10.4286/jjmi.91.323

In this study, we determined the most appropriate method to evaluate the amount of pyrogens, including bacterial endotoxins, remaining on reusable medical devices after washing and sterilization, and investigated an improved sterilization method to reduce the contamination level of pyrogens. Scissors used for surgery were provided from six hospitals after cleaning with a washer disinfectant, and then sterilized with an autoclave or low-temperature ozone/hydrogen peroxide (O₃/H₂O₂) mixed gas exposure. The amount of pyrogens remaining on the scissors was evaluated through direct human cell-based pyrogen tests (HCPTs) and Limulus amoebocyte lysate (LAL) coagulation assays. A direct HCPT revealed that an average of 0.977-20.7 EU/device of pyrogens remained on the autoclaved scissors, and this amount decreased to 0.177-5.16 EU/device after the sterilization with O₃/H₂O₂ mixed gas. Conversely, with the LAL assay, no endotoxins were detected in two samples and only 0.0107-0.894 EU/device of endotoxins were detected on other sample sets, regardless of the type of sterilization method used. These results suggest that O₃/H₂O₂ mixed gas sterilization is very effective in reducing the contamination level of pyrogens remaining on reusable medical devices and that the HCPT is more accurate than the LAL assay by which false negative or low quantitative results were obtained in the evaluation of residual endotoxins.

Keywords: gas sterilization, residual endotoxin, pyrogen inactivation

*¹ IHI Corporation

*² Miura Corporation

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.

JBMR Part B, 109:1807-1816, 2021. 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-disinfectant and sterilized with ethylene oxide or autoclaving. In contrast, endotoxin decreased to 0.29 ± 0.05 EU/device after O₃/H₂O₂ mixed gas sterilization in endotoxin-inactivation mode. Compared to conventional gas sterilization methods, O₃/H₂O₂ 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

Hongprasit A^{*}, Okamoto Y, Toida T^{*}, Ogra Y^{*}: Comparison of quantification of selenocyanate and thiocyanate in cultured mammalian cells between HPLC-fluorescence detector and HPLC-inductively

coupled plasma mass spectrometer.

J. Chromatogr. B, 1181 122924-122924 (2021). doi: 10.1016/j.jchromb.2021.122924

The simultaneous detection of cyanide (CN), thiocyanate (SCN), and selenocyanate (SeCN) by a HPLC-fluorescence detector (FLD) with the post-column König reaction was recently reported. SCN and SeCN are also detectable by HPLC-inductively coupled plasma mass spectrometry (HPLC-ICP-MS) because sulfur and selenium can be detected, respectively, without any pre- or post-treatment. ICP-MS has high sensitivity for selenium and sulfur detection and is robust to sample matrices. In this study, we compared HPLC-FLD with the post-column König reaction and HPLC-ICP-MS in terms of SCN and SeCN detection sensitivity and linearity. The limit of detection (LOD) for SCN indicated that HPLC-FLD with the post-column König reaction was 354 times more sensitive than HPLC-ICP-MS. Likewise, the LOD for SeCN indicated that HPLC-FLD was 51 times more sensitive than HPLC-ICP-MS. These results demonstrated that HPLC-FLD was a more suitable technique for SeCN and SCN detection than HPLC-ICP-MS. We previously reported that SeCN was generated in selenite-exposed mammalian cells to detoxify excess selenite. HPLC-FLD with the post-column König reaction enabled good separation and detection for quantifying SCN and SeCN in mammalian cell lines exposed to selenite. The intracellular SCN and SeCN concentrations determined by this technique suggested differences in the metabolic capacity for selenite to form SeCN among the cell lines. In addition, since the amount of intracellular SCN and SeCN were significantly decreased by pretreatment of myeloperoxidase (MPO) inhibitors, SCN and SeCN were resulted from the interaction of sulfur and selenium with endogenous CN, respectively, generated with MPO.

Keywords: ICP-MS, König reaction, Post-column

* Chiba University

Nagasaki Y^{*1}, Abe M^{*2}, Onishi S^{*1}, Okamoto Y, Toida T^{*2} and Higashi K^{*1}: Structure and immunomodulating activity of glycogen derived from honeybee larvae (*Apis mellifera*).

Biol. Pharm. Bull., 44 (8), 1156-1159 (2021). doi: 10.1248/bpb.b21-00239

Honeybee larvae have been recognized as nutrient-rich food in many countries. Although glycogen, a storage form of glucose in animals, is synthesized in honeybee larvae, there is no information on the structure of glycan and its biological activity. In this study, we successfully extracted glycogen from honeybee larvae using hot water extraction and investigated the structure and biological activity of glycan. It was found that the molecular weight of glycogen from honeybee larvae is higher than that of glycogen from bovine liver and oysters. In addition, treatment of RAW264.7 cells with glycogen from honeybee larvae resulted in a much higher production of tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-6 than treatment with glycogen from either bovine liver or oysters. These results suggest that the high molecular weight glycogen from honeybee larvae is a functional food ingredient with immunomodulatory activity.

Key words: honeybee larvae, glycogen, immunomodulatory activity

^{*1} Tokyo University of Science

^{*2} Chiba University

Okamoto Y, Higashi K^{*1} & Toida T^{*2}: A novel preparation method for a proteoglycan in a matrix with collagen from salmon (*Oncorhynchus keta*) nasal cartilage and its affinity to L-selectin.

Jpn. J Food Chem., 28 (1), 9-15 (2021). doi: 10.18891/jjfc.28.1_9

An intact proteoglycan was extracted from salmon (*Oncorhynchus keta*) nasal cartilage containing type II collagen and prepared using a novel extraction procedure in water containing a sugar fatty acid ester as an edible detergent. This isolation step suppressed the degradation of the proteoglycan and simultaneously afforded a proteoglycan-type II collagen matrix. The extracted proteoglycan was purified, and its properties were compared with those prepared via different extraction procedures using gel permeation chromatography and polyacrylamide gel electrophoresis. Furthermore, the interaction between the purified proteoglycan and human L-selectin was analyzed using a bio-layer interferometry biosensor assay; the proteoglycan demonstrated strong binding to L-selectin.

Keywords: Salmon nasal cartilage, proteoglycan, sugar fatty acid ester

*¹ Tokyo University of Science

*² Chiba University

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 Additives & Contaminants: Part A, 38 (3), 409-417 (2021). 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 ¹³C- 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, liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Miyajima A, Kawakami T, Komoriya K, Kato R, Usami M*¹, Isama K*²: Potency shift in immunomodulatory activities of zinc oxide (ZnO) nanoparticles in THP-1 cells is associated with cytotoxicity.

Fundam. Toxicol. Sci. 2021;8:205-213. doi: 10.2131/fts.8.205.

Two zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) with different physicochemical properties (ZnO(α) and ZnO(Σ)) were examined in THP-1 cells to investigate their effects on cellular immunomodulation and cytotoxicity. THP-1 cells were cultured in the presence

of ZnO(α) or ZnO(Σ) for 48 hr, and the expression of proinflammatory cytokines and immune cell surface antigens was examined. ZnO(α) and ZnO(Σ) reduced cell viability in a concentration- and time-dependent manner, with the latter being more potent. ZnO(α) and ZnO(Σ) increased the expression of CD54, IL-8, and TNF- α to the same extent between 24 and 48 hr. While ZnO(Σ) was more potent at effective concentrations, this potency was comparable between ZnO(α) and ZnO(Σ) when normalized to their cytotoxic concentrations (LC50, LC25, or LC5). It was considered that there was a potency shift that is associated with cytotoxicity and physicochemical properties, in immunomodulatory activities in THP-1 cells between ZnO NPs.

Keywords: Zinc oxide, THP-1, Nanoparticle

*¹ Azabu University

*² Teikyo Heisei University

Sakoda H, Uematsu M, Okamoto Y, Haishima Y: *In vitro* evaluation of delamination resistance of PEEK and CFR-PEEK.

Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H. 2022;235:279-285. doi: 10.1177/09544119211042992

Poly-ether-ether-ketone (PEEK) and carbon fiber reinforced PEEK as orthopaedic implant materials exhibit excellent material properties. Although delamination of PEEK materials has been reported in knee joint wear research, the delamination resistance behavior still remains unclear. In this study, the delamination resistance of PEEK materials was investigated; these materials were compared to ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE). The results of a ball-on-flat type delamination test indicated that the PEEK materials underwent delamination considerably earlier than UHMWPE, and the contact area of the PEEK materials was smaller than that of UHMWPE. Moreover, the indentation modulus, hardness, and coefficient of friction were higher for PEEK materials than for UHMWPE. The lower tendency of PEEK materials to undergo deformation to mitigate the stress concentration at low conformity contact conditions contributed to their inferior delamination resistance compared to that of UHMWPE. The delamination resistance of the PEEK materials

was equivalent to that of degraded UHMWPE, which highlights the risk of delamination of PEEK implants in a clinical context. Consequently, when using PEEK materials as an implant component loaded at a low conformity contact condition, the material selection and component design must be carefully considered. Overall, the results of this study can help guide the future development of PEEK-based implants.

Keywords: elastic modulus, hardness, friction

Moriwaki^{*1} T, Okamoto Y, Yamaga H^{*2}, Fujisaki K^{*1}, Uematsu M, Sakoda H, Haishima Y: *In vitro* measurement of contact pressure applied to a model vessel wall during balloon dilation by using a film-type sensor.

Journal of Neuroendovascular Therapy. 2022;16:192-197. doi: 10.5797/jnet.0a.2021-0068

Objective: As an important evaluation index of vascular damage, the study aims to clarify the value of contact pressure applied to blood vessels and how it changes with respect to balloon pressure during balloon dilation.

Methods: The contact pressure was evaluated through an *in vitro* measurement system using a model tube with almost the same elastic modulus as the blood vessel wall and our film-type pressure sensor. A poly (vinyl alcohol) hydrogel tube with almost the same elastic modulus was fabricated as the model vessel. The film-type sensor was inserted between the balloon catheter and the model vessel, and the balloon was dilated.

Results: The contact pressure applied to the blood vessel was less than 10% of the balloon pressure, and the increase in contact pressure was less than 1% of the increase in balloon pressure (8 to 14 atm). Moreover, the contact pressure and its increase were larger in the model with a high elastic modulus.

Conclusion: The contact pressure to expand the soft vessel model was not high, and the balloon pressure almost appeared to act on the expansion of the balloon itself. Our experiment using variable stiffness vessel models containing film-type sensors showed that the contact pressure acting on the vessel wall tended to increase as the wall became harder, even when the nominal diameter of the balloon was almost identical to the vessel. Our results can be clinically interpreted: when a vessel is stiff, the high-pressure inflation may

rupture it even if its nominal diameter is identical to the diameter of the vessel.

Keywords: balloon, catheter, pressure

^{*1} Hirosaki University, Faculty of Science and Technology

^{*2} Showa University Northern Yokohama Hospital

安田将大^{*1}, 植月啓太^{*2}, 迫田秀行, 富田直秀^{*1}: 折れ線モデルを用いた球状ポリエチレン粒子の生体反応性評価.

臨床バイオメカニクス 2021;42:239-243.

粒子状物質の生体反応性の測定は、人工関節の寿命予測等に用いられる重要な試験法であるが、未だその定量評価方法は確立していない。本研究では、上下倒置培養法にて球状ポリエチレン粒子とマウスマクロファージ様細胞株RAW264を接触させ、TNF- α 産生量を測定した。飽和を含む非線形な挙動を示す、粒子添加量とサイトカイン産生量の関係を折れ線モデルへフィッティングしたところ、決定係数は高値を示し、低用量域の範囲が客観的に決定された。また、粒径の n 乗に比例する用量($n=2$ のとき表面積用量, $n=3$ のとき体積用量)を定義し、低用量域における挙動が最も近いと判断される用量次元をフィッティング時の決定係数から算出したところ、 $n=2.1$ を得、過去の研究と矛盾しない、より厳密な結果を得た 2.1 次元用量に対する低用量域の直線の傾きは、本実験系において粒子の比重に依らない材料固有の生体反応性評価指標として活用できる可能性がある。

Keywords: biomaterials, bio-reactivity, artificial joint

^{*1} 京都大学大学院工学研究科

^{*2} 帝人ナカシマメディカル株式会社

迫田秀行, 岡本吉弘, 菅野伸彦*: 力学特性評価に基づく超高分子量ポリエチレン製コンポーネントの劣化評価.

臨床バイオメカニクス 2021;42:245-250.

人工関節の耐久性に影響を与える超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)製コンポーネントの酸化劣化は、フーリエ変換赤外分光光度計(FTIR)で測定した酸化度で評価されることが多い。しかし、酸化度は材料破壊に直結する力学特性の劣化の程度と必ずしも一致しない上に、測定の空間分解能も低い。本研究では、力学特性により直接劣化を評価する方法の可能性について、酸化劣化を生じた抜去コンポーネントを用いて検討した。抜去したアニーリング処理を施された高度架橋UHMWPE人工股関節ライナー1例を対象とし、ダイナミック超微

小硬度計で弾性率及び硬度の分布を、FTIR測定により酸化度の分布を、それぞれ求めた。その結果、酸化度が3を超えた測定点でのみ、弾性率と硬度の有意な上昇が認められた。今回用いた方法の検出感度は、酸化度による方法より低く、力学特性測定を劣化評価に応用するためには、さらなる検討が必要と思われた。

Keywords: highly crosslinked UHMWPE, indentation test, FTIR

* 大阪大学大学院医学系研究科

Oshima N, Tahara M, Sakai S, Ikarashi Y: Analysis of volatile organic compounds emitted from bedding products.

BPB Reports 2021;4:182-92. doi: 10.1248/bpbreports.46_182

In this study, we analyzed the volatile organic compounds (VOCs) emitted from a sample of bedding products. These items are intended for long-term use indoors and therefore will be present for long periods of time in the breathing zone of household occupants. Forty bedding products (20 pillows and 20 mattresses) were obtained from the Japanese domestic market for analysis. We have pioneered the measurement of VOCs from bedding products using the sampling bag method, and our measurements showed that a variety of VOCs were emitted from the items. In the pillow sample, polyethylene pillows emitted the most aliphatic hydrocarbons, while buckwheat hull pillows emitted fewer chemicals overall. All pillows emitted tetradecane, toluene, and xylene. VOCs emissions from the mattresses tended to be higher than from the pillows. The mattresses emitted 2-ethyl-1-hexanoic acid frequently and at high concentrations. To further understand the effects of indoor air pollution, it is necessary to continue research into testing the emissions from bedding products and other household items.

Keywords: indoor air, sampling bag method, volatile organic compounds

Oshima N, Saito M*, Niino M*, Hiraishi Y*, Ueki K*, Okoshi K*, Hakamatsuka T, Hada N*: Elucidation of chemical interactions between crude drugs using quantitative thin-layer chromatography analysis.

Molecules 2022;27:593. doi: 10.3390/molecules27030593
To elucidate the interactions between crude drugs

in Kampo medicines (traditional Japanese medicines), it is important to determine the content of the constituents in a cost-effective and simple manner. In this study, we quantified the constituents in crude drug extracts using thin-layer chromatography (TLC), an inexpensive and simple analytical method, to elucidate the chemical interactions between crude drugs. We focused on five crude drugs, for which quantitative high-performance liquid chromatography (HPLC) methods are stipulated in the Japanese Pharmacopoeia XVIII (JP XVIII) and compared the analytical data of HPLC and TLC, confirming that the TLC results corresponded with the HPLC data and satisfied the criteria of JP XVIII. (*Z*)-ligustilide, a major constituent in Japanese Angelica Root, for which a method of quantification has not been stipulated in JP XVIII, was also quantitatively analyzed using HPLC and TLC. Furthermore, Japanese Angelica Root was combined with 26 crude drugs to observe the variation in the (*Z*)-ligustilide content from each combination by TLC. The results revealed that combinations with Phellodendron Bark, Citrus Unshiu Peel, Scutellaria Root, Coptis Rhizome, Gardenia Fruit, and Peony Root increased the (*Z*)-ligustilide content. Quantifying the constituents in crude drug extracts using the inexpensive and simple TLC method can contribute to elucidating interactions between crude drugs in Kampo medicines, as proposed by the herbal-pair theory.

Keywords: thin-layer chromatography, herbal-pair theory, chemical interaction

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

小林憲弘, 土屋裕子, 五十嵐良明: イプロジオンの水中での分解性と検査法の検討.

水道協会雑誌 2021;90(11):11-22.

イプロジオンの水中での分解性について、模擬実験を行って評価するとともに、GC-MSおよびLC-MS/MSによる原体と代謝物(分解物)の同時分析法について検討した。イプロジオンは水中で即座に分解して、分解した原体のほぼ全量が代謝物に変換されたことから、水道水質検査では原体と代謝物の両方を分析し、その濃度を合計することが適切であると考えられた。また、精製水および水道水添加回収試験の結果、GC-MSによる分析は濃度によってガイドラインの目標を満たさなかったが、

LC-MS/MSによる分析は良好な結果であったことから、アセトニトリルで固相抽出後、LC-MS/MSで測定する方法が適していると考えられた。

Keywords: 加水分解, 水道水, 農薬

小林憲弘, 高木総吉^{*1}, 木下輝昭^{*2}, 仲野富美^{*3}, 古川浩司^{*4}, 粕谷智浩^{*5}, 松中宗平^{*6}, 寺中郁夫^{*7}, 山本剛^{*8}, 米久保淳^{*9}, 田中誠也^{*10}, 丹羽宏之^{*11}, 会田祐司^{*12}, 高原玲華^{*13}, 齊藤香織^{*14}, 五十嵐良明: 液体クロマトグラフィー質量分析による水道水中の陰イオン一斉分析法の検討と妥当性評価。

水環境学会誌 2022;45(2):51-66. doi: 10.2965/jswe.45.51

水道水質基準や目標値が設定されている6種類の陰イオンを一斉分析可能なLC/MSあるいはLC/MS/MS分析条件を検討した。さらに、本研究で確立した分析条件が様々な種類の水道水や機種に適用できるかどうか検証するために、15機関で分析法のバリデーション試験を実施した。水道水を用いた添加回収試験の結果、臭素酸、塩素酸、亜塩素酸、過塩素酸の4物質は、それぞれ12機関以上が良好な分析精度が得られたことから、本分析法は水道水に含まれるこれら4種類の陰イオンを高精度に一斉分析可能と考えられる。ただし、チオ硫酸ナトリウムによる亜塩素酸の分解が見られたことから、亜塩素酸を分析する場合にはEDAで脱塩素処理を行う必要がある。また、物質によって検量線の直線性が確保できる範囲が大きく異なったことから、これらの陰イオンの分析においては検量線の妥当性が確保できる範囲を確認した上で適切な検量線を作成する必要がある。

Keywords: 陰イオン, 水道水, 液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS)

*1 大阪健康安全基盤研究所

*2 東京都健康安全研究センター

*3 神奈川県衛生研究所

*4 三重県環境保全事業団

*5 千葉県薬剤師会検査センター

*6 岐阜県公衆衛生検査センター

*7 埼玉県企業局

*8 米子市水道局

*9 日本ウォーターズ株式会社

*10 アジレント・テクノロジー株式会社

*11 株式会社島津製作所

*12 株式会社エービー・サイエックス

*13 ジーエルサイエンス株式会社

*14 サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

小林憲弘, 土屋裕子, 五十嵐良明: GC/MSターゲッ

トスクリーニング分析法による水道水中農薬の定量精度の評価。

環境科学会誌 2022;35(2):34-48. doi: 10.11353/sesj.35.88

水質検査の対象農薬としてリストアップされている172農薬を対象として、GC/MSターゲットスクリーニング分析用の検量線データベースをメーカーが異なる2台の装置で合計7回作成し、各農薬の検量線の傾きや、それらの検量線から得られる定量値を相互に比較した。各農薬の検量線の傾きを比較した結果、いずれの装置でも各農薬と保持時間が最も近い内標を用いて作成した検量線が、複数回の測定で最も再現性が良かった。また、装置の移設前後および移設後に繰り返し測定して作成した検量線を比較した結果、移設後に繰り返し測定して作成した検量線の方が良好な再現性が得られたことから、検出感度等の装置状態を一定に保つことで、良好な定量精度が得られることが分かった。各農薬の検量線の定量下限における定量値を比較した結果、同一の装置で作成した検量線データベースを用いた場合は、ほとんどの農薬が5倍以内の定量誤差で測定できることが分かった。これらの結果から、水道水に含まれる農薬を広く検索し、検出農薬の目標値の超過を評価するための手法として、GC/MSターゲットスクリーニング分析法は有用と考えられた。定量誤差の要因として装置感度の変化が考えられたことから、ターゲットスクリーニング分析法を水道水試料に適用する際には、検量線データベース作成時と同様に良好な装置感度を保つことが重要であると考えられた。

Keywords: GC/MS, 水道水, 農薬

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: 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)における繊維製品中防虫加工剤試験法改定に係る検討。

薬学雑誌 2021;141:1031-40. doi: 10.1248/yakushi.21-00058

In Japan, the use of mothproofing agents [dieldrin and 4,6-dichloro-7-(2,4,5-trichlorophenoxy)-2-trifluoromethylbenzimidazole (DTTB)] in textiles is regulated by the Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances. Since official analytical methods for these agents have been in place for approximately 40 years, we developed an improved method in a previous study. In the present study, we validated this method. Accordingly, six institutions analyzed the sample prepared at 3 µg/g (1/10 of the

regulation value) and 30 µg/g (the regulation value). The high accuracy of the results for these samples in almost all the cases (accuracy: 70%-120%, repeatability: <10%, reproducibility: <15%), confirming the validity of the method. In addition, we examined three samples that were distributed before the introduction of the regulation. The analysis results for these samples showed little variation between institutions, indicating that our method is also applicable to actual samples. Meanwhile, the quantitative value was clearly lower in one institution than in the others. We presumed that the enhanced effect of the sample matrix (matrix effect) on the internal standards in GC-MS analysis was the main cause for this trend. Therefore, we examined the analytical method using polyethylene glycol 300 (PEG) as an analyte protectant. As PEG minimized the GC-MS response difference between the standard solution and the matrix-containing solution, GC-MS analysis with PEG would be useful for matrix effect measurements in this method.

Keywords: dieldrin and DTTB, GC-MS, textile

*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

Suzuki K^{*1}, Futamura K^{*1}, Kawakami T, Numata M^{*2}, Sasaki K^{*2}, Matsunaga K^{*1}, Yagami A^{*1}: Contact dermatitis caused by a disposable paper napkin containing colophony.

Contact Dermatitis 2021;85:377-9. doi: 10.1111/cod.13864

A 46-year-old woman without atopic dermatitis or pollinosis, but with a history of contact dermatitis from the use of a compress and a cosmetic glue for the eyelids, wiped her mouth with a disposable paper napkin after eating some hot dog at a restaurant. Eight months later, she wiped her mouth with a paper napkin after eating paella and shrimp salad at another restaurant. A few hours later, she felt a tingling sensation in her lips, after which they became swollen. We performed patch testing using a paper napkin, sanitary pad, eye cosmetics, Japanese baseline series, urushiol and mercuric chloride, cosmetic series, dye series, and resin series. Based on these results, we

concluded that colophonium was the causative allergen in this case. This is the first case of contact dermatitis on the lips caused by colophonium in disposable paper napkins. Our case report suggests that in cases of lip swelling after eating, it is important to consider both the possibility of food allergies and allergy to paper napkins that may have contacted the lips during eating.

Keywords: allergic contact dermatitis, colophonium, napkin

*1 Department of Allergology, Fujita Health University School of Medicine

*2 National Institute of Technology and Evaluation

Kawakami T, Tahara M, Ikarashi Y: Presence of Solvent Orange 60 and Solvent Red 179 in Eyeglass Frames and Temple Tips in Japan.

Dermatitis 2021;32:e138-40. doi: 10.1097/DER.0000000000000794

Allergic contact dermatitis (ACD) caused by Solvent Orange 60 (SO60), a perinone-type dye found in the plastic frames and temple tips of eyeglasses, goggles, and other articles, has been reported in Japan and Northern Europe. SO60 reportedly showed a strong positive reaction, and the use of SO60 in eyeglass frames and temple tips has been voluntarily restricted in Japan. However, recently, ACD due to SO60 in eyeglass frames and temple tips has been increasing again. Thus, we surveyed presence of SO60 in eyeglass frames and temple tips that could be purchased in Japan. Out of the 56 samples, SO60 was detected in 14 samples (13 products) and its concentrations were between 6.1 and 1,600 µg/g. SR179 was detected in 2 samples (2 products) that did not contain SO60 and its concentrations were 8.1 and 31 µg/g. All of these 15 products, except for two, were made in China. This study confirmed that SO60 is again being used in eyeglass frames and temple tips that are currently distributed in Japan. Thus, consumers might be again exposed to risks of ACD due to a strong contact sensitizer SO60. In addition, ACD has been also reportedly caused by SO60 in goggles and helmets, and most recently in protective gloves in other countries. Therefore, we recommend that the use of SO60 should be avoided in products that come into prolonged contact with the skin, not

only eyeglass frames and temple tips.

Keywords: allergic contact dermatitis, Solvent Orange 60 and Solvent Red 179, eyeglass frames

Kawakami T, Tahara M, Ikarashi Y: Analysis of isothiazolinone preservatives in household deodorizers and air fresheners through solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

J Liq Chromatogr Relat Technol 2021;44:564-9. doi: 10.1080/10826076.2021.1990944

Isothiazolinone preservatives are known to cause contact dermatitis. Although they are used in household deodorizers and air fresheners, the actual extent of their use remains unclear. In this study, we developed a method to simultaneously analyze five isothiazolinones (2-methyl-4-isothiazolin-3-one: MI, 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one: CMI, benzisothiazolin-3-one: BIT, 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one: OIT, 4,5-dichloro-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one: 2Cl-OIT) in spray-type household deodorizers and air fresheners. The samples were analyzed through solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Three solid-phase extraction cartridges were examined, and good results were obtained for the OASIS HLB Plus LP cartridge. The recoveries and standard deviations for isothiazolinone preservatives extracted using this cartridge were 72-99% and 1.6-6.0%, respectively. In addition, the limit of detection and limit of quantification were as follows: 0.012 and 0.037 µg/mL for MI, 0.029 and 0.089 µg/mL for CMI, 0.032 and 0.098 µg/mL for BIT, 0.013 and 0.040 µg/mL for OIT, and 0.015 and 0.047 µg/mL for 2Cl-OIT. Among the 51 analyzed products, only 10 were detected with isothiazolinone compounds. MI and CMI were detected in five products at concentration levels of 0.31-22 µg/mL and 0.77-95 µg/mL, respectively, while BIT was detected in the other five products at 2.7-101 µg/mL.

Keywords: isothiazolinone preservatives, solid-phase extraction, deodorizer and air fresher

Fujita M^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Wanibuchi S^{*1}, Watanabe S^{*2}, Yamaga H^{*2}, Wakabayashi K^{*3}, Tahara Y^{*3}, Horie N^{*4}, Fujimoto K^{*4}, Takeuchi K^{*5}, Kamiya K^{*5}, Kawakami T, Kojima K^{*6}, Sozu T^{*7}, Kojima H, Kasahara T^{*1}, Ono A^{*8}: Within- and between-

laboratory reproducibility and predictive capacity of amino acid derivative reactivity assay (ADRA) using 4 mM test chemical solution: Results of ring-study implementation from five participating laboratories.

J Appl Toxicol 2022;42:318-33. doi: 10.1002/jat.4268

Amino acid derivative reactivity assay (ADRA) for skin sensitization was adopted as an alternative method in the 2019 OECD Guideline for the Testing of Chemicals (OECD TG 442C). The molar ratio of the nucleophilic reagent to the test chemicals in the reaction solution was set to 1:50. Imamura et al. reported that changing this molar ratio from 1:50 to 1:200 reduced in false negatives and improved prediction accuracy. Hence, a ring study using ADRA with 4 mM of a test chemical solution (ADRA, 4 mM) was conducted at five different laboratories to verify within- and between-laboratory reproducibilities (WLR and BLR, respectively). In this study, we investigated the WLR and BLR using 14 test chemicals grouped into three classes: (1) eight proficiency substances, (2) four test chemicals that showed false negatives in the ADRA with 1 mM test chemical solution (ADRA, 1 mM), but correctly positive in ADRA (4 mM), and (3) current positive control (phenylacetaldehyde) and a new additional positive control (squaric acid diethyl ester). The results showed 100% reproducibility and 100% accuracy for skin sensitization. Hence, it is clear that the ADRA (4 mM) is an excellent test method in contrast to the currently used ADRA (1 mM). We plan to resubmit the ADRA (4 mM) test method to the OECD Test Guideline Group in the near future so that OECD TG 442C could be revised for the convenience and benefit of many ADRA users.

Keywords: ADRA (amino acid derivative reactivity assay), OECD TG 442C, ring-study

*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 Faculty of Engineering, Tokyo University of Science

*8 Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

大嶋智子*, 角谷直哉*, 山口之彦*, 河上強志: 繊維製品に含まれる防炎加工剤のビス (2,3-ジブロモプロピル) ホスフェイト及びトリス (2,3-ジブロモプロピル) ホスフェイトのGC-MS分析法.

薬学雑誌 2022;142:279-87. doi: 10.1248/yakushi.21-00197

The use of flame retardants, namely bis (2,3-dibromopropyl) phosphate (BDBPP) and tris (2,3-dibromopropyl) phosphate (TDBPP), in textile products such as curtains, carpets and sleeping clothes is banned in Japan under the 'Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances'. Herein, we developed a GC-MS based method to quantify these compounds with greater accuracy and safety than the current official method. For accurate and sensitive quantification, deuterated compounds, BDBPP-d₁₀ and TDBPP-d₁₅, were used as surrogate standards. In consideration of the safety of the analyst, certain solvents and reagents used for the pretreatment that are carcinogenic or have a risk of explosion were replaced. For the extraction step, benzene was replaced by ethyl acetate, and for the methyl derivatization step, the reagent was changed from a self-prepared solution of diazomethane in ether to a solution of trimethylsilyl diazomethane in hexane, a safe and easy-to-use commercially available reagent. The calibration curves were linear in the range of 0.5-8.0 µg/mL for both methylated BDBPP (BDBPP-Me) and TDBPP. The detection limit was 0.05 µg/g for BDBPP-Me and 0.3 µg/g for TDBPP, which is sufficiently low compared to the current detection limits of 10 µg/g for BDBPP-Me and 8 µg/g for TDBPP. The recoveries in various curtain material were 66-108% and relative standard deviations were 1.2-10.2% when 5 µg BDBPP and TDBPP were added to 0.5 g of samples. Thus, the developed method is applicable to textile products of various materials.

Keywords: BDBPP and TDBPP, textile, GC-MS

* 大阪健康安全基盤研究所

Yamashita R^{*1}, Takahashi Y^{*1,2}, Takashima K^{*1,2}, Okano H^{*1,2}, Ojiro R^{*1,2}, Tang Q^{*1,2}, Kikuchi S^{*1,2}, Kobayashi M^{*1}, Ogawa B^{*1}, Jin M^{*3}, Kubota R, Ikarashi Y, Yoshida T^{*1,2}, Shibutani M^{*1,2,4}: Induction of cellular senescence as a late effect and BDNF-TrkB signaling-mediated ameliorating effect

on disruption of hippocampal neurogenesis after developmental exposure to lead acetate in rats.

Toxicology 2021;456:152782. doi: 10.1016/j.tox.2021.152782

Lead (Pb) exposure causes cognitive deficits in children. The present study investigated the effect of developmental exposure to Pb acetate (PbAc) on postnatal hippocampal neurogenesis. Pregnant rats were administered drinking water containing 0, 2000, or 4000 ppm PbAc from gestational day 6 until day 21 post-delivery (weaning), and offspring were maintained without PbAc exposure until adulthood on postnatal day (PND) 77. There was a dose-related accumulation of Pb in the offspring brain at weaning, while Pb was mainly excreted in adulthood. In the hippocampus, metallothionein I/II immunoreactive (+) glia were increased through adulthood as a neuroprotective response to accumulated Pb, accompanied by increased astrocyte and microglia numbers in adulthood, suggesting sustained neural damage. Gene expression changes suggested elevated oxidative stress at weaning and suppression of the antioxidant system in adulthood, as well as continued neuroinflammatory responses. At weaning, granule cell apoptosis was increased and numbers of type-3 neural progenitor cells (NPCs) were decreased. By contrast, type-2a and type-2b NPCs were increased, suggesting suppressed differentiation to type-3 NPCs. In adulthood, there were increased numbers of immature granule cells. In the hilus of the dentate gyrus, somatostatin+ interneurons were increased at weaning, while calbindin-D-29K+ interneurons were increased throughout adulthood, suggesting a strengthened interneuron regulatory system against the suppressed differentiation at weaning. In the dentate gyrus, Bdnf, Ntrk2, and Chrna7 gene expression were upregulated and numbers of hilar TrkB+ interneurons increased at weaning. These findings suggest activation of BDNF-TrkB signaling to increase somatostatin+ interneurons and promote cholinergic signaling, thus increasing later production of immature granule cells. In adulthood, Pcn and Apex1 gene expression were downregulated and Chek1 and cyclin-dependent kinase inhibitor expression were upregulated. Furthermore, there was an increase in γ-H2AX+ SGZ cells, suggesting induction of cellular senescence of SGZ cells due to Pb genotoxicity.

Keywords: cellular senescence, genotoxicity, lead acetate

*¹ Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Cooperative Division of Veterinary Sciences, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology

*³ Laboratory of Veterinary Pathology, College of Veterinary Medicine, Southwest University

*⁴ Institute of Global Innovation Research, Tokyo University of Agriculture and Technology

岡部 亮*, 久保田晶子*, 根本了, 青柳光敏*: LC-MS/MSを用いた畜産物中のアルベンダゾール代謝物の分析法.

食品衛生学雑誌 2021;62(4):113-118. doi:<https://doi.org/10.3358/shokueishi.62.113>

A method for determining albendazole metabolite (metabolite I) in livestock products using LC-MS/MS was proposed. Livestock samples were hydrolyzed with 6 mol/L HCl at 110°C for an hour and defatted with ethyl acetate and n-hexane (1 : 1, v/v) mixture. Metabolite I was extracted with acetonitrile from the sample, and the extracts were salted out under basic conditions, allowing the acetonitrile layer to separate. The acetonitrile solution was cleaned up using a cartridge column packed with divinylbenzene-*N*-vinylpyrrolidone copolymer bearing sulfo groups. The HPLC separation was conducted on an Inertsil ODS-4 column with a gradient formed from water containing 0.05%(v/v) formic acid and acetonitrile containing 0.05%(v/v) formic acid. To detect metabolite I, tandem mass spectrometry with positive ion electrospray ionization was used. Truenesses (n=5) of metabolite I from cattle meat, fat, liver, and milk spiked at the maximum residue limits or the 0.01 mg/kg were in the range from 83.6 to 97.9%, and the relative standard deviations were from 1.6 to 6.1%.

Keywords: albendazole, livestock products, LC-MS/MS

* 北海道立衛生研究所

Saito-Shida S, Kashiwabara N, Nemoto S, Akiyama H: Determination of 8 *a* -hydroxymutilin as a marker residue for tiamulin in swine tissue by liquid

chromatography-tandem mass spectrometry.

Food Analytical Methods 2021;14:845-855. doi:<https://doi.org/10.1007/s12161-020-01950-w>

Tiamulin is a semi-synthetic derivative of the natural antibiotic pleuromutilin and is widely used as a veterinary drug for swine. Herein, we report the development of a sensitive and reliable method for determining 8 *a* -hydroxymutilin as a marker residue for tiamulin in swine tissue using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The method consists of sample extraction with acetone, defatting by acetonitrile/hexane partitioning, hydrolysis of the tiamulin metabolites to 8 *a* -hydroxymutilin under alkaline conditions, liquid-liquid extraction with ethyl acetate, cleanup using a primary secondary amine cartridge, and LC-MS/MS analysis. The developed method was validated for 8 *a* -hydroxymutilin in swine muscle, fat, and liver at two levels, namely 0.01 mg/kg and the maximum residue limits established in Japan (i.e., 0.1 mg/kg for swine muscle and fat, and 0.6 mg/kg for liver). The trueness ranged from 82 to 89%, and the relative standard deviations ranged from 1 to 3%. No chromatographic interference was observed near the retention time of 8 *a* -hydroxymutilin, and matrix effects were negligible for all matrices, suggesting that the cleanup protocol was effective. The calibration curve was linear in the 0.005-0.5 µg/mL range, with a coefficient of determination greater than 0.997. The developed method enabled accurate quantification using solvent-based calibration without compensating for matrix effects and losses during sample preparation. The limit of detection of the method was 0.0005 mg/kg for each matrix. The developed method is suitable for regulatory-purpose analysis of 8 *a* -hydroxymutilin as a marker residue for tiamulin as defined by the European Union and several other countries.

Keywords: tiamulin, 8 *a* -hydroxymutilin, LC-MS/MS

Saito-Shida S, Kashiwabara N, Nemoto S, Akiyama H: Development of an LC-MS/MS-based method for determination of acetochlor and its metabolites in crops.

Journal of Food Composition and Analysis 2022;108:104454. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.104454>

A reliable quantitative method was developed to determine acetochlor residues in soybeans and

sweet corn by using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Acetochlor and its metabolites were analyzed as the sum of compounds converted to 2-ethyl-6-methylaniline (EMA) and 2-(1-hydroxyethyl)-6-methylaniline (HEMA) during hydrolysis, expressed as acetochlor equivalent, according to the residual definition used by the United States and Japan. The method involved sample homogenization in methanol, heating at 120°C under strongly basic conditions (methanol/50% (w/w) sodium hydroxide solution (1:1, v/v)) in a glass vial to convert acetochlor and its metabolites to EMA or HEMA, cleanup using a strong anion-exchange polymer-based cartridge, and subsequent analysis using LC-MS/MS. The developed method was validated for acetochlor as an EMA-producing compound and 2-[(ethoxymethyl) 2-(1-hydroxyethyl)-6-methylphenyl] amino]-2-oxoacetic acid (EHO) as a HEMA-producing compound in soybeans and sweet corn. Excellent analytical performances were observed for acetochlor and EHO, with the average recoveries of 82%-92% and relative standard deviations of 1%-3%. No interference was observed near the retention times of EMA and HEMA, which indicated high selectivity. Overall, the developed method is viable for regulatory analysis of acetochlor residues.

Keywords: acetochlor, 2-ethyl-6-methylaniline, 2-(1-hydroxyethyl)-6-methylaniline

Nabeshi H, Imamura M, Tsutsumi T, Maeda T, Hachisuka A, Akiyama H: Radiocesium Concentration in Commercially-Available Foods Produced in Japan: 2017-2019.

Food Safety 2022;10(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.D-21-00011>

We investigated the concentration of radioactive cesium (r-Cs: ¹³⁴Cs and ¹³⁷Cs) in commercially-available foods to confirm the effectiveness of pre-shipment radioactive material inspections mainly conducted by local governments. We focused on selected production areas and foods with high probability of r-Cs detection. To this end, we evaluated 715, 685, and 683 samples using scintillation spectrometer and high-purity germanium γ -spectrometer in fiscal years 2017, 2018, and 2019, respectively. The results accounted for 9 samples (1.3%), 10 samples (1.5%), and 5 samples (0.7%)

for each fiscal year exceeded the standard limit of radioactive material (100 Bq/kg as r-Cs concentration for general foods). Although we selected and evaluated foods with high probability of r-Cs detection, percentage of samples exceeding the standard limit in each fiscal year was very low, less than 2% to be exact. This suggests that food management system, including pre-shipment inspections, were effectively functioning. In addition, samples exceeding the standard limit were bound to edible wild plants and wild mushrooms, and log-cultivated mushrooms. The former is considered to be difficult for cultivation/feeding control, and the latter was known to be parts of foods greatly affected by radioactive materials. This suggests that the concentration of r-Cs in these items remains at relatively high levels. In contrast, r-Cs was not detected in items with controllable cultivation/feeding. Based on these observations, it is better to be inspected on more difficult-to-control cultivation/feeding items, in order to achieve further streamlining and improving of inspection efficiency. Our results indicate that r-Cs concentration in commercially-available foods of easy-to cultivation/feeding control, such as general vegetables, fruits, and meat, have been well-controlled in Japan, however, difficult-to-cultivation/feeding control items need to be more paid attention to r-Cs concentrations.

Keywords: concentration of radioactive cesium, Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident, commercially-available foods

Shiono K, Tsutsumi T, Nabeshi H, Ikeda A*, Yokoyama J*, Akiyama H: Simple and rapid determination of biogenic amines in fish and fish products by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using 2,4,6-triethyl-3,5-dimethyl pyrylium trifluoromethanesulfonate as a derivatization reagent.

Journal of Chromatography A 2021;1643:462046. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462046>

A simple and rapid analytical method was developed for determination of four biogenic amines [histamine (Him), cadaverine (Cad), tyramine (Tym), 2-phenylethylamine (Pea)] in fish and fish products. This method uses a new derivatization reagent, 2,4,6-triethyl-3,5-dimethyl pyrylium trifluoromethanesulfonate (Py-Tag). The

four biogenic amines in the samples were extracted with trichloroacetic acid. The diluted extract was derivatized with Py-Tag (15 min at 50 °C) and then subjected to liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The limits of quantification for the method were 2 mg/kg for Him, Tym, and Pea and 10 mg/kg for Cad. The matrix effects derived from the tested fish and fish products were negligible in the LC-MS/MS analysis. The impact of the sample matrices on the Py-Tag derivatization was also negligible. The trueness and repeatability of the method were assessed by performing replicate analyses ($n = 5$) of five samples of fish and fish products, each spiked with the four biogenic amines at three different concentration levels. Analysis of the samples found 87%-104% of the spiked concentrations and the relative standard deviations were <6.1%. A reference sample and quality control canned fish samples were analyzed by the method, and the concentrations of the Him were within acceptable limits. The developed method was successfully used to determine concentrations of the four biogenic amines in 48 fish and fish products on the Japanese market. The developed method does not require cleanup using a solid-phase extraction column or similar, and the derivatization reaction time was only 15 min. The results suggested that the present method is reliable and suitable for rapid analysis of the four biogenic amines in fish and fish products.

Keywords: biogenic amines, rapid determination, LC-MS/MS

* Taiyo Nippon Sanso Corp., SI Innovation Center

Tsutsumi T, Adachi R, Akiyama H: Evaluation of GC-MS/MS analysis of organochlorine pesticides using the Helium Saver injector

Jpn. J. Food Chem. Safety 2021;28(1):33-38. doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.28.1_33

The Helium (He) Saver injector can dramatically reduce consumption of He gas in GC-MS(/MS) analysis in comparison to a conventional split/splitless (SSL) injector using helium carrier gas. The He Saver injector was evaluated in comparison with SSL injector using organochlorine pesticides including their metabolites (10 analytes). The standard solutions (1 ng/mL and 100 ng/mL) of the analytes were

analyzed 5 times each by GC-MS/MS using the two injectors. Retention times, peak shapes and peak areas of the analytes were compared between the two injectors. The retention times obtained by the He Saver injector were in good agreement with those obtained by the SSL injector. The selected reaction monitoring chromatograms from both the injectors showed no remarkable differences in peak profiles. The average peak areas using the He Saver injector were close to those obtained using the SSL injector (94-115% of the SSL injector). Although there were statistically significant differences of the peak areas in three of the ten analytes using a two-sided t-test ($p < 0.05$), these differences were not considered to be important in a practical analysis. Peak area ratios for the analytes (qualifier ions/quantifier ions) using the He Saver injector were also close to those using the SSL injector (94- 104% of the SSL injector). Overall results indicate that the He Saver injector can be used for as an alternative for a conventional SSL injector and contribute to a reduction of helium consumption in GC-MS(/MS) analysis.

Keywords: organochlorine pesticides, GC-MS/MS, Helium Saver injector

Cai X^{*1,2}, Taguchi T, Wang H^{*2}, Yuki M^{*3}, Tanaka M^{*3}, Gong K^{*1}, Xu J^{*1}, Zhao Y^{*1}, Ichinose K^{*3}, Li A^{*1}: Identification of a C-Glycosyltransferase Involved in Medermycin Biosynthesis.

ACS Chem. Biol. 2021;16:1059-1069. doi: 10.1021/acscchembio.1c00227

C-glycosylation in the biosynthesis of bioactive natural products is quite unique, which has not been studied well. Medermycin, as an antitumor agent in the family of pyranonaphthoquinone antibiotics, is featured with unique C-glycosylation. Here, a new C-glycosyltransferase (C-GT) Med-8 was identified to be essential for the biosynthesis of medermycin, as the first example of C-GT to recognize a rare deoxyaminosugar (angolosamine). *med-8* and six genes (*med-14*, -15, -16, -17, -18, and -20 located in the medermycin biosynthetic gene cluster) predicted for the biosynthesis of angolosamine were proved to be functional and sufficient for C-glycosylation. A C-glycosylation cassette composed of these seven genes could convert a proposed substrate into a C-glycosylated product. In conclusion, these genes

involved in the C-glycosylation of medermycin were functionally identified and biosynthetically engineered, and they provided the possibility of producing new C-glycosylated compounds.

Keywords: C-glycosylation, medermycin, biosynthesis

*¹ Shandong University

*² Central China Normal University

*³ Musashino University

石川和樹*, 八木諒人*, 田口貴章, 橋元誠*, 馬場本絵未*, 市瀬浩志*: サンシシ抽出物のTLC分析中に観察される青色呈色物質の同定 – 生薬化学実習における学修効果向上を目指した基礎研究結果の応用 – . 生薬学雑誌 2021;75:76-82.

'Sanshishi (SS)' is the dried fruit of *Gardenia jasminoides* Ellis and is an important herbal medicine in Kampo. Geniposide, an iridoid glycoside, which is the active component of Kampo, is an important compound not only in pharmacy but also in industry as a raw material for blue pigment. A simple and rapid procedure was developed for the isolation of geniposide by the treatment of water extracts of SS with an absorbent, DIAION® HP-20 followed by silica gel chromatography (SGC). In the TLC analysis of samples during the SGC purification, a characteristic blue spot was observed near the geniposide on the TLC plate by spraying dilute sulfuric acid followed by heating. This compound was isolated, and NMR analysis elucidated its structure as gardenoside, whose additional hydroxyl group was suggested to provide the property of acid-induced blue pigmentation. The findings were applied to the chemical laboratory practice (LP) of pharmacognosy for pharmaceutical students, and the students with and without the structural information about blue pigmentation on TLC plate were assessed. Analysis of student reports indicated an increase in the number of students describing mechanistic consideration on pigmentation, leading to the improved overall quality of LP results in the group with the structural information. This study serves as a model case to show that the application of new findings from basic research to student LP is useful in improving the learning effectiveness in pharmaceutical education.

Keywords: *Gardenia jasminoides* Ellis, geniposide, pharmaceutical education

* Musashino University

Kumamoto T^{*1}, Kainuma M^{*2}, Takahashi A^{*2}, Matsuo Y^{*2}, Katakawa K^{*2}, Taguchi T, Ichinose K^{*2}: Total Synthesis of 6-Deoxydihydrokalafungin, a Key Biosynthetic Precursor of Actinorhodin, and Its Epimer.

Molecules 2021;26:6397. doi: 10.3390/molecules26216397

In this article, we report the total synthesis of 6-deoxydihydrokalafungin (DDHK), a key biosynthetic intermediate of a dimeric benzoisochromanequinone antibiotic, actinorhodin (ACT), and its epimer, *epi*-DDHK. Tricyclic hemiacetal with 3-siloxyethyl group was subjected to Et₃SiH reduction to establish the 1,3-*cis* stereochemistry in the benzoisochromane, and a subsequent oxidation/deprotection sequence then afforded *epi*-DDHK. A bicyclic acetal was subjected to AlH₃ reduction to deliver the desired 1,3-*trans* isomer in an approximately 3:1 ratio, which was subjected to a similar sequence to that used for the 1,3-*cis* isomer that successfully afforded DDHK. A semisynthetic approach from (*S*)-DNPA, an isolable biosynthetic precursor of ACT, was also examined to afford DDHK and its epimer, which are identical to the synthetic products.

Keywords: benzoisochromane, diastereoselective reduction, actinorhodin

*¹ Hiroshima University

*² Musashino University

Akiyama H^{*1}, Takagi A^{*2}, Inoue K^{*3}, Suzuki Y, Ito R^{*1}, Wakui N^{*1}, Asai M, Sugiura J^{*4}: Evaluation of risk communication program for pesticide residues. *Food Hyg Safe Sci*, 62:187-192(2021). doi: 10.3358/shokueishi.62.187

To promote and raise the awareness of accurate knowledge on pesticide residues, the symposium program on risk communication on pesticide residues was held by the broadcasted online style. The risk communication program was statistically evaluated using a pre- and post-program online questionnaire survey. We had the questionnaire answers of the 105 valid participants. The analysis of post-program questionnaires shows that the risk communication program was effective in terms of

levels of understanding and interest. Pre-program risk perception or awareness of safety assessments was significantly and positively correlated with awareness for establishing standard values of pesticide residues by the analysis of pre-program questionnaires. Risk perception after the program was significantly higher than before the program, suggesting that risk perception increased due to the program by analysis the same question between pre- and post-program questionnaires. Multiple regression analysis suggests that the participants with higher pre-program awareness of safety assessments or pre-program awareness for establishing standard values appeared to have higher levels of understanding and post-program risk perception.

Keywords: nondetects, left-censored data, Bayesian model

*¹ School of Pharmacy, Hoshi University

*² Faculty of Systems Science, Chiba Institute of Technology

*³ College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

*⁴ Faculty of Letters, Keio University

Suzuki Y, Kondo M, Harimoto M, Kitayama I, Akiyama H*: Dietary exposure to arsenic species in Japan in 2019 using a total diet study based on composite sample with market basket approach at the national level.

J Food Compost Anal, 104384(2022). doi: 10.1016/j.jfca.2022.104384.

To estimate the mean dietary exposure to total As (tAs) and some arsenic species [inorganic arsenic (iAs), methylarsonic acid (MMAs) and dimethylarsinic acid (DMAs), and arsenobetaine (AsB)] across the entire Japanese population (≥ 1 year old), a national total diet study (TDS) based on composite sample with a market-basket approach was conducted in Japan from 10 regions throughout Japan in 2019. Mean dietary exposure to iAs of $0.251 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ showed a slightly lower value compared to the health-based guideline value of $0.30 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$. The calculated margin of exposure of 1.2-31.9 were lower or similar to the uncertainty factors of 30. Therefore, the possibility of a risk to Japanese people cannot be excluded. This study indicated that

consumption of rice and rice products contributed to 64% of the dietary exposure to iAs. Furthermore, results showed that dietary exposure to tAs had been increasing gradually since 2004, while that to iAs remained steady since 2014. These data indicate the importance of continuing to survey the dietary exposure to total As and As species.

Keywords: inorganic arsenic, dietary exposure, total diet study

* School of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

Ohmori K*¹, Akaboshi C*², Sato E*², Mano J*³, Kondo K, Akiyama H, Nakamura K: Detectability of papaya, tomato, apple and banana DNA in dried fruit products processed with food additive sulfites. *Japanese Journal of Food Chemistry and Safety*, 28 (3), 107-116(2021). doi: https://doi.org/10.18891/jjfc.28.3_107

Deoxyribonucleic acids (DNAs) in dried fruit products were examined for detectability using real-time polymerase chain reaction (PCR). Endogenous genes with low copy numbers in *Carica papaya* L. (papaya), *Solanum lycopersicum* L. (tomato) and *Malus domestica* (apple) genomic DNAs, i.e., Chymopapain, LAT52 and Apo 5, respectively, were targeted for detection in dried fruit products that were processed with and without food additive sulfites as a bleaching agent, preservative or antioxidant. A total of 13/14 dried papaya, 8/8 dried tomato and 3/3 dried apple products that were processed with sulfites were not detected under a Cq value of 40 in a duplicate real-time PCR test. Despite their undetectability, endogenous 18S rDNA with high copy numbers in the genomic DNA of these fruits was detected at approximately the same amplicon size. Furthermore, BAN, a single-copy endogenous gene found in all dried *Musa acuminata* (banana) products, was detected using a 50 ng DNA template at a Cq value of 22.33-35.80 regardless of whether the fruit was processed with or without sulfites. Although the dried fruit products that were processed with sulfites may contain DNAs, the yields of extracted and purified DNAs were reduced to the degree that not all endogenous genes could be detected reliably using real-time PCR. This may affect the reliability of real-time PCR testing for detecting specific ingredients in dried fruit products,

such as genetically modified fruit and food allergens.

Keywords: dried fruit, DNA, detection

*¹ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*² Kawasaki City Institute for Public Health

*³ Institute of Food Research, NARO

増本直子, 西崎雄三, 中島馨, 杉本直樹, 佐藤恭子:
相対モル感度に基づくシングルリファレンスGC法およびHPLC法によるカラシ抽出物およびセイヨウワサビ抽出物中のイソチオシアン酸アリの定量.

食品衛生学雑誌 2021;62:73-8. doi:10.3358/shokueishi.62.73

既存添加物であるカラシ抽出物およびセイヨウワサビ抽出物の品質確認試験として, 市販のイソチオシアン酸アリル (AITC) 試薬を標品とするGC-FID法が公定法としてあるが, AITC標品に不純物の存在が確認されていた。そこで, AITCとは別の高純度なシングルリファレンス (SR) を標品とし, より正確にAITCを定量するGC-FID法およびLC-RID (示差屈折率検出器) 法を検討した。それぞれのクロマトグラフィー条件下におけるAITC/SRの相対モル感度 (RMS) を, 定量¹H-NMR (qNMR) を用いて正確に決定した。このRMSを用いたSR GC-FID法およびSR LC-RID法から算出された製品中のAITC含量は, 製品に対して直接qNMR法で算出されたAITC含量と2%以内で一致した。SR法は, 従来法よりも正確なAITC含量の算出が可能である。

Keywords: シングルリファレンス, 相対モル感度, カラシ抽出物

Sasaki N^{*1}, Nemoto K^{*1}, Nishizaki Y, Sugimoto N, Tasaki K^{*1}, Watanabe A^{*1}, Goto F^{*1}, Higuchi A^{*1}, Morgan E^{*2}, Hikage T^{*3}, Nishihara M^{*1}: Identification and characterization of xanthone biosynthetic genes contributing to the vivid red coloration of red - flowered gentian.

The Plant Journal, 2021;107(6):1711-23. doi: 10.1111/tpj.15412

Cultivated Japanese gentians traditionally produce vivid blue flowers because of the accumulation of delphinidin-based polyacylated anthocyanins. However, recent breeding programs developed several red-flowered cultivars, but the underlying mechanism for this red coloration was unknown. Thus, we characterized the pigments responsible for the red coloration in these cultivars. A high-performance liquid chromatography with photodiode

array analysis revealed the presence of phenolic compounds, including flavones and xanthenes, as well as the accumulation of colored cyanidin-based anthocyanins. The chemical structures of two xanthone compounds contributing to the coloration of red-flowered gentian petals were determined by mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy. The compounds were identified as norathyriol 6-*O*-glucoside (i.e., tripteroside designated as Xt1) and a previously unreported norathyriol-6-*O*-(6'-*O*-malonyl)-glucoside (designated Xt2). The copigmentation effects of these compounds on cyanidin 3-*O*-glucoside were detected *in vitro*. Additionally, an RNA sequencing analysis was performed to identify the cDNAs encoding the enzymes involved in the biosynthesis of these xanthenes. Recombinant proteins encoded by the candidate genes were produced in a wheat germ cell-free protein expression system and assayed. We determined that a UDP-glucose-dependent glucosyltransferase (StrGT9) catalyzes the transfer of a glucose moiety to norathyriol, a xanthone aglycone, to produce Xt1, which is converted to Xt2 by a malonyltransferase (StrAT2). An analysis of the progeny lines suggested that the accumulation of Xt2 contributes to the vivid red coloration of gentian flowers. Our data indicate that StrGT9 and StrAT2 help mediate xanthone biosynthesis and contribute to the coloration of red-flowered gentians via copigmentation effects.

Keywords: copigmentation, gentian, glucosyltransferase

*¹ Iwate Biotechnology Research Center

*² The New Zealand Institute for Plant and Food Research Limited

*³ Hachimantai City Floricultural Research and Development Center

Tsutumiuchi K^{*1}, Toyoshima T^{*1}, Hasegawa F^{*1}, Terasawa R^{*1}, Honda W^{*1}, Sakakibara M^{*1}, Ishida Y^{*1}, Ikai Y^{*1}, Ishibashi R^{*2}, Furuya K^{*2}, Morimoto T^{*2}, Ishizuki K, Nishizaki Y, Masumoto N, Sugimoto N, Sato K, Oka H^{*3}: Molecular Structure of Gardenia Blue Pigments by Reaction of Genipin with Benzylamine and Amino Acids.

J. Agric. Food Chem., 2021;69:3904-11. doi: 10.1021/acs.jafc.0c07948

Genipin was reacted with benzylamine and several amino acids to prepare gardenia blue (GB). The time-course of GB formation with benzylamine was monitored by high-performance liquid chromatography (HPLC), liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry (LC-TOFMS), and ^1H and ^{13}C NMR measurements. In this experiment, we determined the molecular structures of some intermediates using accurate masses and additional NMR techniques such as heteronuclear multiple bond correlation (HMBC). GBs with amino acids (GB-AAs) were characterized by both liquid and solid-state NMR measurements. Interestingly, many significant peaks appeared in the solid-state NMR spectra, although the ^{13}C NMR spectra from solution samples did not show any distinct peaks. Therefore, we determined that GB-AAs had an alternating copolymer structure composed of methyne and 5*H*-2-pyridine, which was substituted by amino acids at N atom and linked with methyne at 5 and 7 positions. To confirm this molecular structure, the pyrolysis gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) measurement of GB-AAs was carried out, and 5*H*-2-pyridine and its methyl derivatives were formed as main pyrolysis products from the polymer chains.

Keywords: gardenia blue, solid-state NMR, pyrolysis GC-MS

^{*1} College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University

^{*2} San-Ei Gen F.F.I., Inc.

^{*3} Fuji Baking Group Research Laboratory

Takahashi M*, Morimoto K*, Nishizaki Y, Masumoto N, Sugimoto N, Sato K, Inoue K*: Study on the Synthesis of Methylated Reference and Their Application in the Quantity of Curcuminoids Using Single Reference Liquid Chromatography Based on Relative Molar Sensitivity.

Chem. Pharm. Bull., 2022;70:25-31. doi: 10.1248/cpb.c21-00621

We report on the recommendation of the simple and versatility of methylated reference (MR) to improve applications in the single reference (SR)-LC based on relative molar sensitivity (RMS). Three curcuminoids (Curs) such as curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin in turmeric products were determined using authentic standards and methylated

curcumin. In addition, high-speed countercurrent chromatography (HSCCC) purification is necessary to separate Curs for indicating the RMS. For HSCCC separation, a biphasic solvent system was used to obtain these fractions, which were then subjected to ^1H quantitative NMR to determine their contents in each test solution. Using these solutions, the RMS of Curs are calculated from slopes ratios of calibration curves (three ranges from 0-100 $\mu\text{mol/L}$, $r^2 > 0.998$). The averaged RMS of Curs were 8.92 (relative standard deviation (RSD), 1.17%), 8.97 (2.18%), and 9.61 (0.77%), respectively. Cur concentrations in turmeric products can be determined using RMS, peak area, and MR content added in these samples. This proposed method, which is based on chemical methylation and the SR-LC assay has been successfully applied for the simple and reliable estimation of Curs in turmeric products.

Keywords: relative molar sensitivity (RMS), single-reference HPLC, curcumin

^{*} College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan university

Abe Y, Yamaguchi M, Ohno H*, Kataoka Y, Mutsuga M, Sato K: Validation of the testing method for the determination of dibutyltin compounds in food utensils, containers, and packaging products made from polyvinyl chloride using gas chromatograph-mass spectrometry with nitrogen as a carrier gas.

Jpn. J. Food Chem. Safety, 2021;28:16-22 doi:10.18891/jjfc.28.1_16

We validated an alternative testing method for the determination of dibutyltin (DBT) compounds in food utensils, containers, and packaging products made from polyvinyl chloride using gas chromatograph-mass spectrometry with nitrogen (N_2) as a carrier gas. The retention times, mass spectra, ion intensities, and signal-to-noise-ratios (S/N) of a DBT derivative were compared using both helium and N_2 as the carrier gas. The retention times were almost equal under the same flow-rate condition, as were the mass spectra. In contrast, the ion intensity with the N_2 carrier gas decreased to around 3/4, and the S/N decreased significantly to 1/10. This might be due to the increase in background noise level. We validated the performance in terms of a limit testing method

that assess its suitability by comparing the peak area values of the DBT derivative in the test solution and a standard solution at a concentration corresponding with the acceptance criteria and a quantitative testing method with N₂ carrier. All parameters corresponding to the trueness, repeatability, and reproducibility as intermediate precision, satisfied the target values in both cases, indicating that both approaches demonstrate good performance as a testing method.

Keywords: GC-MS, nitrogen carrier gas, dibutyltin compound

* Nagoya City Public Health Research Institute

Yoshioka T^{*1}, Itagaki Y^{*1}, Abe Y, Kawahara N^{*2}, Goda Y, Ozeki Y^{*1}, Yamada A^{*1}: NaCl dependent production of coniferin in *Alluaudiopsis marnieriana* suspension cultured cells.

Plant Biotechnology, 2021;38:183-6 doi: 10.5511/plantbiotechnology.21.0102a

A stable salt-tolerant cell-suspension culture of *Alluaudiopsis marnieriana* was established, and intracellular compounds that accumulated under salt-stress conditions were investigated. HPLC/MS, and NMR analyses indicated that enhanced accumulation of coniferin was found during the growth phase in medium containing 150 mM NaCl. Coniferin or its derivatives may play an important role in salt-tolerance mechanisms in this plant.

Keywords: *Alluaudiopsis marnieriana*, coniferin, salt stress

^{*1} Faculty of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*2} National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Asakura H, Nakayama T, Yamamoto S, Izawa K^{*1}, Kawase J^{*2}, Torii Y^{*3}, Murakami S^{*3}: Long-term grow-out affects *Campylobacter jejuni* colonization fitness in coincidence with altered microbiota and lipid composition in the cecum of laying hens.

Frontiers in Veterinary Science. 2021;8:675570. doi: 10.3389/fvets.2021.675570

Campylobacter jejuni is one of the leading causes of gastrointestinal illness worldwide and is mainly transmitted from chicken through the food chain.

Previous studies have provided increasing evidence that this pathogen can colonize and replicate in broiler chicken during its breeding; however, its temporal kinetics in laying hen are poorly understood. Considering the possible interaction between *C. jejuni* and gut microbiota, the current study was conducted to address the temporal dynamics of *C. jejuni* in the cecum of laying hen over 40 weeks, with possible alteration of the gut microbiota and fatty acid (FA) components. Following oral infection with *C. jejuni* 81-176, inocula were stably recovered from ceca for up to 8 weeks post-infection (p.i.). From 16 weeks p.i., most birds became negative for *C. jejuni* and remained negative up to 40 weeks p.i. 16S rRNA gene sequencing analyses revealed that most of the altered relative rRNA gene abundances occurred in the order *Clostridiales*, in which increased relative rRNA gene abundances were observed at >16 weeks p.i. in the families *Clostridiaceae*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, and *Peptococcaceae*. Lipidome analyses revealed increased levels of sterols associated with bile acid metabolisms in the cecum at 16 and/or 24 weeks p.i. compared with those detected at 8 weeks p.i., suggesting that altered microbiota and bile acid metabolism might underlie the decreased colonization fitness of *C. jejuni* in the gut of laying hens.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, chicken gut microbiota, lipidome

^{*1} Tokyo Institute of Technology

^{*2} Shimane Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

^{*3} Tokyo University of Agriculture

Asakura H, Yamamoto S, Sasaki Y, Okada Y, Katabami^{*1}, Fujimori A^{*2}, Munakata K^{*3}, Shiraki Y^{*4}, Nishibu H^{*5}, Hisamoto C^{*6}, Kawase J^{*7}, Ojima Y^{*8}, Kiyoshima A^{*9}, Shiroma K^{*10}: Bacterial distribution and community structure in beef cattle liver and bile at slaughter.

Journal of Food Protection. 2022;85:424-34. doi: 10.4315/JFP-21-288

In this study, the distribution of hygienic indicator bacteria in cattle livers and bile was examined at slaughterhouses. One hundred twenty-seven cattle livers with gallbladders were carefully eviscerated from carcasses at 10 slaughterhouses. Microbiological

examination revealed that nine bile samples (7.1% prevalence) and 19 liver parenchyma samples (15.0% prevalence) were positive for *Enterobacteriaceae* (EB) with means \pm standard deviations of 3.68 ± 4.63 log CFU/mL and 1.59 ± 2.47 log CFU/g, respectively; thus, bacterial contamination was apparent even at the postvisceration stage. Subsequently, 70 cattle livers were obtained at the postprocessing and storage stage from 7 of the 10 slaughterhouses. Microbiological analysis revealed significantly higher levels of EB in the liver parenchyma (3.00 ± 3.89 log CFU/g, $P = 0.011$) than those at the postvisceration stage, suggesting that bacterial dissemination and/or replication occurred in the liver parenchyma during processing and storage. According to 16S rRNA ion semiconductor sequencing analysis of representative samples from 12 cattle, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, and *Actinobacteria* were dominant in both the parenchyma and bile in which EB and *Escherichia coli* were predominant among livers with higher EB levels. These results suggest that bile plays a role as a vehicle for bacterial transmission to the liver parenchyma. This study is the first to evaluate bacterial distribution and community structure in the liver and biliary microecosystem of cattle at slaughter. Our data support the use of EB testing of bile to screen cattle livers contaminated with high levels of fecal indicator bacteria.

Keywords: bacterial distribution, beef cattle liver, microbial community

*¹ Aomori Towada Meat Inspection Office

*² Iwate Prefectural Research Institute for Environmental Sciences and Public Health

*³ Chiba Tousou Meat Inspection Office

*⁴ Gifu Prefectural Research Institute for Health and Environmental Sciences

*⁵ Gifu City Meat Inspection Office

*⁶ Meat Inspection Center of Hyogo Prefecture

*⁷ Shimane Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

*⁸ Kochi City Meat Inspection Office

*⁹ Fukuoka Prefectural Meat Inspection Office

*¹⁰ Kagoshima Akune Meat Inspection Office

Asakura H, Sakata J*, Sasaki Y, Kawatsu K*: Development and evaluation of fluorescence

immunochromatography for rapid and sensitive detection of thermophilic *Campylobacter*.

Food Safety (Tokyo). 2021;9:81-7. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.D-21-00006

Campylobacter jejuni (*C. jejuni*) and *Campylobacter coli* (*C. coli*) are leading causes of foodborne gastroenteritis in Japan. Epidemiological surveillance has provided evidence that poultry meat is one of the main reservoirs for human campylobacteriosis, and therefore, improvement in process hygiene at slaughter is required to reduce the number of human infections. This study thus aimed to develop fluorescent immunochromatography strips for rapid and sensitive detection of thermophilic *Campylobacter* on poultry carcasses at slaughter. To establish the required detection levels, we first determined the numbers of *C. jejuni* and *C. coli* on poultry carcasses at one large-scale poultry slaughterhouse in Japan, resulting in the detection of *Campylobacter* at 1.97 ± 0.24 log CFU/25 g of neck skin during the post-chilling process by using ISO 10272-2:2017. Our developed *Campylobacter* fluorescence immunochromatography (FIC) assay exhibited a 50% limit of detection of 3.51 log CFU or 4.34 log CFU for *C. jejuni* NCTC 11168 or *C. coli* JCM 2529, respectively. Inclusive and exclusive tests resulted in good agreement. The practical usefulness of this test toward poultry carcasses should be evaluated in future studies, perhaps concentration of the target microorganisms prior to the testing might be helpful to further enhance sensitivity. Nevertheless, our data suggest the potential of FIC for rapid and sensitive detection of thermophilic *Campylobacter* for monitoring the process hygiene of poultry carcasses at slaughter.

Key words: *Campylobacter*, fluorescence immunochromatography (FIC), process hygiene

* Osaka Institute of Public Health

Morita S^{*1}, Sato S^{*1}, Maruyama S^{*1}, Nagasaka M^{*1}, Murakami K^{*1}, Inada K^{*1}, Uchiumi M^{*1}, Yokoyama E^{*2}, Asakura H, Sugiyama H^{*3}, Takai S^{*4}, Maeda K^{*3}, Kabeya H^{*1}: Whole-genome sequence analysis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 strains isolated from wild deer and boar in Japan.

The Journal of Veterinary Medical Science. 2021;83:1860-8. doi: 10.1292/jvms.21-0454

The prevalence of Shiga toxin-producing *Escherichia*

coli O157 (STEC O157) strains in wild deer and boar in Japan was investigated. STEC O157 strains were isolated from 1.9% (9/474) of the wild deer and 0.7% (3/426) of the wild boar examined. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) analysis classified the wild deer and boar strains into five and three PFGE patterns, respectively. The PFGE pattern of one wild boar strain was similar to that of a cattle strain that had been isolated from a farm in the same area the wild boar was caught, suggesting that a STEC O157 strain may have been transmitted between wild boar and cattle. Clade analysis indicated that, although most of the strains were classified in clade 12, two strains were classified in clade 7. Whole-genome sequence (WGS) analysis indicated that all the strains carried *mdfA*, a drug resistance gene for macrolide antibiotics, and also pathogenicity-related genes similar to those in the Sakai strain. In conclusion, our study emphasized the importance of food hygiene in processing meat from Japanese wild animals for human consumption.

Keywords: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC), wild boar and deer, whole genome sequencing (WGS)

*¹ Nihon University

*² Chiba Prefectural Institute of Public Health

*³ National Institute of Infectious Diseases

*⁴ Kitasato University

Morita S^{*1}, Sato S^{*1}, Maruyama S^{*1}, Miyagawa A^{*1}, Nakamura K^{*1}, Nakamura M^{*1}, Asakura H, Sugiyama H^{*2}, Takai S^{*3}, Maeda K^{*2}, Kabeya H^{*1}: Prevalence and whole-genome sequence analysis of *Campylobacter* spp. strains isolated from wild deer and boar in Japan.

Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. 2022;82:101766. doi: 10.1016/j.cimid.2022.101766

As a part of risk analysis for consumption of meat from wild animals, the prevalence of *Campylobacter* spp. in wild deer and boar in Japan was investigated. *C. hyointestinalis* subsp. *hyointestinalis* (*C. hyointestinalis*) was isolated from 2.8% (7/253) of the wild deer and 22.1% (71/321) of the wild boar examined. All 23 wild deer isolates and 141 (72.7%) wild boar isolates carried both *chcdt-I* and *chcdt-II* genes. The remaining 53 (27.3%) wild boar isolates had only the *chcdt-II* gene.

By whole-genome sequence analysis, we detected 38 to 40 virulence- and survival-associated genes (motility, chemotactic, adhesion, invasion, toxin, glycosylation, iron uptake, drug resistance, and stress response), which had been identified in *C. jejuni* and *C. coli*. In conclusion, our study highlights *C. hyointestinalis* as a possible cause of food-borne disease in humans and emphasizes the importance of food hygiene in the processing of wild meats for human consumption.

Keywords: *Campylobacter*, game meats, wild boar and deer

*¹ Nihon University

*² National Institute of Infectious Diseases

*³ Kitasato University

Minh DV^{*}, Kakiuchi R^{*}, Obi T^{*}, Asakura H, Chuma T^{*}: The incidence of *Campylobacter* contamination levels through chicken-sashimi processing steps in a small-scale poultry processing plant applying the external stripping method.

The Journal of Veterinary Medical Science. 2022;84:414-9. doi: 10.1292/jvms.21-0486

This study aimed to analyze the incidence of *Campylobacter* in a small-scale chicken meat processing plant producing “chicken-sashimi”, and determine the effectiveness of surface burning as a treatment during processing. The most probable number (MPN) method was used to analyze the load of *Campylobacter* in 48 samples from four different processing steps (de-feathering, chilling, surface burning, and final-products; 12 samples each). We found the highest load of isolated bacteria in chicken skin after de-feathering. *Campylobacter* was not detected after the surface burning step despite a large load of bacteria present in the cecum content. *Campylobacter* was absent in the final products. Adequate surface burning can avoid *Campylobacter* contamination of chicken sashimi in the processing plant by applying the external stripping method.

Keywords: *Campylobacter*, chicken sashimi, surface burning

* Kagoshima University

今野貴之^{*1}, 山田和弘^{*2}, 赤瀬悟^{*3}, 坂田淳子^{*4}, 尾羽根紀子^{*5}, 森美聡^{*6}, 横山敬子^{*3}, 山本章治^{*7}, 朝

倉宏：国内の*Campylobacter jejuni*血清型別に対応した改良Penner PCR型別法。

日本食品微生物学会雑誌 2021;38:123-8. doi: 10.5803/jsfm.38.123

Penner血清型別法は*Campylobacter jejuni*の莢膜多糖(capsule polysaccharide; CPS)の抗原性を基に47種類に分類できるため、国内では疫学マーカーとして有益とされる。一方、近年では市販キットによる型別率の低下が顕著となっている状況を踏まえ、本研究ではPenner血清型別法の代替法としてのPCR法の改良を行い、型別能に関する検討を行った。Penner血清型別参照株27株に対して改良PCR法は特異性を示したほか、国内散発事例由来で血清型が判明した228株のうち、225株(96.5%)が対応する遺伝子型に型別された。また、市販血清で型別不能と判定された178株を同法に供した結果、166株(93.3%)がいずれかの遺伝子型に型別され、*C. jejuni*に対する同法の有用性が確認された。

Keywords: *Campylobacter jejuni*, Penner血清型別法, PCR型別法

*1 秋田県健康環境センター

*2 愛知県衛生研究所

*3 東京都健康安全研究センター

*4 大阪健康安全基盤研究所

*5 山口県環境保健センター

*6 熊本県保健環境科学研究所

*7 国立感染症研究所

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*のバイオフィーム特性。

Bacterial Adherence & Biofilm. 2021;34:57-9.

冷蔵温度下における*Listeria monocytogenes* 1/2aのバイオフィーム特性について検討したところ、37℃に比べ5℃下でバイオフィーム形成能が有意に低下し、5℃下では付着関連遺伝子である*dltA*が増加傾向を示すことが判った。当該遺伝子はリポタイコ酸のD-アラニル化を促進し、菌体表層の電荷変動に関連する可能性が報告されている。菌体表層構造について調べた結果、バイオフィーム形成菌体の菌体疎水性は37℃下では有意に増加したものの、5℃下では変化が認められず、疎水性がバイオフィーム形成の程度を示す形質と考えられた。以上より、*L. monocytogenes*の5℃下における低いバイオフィーム形成性はリポタイコ酸のD-アラニル化促進に伴う結果と考えられた。

Keywords: *Listeria monocytogenes*, biofilm, low temperature

* 天使大学

Sasaki Y, Kakizawa H^{*1}, Baba Y^{*1}, Ito T^{*1}, Haremake Y^{*2}, Yonemichi M^{*2}, Ikeda T^{*3}, Kuroda M^{*4}, Ohya K, Hara-Kudo Y, Asai T^{*5}, Asakura H: Antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from food workers and chicken products in Japan.

Antibiotics (Basel). 2021;10:1541. doi: 10.3390/antibiotics10121541

Salmonella is an enteric bacterial pathogen that causes foodborne illness in humans. Third-generation cephalosporin (TGC) resistance in *Salmonella* remains a global concern. Food workers may represent a reservoir of *Salmonella*, thus potentially contaminating food products. Therefore, we aimed to investigate the prevalence of *Salmonella* in food workers and characterize the isolates by serotyping and antimicrobial susceptibility testing. *Salmonella* was isolated from 583 (0.079%) of 740,635 stool samples collected from food workers between January and December 2018, and then serotyped into 76 *Salmonella* enterica serovars and 22 untypeable *Salmonella* strains. High rates of antimicrobial resistance were observed for streptomycin (51.1%), tetracycline (33.1%), and kanamycin (18.4%). Although isolates were susceptible to ciprofloxacin, 12 (2.1%) strains were resistant to the TGC cefotaxime, all of which harbored β -lactamase. Moreover, 1.3% (4/309) of *Salmonella* strains isolated from chicken products were resistant to cefotaxime and harbored *bla*_{CMY-2} or *bla*_{TEM-52B}. Thus, food workers may acquire TGC-resistant *Salmonella* after the ingestion of contaminated chicken products and further contaminate food products.

Keywords: *Salmonella*, antimicrobial resistance, food worker

*1 Incorporated Foundation Tokyo Kenbikyo-in

*2 BML Food Science Solutions

*3 Hokkaido Institute of Public Health

*4 National Institute of Infectious Diseases

*5 Gifu University

佐々木貴正, 米満研三^{*1}, 百瀬愛佳, 上間匡, 朝倉宏, 浅井鉄夫^{*2}: プロイラー種鶏場のサルモネラ汚染状況。鶏病研究会報 2021;57:22-6.

鶏肉生産者2社(AおよびB)の協力の下でプロイラー

種鶏場におけるサルモネラ汚染状況を調査した。2019年12月～2020年6月の間に32種鶏場で新鮮盲腸便を採取したところ、サルモネラは5種鶏場 (15.6%) から分離された。A社では、サルモネラ陽性3種鶏場から *Salmonella* Manhattan (2株) と *S. Derby* (1株) が分離された。B社では、サルモネラ陽性2種鶏場から *S. Schwarzengrund* (2株) が分離された。次に、B社のコマーシャルブロイラーの鶏肉のサルモネラ汚染について調査した。18製品中6製品 (33.3%) からサルモネラが分離され、すべて *S. Schwarzengrund* であった。これら6株中2株は、種鶏場から分離された2株と同様にカナマイシン耐性あるいは供試薬すべてに感受性であった。以上の結果は、鶏肉製品から分離されるサルモネラの中に種鶏場に由来する株が含まれている可能性があることを示唆している。鶏肉のサルモネラ汚染を低減するには、ブロイラー養鶏場に加え、種鶏場のサルモネラ汚染低減も考慮する必要がある。

Keywords: 種鶏場, サルモネラ, 鶏肉

*1 国立感染症研究所

*2 岐阜大学

佐々木貴正, 米満研三^{*1}, 百瀬愛佳, 上間匡, 朝倉宏, 五十君静信^{*2}: 食鳥処理場における鶏肉製品のカンピロバクター交差汚染とフルオロキノロン耐性。鶏病研究会報 2021;57:112-7.

食鳥処理場における鶏肉のカンピロバクターによる交差汚染およびブロイラー群のフルオロキノロン耐性カンピロバクターの感染状況に関する科学データの収集・分析を目的として、1食鳥処理場の16作業日の各日において、最初に食鳥処理されるブロイラー群および次に食鳥処理されるブロイラー群の盲腸内容物および鶏肉製品を採取し、カンピロバクター分離試験を実施した。分離株はすべて *Campylobacter jejuni* で、32群中18群 (56.3%) の盲腸内容物および32製品中16製品 (50.0%) から分離された。16汚染製品中13製品は、感染群から加工されたものであったが、残りの3製品は非感染群から加工されたものであったこと、分離株の性状が直前に食鳥処理された感染群の盲腸内容由来株と同一であったことから交差汚染が生じたと推定された。ただし、交差汚染製品における汚染菌数は、多くの場合、感染群由来製品の1/10以下になると考えられた。調査群に対してフルオロキノロン系抗菌薬が使用されていないにも関わらず、盲腸内容物の44% (8/18) からフルオロキノロン耐性株が検出された。さらに、調査群由来株の代表株およびその製品由来株の中で最も多かったのは、multilocus sequence typingにおいてST9681であった。これらの結

果は、この耐性株はフルオロキノロン選択圧がない環境下でも維持・拡散できることを示唆している。

Keywords: カンピロバクター, 薬剤耐性, 交差汚染

*1 国立感染症研究所

*2 東京農業大学

中山達哉, 山口貴弘^{*1}, 陳内理生^{*2}, 河原隆二^{*1}, 朝倉宏, 久米田裕子^{*3}, 長谷篤^{*4}: 輸入水産食品におけるプラスミド伝播が推定されるセフェム系およびカルバペネム系プラスミド性薬剤耐性菌の汚染状況。

日本食品微生物学会誌 2021;38:67-77. doi: 10.5803/jsfm.38.67

Fifteen fishery products retailed in Japan, imported from Southeast and South Asia during January to March 2020, were examined to detect AmpC/ESBL-producing *Escherichia coli*, or antibiotic-resistant *Vibrio* spp. A total of 172 strains were finally isolated from 15 samples. Our data indicated the frequent contamination of imported fishery materials with AmpC/ESBL and carbapenemase-producing bacteria, with possible transferability of CTX-M or NDM-1 genes to intestinal *E. coli* in humans.

Keywords: imported fisheries products, AmpC/ESBL-producing bacteria, carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex

*1 大阪健康安全基盤研究所

*2 神奈川県衛生研究所

*3 大阪府立大学

*4 帝塚山大学

Nakayama T^{*1}, Yamaguchi T^{*2}, Jinnai M^{*3}, Yamamoto S, Li HT^{*4}, Ngo PT^{*4}, Tran DNM^{*4}, Nguyen OTH^{*4}, Hoang PH^{*4}, Nguyen PD^{*4}, Dang CV^{*4}, Kumeda Y^{*5}, Hase A^{*6}: Untargeted phylogenetic group III of multi-drug-resistant *Bacillus cereus* isolated using fraser medium from retail chickens in Ho Chi Minh City.

Current Microbiology. 2021;78:3115-23. doi: 10.1007/s00284-021-02562-1

The prevalence of food-borne bacteria in developing countries is less well understood than in developed countries. The ISO11290-1 isolation method is commonly used to study *Listeria* contamination in chicken; however, all isolates are identified as untargeted *Bacillus cereus*. This study aimed to

determine the classification, antibiotic susceptibility, and virulence genes of *B. cereus* isolated from retail chickens in Vietnam. Bacterial isolation using the ISO11290-1 method yielded 12 strains of *B. cereus* from seven out of 60 chickens. For determining bacterial diversity, *panC* and multilocus sequence typing (MLST) analyses were performed. *PanC* analysis showed that all seven strains belong to the phylogenetic group III, to which the highest risk of foodborne illnesses was associated. MLST analysis showed that most strains contained a ST205 complex; further, all strains were found to be resistant to ampicillin, ciprofloxacin, and tetracycline. Virulence genes were also investigated. *ces*, a cereulide-related gene, was detected in 50% of the isolated strains, followed by *cytK*, *nheA*, and *hblA* enterotoxins in 41.7%, 16.7%, and 25% of the strains, respectively. In conclusion, *B. cereus* may be erroneously detected when attempting to detect *Listeria* in food using the ISO11290-1 method. Further study of the prevalence of *B. cereus* in Vietnamese food is needed to improve food safety.

Keywords: *Bacillus cereus*, chicken, Vietnam

*¹ Hiroshima University

*² Osaka Institute of Public Health

*³ Kanagawa Prefecture Institute of Public Health

*⁴ Ho Chi Minh Institute of Public Health

*⁵ Osaka Prefecture University

*⁶ Tezukayama University

Ikehara T*, Chikanishi K*, Oshiro N: Specification of the okadaic acid equivalent for okadaic acid, dinophysistoxin-1, and dinophysistoxin-2 based on protein phosphatase 2A inhibition and cytotoxicity assays using neuro 2a cell line.

Journal of Marine Science and Engineering. 2021;9:1140. doi: 10.3390/jmse9101140

Diarrhetic shellfish poisoning (DSP) is a globally occurring disease threatening public health and trade. The causative toxins, okadaic acid (OA), dinophysistoxin-1 (DTX1), and dinophysistoxin-2 (DTX2) are collectively called OAs, and are quantified using the LC-MS/MS method. The hazardous effect of total OAs is expressed as the sum of OA equivalents defined for respective OAs based on mouse lethality, produced by either intraperitoneal (OAip) or oral

administration (OAor). OAs are potent inhibitors of protein phosphatase 2A (PP2A) and are cytotoxic, necessitating expansion of the concept of OA equivalents to all relevant bioactivities. In this study, we determined OA equivalents for respective OA members in PP2A inhibition and cytotoxicity assays. To secure result credibility, we used certified OAs, reference materials, and PP2A produced using genetic engineering. The relative ratio of the OA equivalents determined by PP2A inhibition assays for OA, DTX1, and DTX2 were 1.0:1.6:0.3, while the ratio determined using the cytotoxicity assays indicated 1.0:1.5:0.5. OA equivalents showed a similar tendency in the PP2A inhibition and cytotoxicity assays, and matched better with oral toxicity data than intraperitoneal toxicity in mice. The PP2A inhibition assay, which measures the core activity of the OAs, suggested a higher OA equivalent for DTX1 than that currently used.

Keywords: DSP toxins, PP2A inhibition assay, OA equivalent

* National Fisheries University

Nagae M*, Igarashi T*, Mizukoshi K*, Kuniyoshi K, Oshiro N, Yasumoto T*: Development and validation of an LC-MS/MS method for the ultra-trace analysis of Pacific ciguatoxins in fish.

Journal of AOAC INTERNATIONAL. 2021;104:1272-81. doi: 10.1093/jaoacint/qsab052

Ciguatera fish poisoning (CFP) poses a serious threat to both public health and the use of aquatic resources from the various warm-water regions of the world. Hence, a process for the efficient determination of the relevant toxins is required. We sought to develop and validate the first LC-MS/MS method to quantify the major toxins prevalent in fish from the Pacific Ocean. Toxins were extracted from fish flesh (2 g) using a methanol-water mixture (9:1, v/v). The extract was heated at 80°C, and low-polarity lipids were eliminated using hexane, initially from the basic solution and later from the acidic solution. The cleanup was performed using solid-phase extraction, Florisil, silica, reversed-phase C18, and primary secondary amine columns. A validation study was conducted by spiking fish flesh with two representative toxins having different skeletal structures and polarities and was calibrated by NMR (qNMR) spectroscopy. The validation

parameters for the ciguatera toxins CTX1B and CTX3C at spiked levels of 0.1 mg/kg were as follows: repeatabilities of 2.3-3.5% and 3.2-5.3%; intermediate precisions of 6.3-9.8% and 6.0-7.4%; recoveries of 80-107% and 95-120%, respectively. The lowest detection levels were 0.004 mg/kg for CTX1B, 0.005 mg/kg for 51-hydroxyCTX3C, and 0.009 mg/kg for CTX3C. The described method practically clears the international action level of 0.01 mg/kg CTX1B equivalents set by the U.S. Food and Drug Administration and the European Food Safety Authority and satisfies the global standards set by Codex and AOAC INTERNATIONAL.

Keywords: ciguatoxin, LC-MS/MS analysis, validation

* Japan Food Research Laboratories

Oshiro N, Kuniyoshi K, Yamamoto S, Hotta A, Yamada T, Suzuki T, Sugita N, Matsuura K^{*1}, Nakashima A^{*2}, Anzai Y^{*3}, Asakura H: High levels of tetrodotoxin in the flesh, usually an edible part of the pufferfish *Takifugu flavipterus*, caused by migration from the skin and the regional characteristics of toxin accumulation.

Journal of Marine Science and Engineering. 2021;9:1312. doi: 10.3390/jmse9111312

The consumption of a pufferfish, *Takifugu flavipterus* or komonfugu in Japanese, formerly known as *Takifugu poecilonotus*, is popular in Japan. However, *T. flavipterus* is frequently involved in cases of tetrodotoxin (TTX) poisoning in Japan. Although victims have usually consumed inedible parts, some cases are related to consumption of flesh. To improve the risk management of pufferfish poisoning, we studied TTX level in the flesh and skin of *T. flavipterus*. Ninety-seven specimens obtained from the Seto Inland Sea and landed in Fukuoka Prefecture were analyzed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The flesh from six specimens was toxic (>10 MU/g = 2.2 mg/kg): one was in poor condition (not freeze-thawed); three were freeze-thawed before sample preparation; and two freshly prepared and in good condition (not freeze-thawed). The fillets were divided into outer and inner portions; the TTX levels in the outer portions were notably higher. The skin of the six specimens was moderately to extremely toxic: 165 MU/g (36.3 mg/kg) in the fresh specimen

not in good condition, 600-950 MU/g (132-200 mg/kg) in freeze-thawed specimens, and 4500 and 6000 MU/g (990 and 1320 mg/kg) in the two fresh specimens. We concluded that TTX in the flesh migrated from the highly toxic skin. In addition, TTX levels in the skin appeared to be regionally specific. We recommend that toxic portions of *T. flavipterus* are removed as soon as possible after individuals are caught, and that fish from known highly toxic areas are not consumed.

Keywords: *Takifugu flavipterus*, *Takifugu poecilonotus*, tetrodotoxin

^{*1} National Museum of Nature and Science

^{*2} Hiroshima Prefectural Technology Research Institute, Health and Environment Center

^{*3} Health and Welfare Bureau, The City of Hiroshima

Campàs M^{*1}, Leonardo S^{*1}, Oshiro N, Kuniyoshi K, Tsumuraya T^{*2}, Hiramasa M^{*2}, Diogène J^{*1}: A smartphone-controlled amperometric immunosensor for the detection of Pacific ciguatoxins in fish.

Food Chemistry. 2021;374:131687. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.131687

Ciguatoxins (CTXs) are marine neurotoxins produced by microalgae of the genera *Gambierdiscus* and *Fukuyoa*. CTXs may reach humans through food webs and cause ciguatera fish poisoning (CFP). An immunosensor for the detection of Pacific CTXs in fish was developed using multiwalled carbon nanotube (MWCNT)-modified carbon electrodes and a smartphone-controlled potentiostat. The biosensor attained a limit of detection (LOD) and a limit of quantification (LOQ) of 6 and 27 pg/mL of CTX1B, respectively, which were 0.001 and 0.005 µg/kg in fish flesh. In the analysis of fish samples from Japan and Fiji, excellent correlations were found with sandwich enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs), a cell-based assay (CBA) and liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Stability of at least 3 months at -20°C was predicted. In just over 2 h, the biosensor provides reliable, accurate and precise Pacific CTX contents in fish extracts, being suitable for monitoring and research programs.

Keywords: Pacific ciguatoxins (P-CTXs), fish, biosensor

*¹ Institute of Agrifood Research and Technology (IRTA), Spain

*² Osaka Prefecture University

Oshiro N, Nagasawa H, Watanabe M, Nishimura M*¹, Kuniyoshi K, Kobayashi N*², Sugita-Konishi Y*², Asakura H, Tachihara K*¹, Yasumoto T*³: An extensive survey of ciguatoxins on grouper *Variola louti* from the Ryukyu Islands, Japan, using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

Journal of Marine Science and Engineering. 2022;10:423. doi:10.3390/jmse10030423

Ingesting fish contaminated with ciguatoxins (CTXs) originating from epibenthic dinoflagellates causes ciguatera fish poisoning (CFP). CFP occurs mainly in the tropical and subtropical Indo-Pacific region and the Caribbean Sea. Furthermore, it occurs sporadically in Japan, especially in the Ryukyu Islands between Taiwan and Kyushu, Japan. *Variola louti* is the most frequently implicated fish with a suggested toxin profile, consisting of ciguatoxin-1B and two deoxy congeners. Therefore, using the liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), we analyzed CTXs in the flesh of 154 individuals from various locations and detected CTXs in 99 specimens (64%). In 65 fish (43%), CTX levels exceeded the Food and Drug Administration (FDA) guidance level (0.01 µg/kg). Furthermore, in four specimens (3%), the guideline level in Japan (>0.18 µg/kg) was met. Additionally, although the highest total CTX level was 0.376 µg/kg, the consumption of 180 g of this specimen was assumed to cause CFP. Moreover, only CTX1B, 52-*epi*-54-deoxyCTX1B, and 54-deoxyCTX1B were detected, with the relative contribution of the three CTX1B analogs to the total toxin content (35 ± 7.7 (SD)%, 27 ± 8.1%, and 38 ± 5.6%, respectively) being similar to those reported in this region in a decade ago. Subsequently, the consistency of the toxin profile in *V. louti* was confirmed using many specimens from a wide area. As observed, total CTX levels were correlated with fish sizes, including standard length ($r = 0.503$, $p = 3.08 \times 10^{-11}$), body weight ($r = 0.503$, $p = 3.01 \times 10^{-11}$), and estimated age ($r = 0.439$, $p = 3.81 \times 10^{-7}$) of the specimens. Besides, although no correlation was observed between condition factor (CF) and total CTX levels, a significance difference

was observed ($p = 0.039$) between the groups of skinnier and fatter fish, separated by the median CF (3.04). Results also showed that the CF of four specimens with the highest CTX level (>0.18 µg/kg) ranged between 2.49 and 2.87, and they were skinnier than the average (3.03) and median of all specimens.

Keywords: ciguatoxin, *Variola louti*, CTX1B

*¹ University of the Ryukyus

*² Azabu University

*³ Japan Food Research Laboratories

長沢寛弥, 國吉杏子, 谷川敏明*¹, 小林直樹*², 小西良子*², 朝倉宏, 大城直雅: 小笠原群島産バラハタ *Variola louti* のシガトキシン類分析.

食品衛生学雑誌 2021;62:157-61. doi: 10.3358/shokueishi.62.157

小笠原群島(聳島列島, 父島列島および母島列島)におけるシガテラの実態を調査するために, 周辺海域で漁獲されたバラハタ *Variola louti* 65個体の筋肉を試料としてLC-MS/MSによるシガトキシン類(CTXs)分析を実施した. すべての試料からCTX 1Bに近接するピークが検出されたが, CTX 1Bの前駆体である52-*epi*-54-deoxyCTX 1B, 54-deoxyCTX 1Bや, 他のCTX類縁体は検出されなかった. バラハタ試料では通常, この3物質が同時に検出されることから夾雑物による影響を考え分析カラムを変更して分析した結果, 全試料においてCTX 1Bとは保持時間が異なったため夾雑物由来であると判断した. 本研究に供したバラハタは体重2,170~7,000gと大型の個体であったにも関わらず, 65個体のいずれからもCTXsは検出されなかった. そのため, 小笠原群島周辺海域のバラハタによるシガテラのリスクは低く, CTXs産生性渦鞭毛藻の分布密度は沖縄・奄美海域に比較して極めて低いことが示唆された.

Keywords: シガトキシン, バラハタ, 小笠原群島

*¹ 釣り船海賊

*² 麻布大学

Otake S*¹, Okada Y, Forsythe SJ*², Kasai M*¹: Meningitis and brain abscess formation caused by *Cronobacter malonaticus* sequence type 440 in a full-term neonate.

Journal of Infection and Chemotherapy. 2021;27:1648-52. doi: 10.1016/j.jiac.2021.06.002

Cronobacter spp. cause serious diseases, such as necrotizing enterocolitis, bacteremia, and meningitis

in neonates and infants. Most *Cronobacter*-associated meningitis is reportedly due to *C. sakazakii* and the majority of infections caused by *C. malonaticus* occur in adults and are less severe. We report the case of meningitis and brain abscess caused by *C. malonaticus* Sequence Type (ST) 440 in a healthy full-term neonate. We should consider the possibility that full-term neonates may develop meningitis due to *C. malonaticus* and treat appropriately because its mortality rate is very high, and survivors are usually left with severe neurologic impairment. In addition, *C. malonaticus* ST440 may have virulence factors that cause neonatal meningitis akin to the previous report of meningitic ST307 strain.

Keywords: *Cronobacter malonaticus*, meningitis, brain abscess

*¹ Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital

*² foodmicrobe.com, UK

Fukunaga Y^{*1}, Ogawa T^{*1}, Suzuki H^{*2}, Okada Y, Nakazawa T^{*1}, Yamaguchi Y^{*1}: Anterior segment dysmorphogenesis of the eye and glaucoma in MG-W gerbils.

Journal of Toxicologic Pathology. 2021;34:245-9. doi: 10.1293/tox.2020-0090

Unilaterally swollen eyes were histopathologically characterized in four MG-W gerbils. The primary lesions resided in the anterior segment of the eye where neural crest cells play a critical role in embryonic development. They included indistinct filtration angle, unformed canal of Schlemm, hypoplastic iris, and ciliary body. The findings noted in the retina, optic nerve, optic tract, and lateral geniculate nucleus were consistent with the lesions induced following the persistent elevation of intraocular pressure as a result of insufficient drainage of aqueous humor. Thus, the present cases observed in the eyes of MG-W gerbils exemplified the anterior segment dysmorphogenesis associated with inadequate neural crest migration or differentiation, leading to subsequent glaucoma.

Keywords: MG-W gerbils, eye, anterior segment dysmorphogenesis

*¹ Bozo Research Center

*² Ibaraki University

Uema M, Yonemitsu K, Momose Y, Ishii Y*, Tateda K*, Inoue T, Asakura H: Effect of the photocatalyst under visible light irradiation in SARS-CoV-2 stability on an abiotic surface.

Biocontrol Science. 2021;26:119-25. doi: 10.4265/bio.26.119

There is a worldwide attempt to develop prevention strategies against SARS-CoV-2 transmission. Here we examined the effectiveness of tungsten trioxide (WO₃)-based visible light-responsive photocatalyst on the inactivation of SARS-CoV-2 under different temperatures and exposure durations. The viral titer on the photocatalyst-coated glass slides decreased from 5.93 ± 0.38 logTCID₅₀/mL to 3.05 ± 0.25 logTCID₅₀/mL after exposure to 3,000 lux of the visible light irradiation for 6h at 20°C. On the other hand, lighting without the photocatalyst, or the photocatalyst-coat without lighting retained viral stability. Immunoblotting and electron microscopic analyses showed the reduced amounts of spike protein on the viral surface after the photocatalyst treatment. Our data suggest a possible implication of the photocatalyst on the decontamination of SARS-CoV-2 in indoor environments, thereby preventing indirect viral spread.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, visible light responsive photocatalyst

* Toho University

Arai S, Ohtsuka K^{*1}, Konishi N^{*2}, Ohya K, Konno T^{*3}, Tokoi Y^{*4}, Nagaoka H^{*5}, Asano Y^{*6}, Maruyama H^{*7}, Uchiyama H^{*8}, Takara T^{*9}, Hara-Kudo Y: Evaluating methods for detecting *Escherichia albertii* in chicken meat.

J Food Prot. 2021;84(4):553-562. doi: 10.4315/JFP-20-206.

Escherichia albertii is an emerging foodborne pathogen. The source of the *E. albertii* infection in most foodborne outbreaks is unknown because *E. albertii* is difficult to isolate from suspected food or water. *E. albertii* has a broad host range among birds and can be isolated from chicken meat. In this study, PCR assay, enrichment, and isolation conditions for detecting *E. albertii* in chicken meat were evaluated. The growth of 47 *E. albertii* strains isolated in Japan between 1994 and 2018 and a type strain was evaluated

in modified EC broth (mEC) and mEC supplemented with novobiocin (NmEC) and on media containing carbohydrates. The enzyme used for the nested PCR, the enrichment conditions, the most-probable-number (MPN) method, and agar media were also evaluated with chicken meat. To distinguish *E. albertii* from presumptive non-*E. albertii* bacteria, desoxycholate hydrogen sulfide lactose agar (DHL), MacConkey agar (MAC), and these agars supplemented with rhamnose and xylose (RX-DHL and RX-MAC, respectively) were used. All *E. albertii* strains grew in mEC and NmEC at both 36 and 42°C and did not utilize rhamnose, sucrose, or xylose. Both the first and nested PCRs with TaKaRa Ex Taq, which was 10 to 100 times more active than the other enzymes, produced positive results in enrichment culture of 25 g of chicken meat inoculated with >20 CFU of *E. albertii* and incubated in mEC and NmEC at 42°C for 22 ± 2 h. Thus, the first PCR was sensitive enough to detect *E. albertii* in chicken meat. The MPN values in mEC and NmEC were 0.5- and 2.3-fold higher than the original inoculated bacterial levels, respectively. *E. albertii* in chicken meat was more efficiently isolated with enrichment in NmEC (70.1 to 100%) and plating onto RX-DHL (85.4%) and RX-MAC (100%) compared with enrichment in mEC (53.5 to 83.3%) and plating onto DHL (70.1%) and MAC (92.4%). Thus, optimized conditions for the surveillance of *E. albertii* contamination in food and investigations of *E. albertii* outbreaks, including the infectious dose, were clarified.

Keywords: Chicken meat, *Escherichia albertii*, Nested PCR

*1 Saitama Institute of Public Health

*2 Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*3 Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

*4 Utsunomiya City Institute of Public Health and Environment

*5 Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

*6 Ehime Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

*7 Fukuoka City Institute of Health and Environment

*8 Miyazaki Prefectural Institute for Public Health and Environment

*9 Okinawa Prefectural Institute of Health and Environment

Arai S, Yamaya S^{*1}, Ohtsuka S^{*2}, Konishi N^{*3}, Obata H^{*3}, Ooka T^{*4}, Hirose S, Kai A^{*5}, Hara-Kudo Y: Detection of *Escherichia albertii* in retail oysters.

J Food Prot. 2022;85(1):173-179. doi: 10.4315/JFP-21-222

Escherichia albertii is an emerging foodborne pathogen. Owing to its distribution in river water, it is important to determine the presence of *E. albertii* in aquaculture-related foods. In this study, we investigated the distribution of *E. albertii* in retail oyster samples. A total of 427 raw oyster samples (385 Pacific oysters and 42 Japanese rock oysters) were enriched in modified *Escherichia coli* broth (mEC) or mEC supplemented with novobiocin (NmEC) at 42°C. The cultures were used for *E. albertii*-specific nested PCR assay, as well as for *E. albertii* isolation using deoxycholate hydrogen sulfide lactose agar (DHL), DHL supplemented with rhamnose and xylose, and MacConkey agar supplemented with rhamnose and xylose. The population of *E. albertii* in nested PCR-positive samples was determined using the most-probable-number (MPN) method. *E. albertii* isolates were subjected to biochemical and genetic characterization. *E. albertii* was detected in 5 (1.6%) of 315 Pacific oyster samples (one piece each), 2 (2.9%) of 70 Pacific oyster samples (25 g each), and 2 (4.8%) of 42 Japanese rock oyster samples procured from four geographically distinct regions. A total of 64 *E. albertii* strains were isolated from eight of the nine nested PCR assay-positive oyster samples, and the MPN value was under the detection limit (<3 MPN/10 g). A specific season or month for detecting *E. albertii* was not observed in this study, suggesting that the pathogen is present in seawater. All the *E. albertii* isolates, except one, were positive for the virulence factor *eae*, indicating that these isolates have the potential to infect humans.

Keywords: *Escherichia albertii*, Nested PCR, Oyster

*1 Miyagi Prefectural Institute of Public Health and Environment

*2 Saitama Institute of Public Health

*3 Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*3 Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

*4 Kagoshima University

*5 Japan Food Hygiene Association

Hashimoto K^{*1}, Kawakami Y^{*1}, Hashimoto R^{*2}, Kitaoka Y^{*3}, Onji Y^{*3}, Oda H^{*1}, Watanabe M, Takahashi H, Yokoyama K^{*4}: Distribution of *Aspergillus* section *Nigri* at shochu fermenting places in Japan.

J Air Waste Manag Assoc. 2022;72(1):61-68. doi: 10.1080/10962247.2021.1880497

Koji mold, which belongs to the *Aspergillus* section *Nigri*, is used in the production of shochu. The section *Nigri* is composed of very morphologically similar members that in some cases produce mycotoxins, which rises concerns as to whether the presence of mycotoxin-producing fungi in shochu producing sites can compromise consumer safety. Thus, we examined the presence of mycotoxin-producing sec. *Nigri* fungi in six shochu factories (named A-F) in Japan. Isolates of sec. *Nigri* fungi were identified morphologically and confirmed via cytochrome b gene analysis. In factory A (Nago city), airborne fungal levels of sec. *Nigri* were 4,000 and 100 cfu/m³ in the koji-making and fermentation rooms, respectively. In factories B, C, and D, the levels were 40, >104 cfu/m³, and 100 cfu/m³, respectively. The most dominant fungal species of sec. *Nigri* was isolated and identified as *Asp. luchuensis* via genetic analysis. This is likely to have originated from the commercial fermentation culture used. Mycotoxin production (ochratoxin and fumonisin B2) by *Asp. luchuensis* (eight strains) and *Asp. niger* (three strains) was virtually inexistent; only one strain of *Asp. niger* was positive for fumonisin B2. This study clearly shows that mycotoxin-producing fungi are not dominant in the fungal flora present in the shochu factories examined and therefore, that the liquor can be safely fermented.

Keywords: Koji mold, *Asp. luchuensis*, fumonisin B

^{*1} FCG Research Institute, Inc.

^{*2} Chiba Prefectural Institute of Public Health

^{*3} Nara Prefecture Landscape and Environment Center

^{*4} Chiba University

Hayashi K, Misawa T, Goto C^{*1}, Demizu Y, Hara-Kudo Y, Kikuchi Y^{*2}: The effects of magainin 2-derived and rationally designed antimicrobial peptides on *Mycoplasma pneumoniae*.

PLoS ONE, 2022;17(1):e0261893, doi: 10.1371/journal.pone.0261893

We evaluated the anti-microbial effects of antimicrobial peptides (AMPs) to *Mycoplasma pneumoniae*: four magainin 2 derivatives, three rationally designed AMPs, and NK2A which has the antimicrobial effects on *Mycoplasma bovis*. We found that three synthesised AMPs, namely 17base-Ac6c, 17base-Hybrid, and Block, had anti-*M. pneumoniae* (anti-Mp) effect at 8-30 μM, whereas others, including NK2A, did not have any such effect. For the further analysis, the membrane disruption activities of AMPs were measured by propidium iodide uptake assays, which showed the membrane-peptide interaction in order of the anti-Mp effect, however, also showed the NK2A strong interaction to cell membrane. These results indicated that anti-Mp effect was not simply determined by the membrane disruption activities of AMPs, but also that the sequence of AMPs were important for killing of *M. pneumoniae*.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, antimicrobial peptide

^{*1} Yokohama City University

^{*2} Chiba Prefectural University of Health Sciences

Ikeuchi S^{*1}, Hien BT^{*1}, Nguyen TK^{*1,2}, Ly LKT^{*2}, Hara-Kudo Y, Taniguchi T^{*1}, Hayashidani H^{*1}: Contamination of pathogenic *Escherichia coli* in retail fresh vegetables in the Mekong Delta, Vietnam. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2021;62(3):94-99. doi: 10.3358/shokueishi.62.94

From July 2017 to January 2019, total of 645 retail fresh vegetables collected from 19 retail shops and markets was investigated to know the contamination of enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) and enterotoxigenic *E. coli* (ETEC). Of 645 samples, 2 samples (0.3%) were positive for pathogenic *E. coli*. Of 2 pathogenic *E. coli* positive samples, 1 was EHEC (*stx2* positive) and the other was ETEC (*stx* positive). Two pathogenic *E. coli* strains were isolated from crisphead lettuce. EHEC strain was not serotyped by commercial antisera and ETEC was serotyped as O20. EHEC and ETEC strains showed multi-drug resistance against 4 and 7 antibiotics, respectively. These results indicate that retail fresh vegetables seem to be not an important source of human EHEC and ETEC infection in the Mekong Delta, Vietnam.

Keywords: EHEC, ETEC, vegetable

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Can Tho University

Ksieniewicz-Woźniak E^{*1}, Bryła M^{*1}, Michałowska D^{*1}, Waśkiewicz A^{*2}, Yoshinari T: Transformation of Selected *Fusarium* Toxins and Their Masked Forms during Malting of Various Cultivars of Wheat.

Toxins (Basel). 2021;13(12):866. doi: 10.3390/toxins13120866

This study investigated the impact of malting of six wheat cultivars inoculated with *Fusarium culmorum* on the dynamics of content changes of selected *Fusarium* toxins. The grains of all the tested cultivars showed a high content of deoxynivalenol (DON), zearalenone (ZEN), and their derivatives, whereas nivalenol (NIV) and its glucoside were found only in the Legenda cultivar. Our experiments confirmed that the malting process of wheat grain enables the secondary growth of *Fusarium*, and mycotoxin biosynthesis. The levels of toxins in malt were few-fold higher than those in grain; an especially high increase was noted in the case of ZEN and its sulfate as the optimal temperature and pH conditions for the biosynthesis of these toxins by the pathogen are similar to those used in the grain malting process. This is the first paper reporting that during the malting process, biosynthesis of ZEN sulfate occurs, instead of glycosylation, which is a typical modification of mycotoxins by plant detoxication enzymes.

Keywords: *Fusarium* toxins, biotransformation, modified mycotoxins, wheat

*¹ Prof. Waclaw Dabrowski Institute of Agricultural and Food Biotechnology

*² Poznan University of Life Sciences

Matsui K^{*1}, Takeda H^{*2}, Shinkai K^{*2}, Kakinuma T^{*2}, Koizumi Y^{*2}, Kase M^{*2}, Yoshinari T, Minegishi H^{*2}, Nakajima Y^{*1}, Aikawa S^{*2}, Takahashi-Ando N^{*2}, Kimura M^{*1}: 4-O-Glucosylation of Trichothecenes by *Fusarium* Species: A Phase II Xenobiotic Metabolism for t-Type Trichothecene Producers.

Int J Mol Sci. 2021;22(24):13542. doi: 10.3390/ijms222413542

The t-type trichothecene producers *Fusarium sporotrichioides* and *Fusarium graminearum* protect themselves against their own mycotoxins by

acetylating the C-3 hydroxy group with Trl01p acetylase. To understand the mechanism by which they deal with exogenously added d-type trichothecenes, the $\Delta tri5$ mutants expressing all but the first trichothecene pathway enzymes were fed with trichodermol (TDMol), trichothecolone (TCC), 8-deoxytrichothecin, and trichothecin. LC-MS/MS and NMR analyses showed that these C-3 unoxygenated trichothecenes were conjugated with glucose at C-4 by α -glucosidic linkage. The toxicities of 4-O-glucosides of TDMol, TCC, and HT-2 were much weaker than their corresponding aglycons, suggesting that 4-O-glucosylation serves as a phase II xenobiotic metabolism for t-type trichothecene producers.

Keywords: *Fusarium graminearum*, d-type trichothecene, glucosylation, phase II xenobiotic metabolism

*¹ Nagoya University

*² Toyo University

Nakae K^{*1}, Ooka T^{*2}, Murakami K^{*3}, Hara-Kudo Y, Imuta N^{*2}, Gotoh Y^{*4}, Ogura Y^{*4,5}, Hayashi T^{*4}, Okamoto Y^{*1}, Nishi J^{*2}: Diversification of *Escherichia albertii* H-Antigens and Development of H-Genotyping PCR.

Front Microbiol. 2021;12:737979. doi: 10.3389/fmicb.2021.737979

Escherichia albertii is a recently recognized human enteropathogen that is closely related to *Escherichia coli*. As *E. albertii* sometimes causes outbreaks of gastroenteritis, rapid strain typing systems, such as the O- and H-serotyping systems widely used for *E. coli*, will be useful for outbreak investigation and surveillance. Although an O-genotyping system has recently been developed, the diversity of *E. albertii* H-antigens (flagellins) encoded by *fliC* genes remains to be systematically investigated, and no H-serotyping or genotyping system is currently available. Here, we analyzed the *fliC* genes of 243 genome-sequenced *E. albertii* strains and identified 73 sequence types, which were grouped into four clearly distinguishable types designated *E. albertii* H-genotypes 1-4 (EAHg1-EAHg4). Although there was a clear sign of intraspecies transfer of *fliC* genes in *E. albertii*, none of the four *E. albertii* H-genotypes (EAHGs) were closely related to any of the 53 known *E. coli*

H-antigens, indicating the absence or rare occurrence of interspecies transfer of *fliC* genes between the two species. Although the analysis of more *E. albertii* strains will be required to confirm the low level of variation in their *fliC* genes, this finding suggests that *E. albertii* may exist in limited natural hosts or environments and/or that the flagella of *E. albertii* may function in a limited stage(s) in their life cycle. Based on the *fliC* sequences of the four EAHgs, we developed a multiplex PCR-based H-genotyping system for *E. albertii* (EAH-genotyping PCR), which will be useful for epidemiological studies of *E. albertii* infections.

Keywords: *Escherichia albertii*, H-antigen, genotyping

*¹ Kagoshima University Hospital

*² Kagoshima University

*³ National Institute of Infectious Diseases

*⁴ Kyushu University

*⁵ Kurume University School of Medicine

Nguyen TK^{*1,2}, Bui HT^{*1}, Truong TA^{*2}, Lam DN^{*2}, Ikeuchi S^{*1}, Ly LKT^{*2}, Hara-Kudo Y, Taniguchi T^{*1}, Hayashidani H^{*1}: Retail fresh vegetables as a potential source of *Salmonella* infection in the Mekong Delta, Vietnam.

Int J Food Microbiol. 2021;341:109049. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109049

From July 2017 to Jan 2019, a total of 572 retail fresh vegetables were collected to clarify the contamination of *Salmonella* in the Mekong Delta, Vietnam. *Salmonella* was isolated from 74 (12.9%) of 572 samples. The isolation rate of *Salmonella* from retail fresh vegetables in the rainy season (15.3%) was significantly higher than that in the dry season (7.6%) ($P < 0.05$). Of 74 *Salmonella* isolates, *Salmonella* Weltevreden was the most predominant serovar (35.1%) identified from retail fresh vegetables in all of the wet markets. All *S. Weltevreden* isolates (100%) were susceptible to nine antibiotics examined. Thus, retail fresh vegetables were considered as an important potential vehicle of *Salmonella* transmission to humans in the Mekong Delta. These results provide important data for preventing and controlling human salmonellosis in this area.

Keywords: vegetable, *Salmonella*, wet market

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Can Tho University

Ohnishi T, Hara-Kudo Y: Presence and quantification of pathogenic *Arcobacter* and *Campylobacter* species in retail meats available in Japan.

Lett Appl Microbiol. 2021;73(1):81-87. doi: 10.1111/lam.13478

We present estimations for the amounts of *Arcobacter* (*A. butzleri*, *A. cryaerophilus*, and *A. skirrowii*) and *Campylobacter* (*C. jejuni*, *C. coli*, and *C. fetus*) species in retail chicken, pork, and beef meat using PCR-MPN. *A. butzleri*, *A. cryaerophilus*, and *C. jejuni* were found in 100%, 60%, and 55% of chicken samples, respectively. No other *Arcobacter* or *Campylobacter* species were found in chicken. The MPNs of *A. butzleri*, *A. cryaerophilus*, and *C. jejuni* were greater than $10^3/100$ g in 50%, 0%, and 5% of samples, respectively. The MPN of *A. butzleri* was higher than that of *C. jejuni* in 95% of samples. In pork, *A. butzleri* and *A. cryaerophilus* were detected in 10 and 11 (50 and 55%) of 20 samples, respectively. No other *Arcobacter* or *Campylobacter* species were found in pork. Only one pork sample had more than 10^3 MPN/100 g of *A. cryaerophilus*. For beef, only two samples tested positive for *A. cryaerophilus*, at 4,600 and 92 MPN/100 g. Overall, we found that the presence and MPNs of *Arcobacter* species is very high in chicken. In contrast, the positive ratios of *Arcobacter* in pork was high as chicken samples, but MPNs were lower than in chicken.

Keywords: *Arcobacter*, *Campylobacter*, food-borne disease

Oshikata C^{*1,2}, Watanabe M, Ishida M^{*3}, Kobayashi S^{*3}, Hashimoto K^{*4}, Kobayashi N^{*5}, Yamazaki A^{*6}, Konuma R^{*7}, Kaneko T^{*2}, Kamata Y^{*8}, Kuriyama S^{*9}, Yanai M^{*3}, Tsurikisawa N^{*1,2}: Association between temporary housing habitation after the 2011 Japan earthquake and mite allergen sensitization and asthma development.

Int Arch Allergy Immunol. 2021;182(10):949-961. doi: 10.1159/000515870

We previously reported an increased prevalence of asthma in adults who lived in temporary housing after the 2011 Great East Japan Earthquake. By using the Global Initiative for Asthma guidelines, we diagnosed asthma in Ishinomaki city temporary housing residents

aged 15 years or older. We then analyzed serum antigen-specific IgE levels to *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), and *Aspergillus fumigatus*. The prevalence of asthma exceeded 20% across all age-groups throughout the study period. The proportion of study participants with a "positive" antigen-specific IgE titer (i.e., ≥ 0.35 IU/mL) was higher in asthmatics than in nonasthmatics for Der f and Der p but not for *A. fumigatus*. The Der p-specific IgE level was positively correlated with the duration of temporary housing ($p < 0.05$, $r = 0.41$) and inversely correlated with the time elapsed since moving out of temporary housing ($p < 0.05$, $r = -0.35$). Mite allergen sensitization was found in both asthmatic and nonasthmatic temporary housing residents after the 2011 Japan earthquake and tsunami; asthma developed even after subjects moved out of temporary housing.

Keywords: adult asthma, *Aspergillus fumigatus*, *Dermatophagoides*, Great East Japan Earthquake

*1 Hiratsuka City Hospital

*2 Yokohama City University

*3 Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

*4 FCG Research Institute, Inc.

*5 Azabu University

*6 Iwate University

*7 Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

*8 Senri Kinran University

*9 Tohoku University International Research Institute of Disaster Science

Oshikata C^{*1,2}, Watanabe M, Ishida M^{*3}, Kobayashi S^{*3}, Hashimoto K^{*4}, Kobayashi N^{*5}, Yamazaki A^{*6}, Konuma R^{*7}, Shimada T^{*8}, Kaneko T^{*2}, Kamata Y^{*9}, Kuriyama S^{*10}, Yanai M^{*3}, Tsurikisawa N^{*1,2}. Mite avoidance decreased mite-specific IgE levels and ameliorated asthma symptoms in subjects who lived in temporary housing after natural disasters.

Allergol Immunopathol (Madr). 2021;49(4):171-179. doi: 10.15586/aei.v49i4.240

We previously reported an increased prevalence of asthma among patients who had lived in temporary housing after the 2011 Great East Japan Earthquake. We investigated the prognosis of asthma in former residents of temporary housing after allergen

avoidance. Asthma was diagnosed in adults ≥ 15 years from 2014 to 2019 who had lived in temporary housing in Ishinomaki City for at least 1 year. The disease prognosis after the intervention of allergen avoidance in cases that were followed for more than 3 years during the 6-year study period was analyzed. We measured the *Dermatophagoides farinae*-specific immunoglobulin E (IgE) levels in serum, and the amount of *Dermatophagoides* group 1 (Der 1) antigen on their futons or mattresses. We instructed residents in an allergen avoidance strategy that included 32 tasks, including using microfiber bedding covers. Of the 202 examinees who were followed for at least 3 years during the 6-year study period, 72 (35.6%) were asthmatic during at least one examination. Of these 72 asthmatics, 55 (76.4%) developed the disease after the earthquake, and more than half of the cases that we diagnosed at the examination were mild intermittent asthma. After the allergen-avoidance intervention, both the Der 1 level on the futons or mattresses of residents who were diagnosed with asthma but who were nonasthmatic at the final screening and their serum Der f-specific IgE levels significantly decreased ($P < 0.01$) at the final examination. Antigen avoidance ameliorated mild asthma that was prevalent among residents of temporary housing after the earthquake.

Keywords: adult asthma, *Dermatophagoides*, allergen avoidance, temporary housing

*1 Hiratsuka City Hospital

*2 Yokohama City University

*3 Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

*4 FCG Research Institute, Inc.

*5 Azabu University

*6 Iwate University

*7 Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

*8 Nichinichi Pharmaceutical Co. Ltd.

*9 Senri Kinran University

*10 Tohoku University International Research Institute of Disaster Science

Oshikata C^{*1,2}, Watanabe M, Hashimoto K^{*3}, Yamazaki A^{*4}, Kobayashi N^{*5}, Konuma R^{*6}, Ishida M^{*7}, Kobayashi S^{*7}, Shimada T^{*8}, Kaneko T^{*2}, Kamata Y^{*9}, Kuriyama S^{*10}, Kure S^{*11}, Yanai M^{*7}, Tsurikisawa N^{*1,2}. Mite allergen avoidance decreases

allergic symptoms in children in Ishinomaki city of Japan after natural disasters.

Allergol Immunopathol (Madr). 2022;50(2):23-32. doi: 10.15586/aei.v50i2.483

We investigated the prevalence of asthma, rhinitis, and atopic dermatitis in children, evaluated the mite allergen levels in their bedding after the Great East Japan Earthquake, and assessed changes in allergic symptoms in children and their families after allergen avoidance practices. We performed a survey for the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) comprising 1109 children, aged 7-8 years, living in Ishinomaki, Japan. We collected responses from 464 children, and in 2016, measured the level of *Dermatophagoides* group 1 (Der 1) in the bedding of 202 of these children. The levels of Der 1 in their bedding were measured, along with changes in allergic symptoms, in 17 children in 2017 and 14 children in 2018. The levels of Der 1 in the intervention group-but not in the nonintervention group-significantly decreased in 2017 and 2018. The symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in the children of intervention group and their families decreased after allergen avoidance practices.

Keywords: *Dermatophagoides farina*, Great East Japan Earthquake, allergic rhinitis, asthma

*1 Hiratsuka City Hospital

*2 Yokohama City University

*3 FCG Research Institute Inc.

*4 Iwate University

*5 Azabu University

*6 Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

*7 Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital

*8 Nichinichi Pharmaceutical Co. Ltd.

*9 Senri Kinran University

*10 Tohoku University International Research Institute of Disaster Science

*11 Tohoku University School of Medicine

Sasaki Y, Kakizawa H^{*1}, Baba Y^{*1}, Ito T^{*1}, Haremake Y^{*2}, Yonemichi M^{*2}, Ikeda T^{*3}, Kuroda M^{*4}, Ohya K, Hara-Kudo Y, Asai T^{*5}, Asakura H: Antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from food workers and chicken products in Japan.

Antibiotics. 2021;10(12):1541. doi: 10.3390/antibiotics10121541

Salmonella is an enteric bacterial pathogen that causes foodborne illness in humans. Third-generation cephalosporin (TGC) resistance in *Salmonella* remains a global concern. Food workers may represent a reservoir of *Salmonella*, thus potentially contaminating food products. Therefore, we aimed to investigate the prevalence of *Salmonella* in food workers and characterize the isolates by serotyping and antimicrobial susceptibility testing. *Salmonella* was isolated from 583 (0.079%) of 740,635 stool samples collected from food workers between January and December 2018, and then serotyped into 76 *Salmonella enterica* serovars and 22 untypeable *Salmonella* strains. High rates of antimicrobial resistance were observed for streptomycin (51.1%), tetracycline (33.1%), and kanamycin (18.4%). Although isolates were susceptible to ciprofloxacin, 12 (2.1%) strains (one *S. Infantis*, one *S. Manhattan*, two *S. Bareilly*, two *S. Blockley*, two *S. Heidelberg*, two *S. Minnesota*, one *S. Goldcoast*, and one untypeable *Salmonella* strain) were resistant to the TGC cefotaxime, all of which harbored β -lactamase genes (*bla*CMY-2, *bla*CTX-M-15, *bla*CTX-M-55, and *bla*TEM-52B). Moreover, 1.3% (4/309) of *Salmonella* strains (three *S. Infantis* and one *S. Manhattan* strains) isolated from chicken products were resistant to cefotaxime and harbored *bla*CMY-2 or *bla*TEM-52B. Thus, food workers may acquire TGC-resistant *Salmonella* after the ingestion of contaminated chicken products and further contaminate food products.

Keywords: antimicrobial resistance, chicken product, food worker, *Salmonella*

*1 Incorporated Foundation Tokyo Kenbikyo-in

*2 BML Food Science Solutions, Inc.

*3 Hokkaido Institute of Public Health

*4 National Institute of Infectious Diseases

*5 The United Graduate School of Veterinary Science, Gifu University

Takashima K^{*1}, Nakajima K^{*1}, Shimizu S^{*1}, Ojiro R^{*1}, Tang Q^{*1}, Okano H^{*1}, Takahashi Y^{*1}, Ozawa S^{*1}, Jin M^{*2}, Yoshinari T, Yoshida T^{*1}, Sugita-Konishi Y^{*3}, Shibutani M^{*1}: Disruption of postnatal neurogenesis and adult-stage suppression of synaptic plasticity in the hippocampal dentate gyrus after developmental

exposure to sterigmatocystin in rats.

Toxicol Lett. 2021;349:69-83. doi: 10.1016/j.toxlet.2021.06.006

The present study investigated the effects of maternal oral STC exposure on postnatal hippocampal neurogenesis of offspring in rats. Dams were exposed to STC (1.7, 5.0, and 15.0 ppm in diet) from gestational day 6 until day 21 post-delivery (weaning), and offspring were maintained without STC exposure until adulthood on postnatal day (PND) 77, in accordance with OECD chemical testing guideline Test No. 426. On PND 21, 15.0-ppm STC decreased type-3 neural progenitor cell numbers in the subgranular zone (SGZ) due to suppressed proliferation. Increased γ -H2AX-immunoreactive (+) cell numbers in the SGZ and *Ercc1* upregulation and *Brip1* downregulation in the dentate gyrus suggested induction of DNA double-strand breaks in SGZ cells. The no-observed-adverse-effect level of maternal oral STC exposure for offspring neurogenesis was determined to be 5.0 ppm, translating to 0.34-0.85 mg/kg body weight/day.

Keywords: sterigmatocystin, genotoxicity, oxidative stress, synaptic plasticity

*1 Azabu University

*2 Southwest University

*3 Tokyo University of Agriculture

Yoshinari T, Hayashi K, Hirose S, Ohya K, Ohnishi T, Watanabe M, Taharaguchi S^{*1}, Mekata H^{*2}, Taniguchi T^{*3}, Maeda T^{*4}, Orihara Y^{*4}, Kawamura R^{*4}, Arai S, Saito Y, Goda Y, Hara-Kudo Y: Matrix-Assisted Laser Desorption and Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry Analysis for the Direct Detection of SARS-CoV-2 in Nasopharyngeal Swabs. *Anal Chem.* 2022;94(10):4218-4226. doi: 10.1021/acs.analchem.1c04328

We developed a method for the direct detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in nasopharyngeal swabs, which uses matrix-assisted laser desorption and ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-ToF MS) to identify specific peptides from the SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphoprotein (NP). Seven NP-derived peptides were selected as the target molecules for the detection of SARS-CoV-2 in clinical specimens. The method detected between two and seven NP-derived peptides

in 19 nasopharyngeal swab specimens from contagious COVID-19 patients. Our results provide evidence that the developed MALDI-ToF MS-based method in a combination of straightforward purification steps and a rapid detection step directly detect SARS-CoV-2-specific peptides in nasopharyngeal swabs and can be a reliable high-throughput diagnostic method for COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, MALDI-ToF MS

*1 Azabu University

*2 University of Miyazaki

*3 Tokyo University of Agriculture and Technology

*4 Saitama Medical University Hospital

古賀舞香*, 野上有美*, 中野朝美*, 松永典久*, 大屋賢司, 工藤由起子, 日高千恵*: 腸管凝集性大腸菌 O15:H1 を原因とする食中毒事例.

日本食品微生物学会誌 2021;38(4):153-159. doi: 10.5803/jsfm.38.153

大腸菌は通常、病原性を有しないが、特定の感染症を引き起こす大腸菌を病原性大腸菌と呼ぶ。病原性大腸菌は下痢原性大腸菌及び腸管外病原性大腸菌に大別される。さらに、下痢原性大腸菌は病原機構に基づいて腸管病原性大腸菌 (enteropathogenic *Escherichia coli*, EPEC), 腸管侵入性大腸菌 (enteroinvasive *E. coli*, EIEC), 腸管毒素原性大腸菌 (enterotoxigenic *E. coli*, ETEC), 腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC) 及び腸管凝集性大腸菌 (enteroaggregative *E. coli*, EAggEC) に大別される。調査等に報告された集団事例は21事例であり、そのうち、O126:H27が7事例で分離されており最も多かった。その他の血清型としては、O111, O125, O44, O55, O86aが検出されており、5事例はOUTであった。今回、福岡市内で発生した食中毒について原因究明を行ったところ、病因物質は、日本では報告の少ないEAggEC O15:H1であることが判明したので報告する。

Keywords: 腸管凝集性大腸菌, 食中毒, 血清型

* 福岡市保健環境研究所

Naganuma M, Ohoka N, Tsuji G, Tsujimura H, Matsuno K*, Inoue T, Naito N, Demizu Y: Development of chimeric molecules that degrade the estrogen receptor using decoy oligonucleotide ligands. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2022;13:134-9. doi: 10.1021/

acsmedchemlett.1c00629

Targeted protein degradation using chimeric small molecules, such as proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) and specific and nongenetic inhibitors of apoptosis protein (IAP)-dependent protein erasers (SNIPERs), has attracted attention as a method for degrading intracellular target proteins via the ubiquitin-proteasome system (UPS). These chimeric molecules target a variety of proteins using small molecules that can bind to the proteins. However, it is difficult to develop such degraders in the absence of suitable small-molecule ligands for the target proteins, such as for transcription factors (TFs). Therefore, we constructed the chimeric molecule LCL-ER(dec), which consists of a decoy oligonucleotide that can bind to estrogen receptor α (ER α) and an IAP ligand, LCL161 (LCL), in a click reaction. LCL-ER(dec) was found to selectively degrade ER α via the UPS. These findings will be applicable to the development of other oligonucleotide-type degraders that target different TFs.

Keywords: ubiquitin-proteasome system, protein knockdown, decoy, transcription factors, estrogen receptor

* Department of Pharmacy, Yasuda Women's University

Kurohara T, Ito T, Tsuji G, Misawa T, Yokoo H, Yanase Y, Shoda T, Sakai T, Hosoe J, Uchiyama N, Akiyama H*, Demizu Y: Synthesis of Norgestomet and its 17 β -isomer and evaluation of their agonistic activities against progesterone receptor.

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2021;49:116425. doi: 10.1016/j.bmc.2021.116425

Norgestomet is a synthetic progesterone derivative applied in veterinary medicine to control estrus and ovulation in cattle. Norgestomet has been widely used in the livestock industry to promote the synchronization of estrus in cattle and increase pregnancy rates. However, highly reproducible synthetic methods for Norgestomet have been rarely reported. Here, we described a method for the synthesis of Norgestomet and performed quantitative NMR analysis to determine the purity of the products. Moreover, the agonistic activity of the synthesized compounds against progesterone receptors (PRs)

was evaluated using an alkaline phosphatase assay. We synthesized Norgestomet with 97.9% purity that exhibited agonistic activity against PR with EC₅₀ values of 4.5 nM. We also synthesized the 17 β -isomer of Norgestomet with 92.7% purity that did not exhibit any PR agonistic activity. The proposed synthetic route of Norgestomet can facilitate the assessment of residual Norgestomet in foods.

Keywords: Norgestomet, Progesterone receptor, Agonist, Hormone-like activity, Residual drugs in food

* School of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

Yokoo H, Shibata N, Endo A^{*1}, Ito T, Yanase Y, Murakami Y, Fujii K^{*2}, Hamamura K^{*2}, Saeki Y^{*1}, Naito M^{*3}, Aritake K^{*2}, Demizu Y: Discovery of a highly potent and selective PROTAC targeting hematopoietic prostaglandin D synthase via *in silico* design.

Journal of Medicinal Chemistry. 2021;64:15868-82. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01206

Targeted protein degradation by proteolysis-targeting chimera (PROTAC) is one of the exciting modalities for drug discovery and biological discovery. It is important to select an appropriate linker, an E3 ligase ligand, and a target protein ligand in the development; however, it is necessary to synthesize a large number of PROTACs through trial and error. Herein, using a docking simulation of the ternary complex of a hematopoietic prostaglandin D synthase (H-PGDS) degrader, H-PGDS, and cereblon, we have succeeded in developing PROTAC(H-PGDS)-7 (6), which showed potent and selective degradation activity (DC₅₀ = 17.3 pM) and potent suppression of prostaglandin D₂ production in KU812 cells. Additionally, in a Duchenne muscular dystrophy model using mdx mice with cardiac hypertrophy, compound 6 showed better inhibition of inflammatory cytokines than a potent H-PGDS inhibitor TFC-007. Thus, our results demonstrated that *in silico* simulation would be useful for the rational development of PROTACs.

Keywords: H-PGDS, prostaglandin D₂, PROTAC

^{*1} Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

^{*2} Daiichi University of Pharmacy

^{*3} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Yokoo, H Ohoka N, Takyo M, Ito T, Tsuchiya K, Kurohara T, Fukuhara K^{*1}, Inoue T, Naito M^{*2}, Demizu Y: Peptide stapling improves the sustainability of a peptide-based chimeric molecule that induces targeted protein degradation.

International Journal of Molecular Sciences, 2021;22:877210. doi: 3390/ijms22168772

Peptide-based target protein degradation inducers called PROTACs/SNIPERs have low cell penetrability and poor intracellular stability as drawbacks. These shortcomings can be overcome by easily modifying these peptides by conjugation with cell penetrating peptides and side-chain stapling. In this study, we succeeded in developing the stapled peptide stPERML-R7, which is based on the estrogen receptor alpha (ER α)-binding peptide PERML and composed of natural amino acids. stPERML-R7, which includes a hepta-arginine motif and a hydrocarbon stapling moiety, showed increased α -helicity and similar binding affinity toward ER α when compared with those of the parent peptide PERML. Furthermore, we used stPERML-R7 to develop a peptide-based degrader LCL-stPERML-R7 targeting ER α by conjugating stPERML-R7 with a small molecule LCL161 (LCL) that recruits the E3 ligase IAPs to induce proteasomal degradation via ubiquitylation. The chimeric peptide LCL-stPERML-R7 induced sustained degradation of ER α and potently inhibited ER α -mediated transcription more effectively than the unstapled chimera LCL-PERML-R7. These results suggest that a stapled structure is effective in maintaining the intracellular activity of peptide-based degraders.

Keywords: estrogen receptors, helical peptide, protein-protein interaction, protein knockdown

^{*1} Graduate School of Pharmacy, Showa University

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Ikeda K, Shoda T, Demizu Y, Tsuji G: Discovery of non-proteinogenic amino acids inhibiting biofilm formation of *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus*.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 2021;48:128259. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128259

Bacterial biofilms often cause medical complications and there has been a great deal of interest in the

discovery of small-molecule agents that can inhibit the formation of biofilms. Among these agents, it has been reported that several d-amino acids, such as d-Leu, d-Trp, d-Tyr, and d-Met, exhibit weak inhibitory activity toward bacterial biofilm formation. In this study, we have screened a library of 332 non-proteinogenic amino acids for new biofilm inhibitory agents and discovered several compounds exhibiting biofilm-inhibitory activity against Gram-positive bacteria. In particular, H-DL- β -(3,4-dihydroxyphenyl)-dl-Ser-OH (**253**) showed potent activity against *S. aureus*, including methicillin-resistant *S. aureus*.

Keywords: Biofilm formation inhibitor, Gram-positive bacteria, MRSA, Non-proteinogenic amino acid

Matsuo K^{*}, Kuriyama M^{*}, Yamamoto K^{*}, Demizu Y, Nishida K^{*}, Onomura O^{*}: Nickel-catalyzed hydrodeoxygenation of aryl sulfamates with alcohols as mild reducing agents.

Synthesis. 2021;53:4449-60. doi: 10.1055/a-1548-8362

The nickel-catalyzed hydrodeoxygenation of aryl sulfamates has been developed with alcohols as mild reductants. A variety of functional groups and heterocycles were tolerated in this reaction system to give the desired products in high yields. In addition, the gram-scale process and stepwise cine-substitution were also achieved with high efficiency.

Keywords: hydrodeoxygenation, nickel, reduction

^{*} Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Yokoo H^{*}, Hirano M, Ohoka N, Misawa T, Demizu Y: Structure-activity relationship study of amphipathic antimicrobial peptides using helix-destabilizing sarcosine.

J. Pept. Sci. 2021;e3360:1-6. <https://doi.org/10.1002/psc.3360>

Antimicrobial peptides (AMPs) are potential therapeutic agents against bacteria. We recently showed that a rationally designed AMP, termed **Stripe**, with an amphipathic distribution of native cationic and hydrophobic amino acids on its helical structure exhibited potent antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria with negligible hemolytic activity and cytotoxicity. In this study, the structure-activity relationship of **Stripe**

was elucidated by designing a series of antimicrobial peptides whereby amino acid residues of **Stripe** were exchanged with helix-destabilizing sarcosine residues. **Stripe 1-5** peptides with hydrophobic amino acids substituted with sarcosine were predominantly unstructured and showed no antimicrobial activity, except against *Escherichia coli* (*E. coli*) (DH5 *a*) cells. The activity against *E. coli* (DH5 *a*) cells and the helicity of **Stripe 1-5** peptides decreased concomitantly as the number of sarcosine residue substitutions increased. **Stripe 1-5** peptides showed no hemolytic activity or cytotoxicity. The results indicate that sarcosine substitutions provide an approach to study the structure-activity relationship of helical AMPs, and the helicity of **Stripe** is an important feature defining its activity.

Keywords: Antimicrobialpeptides, Helical structures, Sarcosine, Amphipathicity

* Kyoto Prefectural University of Medicine

Yokoo H, Yamamoto E, Masada S, Uchiyama N, Tsuji G, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu K, Goda Y: *N*-Nitrosodimethylamine (NDMA) formation from ranitidine impurities: Possible root causes of the presence of NDMA in ranitidine hydrochloride.

Chem. Pharm. Bull. 2021;69:872-6. doi: 10.1248/cpb.c21-00289

N-Nitrosodimethylamine (NDMA) is a probable human carcinogen. This study investigated the root cause of the presence of NDMA in ranitidine hydrochloride. Forced thermal degradation studies of ranitidine hydrochloride and its inherent impurities (**Imps. A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, and K**) listed in the European and United States Pharmacopeias revealed that in addition to ranitidine, **Imps. A, C, D, E, H, and I** produce NDMA at different rates in a solid or an oily liquid state. The rate of NDMA formation from amorphous **Imps. A, C, and E** was 100 times higher than that from crystalline ranitidine hydrochloride under forced degradation at 110°C for 1 h. Surprisingly, crystalline **Imp. H**, bearing neither the *N,N*-dialkyl-2-nitroethene-1,1-diamine moiety nor a dimethylamino group, also generated NDMA in the solid state, while **Imp. I**, as an oily liquid, favorably produced NDMA at moderate temperatures (*e.g.*, 50°C). Therefore, strict control of the aforementioned specific impurities

in ranitidine hydrochloride during manufacturing and storage allows appropriate control of NDMA in ranitidine and its pharmaceutical products. Understanding the pathways of the stability related NDMA formation enables improved control of the pharmaceuticals to mitigate this risk.

馬庭愛加, 辻巖一郎, 伊藤貴仁, 内山奈穂子, 細江潤子, 大概崇*, 松藤寛*, 出水庸介, 合田幸広: 日本薬局方の国際化を目的とした各条の試験法変更に関する研究 (第2報): ロラゼパムのHPLCによる定量法設定に向けた検討.

Yakugaku Zasshi, 2021;141:961-70. doi: 10.1248/yakushi.21-00010

The Japanese Pharmacopoeia (JP) is an official normative publication that is referred to, for establishing the authenticity and properties and maintaining the quality of pharmaceuticals in Japan. Partial amendments are periodically made to these guidelines to keep up with the progress of science and technology, and the international harmonization is revised every 5 years. Thus, "Internationalization of the JP" is one of the more important issues to address for the revision of the JP. For example, the incorporation of the test methods that have been used in other pharmacopeias, such as the United States Pharmacopeia (USP) and the European Pharmacopoeia (EP), into the JP is a useful approach. In light of this, we have recently reported changes in test methods in the 17th JP, "Establishment of a quantitative test method for clonidine hydrochloride from using a potentiometric titration method to using HPLC". As a part of our ongoing research to change test methods for internationalization, we selected lorazepam. Lorazepam is analyzed using a potentiometric titration method as listed in the 17th JP; however, both the USP and EP use HPLC for quantitative analysis of this drug. In this study, we synthesized the related impurities of lorazepam listed in the USP and the EP and determined their purities using quantitative NMR. The separation conditions of these compounds, including lorazepam, were examined using HPLC and simultaneous analyses were performed. In addition, lorazepam extracted from the tablets was analyzed using conditions similar to those used for the analysis of the related impurities.

Keywords: international harmonization, the Japanese

Pharmacopoeia, HPLC, quantitative NMR, lorazepam, impurity

* 日本大学生物資源科学部

Xu H, Ohoka N, Yokoo H, Nemoto K, Ohtsuki T*, Matsufuji H*, Naito M, Inoue T, Tsuji G, Demizu Y: Development of agonist-based PROTACs targeting liver X receptor.

Front. Chem. 2021;9:674967. doi: 10.3389/fchem.2021.674967

Liver X receptors (LXRs) belong to the nuclear hormone receptor superfamily and function as ligand-dependent transcription factors that regulate cholesterol homeostasis, lipid homeostasis, and immune responses. LXR antagonists are promising treatments for hypercholesterolemia and diabetes. However, effective LXR antagonists and inhibitors are yet to be developed. Thus, we aimed to develop LXR degraders (proteolysis targeting chimeras PROTACs against LXR) as a complementary strategy to provide a similar effect to LXR inhibition. In this study, we report the development of GW3965-PEG5-VH032 (**3**), a PROTAC capable of effectively degrading LXR β protein. Compound **3** induced the ubiquitin-proteasome system-dependent degradation of the LXR β protein, which requires VHL E3 ligase. We hope that PROTACs targeting LXR proteins will become novel therapeutic agents for LXR-related diseases.

Keywords: liver X receptor, PROTAC, ubiquitin-proteasome system, von Hippel-Lindau, protein degradation

* College of Bioresource Sciences, Nihon University

Tsuji G, Yonemitsu K, Ito T, Yanase Y, Uema M, Ohoka N, Inoue T, Asakura H, Demizu Y: Development of ciclesonide analogues that block SARS-CoV-2 RNA replication.

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2021; 43:128052. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128052

Ciclesonide is an inhaled corticosteroid used to treat asthma and is currently undergoing clinical trials for treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). An active metabolite of ciclesonide, **Cic2**, was recently reported to repress severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) genomic RNA replication.

Herein, we designed and synthesized a few types of ciclesonide analogues. **Cic4** (bearing an azide group) and **Cic6** (bearing a chloro group) potently decreased SARS-CoV-2 viral replication and had low cytotoxicity compared with **Cic2** (bearing a hydroxy group). These compounds are promising as novel therapeutic agents for COVID-19 that show significant antiviral activity.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Endonuclease, Ciclesonide, Viral growth inhibition

Moriya S^{*1}, Shibasaki H^{*1}, Kohara M^{*1}, Kuwata K^{*2}, Imamura Y^{*3}, Demizu Y, Kurihara M^{*4}, Kittaka A^{*1}, Sugiyama T^{*1}: Synthesis and characterization of PNA oligomers containing preQ1 as a positively charged guanine analogue.

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2021; 39:127850. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127850

We report the synthesis of a peptide nucleic acid (PNA) monomer containing preQ1, a positively charged guanine analogue. The new monomer was incorporated into PNA oligomers using standard Fmoc-chemistry-based solid-phase synthesis. The preQ1 unit-containing PNA oligomers exhibited improved affinity for their complementary DNA through electrostatic attraction, and their sequence specificity was not compromised. It could be beneficial to incorporate preQ1 into PNA oligomers instead of guanine when creating antisense/antigene agents or research tools.

Keywords: nucleic acid, preQ1, Strand invasion

*¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

*² Institute of Transformative Bio-Molecules (WPI-ITbM), Nagoya University

*³ Faculty of Engineering, Kogakuin University

*⁴ School of Pharmacy, International University of Health and Welfare

Soma-Kaiho A^{*1}, Akizuki Y^{*1}, Igarashi K^{*1}, Endo A^{*2}, Kawase Y^{*2}, Shoda T, Demizu Y, Naito M, Saeki Y^{*2}, Tanaka K^{*2}, Ohtake F^{*1}: TRIP12 enhances small molecule-induced degradation of BRD4 through K29/K48 branched ubiquitin chains

Mol. Cell. 2021;81:1411-248. doi: 10.1016/j.molcel.2021.01.023

Targeted protein degradation is an emerging therapeutic paradigm. Small-molecule degraders

such as proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) induce the degradation of neo-substrates by hijacking E3 ubiquitin ligases. Although ubiquitylation of endogenous substrates has been extensively studied, the mechanism underlying forced degradation of neo-substrates is less well understood. We found that the ubiquitin ligase TRIP12 promotes PROTAC-induced and CRL2VHL-mediated degradation of BRD4 but is dispensable for the degradation of the endogenous CRL2VHL substrate HIF-1 α . TRIP12 associates with BRD4 via CRL2VHL and specifically assembles K29-linked ubiquitin chains, facilitating the formation of K29/K48-branched ubiquitin chains and accelerating the assembly of K48 linkage by CRL2VHL. Consequently, TRIP12 promotes the PROTAC-induced apoptotic response. TRIP12 also supports the efficiency of other degraders that target CRABP2 or TRIM24 or recruit CRBN. These observations define TRIP12 and K29/K48-branched ubiquitin chains as accelerators of PROTAC-directed targeted protein degradation, revealing a cooperative mechanism of branched ubiquitin chain assembly unique to the degradation of neo-substrates.

Keywords: apoptosis, cancer, cullin-RING ligase, epigenetics, targeted protein degradation, ubROTAC, ubiquitin

*¹ School of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

*² Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

馬庭愛加, 辻巖一郎, 伊藤貴仁, 内山奈穂子, 細江潤子, 大槻崇*, 松藤寛*, 出水庸介, 合田幸広: 日本薬局方の国際化を目的とした各条の試験法変更に関する研究 (第1報): クロニジン塩酸塩のHPLCによる定量法設定に向けた検討

Yakugaku Zasshi, 2021;141:591-8. doi: 10.1248/yakushi.20-00237

The Japanese Pharmacopoeia (JP) is an official normative guide for maintaining the authenticity of properties and qualities of medicine in Japan. The JP is revised every 5 years, and partial amendments are made from time to time to keep abreast with progress in science and technology and international harmonization. We are conducting a related study on the elimination of toxic reagents from the JP. The elimination of toxic reagents is an important study in relation to the five pillars of the revision of the 18th JP,

“Improvement in quality by proactively introducing the latest knowledge and technological advances”. In addition, “Internationalization of the JP” is an important issue to be addressed during revision of the JP. Considering international harmonization of the JP, it is important to incorporate the test methods that have been used in other pharmacopoeia, such as the United States Pharmacopoeia (USP) and the European Pharmacopoeia (EP) in the JP. To achieve the above, herein, we selected clonidine hydrochloride, which is listed in the 17th JP. A potentiometric titration method is used as a quantitative method for clonidine hydrochloride in the 17th JP; in contrast, a HPLC method is utilized in the USP and the EP. In this study, we synthesized impurities of clonidine hydrochloride and determined their purities using quantitative NMR. In addition, the complete separation conditions of these compounds by HPLC were examined, and simultaneous analysis was performed.

Keywords: international harmonization, the Japanese Pharmacopoeia, HPLC, quantitative NMR, lorazepam, impurity

* 日本大学生物資源科学部

Shibata N, Cho N^{*1}, Koyama H^{*1}, Naito M^{*2}: Development of a degrader against oncogenic fusion protein FGFR3-TACC3

Bioorg. Med. Chem. Lett. 2022;60:128584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128584>

Fibroblast growth factor receptor 3-transforming acidic coiled-coil containing protein 3 (FGFR3-TACC3), which has been identified in many cancers such as glioblastoma and bladder cancer, is a potent oncogenic fusion protein that induces constitutive activation of FGFR signaling, resulting in uncontrolled cell proliferation. Although several tyrosine kinase inhibitors against FGFR are currently under development, resistance to such types of inhibitors in patients has become a concern. In this study, a chimeric molecule SNIPER(TACC3)-11 (5a) was developed and found to reduce FGFR3-TACC3 levels effectively. Compound 5a conjugated KHS108 (a TACC3 ligand) to an LCL161 derivative (11) (an inhibitor of apoptosis protein [IAP] ligand) with a PEG linker (n = 2). Mechanistical analysis showed that cellular IAP1 was required for the reduction of FGFR3-

TACC3 levels. Consistent with the decrease in FGFR3-TACC3 levels, compound 5a suppressed the growth of FGFR3-TACC3 positive cells. Thus, compound 5a is a candidate therapeutic with a novel drug modality against cancers that exhibit FGFR3-TACC3-dependent proliferation and exerts pharmacological effects distinct from FGFR3 kinase inhibitors because it lacks substructures crucial for kinase inhibition.

Keywords: FGFR3-TACC3, oncogenic fusion protein, SNIPER

*¹ RIKEN Center for Sustainable Resource Science

*² The University of Tokyo

Cui H, Soga K, Tamehiro N, Adachi R, Hachisuka A, Hirose A, Kondo K, Nishimaki-Mogami T: Statins repress needle-like carbon nanotube- or cholesterol crystal-stimulated IL-1 β production by inhibiting the uptake of crystals by macrophages.

Biochem Pharmacol. 2021;188:114580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114580>

Statins are 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors that lower atherogenic LDL-cholesterol levels. Statins exert clinically relevant anti-inflammatory effects; however, the underlying molecular mechanism remains unclear. Studies have shown that endogenous and exogenous pathogenic crystals, such as cholesterol and monosodium urate (MSU), and needle-like nanomaterials, such as multi-wall carbon nanotubes (MWCNT), induce the production of IL-1 β and play a critical role in the development of crystal-associated sterile inflammatory pathologies. In this study, we evaluated the effect of statins on crystal-induced IL-1 β production in macrophages. We found that various statins, including pitavastatin, atorvastatin, fluvastatin, and lovastatin, but not squalene synthase inhibitor, repressed IL-1 β release upon MWCNT stimulation. In addition, IL-1 β production induced by cholesterol crystals and MSU crystals, but not by ATP or nigericin, was diminished. MWCNT-stimulated IL-1 β release was dependent on the expression of NLRP3, but not AIM2, NLRC4, or MEFV. Statin-induced repression was accompanied by reduced levels of mature caspase-1 and decreased uptake of MWCNT into cells. Supplementation of mevalonate, geranylgeranyl pyrophosphate, or farnesyl pyrophosphate prevented the reduction in

IL-1 β release, suggesting a crucial role of protein prenylation, but not cholesterol synthesis. The statin-induced repression of MWCNT-elicited IL-1 β release was observed in THP-1-derived and mouse peritoneal macrophages, but not in bone marrow-derived macrophages where statins act in synergy with lipopolysaccharide to enhance the expression of IL-1 β precursor protein. In summary, we describe a novel anti-inflammatory mechanism through which statins repress mature IL-1 β release induced by pathogenic crystals and nanoneedles by inhibiting the internalization of crystals by macrophages.

Keywords: carbon nanotube, inflammasome, statin

Tanaka H^{*1}, Ito S^{*2}, Ojika M^{*3}, Nishimaki-Mogami T, Kondo K, Wakamatsu K^{*2}: The Oxidation of Equol by Tyrosinase Produces a Unique Di-*ortho*-Quinone: Possible Implications for Melanocyte Toxicity
Int. J. Mol. Sci. 2021;22:9145. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22179145>

Equol (7-hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-chroman, EQ), one of the major intestinally derived metabolites of daidzein, the principal isoflavane found in soybeans and most soy foods, has recently attracted increased interest as a health-beneficial compound for estrogen-dependent diseases. However, based on its structure with two *p*-substituted phenols, this study aimed to examine whether EQ is a substrate for tyrosinase and whether it produces *o*-quinone metabolites that are highly cytotoxic to melanocyte. First, the tyrosinase-catalyzed oxidation of EQ was performed, which yielded three EQ-quinones. They were identified after being reduced to their corresponding catechols with NaBH₄ or L-ascorbic acid. The binding of the EQ-quinones to *N*-acetyl-L-cysteine (NAC), glutathione (GSH), and bovine serum albumin via their cysteine residues was then examined. NAC and GSH afforded two mono-adducts and one di-adduct, which were identified by NMR and MS analysis. It was also found that EQ was oxidized to EQ-di-quinone in cells expressing human tyrosinase. Finally, it was confirmed that the EQ-oligomer, the EQ oxidation product, exerted potent pro-oxidant activity by oxidizing GSH to the oxidized GSSG and concomitantly producing H₂O₂. These results suggest that EQ-quinones could be cytotoxic to melanocytes due to their binding to cellular proteins.

Keywords: equol, melanocyte toxicity, ortho-quinone

*¹ Gifu University of Medical Science

*² Fujita Health University

*³ Nagoya University

Miyagi E^{*1}, Arakawa N, Sakamaki K^{*1}, Yokota NR^{*1}, Yamanaka T^{*1}, Yamada Y^{*2}, Yamaguchi S^{*3}, Nagao S^{*3}, Hirashima Y^{*4}, Kasamatsu Y^{*4}, Kato H^{*5}, Mogami T^{*1}, Miyagi Y^{*5}, Kobayashi H^{*2}. Validation of tissue factor pathway inhibitor 2 as a specific biomarker for preoperative prediction of clear cell carcinoma of the ovary.

Int J Clin Oncol. 2021;26:1336-44. doi:10.1007/s10147-021-01914-y

Methods: Serum samples were obtained preoperatively from patients with ovarian masses, who needed surgical treatment at five hospitals in Japan. The diagnostic powers of TFPI2 and cancer antigen 125 (CA125) serum levels to discriminate CCC from BOTs, other EOCs, and benign lesions were compared.

Results: A total of 351 patients including 69 CCCs were analyzed. Serum TFPI2 levels were significantly higher in CCC patients (mean \pm SD, 508.2 \pm 812.0 pg/mL) than in patients with benign lesions (154.7 \pm 46.5), BOTs (181 \pm 95.5) and other EOCs (265.4 \pm 289.1). TFPI2 had a high diagnostic specificity for CCC (79.5%). In patients with benign ovarian endometriosis, no patient was positive for TFPI2, but 71.4% (15/21) were CA125 positive. TFPI2 showed good performance in discriminating stage II-IV CCC from BOTs and other EOCs (AUC 0.815 for TFPI2 versus 0.505 for CA125) or endometriosis (AUC 0.957 for TFPI2 versus 0.748 for CA125). The diagnostic sensitivity of TFPI2 to discriminate CCC from BOTs and other EOCs was improved from 43.5 to 71.0% when combined with CA125.

Conclusions: High specificity of TFPI2 for preoperative detection of CCC was verified with the defined cutoff level of TFPI2 in clinical practice. TFPI2 and CA125 may contribute substantially to precise prediction of intractable CCC.

Keywords: Ovarian cancer, TFPI2, Serum tumor marker

*¹ Yokohama City University

*² Nara Medical University

*³ Hyogo Cancer Center

*⁴ Shizuoka Cancer Center

*⁵ Kanagawa Cancer Center

Imai K^{*1,2}, Matsuoka M^{*3}, Tabata S^{*2}, Kitagawa Y^{*3}, Nagura-Ikeda M^{*2}, Kubota K^{*3}, Fukada A^{*3}, Takada T^{*3}, Sato M^{*3}, Noguchi S^{*3}, Takeuchi S^{*3}, Arakawa N, Miyoshi K^{*2}, Saito Y, Maeda T^{*3}. Cross-reactive humoral immune responses against seasonal human coronaviruses in COVID-19 patients with different disease severities.

Int J Infect Dis. 2021;111:68-75. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.026.

Background: The cross-reactive antibody response against seasonal human coronaviruses (HCoVs) was evaluated according to disease severity in patients with COVID-19 in Japan. Methods: In total, 194 paired serum samples collected from 97 patients with COVID-19 (mild, 35; severe, 62) were analyzed on admission and during convalescence. IgG antibodies against the nucleocapsid (N) and spike (S) proteins of SARS-CoV-2 and four seasonal HCoVs (HCoV-NL63, -229E, -OC43, and -HKU1) were detected by enzyme-linked immunosorbent assays. Results: There was no difference in optical density (OD) values for seasonal HCoVs on admission between the severe and mild cases. In addition, a specific pattern of disease severity-associated OD values for HCoVs was not identified. Significant increases in OD values from admission to convalescence for HCoV-HKU1 and -OC43 IgG-S, and for HCoV-NL63 and -229E IgG-N were observed in the severe cases. Significant differences were observed between the mild and severe cases for HCoV-HKU1 and -OC43 IgG-S OD values during convalescence. Correlations were found between the fold changes for HCoV-OC43 IgG-S OD values, and for SARS-CoV-2 IgG-S OD values, and C-reactive protein, lactate dehydrogenase, and lymphocyte levels. Conclusion: There was no association between the antibody titer for seasonal HCoVs in the early phase of COVID-19 and disease severity.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, seasonal human coronavirus

*¹ Saitama Medical University

*² Self-Defense Forces Central Hospital

*³ Saitama Medical University Hospital

*⁴ Shizuoka Cancer Center

*⁵ Kanagawa Cancer Center

Kimura A^{*1,2}, Arakawa N, Kagawa H^{*1}, Kimura Y^{*1}, Hirano H^{*1,2}. Phosphorylation of Ser1452 on BRG1 inhibits the function of the SWI/SNF complex in chromatin activation.

J Proteomics. 2021;15:247:104319. doi: 10.1016/j.jprot.2021.104319-29.

BRG1, one of core subunits of the SWI/SNF chromatin remodeling complex, is frequently mutated in cancers. Previously, we reported significant downregulation of the phosphorylation level of BRG1 on Ser1452 (<10%) in cell lines derived from ovarian clear cell carcinoma with frequent recurrence and acquired drug resistance. In this study, we tried to elucidate the roles of BRG1 phosphorylation, using cell lines expressing wild-type, phosphorylation-mimic (brg1-S1452D), or non-phosphorylatable (brg1-S1452A) BRG1. Quantitative proteomic analyses revealed upregulation of proteins and phosphoproteins related to linker histone H1s, histone methylation, and protein ubiquitylation in brg1-S1452D cells, which may coordinately promote the chromatin inactivation and ubiquitin-dependent degradation of target proteins. Consistent with these results, brg1-S1452D cells exhibited an increase in condensed chromatin and polyubiquitylated proteins. In brg1-S1452D cells, we also detected downregulation of various cancer-related proteins (e.g., EGFR and MET) as well as decreased migration, proliferation, and sensitivity to taxanes and oxaliplatin. Together, our results reveal that BRG1 phosphorylation drives tumor malignancy by inhibiting the functions of SWI/SNF complex in chromatin activation, thereby promoting expression of various cancer-related proteins. SIGNIFICANCE: For the first time we demonstrated that the mutation on Ser1452 phosphorylation site of BRG1, a component of SWI/SNF chromatin remodeling complex, changed protein and phosphoprotein levels of linker histone H1s, binding competitor of histone H1s, and histone methylase/demethylase involved in the heterochromatic histone modifications to promote the chromatin inactivation. In phosphorylation-mimic mutant, significant decrease of various cancer-related proteins as well as migration, proliferation, and sensitivity to specific antitumor agents were detected.

Our results reveal that BRG1 phosphorylation drives tumor malignancy by inhibiting the functions of SWI/SNF complex in chromatin activation, thereby promoting expression of various cancer-related proteins.

Keywords: BRG1, Linker histone, Ovarian cancer

*¹ Yokohama City University

*² Gunma Paz University

Ishikawa R, Saito K, Matsumura T^{*1}, Arai K^{*2}, Yamauchi S^{*3}, Goda R^{*4}, Tachiki H^{*5}, Kawabata M^{*1}, Nitta SI^{*2}, Nagao A^{*3}, Suga T^{*4}, Uchiyama H^{*5}, Nakai K^{*2}, Asahina K^{*3}, Yamaoka M^{*5}, Saito Y. A multilaboratory validation study of LC/MS biomarker assays for three lysophosphatidylcholines. *Bioanalysis*. 2021;13:1533-1546. doi:10.4155/bio-2021-0150.

Aim: Although the fit-for-purpose approach has been proposed for validation procedures and acceptance criteria for biomarker assays, practical biomarker assays to facilitate clinical application and regulatory documents on biomarker assays remain limited. Materials & methods: We assigned six independent laboratories and selected three lysophosphatidylcholines (LPCs): LPC(16:0), LPC(18:0) and LPC(18:1) as model biomarkers. Using LC-MS, the following key validation parameters were evaluated: calibration curve, carryover, parallelism, precision and relative accuracy and these values were similar among all laboratories. Further, we determined LPC levels in six lots of rat plasma at unknown concentrations and compared them among the laboratories. Conclusion: Our multilaboratory validation and reproducibility data are useful for the development of future biomarker assay validation procedures, as well as regulatory documents.

Keywords: LC/MS, biomarker assay, interlaboratory reproducibility

*¹ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd

*² LSI Medience Corporation

*³ Japan Tobacco Inc.

*⁴ Daiichi Sankyo Company, Ltd

*⁵ Towa Pharmaceutical Co., Ltd

Sato T^{*1}, Cheng CL^{*2}, Park HW^{*3}, Kao Yang YH^{*2},

Yang MS^{*3}, Fujita M^{*1}, Kumagai Y^{*4}, Tohkin M^{*5}, Saito Y, Sai K. Real-world evidence of population differences in allopurinol-related severe cutaneous adverse reactions in East Asians: A population-based cohort study.

Clin Transl Sci. 2021;14:1002-1014. doi: 10.1111/cts.12964.

Allopurinol-related severe cutaneous adverse reactions (SCARs) are strongly associated with *HLA-B*58:01*, the allele frequency (AF) of which is largely different among East Asians. This study aimed to evaluate population differences in allopurinol-related SCAR incidence related to genetic and/or other risk factors among East Asians in the real-world. A population-based cohort study was conducted using claims databases from Taiwan, Korea, and Japan. New users of allopurinol were followed up to 1 year. As control drugs, phenytoin and carbamazepine were used. The crude incidence rate ratios (IRRs) of SCARs for allopurinol against phenytoin or carbamazepine were the highest in Taiwan (IRR, 0.62 and 1.22; 95% confidence interval [CI], 0.54-0.72 and 1.01-1.47, respectively), followed by Korea (IRR, 0.34 and 0.82; 95% CI, 0.29-0.40 and 0.77-0.87), and the lowest in Japan (IRR, 0.04 and 0.16; 95% CI, 0.02-0.08 and 0.09-0.29). This order was accordant with that of AF ratios (AFRs) reported of *HLA-B*58:01* against alleles responsible for phenytoin- or carbamazepine-related SCARs. The IRRs were higher in patients with chronic kidney disease, females, and elderly. This study demonstrated population differences in the risk of allopurinol-related SCAR development among East Asians based on genetic and other common risk factors. This finding will help to promote appropriate risk management for allopurinol-related SCARs based on ethnic origins.

Keywords: severe cutaneous adverse reactions, allopurinol, population difference

^{*1} Tokyo University of Science

^{*2} National Cheng Kung University

^{*3} Seoul National University College of Medicine

^{*4} Kitasato University

^{*5} Nagoya City University

Saito K, Hattori K^{*1}, Hidese S^{*1}, Sasayama D^{*1}, Miyakawa T^{*1}, Matsumura R^{*1}, Tatsumi

M^{*1}, Yokota Y^{*1}, Ota M^{*1}, Hori H^{*1}, Kunugi H^{*1,2}. Profiling of Cerebrospinal Fluid Lipids and Their Relationship with Plasma Lipids in Healthy Humans. *Metabolites.* 2021;11:268. doi:10.3390/metabo11050268.

Lipidomics provides an overview of lipid profiles in biological systems. Although blood is commonly used for lipid profiling, cerebrospinal fluid (CSF) is more suitable for exploring lipid homeostasis in brain diseases. However, whether an individual's background affects the CSF lipid profile remains unclear, and the association between CSF and plasma lipid profiles in healthy individuals has not yet been defined. Herein, lipidomics approaches were employed to analyze CSF and plasma samples obtained from 114 healthy Japanese subjects. Results showed that the global lipid profiles differed significantly between CSF and plasma, with only 13 of 114 lipids found to be significantly correlated between the two matrices. Additionally, the CSF total protein content was the primary factor associated with CSF lipids. In the CSF, the levels of major lipids, namely, phosphatidylcholines, sphingomyelins, and cholesterolesters, correlated with CSF total protein levels. These findings indicate that CSF lipidomics can be applied to explore changes in lipid homeostasis in patients with brain diseases.

Keywords: cerebrospinal fluid, lipid profiling, lipidomics

^{*1} National Center of Neurology and Psychiatry

^{*2} Teikyo University School of Medicine

Sai K, Nakatani E^{*1}, Iwama Y^{*2}, Hiraoka S^{*2}, Tohkin M^{*3}, Uyama Y^{*4}, Saito Y. Efficacy comparison for a schizophrenia and a dysuria drug among East Asian populations: A retrospective analysis using multi-regional clinical trial data.

Ther Innov Regul Sci. 2021;55:523-538. doi: 10.1007/s43441-020-00246-9.

In planning multi-regional clinical trials (MRCTs) according to the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use E17 guideline, it is expected that East Asian populations with relatively similar ethnicity can be pooled as one population. However, evidence supporting this assumption is limited. This study aimed to investigate population/regional differences considering influencing factors among East Asian regions using MRCT data as

a research model. A retrospective analysis was conducted to determine the efficacy of two drugs, asenapine, a schizophrenia drug, and tadalafil, a dysuria drug for benign prostatic hyperplasia, using MRCT data from Japan, Korea, and Taiwan. Among the 4 outcomes for the two drugs, no significant population/regional differences were detected ($P > 0.05$) by the adjusted regression models. The effect modifiers, such as pretreatment drug status or concurrent diseases, were common among countries. This finding supported the possible applicability of the region pooling strategy for MRCTs in East Asia, emphasizing the benefits of exploring ethnic difference/influencing factors at an early stage to design further confirmatory studies.

Keywords: Ethnic difference, ICH E17, Multi-regional clinical trial

*¹ Shizuoka General Hospital

*² Meiji Seika Pharma Co., Ltd.

*³ Nagoya City University

*⁴ Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

Woess K^{*1}, Sun Y, Morio H^{*2}, Stierschneider A^{*1}, Kaufmann A^{*1}, Hainzl S^{*1}, Trattner L^{*1}, Kocher T^{*1}, Tockner B^{*1}, Leb-Reichl V^{*1}, Steiner M^{*3}, Brachtl G^{*3}, South AP^{*4}, Bauer JW^{*1}, Reichelt J^{*1}, Furihata T^{*2}, Wally V^{*1}, Koller U^{*1}, Hofbauer JP^{*1}, Guttman-Gruber C^{*1}. Evaluating a Targeted Cancer Therapy Approach Mediated by RNA trans-Splicing *In Vitro* and in a Xenograft Model for Epidermolysis Bullosa-Associated Skin Cancer.

Int J Mol Sci. 2022;23:575. doi: 10.3390/ijms23010575.

Conventional anti-cancer therapies based on chemo- and/or radiotherapy represent highly effective means to kill cancer cells but lack tumor specificity and, therefore, result in a wide range of iatrogenic effects. A promising approach to overcome this obstacle is spliceosome-mediated RNA trans-splicing (SMaRT), which can be leveraged to target tumor cells while leaving normal cells unharmed. Notably, a previously established RNA trans-splicing molecule (RTM44) showed efficacy and specificity in exchanging the coding sequence of a cancer target gene (Ct-SLCO1B3) with the suicide gene HSV1-thymidine kinase in a colorectal cancer model, thereby rendering tumor cells sensitive to the prodrug ganciclovir (GCV). In the present work, we expand the application of

this approach, using the same RTM44 in aggressive skin cancer arising in the rare genetic skin disease recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB). Stable expression of RTM44, but not a splicing-deficient control (NC), in RDEB-SCC cells resulted in expression of the expected fusion product at the mRNA and protein level. Importantly, systemic GCV treatment of mice bearing RTM44-expressing cancer cells resulted in a significant reduction in tumor volume and weight compared with controls. Thus, our results demonstrate the applicability of RTM44-mediated targeting of the cancer gene Ct-SLCO1B3 in a different malignancy.

Keywords: cancer gene therapy, epidermolysis bullosa, trans-splicing

*¹ EB House Austria

*² Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

*³ Paracelsus Medical University

*⁴ Thomas Jefferson University

Tsuji D^{*1}, Saito Y, Mushiroda T^{*2}, Miura M^{*3}, Hira D^{*4}, Terada T.^{*5}: Results of a national survey of Japanese pharmacists in relation to the application of pharmacogenomic testing for precision medicine.

J Clin Pharm Ther. 2021;46:649-657. doi: 10.1111/jcpt.13367.

Pharmacogenomics (PGx) testing can be effective for supporting precision medicine. The purpose of this study was to assess the knowledge, attitude and practice behaviours of pharmacists in relation to such testing through a survey. We also aimed to identify potential obstacles to implementation of PGx testing by pharmacists and the characteristics of hospital pharmacists involved. We performed a web-based survey regarding PGx in Japan. The survey contained a questionnaire related to PGx, which consisted of 30 items and was made accessible via the official Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences (JSPHCS) website. The characteristics of hospital pharmacists associated with involvement in PGx testing were evaluated using univariate and multivariate analyses. One thousand three-hundred and thirteen pharmacists responded to the survey. The results revealed that the majority of respondents recognized the role that germline PGx testing can play in determining individual drug responses and

that pharmacists have embraced the potential of PGx testing to improve patient care. However, only 26% of pharmacists were involved in PGx testing. We also found that most respondents (81.0%) believed that the lack of insurance coverage for PGx testing was a major barrier to its clinical implementation. Hospital pharmacists involved in PGx testing included certified pharmacists in JSPHCS and pharmacists who had studied PGx in university; however, only 12.4% of pharmacists had received specific PGx-related education. The findings of this survey highlight the necessity to increase the number of PGx tests covered by insurance, and the importance of effective education to inform and facilitate clinical implementation of PGx testing.

Keywords: pharmacogenomics, precision medicine, questionnaire survey

*¹ University of Shizuoka

*² RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

*³ Akita University Hospital

*⁴ Ritsumeikan University

*⁵ Shiga University of Medical Science Hospital

Maekawa K^{*1}, Yamamura M^{*2}, Matsuki A^{*3}, Ishikawa T^{*3}, Hirai T^{*4}, Yamaguchi Y^{*2}, Saito Y, Kanda T^{*3}, Hatakeyama K^{*1}. Impacts of SNPs on Adverse Events and Trough Concentration of Imatinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors.

Drug Metab. Pharmacokinet. 2021;43:100441. doi: 10.1016/j.dmpk.2021.100441.

Although imatinib has dramatically improved the outcomes of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST), marked inter-individual differences in its efficacy and toxicity have been observed. Extensive pharmacogenetic studies in Caucasian and Asian populations have demonstrated that several genetic polymorphisms are involved in these differences; however, no studies have focused on Japanese patients with GIST. This study aimed to evaluate the impacts of genetic polymorphisms of drug metabolizing enzymes and transporters on the incidence of adverse events and trough plasma concentrations (C_{troughs}) of imatinib in Japanese patients with GIST. Of 35 candidate SNPs genotyped from 65 patients, ABCG2 421C>A was significantly associated with increased

incidence rates of grade 2 or higher rash. When relationships between the genotypes and C_{troughs} were examined in a subgroup of 38 patients from whom plasma was available, 5 SNPs were associated with significant trends toward increased or decreased dose-adjusted C_{troughs} . Of them, SLCO1B3 334T>G and SLCO1A2 -1032G>A made significant contributions to the individual variability of C_{trough} by multivariate regression analysis. Genetic variations in ABCG2, SLCO1B3, and SLCO1A2 may play important roles in the safety and pharmacokinetics of imatinib in Japanese patients with GIST, although a replication study is necessary for validation.

Keywords: adverse drug reaction, gastrointestinal stromal tumors, genetic polymorphism

*¹ Doshisha Women's College of Liberal Arts

*² Kawasaki Medical School

*³ Niigata University

*⁴ Mitsugi General Hospital

Yokota S, Sekine N^{*1}, Wakayama T^{*2}, Oshio S^{*1}: Impact of chronic vitamin A excess on sperm morphogenesis in mice.

Andrology. 2021;9(5):1579-1592. doi: 10.1111/andr.13013

The increasing availability of fortified foods and supplements has caused an overconsumption of vitamin A (VA), above the recommended level. To date, the effects of chronic VA excess (VAE) on spermatogenesis remain unclear. This study aims to investigate the long-term excessive intake of VA effects on spermatogenesis in mice. 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. 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. Our findings suggest that long-term dietary intake of VAE was 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: spermatogenesis, toxicology, vitamin A

^{*1} Department of Hygiene Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Ohu University

^{*2} Department of Histology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

Sasaki T*, Saito H, Hiradate Y*, Hara K*, Tanemura K*: Behavioural effects in mice orally exposed to domoic acid or ibotenic acid are influenced by developmental stages and sex differences.

Biochem Biophys Res Commun. 2021;558:175-182. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.04.080

The structure of the brain is dramatically altered during the critical period. Physiological substances (neurotransmitters, hormones, etc.) in the body fluctuate significantly before and after sexual maturation. Therefore, the effect of chemical exposure on the central nervous system often differs depending on the developmental stage and sex. We aimed to compare the behavioural effects that emerged from the administration of chemicals to mice of different life stages (immature or mature) and different sex (male or female). We administered mice with domoic acid (DA), a marine poison, and ibotenic acid (IA), found in poisonous mushrooms. These excitatory amino acids act as agonists for glutamate and are potent neurotoxins. Interestingly, the behavioural effects of these chemicals were completely different. Following DA administration, we observed memory deficits only in groups of male mice treated at maturity. Following IA administration, we observed deviations

in emotional behaviour in groups of male mice treated at both immaturity and maturity. In contrast, few characteristic changes were detected in all groups of females. Our results support the theory that the behavioural effects of chemical administration vary considerably with developmental stages and sex. In conclusion, our findings promote better understanding of individual differences in excitatory chemical-induced neurotoxicity and provide evidence for future risk strategies and treatments.

Keywords: behavioural analysis, early exposure and delayed effect, sex differences

* Laboratory of Animal Reproduction and Development, Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University

Nagaishi T^{*1,2}, Watabe T^{*3}, Kotake K^{*4,5}, Kumazawa T^{*1,4,5}, Aida T^{*6}, Tanaka K^{*6}, Ono R, Ishino F^{*7}, Usami T^{*8}, Miura T^{*9}, Hirakata S^{*9}, Kawasaki H^{*9}, Tsugawa N^{*3}, Yamada D^{*3}, Hirayama K^{*10}, Yoshikawa S^{*11,12}, Karasuyama H^{*11,13}, Okamoto R^{*4}, Watanabe M^{*3,13}, Blumberg RS^{*14}, Adachi T^{*15,16}: Immunoglobulin A-specific deficiency induces spontaneous inflammation specifically in the ileum.

Gut. 2021;71(3):487-496. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322873

Objective: Although immunoglobulin A (IgA) is abundantly expressed in the gut and known to be an important component of mucosal barriers against luminal pathogens, its precise function remains unclear. Therefore, we tried to elucidate the effect of IgA on gut homeostasis maintenance and its mechanism.

Design: We generated various IgA mutant mouse lines using the CRISPR/Cas9 genome editing system. Then, we evaluated the effect on the small intestinal homeostasis, pathology, intestinal microbiota, cytokine production, and immune cell activation using intravital imaging.

Results: We obtained two lines, with one that contained a <50 base pair deletion in the cytoplasmic region of the IgA allele (IgA tail-mutant; IgAtm/tm) and the other that lacked the most constant region of the IgH *a* chain, which resulted in the deficiency of IgA production (IgA^{-/-}). IgA^{-/-} exhibited spontaneous inflammation in the ileum but not the other parts of the gastrointestinal tract. Associated with this,

there were significantly increased lamina propria CD4⁺ T cells, elevated productions of IFN- γ and IL-17, increased ileal segmented filamentous bacteria and skewed intestinal microflora composition. Intravital imaging using Ca²⁺ biosensor showed that IgA^{-/-} had elevated Ca²⁺ signalling in Peyer's patch B cells. On the other hand, IgAtm/tm seemed to be normal, suggesting that the IgA cytoplasmic tail is dispensable for the prevention of the intestinal disorder.

Conclusion: IgA plays an important role in the mucosal homeostasis associated with the regulation of intestinal microbiota and protection against mucosal inflammation especially in the ileum.

Keywords: IgA, ileitis, inflammation

^{*1} Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical Science, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

^{*2} Department of Advanced Therapeutics for GI Diseases, Graduate School of Medical Science, TMDU

^{*3} Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical Science, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

^{*4} Department of Immunology, Medical Research Institute, TMDU

^{*5} Research and Development Department, Ichibiki Co., Ltd

^{*6} Department of Molecular Neuroscience, Medical Research Institute, TMDU

^{*7} Department of Epigenetics, Medical Research Institute, TMDU

^{*8} Laboratory of Recombinant Animals, Medical Research Institute, TMDU

^{*9} Biological Resource Center, National Institute of Technology and Evaluation (NITE)

^{*10} Laboratory of Veterinary Public Health, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

^{*11} Department of Immune Regulation, Graduate School of Medical Science, TMDU

^{*12} Current address: Department of Cellular Physiology, Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

^{*13} Advanced Research Institute, TMDU

^{*14} Gastroenterology Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical

School, Boston, Massachusetts, USA

^{*15} Department of Immunology, Medical Research Institute, TMDU

^{*16} Current address: Department of Precision Health, Medical Research Institute, TMDU

Sekine N*, Yokota S, Oshio S*: Sperm morphology is different in two common mouse strains.

BPB Reports. 2021;4:162-165. doi: 10.1248/bpbreports.45_162

ICR and C57BL/6J mice have been widely used in several research fields. The reproductive toxicology parameters, such as fertilization rate, which may differ between the two strains, are well known. However, the details of the sperm quality parameters are not well known. To reveal these, we compared the sperm morphology of the two strains. Eosin-stained sperm smears from adult ICR and C57BL/6J mice were analyzed. We observed that 79.6 \pm 1.2 and 49.5 \pm 1.7% of ICR and C57BL/6J mice sperm, respectively, showed a normal form. Furthermore, abnormal sperm samples were classified into ten types based on their defective sites. The percentage of abnormal sperm with an amorphous head, bent head, no head, hairpin loop, short tail, and two tails in ICR mice was significantly lower than that in C57BL/6J mice. In contrast, the percentage of coil-tailed sperm in ICR mice was significantly higher than that in C57BL/6J mice. These results suggest that C57BL/6J mice have a limited ability to remove the cytoplasm during spermiation and ICR mice have fewer sperm abnormalities than C57BL/6J mice. The characteristics of male reproductive traits among mouse strains should be taken into consideration in sperm analysis, as the negligence of this could generate an increased potential for a misleading in toxicology evaluation.

Keywords: sperm morphology, mouse strain differences

* Department of Hygiene Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Ohu University

Shiura H^{*1,2}, Ono R, Tachibana S^{*2}, Kohda T^{*1,2}, Kaneko-Ishino T^{*3}, Ishino F^{*2}: PEG10 viral aspartic protease domain is essential for the maintenance of fetal capillary structure in the mouse placenta.

Development. 2021;148(19):dev199564. doi: 10.1242/dev.199564

The therian-specific gene paternally expressed 10 (Peg10) plays an essential role in placenta formation: Peg10 knockout mice exhibit early embryonic lethality as a result of severe placental defects. The PEG10 protein exhibits homology with long terminal repeat (LTR) retrotransposon GAG and POL proteins; therefore, we generated mice harboring a mutation in the highly conserved viral aspartic protease motif in the POL-like region of PEG10 because this motif is essential for the life cycle of LTR retrotransposons/retroviruses. Intriguingly, frequent perinatal lethality, not early embryonic lethality, was observed with fetal and placental growth retardation starting mid-gestation. In the mutant placentas, severe defects were observed in the fetal vasculature, where PEG10 is expressed in the three trophoblast cell layers that surround fetal capillary endothelial cells. Thus, Peg10 has essential roles, not only in early placenta formation, but also in placental vasculature maintenance from mid- to late-gestation. This implies that along the fetomaternal placenta interface an interaction occurs between two retrovirus-derived genes, Peg10 and retrotransposon Gag like 1 (Rtl1, also called Peg11), that is essential for the maintenance of fetal capillary endothelial cells.

Keywords: Peg10, Rtl1, eutherian placenta evolution

*¹ Faculty of Life and Environmental Sciences, University of Yamanashi

*² Department of Epigenetics, Medical Research Institute (MRI), Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

*³ Faculty of Nursing, School of Medicine, Tokai University

Okubo Y, Ohtake F^{*1}, Igarashi K^{*2}, Yasuhiko Y, Hirabayashi Y, Saga Y^{*3}, Kanno J: Cleaved Delta like 1 intracellular domain regulates neural development via Notch signal dependent and independent pathways.

Development. 2021;148(19):dev193664. doi: 10.1242/dev.193664

Notch-Delta signaling regulates many developmental processes, including tissue homeostasis and maintenance of stem cells. Upon interaction of juxtaposed cells via Notch and Delta proteins, intracellular domains of both transmembrane proteins

are cleaved and translocate to the nucleus. Notch intracellular domain activates target gene expression; however, the role of the Delta intracellular domain remains elusive. Here, we show the biological function of Delta like 1 intracellular domain (DlICD) by modulating its production. We find that the sustained production of DlICD abrogates cell proliferation but enhances neurogenesis in the developing dorsal root ganglia (DRG), whereas inhibition of DlICD production promotes cell proliferation and gliogenesis. DlICD acts as an integral component of lateral inhibition mechanism by inhibiting Notch activity. In addition, DlICD promotes neurogenesis in a Notch signaling-independent manner. We show that DlICD binds to Erk1/2 in neural crest stem cells and inhibits the phosphorylation of Erk1/2. In summary, our results indicate that DlICD regulates DRG development by modulating not only Notch signaling but also the MAP kinase pathway.

Keywords: Notch-Delta signaling, DRG development, lateral inhibition

*¹ Institute for Advanced Life Sciences, Hoshi University

*² LifeScienceTokyoAdvanced Research center (L-StaR), Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Science

*³ Division of Mammalian Development, National Institute of Genetics

Taquahashi Y, Saito H, Kuwagata M, Kitajima S: Development of an inhalation exposure system of a pressurized metered-dose inhaler (pMDI) formulation for small experimental animals. *Fundam Toxicol Sci*. 2021;8:169-175. doi: 10.2131/fts.8.169

Inhalation exposure systems for small experimental animals are necessary evaluation tools of efficacy, pharmacokinetics, and safety when developing inhaled drugs. However, the development of inhalants is characterized by high technical barriers and costs. This project aimed to develop an aerosol generator specialized for a pressurized metered-dose inhaler (pMDI) formulation of ciclesonide (CIC), a prodrug-type corticosteroid for asthma. Our results showed that the developed aerosol generator achieved approximately 160 mg/m³ in mass concentration, by using 60 bottles of the pMDI within a one-hour

inhalation exposure study. The CIC used in the study was 672 mg in total. The mass median aerodynamic diameter (MMAD) was approximately 1 μm , with less than 2 in geometric standard deviation. Although the amount of test article used was less than 1 g, the aerosol generator achieved approximately 160 mg/ m^3 in mass concentration, and enough of the CIC was delivered to the rat lungs to allow the visualization of its spatial localization by desorption electrospray ionization-time-of-flight mass spectrometry imaging. We concluded that (i) the aerosol generator was able to drive pMDI accurately, and (ii) the CIC aerosol was delivered to the rodent under appropriate MMAD and concentration; the device's performance as an excellent nonclinical inhalation exposure system was thus demonstrated. Furthermore, as the device is highly versatile, it would be possible to utilize it when conducting nonclinical inhalation studies at the optimal conditions for various pMDIs. In the future, aerosol generators could reduce costs and shorten the development period of inhaled drugs.

Keywords: inhalation exposure system, small experimental animals, ciclesonide

Igarashi T, Yasuhiko Y, Ono R, Tachihara E, Uchiyama M, Takagi A, Takahashi Y, Kuwagata M, Kitajima S: Diverse unintended on-target mutations induced by zygote genome-editing using CRISPR/Cas9 system.

Fundam Toxicol Sci. 2021;8(5):161-167. doi: 10.2131/fts.8.161

With the advent of the CRISPR/Cas9 system, genome editing in various fields is advancing. Unintended mutation in off-target regions is a major problem of genome editing using the CRISPR/Cas9 system, and it is being reviewed. However, we found a high frequency and various unintended mutations in the "on-target" region when we generated a "knock-in" mouse with point mutation using this technique to develop a supernumerary rib model. Additionally, an inserted sequence of unknown origin was observed. Furthermore, these mutations were transferred to the next generation, even if tandem knock-in or large deletions occurred. These strongly suggest that a proper selection that meets the purpose is essential when considering the safety of foods and medicines using the genome-editing technology.

Keywords: CRISPR/Cas9 system, genome editing, zygote electroporation

Harada T*, Tsuboi I*, Hino H*, Yuda M*, Hirabayashi Y, Hirai S*, Aizawa S*: Age-related exacerbation of hematopoietic organ damage induced by systemic hyper-inflammation in senescence-accelerated mice. *Sci Rep.* 2021;11(1):23250. doi: 10.1038/s41598-021-02621-4

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening systemic hyper-inflammatory disorder. The mortality of HLH is higher in the elderly than in young adults. Senescence-accelerated mice (SAMP1/TA-1) exhibit characteristic accelerated aging after 30 weeks of age, and HLH-like features, including hematopoietic organ damage, are seen after lipopolysaccharide (LPS) treatment. Thus, SAMP1/TA-1 is a useful model of hematological pathophysiology in the elderly with HLH. In this study, dosing of SAMP1/TA-1 mice with LPS revealed that the suppression of myelopoiesis and B-lymphopoiesis was more severe in aged mice than in young mice. The bone marrow (BM) expression of genes encoding positive regulators of myelopoiesis (G-CSF, GM-CSF, and IL-6) and of those encoding negative regulators of B cell lymphopoiesis (TNF-alpha) increased in both groups, while the expression of genes encoding positive-regulators of B cell lymphopoiesis (IL-7, SDF-1, and SCF) decreased. The expression of the GM-CSF-encoding transcript was lower in aged mice than in young animals. The production of GM-CSF by cultured stromal cells after LPS treatment was also lower in aged mice than in young mice. The accumulation of the TNF-alpha-encoding transcript and the depletion of the IL-7-encoding transcript were prolonged in aged mice compared to young animals. LPS dosing led to a prolonged increase in the proportion of BM M1 macrophages in aged mice compared to young animals. The expression of the gene encoding p16 (INK4a) and the proportion of beta-galactosidase- and phosphorylated ribosomal protein S6-positive cells were increased in cultured stromal cells from aged mice compared to those from young animals, while the proportion of Ki67-positive cells was decreased in stromal cells from aged mice. Thus, age-related deterioration of stromal cells probably causes the suppression of hematopoiesis in aged mice. This age-

related latent organ dysfunction may be exacerbated in elderly people with HLH, resulting in poor prognosis. Keywords: hemophagocytic, gene expression regulation, lipopolysaccharides

* Nihon University School of Medicine

Kuwagata M, Hasegawa T^{*1}, Takashima H^{*1}, Shimizu M^{*2}, Kitajima S, Yamazaki H^{*2}: Pharmacokinetics of primary metabolites 5-hydroxythalidomide and 5'-hydroxythalidomide formed after oral administration of thalidomide in the rabbit, a thalidomide-sensitive species.

J Toxicol Sci. 2021;46(12):553-560. doi: 10.2131/jts.46.553

The teratogenicity of the chemotherapeutic drug thalidomide is species-specific and affects humans, non-human primates, and rabbits. The primary oxidation of thalidomide in previously investigated rodents predominantly resulted in the formation of deactivated 5'-hydroxythalidomide. In the current study, similar *in vivo* biotransformations to 5-hydroxythalidomide and 5'-hydroxythalidomide were confirmed by the analysis of blood plasma from male rabbits, a thalidomide-sensitive species, after oral administration of thalidomide (2.0 mg/kg). Similar levels of thalidomide in seminal plasma and in blood plasma were detected using liquid chromatography-tandem mass spectrometry at 4 hr and 7 hr after oral doses in male rabbits. Seminal plasma concentrations of 5-hydroxythalidomide and 5'-hydroxythalidomide were also seen in male rabbits in a roughly similar time-dependent manner to those in the blood plasma after oral doses of thalidomide (2.0 mg/kg). Furthermore, the values generated by a simplified physiologically based pharmacokinetic rabbit model were in agreement with the measured *in vivo* blood plasma data under metabolic ratios of 0.01 for the hepatic intrinsic clearance of thalidomide to both unconjugated 5-hydroxythalidomide and 5'-hydroxythalidomide. These results suggest that metabolic activation of thalidomide may be dependent on rabbit liver enzymes just it was for cytochrome P450 enzymes in humanized-liver mice; in contrast, rodent livers predominantly mediate biotransformation of thalidomide to 5'-hydroxythalidomide. A developmental toxicity test system with experimental

animals that involves intravaginal exposures to the chemotherapeutic drug thalidomide via semen should be considered in the future.

Keywords: 5-Hydroxythalidomide, PBPK modeling, seminal plasma

^{*1} BoZo Research Center Inc.

^{*2} Showa Pharmaceutical University

Taquahashi Y, Tsuruoka S^{*}, Morita K, Tsuji M, Suga K, Aisaki KI, Kitajima S: A novel high-purity carbon-nanotube yarn electrode used to obtain biopotential measurements in small animals: flexible, wearable, less invasive, and gel-free operation.

Fundam Toxicol Sci. 2022;9:17-21. doi: 10.2131/fts.9.17

Carbon-nanotube yarn (CNT-Y) made from high-purity, highly crystalized, double-walled carbon nanotubes is an advanced material with excellent electrical conductivity and flexibility; hence, it could potentially be used as a novel electrode for biopotential measurements. To our knowledge, the present study is the first in which CNT-Y electrodes were used to conduct electrocardiography (ECG) and electroencephalography (EEG) on experimental animals. All procedures and biopotential measurements were performed under isoflurane anesthesia. The CNT-Y electrodes were attached to the animals by creating a single interrupting suture on the skin. The lead II electrode configuration was used for ECG recording, i.e., the positive, negative, and body-earth electrodes were placed on the left apex of the auricular surface, the interscapular region, and the cervical region, respectively. The bipolar lead was used for EEG recording, with the exploring and reference electrodes on the bregma and base of the right auricular surface, respectively. Using CNT-Y electrodes, we obtained a clear ECG waveform from rats and a guinea pig; the QRS amplitude was ~1.4 mV. In rats, we obtained an EEG waveform with an amplitude of ~150 μ V; the peak frequency was 0.8 Hz and the range was ~3 Hz according to power spectral density analysis. In the guinea pig, we obtained an EEG waveform with an amplitude of ~500 μ V; the first peak was 0.1 Hz, the second peak was 1 Hz, and the range was ~3 Hz. These results show that CNT-Y could be used in toxicology studies to easily and inexpensively obtain high-resolution biological signals.

Keywords: biopotential measurements, carbon-nanotube, vital signs

* Shinshu University, Research Institute for Supra-Materials

Kanno S*, Okubo Y, Kageyama T*, Yan L*, Kitajima S, Fukuda J*: Establishment of a Developmental Toxicity Assay based on Human iPSC Reporter to Detect Fibroblast Growth Factor Signal Disruption. *iScience*. 2022;25(2):103770. doi: 10.1016/j.isci.2022.103770

The number of man-made chemicals has increased exponentially recently, and exposure to some of them can induce fetal malformations. Because complex and precisely programmed signaling pathways play important roles in developmental processes, their disruption by external chemicals often triggers developmental toxicity. However, highly accurate and high-throughput screening assays for potential developmental toxicants are currently lacking. In this study, we propose a reporter assay that utilizes human-induced pluripotent stem cells (iPSCs) to detect changes in fibroblast growth factor signaling, which is essential for limb morphogenesis. The dynamics of this signaling after exposure to a chemical were integrated to estimate the degree of signaling disruption, which afforded a good prediction of the capacity of chemicals listed in the ECVAM International Validation Study that induce limb malformations. This study presents an initial report of a human iPSC-based signaling disruption assay, which could be useful for the screening of potential developmental toxicants.

Keywords: developmental toxicants, FGF-SRF signaling, *in vitro* screening

* Faculty of Engineering, Yokohama National University

Kanno S*, Okubo Y, Kageyama T*, Yan L*, Fukuda J*: Integrated fibroblast growth factor signal disruptions in human iPSC cells for prediction of teratogenic toxicity of chemicals.

J Biosci Bioeng. 2022;133(3):291-299. doi: 10.1016/j.jbiosc.2021.12.006

The number of man-made chemicals has increased rapidly in recent decades, with certain chemicals

potentially causing malformations in fetuses. Although the toxicities of chemicals have been tested in animals, chemicals that are not teratogenic in rodents can cause severe malformations in humans, owing to the differences in the susceptibility to the teratogenicity of chemicals among species. One possible cause of such species differences, other than pharmacokinetics, could be the difference in sensitivity to such chemicals at the cellular level. Therefore, a human cell-based high-throughput assay system is needed for detecting potential teratogenic chemicals. In this study, we proposed a signal reporter assay using human induced pluripotent stem cells (iPSCs). Because developmental processes are governed by highly intricate and precisely programmed signaling pathways, external chemical-induced disruption of these pathways often triggers developmental toxicities. The reporter assay using hiPSCs was used to detect changes in the fibroblast growth factor (FGF) signaling pathway, a pathway essential for limb morphogenesis. The method was based on monitoring and time-accumulation of the signal disruption over time, rather than the classical endpoint detection of the signal disruption. This approach was useful for detecting signal disruptions caused by the malformation chemicals listed in the ICH S5 guideline, including thalidomide. The human iPSC-based signal disruption assay could be a promising tool for the initial screening of developmental toxicants.

Keywords: teratogenic toxicity, FGF-SRF signaling, *in vitro* screening

* Faculty of Engineering, Yokohama National University

Hirata N, Yamada S, Yanagida S, Ono A*, Yasuhiko Y, Nishida M, Kanda Y: Lysophosphatidic Acid Promotes the Expansion of Cancer Stem Cells via TRPC3 Channels in Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2022;23(4):1967 DOI: 10.3390/ijms23041967.

Triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly aggressive cancer for which targeted therapeutic agents are limited. Growing evidence suggests that TNBC originates from breast cancer stem cells (BCSCs), and elucidation of the molecular mechanisms controlling BCSC proliferation will be crucial for new drug development. We have previously reported

that the lysosphingolipid sphingosine-1-phosphate mediates the CSC phenotype, which can be identified as the ALDH-positive cell population in several types of human cancer cell lines. In this study, we have investigated additional lipid receptors upregulated in BCSCs. We found that lysophosphatidic acid (LPA) receptor 3 was highly expressed in ALDH-positive TNBC cells. The LPAR3 antagonist inhibited the increase in ALDH-positive cells after LPA treatment. Mechanistically, the LPA-induced increase in ALDH-positive cells was dependent on intracellular calcium ion (Ca²⁺), and the increase in Ca²⁺ was suppressed by a selective inhibitor of transient receptor potential cation channel subfamily C member 3 (TRPC3). Moreover, IL-8 production was involved in the LPA response via the activation of the Ca²⁺-dependent transcriptional factor nuclear factor of activated T cells. Taken together, our findings provide new insights into the lipid-mediated regulation of BCSCs via the LPA-TRPC3 signaling axis and suggest several potential therapeutic targets for TNBC.

Keywords: cancer stem cells, lysophosphatidic acid, nuclear factor of activated T cells, transient receptor potential cation channel subfamily C member 3, triple-negative breast cancer

* Okayama University

Piantino M^{*1}, Louis F^{*2}, Shigemoto-Mogami Y, Kitamura K, Sato K, Yamaguchi T^{*3}, Kawabata K^{*3}, Yamamoto S^{*4}, Iwasaki S^{*4}, Hirabayashi H^{*4}, Matsusaki M^{*1,2}: Brain microvascular endothelial cells derived from human induced pluripotent stem cells as *in vitro* model for assessing blood-brain barrier transferrin receptor-mediated transcytosis.

Mater Today Bio. 2022 Mar 10;14:100232. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100232. eCollection 2022 Mar
PMID: 35308041

The blood-brain barrier (BBB), a selective barrier formed by brain microvascular endothelial cells (BMEC), represents a major challenge for the efficient accumulation of pharmaceutical drugs into the brain. The receptor-mediated transcytosis (RMT) has recently gained increasing interest for pharmaceutical industry as it shows a great potential to shuttle large-sized therapeutic cargos across the BBB. Confirming the presence of the RMT pathway by BMEC is

therefore important for the screening of peptides or antibody libraries that bind RMT receptors. Herein, a comparative study was performed between a human cell line of BMEC (HBEC) and human induced pluripotent stem cells-derived BMEC-like cells (hiPS-BMEC). The significantly higher gene and protein expressions of transporters and tight junction proteins, excepting CD31 and VE-cadherin were exhibited by hiPS-BMEC than by HBEC, suggesting more biomimetic BBB features of hiPS-BMEC. The presence and functionality of transferrin receptor (TfR), known to use RMT pathway, were confirmed using hiPS-BMEC by competitive binding assays and confocal microscopy observations. Finally, cysteine-modified T7 and cysteine modified-TfR-T12 peptides, previously reported to be ligands of TfR, were compared regarding their permeability using hiPS-BMEC. The hiPS-BMEC could be useful for the identification of therapeutics that can be transported across the BBB using RMT pathway.

Keywords: blood-brain barrier, *in vitro* model, receptor-mediated transcytosis

*¹ Osaka University

*² TOPPAN INC.

*³ National Institutes of Biomedical Innovation

*⁴ Takeda Pharmaceutical Company Limited

Yoshihara A^{*1}, Kawasaki H^{*1}, Masuno H^{*2}, Takada K^{*2}, Numoto N^{*2}, Ito N^{*2}, Hirata N, Kanda Y, Ishizawa M^{*3}, Makishima M^{*3}, Kagechika H^{*2}, Tanatani A^{*1}: Lithocholic Acid Amides as Potent Vitamin D Receptor Agonists.

Biomolecules. 2022;12(1):130. DOI: 10.3390/biom12010130.

1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ [1 α ,25(OH)₂D₃, 1] is an active form of vitamin D₃ and regulates various biological phenomena, including calcium and phosphate homeostasis, bone metabolism, and immune response via binding to and activation of vitamin D receptor (VDR). Lithocholic acid (LCA, 2) was identified as a second endogenous agonist of VDR, though its potency is very low. However, the lithocholic acid derivative 3 (Dcha-20) is a more potent agonist than 1 α ,25(OH)₂D₃, (1), and its carboxyl group has similar interactions to the 1,3-dihydroxyl groups of 1 with amino acid residues in the VDR ligand-binding pocket.

Here, we designed and synthesized amide derivatives of 3 in order to clarify the role of the carboxyl group. The synthesized amide derivatives showed HL-60 cell differentiation-inducing activity with potency that depended upon the substituent on the amide nitrogen atom. Among them, the N-cyanoamide 6 is more active than either 1 or 3.

Keywords: amide, cell differentiation, lithocholic acid, nuclear receptor, vitamin D

*¹ Ochanomizu University

*² Tokyo Medical and Dental University

*³ Nihon University

Tsuji K, Yamada S, Hirai K, Asakura H, Kanda Y: Development of alveolar and airway cells from human iPS cells: toward SARS-CoV-2 research and drug toxicity testing.

J Toxicol Sci. 2021;46(9):425-435. DOI: 10.2131/jts.46.425

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes coronavirus disease 2019 (COVID-19). SARS-CoV-2 enters host cells by binding with the receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). While ACE2 is expressed in multiple cell types, it has been implicated in the clinical progression of COVID-19 as an entry point for SARS-CoV-2 into respiratory cells. Human respiratory cells, such as airway and alveolar epithelial type II (ATII) cells, are considered essential for COVID-19 research; however, primary human respiratory cells are difficult to obtain. In the present study, we generated ATII and club cells from human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) for SARS-CoV-2 infection and drug testing. The differentiated cells expressed ATII markers (SFTPb, SFTPc, ABCA3, SLC34A2) or club cell markers (SCGB1A1 and SCGB3A2). Differentiated cells, which express ACE2 and TMPRSS2, were infected with SARS-CoV-2. Remdesivir treatment decreased intracellular SARS-CoV-2 viral replication and, furthermore, treatment with bleomycin showed cytotoxicity in a concentration-dependent manner. These data suggest that hiPSC-derived AT2 and club cells provide a useful *in vitro* model for drug development.

Keywords: alveolar epithelial cell, bleomycin, club cell, human iPS cell, SARS-CoV-2

Nishimura Y^{*1}, Kanda Y, Sone H^{*2}, Aoyama H^{*3}: Oxidative Stress as a Common Key Event in Developmental Neurotoxicity.

Oxid Med Cell Longev. 2021;6685204. DOI: 10.1155/2021/6685204

The developing brain is extremely sensitive to many chemicals. Perinatal exposure to neurotoxicants has been implicated in several neurodevelopmental disorders, including autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactive disorder, and schizophrenia. Studies of the molecular and cellular events related to developmental neurotoxicity have identified a number of "adverse outcome pathways," many of which share oxidative stress as a key event. Oxidative stress occurs when the balance between the production of free oxygen radicals and the activity of the cellular antioxidant system is dysregulated. In this review, we describe some of the developmental neurotoxins that target the antioxidant system and the mechanisms by which they elicit stress, including oxidative phosphorylation in mitochondria and plasma membrane redox system in rodent models. We also discuss future directions for identifying adverse outcome pathways related to oxidative stress and developmental neurotoxicity, with the goal of improving our ability to quickly and accurately screen chemicals for their potential developmental neurotoxicity.

*¹ Mie University

*² Yokohama University of Pharmacy

*³ The Institute of Environmental Toxicology

Yanagida S, Satsuka A, Hayashi S, Ono A^{*}, Kanda Y: Chronic cardiotoxicity assessment of BMS-986094, a guanosine nucleotide analogue, using human iPS cell-derived cardiomyocytes.

J Toxicol Sci. 2021;46(8):359-369. DOI: 10.2131/jts.46.359

Predicting drug-induced side effects in the cardiovascular system is very important because it can lead to the discontinuation of new drugs/candidates or the withdrawal of marketed drugs. Although chronic assessment of cardiac contractility is an important issue in safety pharmacology, an *in vitro* evaluation system has not been fully developed. We previously developed an imaging-based contractility

assay system to detect acute cardiotoxicity using human iPSC cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs). To extend the system to chronic toxicity assessment, we examined the effects of the anti-hepatitis C virus (HCV) drug candidate BMS-986094, a guanosine nucleotide analogue, which was withdrawn from phase 2 clinical trials because of unexpected contractility toxicities. Additionally, we examined sofosbuvir, another nucleotide analogue inhibitor of HCV that has been approved as an anti-HCV drug. Motion imaging analysis revealed the difference in cardiotoxicity between the cardiotoxic BMS-986094 and the less toxic sofosbuvir in hiPSC-CMs, with a minimum of 4 days of treatment. In addition, we found that BMS-986094-induced contractility impairment was mediated by a decrease in calcium transient. These data suggest that chronic treatment improves the predictive power for the cardiotoxicity of anti-HCV drugs. Thus, hiPSC-CMs can be a useful tool to assess drug-induced chronic cardiotoxicity in non-clinical settings.

Keywords: cardiomyocyte, chronic cardiotoxicity, contractility, nucleotide analogue, iPSC cell

* Okayama University

Kanda Y, Satsuka A, Hayashi S, Hagiwara-Nagasawa M, Sugiyama A*: Assessment of contractility in human iPSC cell-derived cardiomyocytes using motion vector analysis.

Methods in Molecular Biology. 2021;2320:151-160. DOI: 10.1007/978-1-0716-1484-6_15

Human-induced pluripotent stem cell (iPSC) technology paves the way for next-generation drug-safety assessment. In particular, human iPSC-derived cardiomyocytes, which exhibit electrical activity, are useful as a human cell model for assessing QT-interval prolongation and the risk of the lethal arrhythmia Torsade de Pointes (TdP). In addition to proarrhythmia assay, contractile behavior has received increased attention in drug development. In this study, we developed a novel high-throughput *in vitro* assay system using motion vectors to evaluate the contractile activity of iPSC-derived cardiomyocytes as a physiologically relevant human platform. The methods presented here highlight the use of commercially available iPSC-derived cardiomyocytes, iCell cardiomyocytes, for contractility evaluation

recorded by the motion vector system.

Keywords: cardiomyocyte, contractility, human iPSC cell, motion vector, multielectrode array

* Toho University

Kato-Hayashi M^{*1,2}, Sato K, Sekino Y^{*3}: Neurons induce tiled astrocytes with branches that avoid each other.

Int J Mol Sci. 2022 23(8):4161. doi: 10.3390/ijms23084161

Neurons induce astrocyte branches that approach synapses. Each astrocyte tiles by expanding branches in an exclusive territory, with limited entries for the neighboring astrocyte branches. However, how astrocytes form exclusive territories is not known. For example, the extensive branching of astrocytes may sterically interfere with the penetration of other astrocyte branches. Alternatively, astrocyte branches may actively avoid each other or remove overlapped branches to establish a territory. Here, we show time-lapse imaging of the multi-order branching process of GFP-labeled astrocytes. Astrocyte branches grow in the direction where other astrocyte branches do not exist. Neurons that had just started to grow dendrites were able to induce astrocyte branching and tiling. Upon neuronal loss by glutamate excitotoxicity, astrocytes' terminal processes retracted and more branches went over other branches. Our results indicate that neurons induce astrocyte branches and make them avoid each other.

Keywords: astrocyte, glutamate transporter, tiling

*¹ Showa Women's University

*² International University of Health and Welfare

*³ The University of Tokyo

Hirata N, Yamada S, Yanagida S, Ono A*, Kanda Y: FTY720 Inhibits Expansion of Breast Cancer Stem Cells via PP2A Activation.

Int J Mol Sci. 2021;22(14):7259. DOI: 10.3390/ijms22147259

Growing evidence suggests that breast cancer originates from a minor population of cancer cells termed cancer stem cells (CSCs), which can be identified by aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity-based flow cytometry analysis. However, novel

therapeutic drugs for the eradication of CSCs have not been discovered yet. Recently, drug repositioning, which finds new medical uses from existing drugs, has been expected to facilitate drug discovery. We have previously reported that sphingosine kinase 1 (SphK1) induced proliferation of breast CSCs. In the present study, we focused on the immunosuppressive agent FTY720 (also known as fingolimod or Gilenya), since FTY720 is known to be an inhibitor of SphK1. We found that FTY720 blocked both proliferation of ALDH-positive cells and formation of mammospheres. In addition, we showed that FTY720 reduced the expression of stem cell markers such as Oct3/4, Sox2 and Nanog via upregulation of protein phosphatase 2A (PP2A). These results suggest that FTY720 is an effective drug for breast CSCs *in vitro*.

Keywords: ALDH, FTY720, PP2A, SphK1, cancer stem cells, drug repositioning

* Okayama University

Aghasafari P^{*1}, Yang PC^{*1}, Kernik DC^{*2}, Sakamoto K^{*3}, Kanda Y, Kurokawa J^{*3}, Vorobyov I^{*1}, Clancy CE^{*1}: A deep learning algorithm to translate and classify cardiac electrophysiology.

Elife 2021;10:e68335 DOI: 10.7554/eLife.68335

The development of induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (iPSC-CMs) has been a critical *in vitro* advance in the study of patient-specific physiology, pathophysiology, and pharmacology. We designed a new deep learning multitask network approach intended to address the low throughput, high variability, and immature phenotype of the iPSC-CM platform. The rationale for combining translation and classification tasks is because the most likely application of the deep learning technology we describe here is to translate iPSC-CMs following application of a perturbation. The deep learning network was trained using simulated action potential (AP) data and applied to classify cells into the drug-free and drugged categories and to predict the impact of electrophysiological perturbation across the continuum of aging from the immature iPSC-CMs to the adult ventricular myocytes. The phase of the AP extremely sensitive to perturbation due to a steep rise of the membrane resistance was found to contain the key information required for successful network

multitasking. We also demonstrated successful translation of both experimental and simulated iPSC-CM AP data validating our network by prediction of experimental drug-induced effects on adult cardiomyocyte APs by the latter.

Keywords: arrhythmias, artificial intelligence, computational biology, deep learning, human, machine learning, pharmacology, regenerative medicine, stem cells, systems biology

^{*1} University of California

^{*2} Washington University

^{*3} University of Shizuoka

Yanagida S, Satsuka A, Hayashi S, Ono A^{*}, Kanda Y: Comprehensive Cardiotoxicity Assessment of COVID-19 Treatments Using Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes.

Toxicol Sci. 2021;30:183(1):227-239. DOI: 10.1093/toxsci/kfab079

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) continues to spread across the globe, with numerous clinical trials underway seeking to develop and test effective COVID-19 therapies, including remdesivir. Several ongoing studies have reported hydroxychloroquine-induced cardiotoxicity, including development of torsade de pointes (TdP). Meanwhile, human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) are expected to serve as a tool for assessing drug-induced cardiotoxicity, such as TdP and contraction impairment. However, the cardiotoxicity of COVID-19 treatments has not been fully assessed using hiPSC-CMs. In this study, we focused on drug repurposing with various modes of actions and examined the TdP risk associated with COVID-19 treatments using field potential using multi-electrode array system and motion analysis with hiPSC-CMs. Hydroxychloroquine induced early after depolarization, while remdesivir, favipiravir, camostat, and ivermectin had little effect on field potentials. We then analyzed electromechanical window, which is defined as the difference between field potential and contraction-relaxation durations. Hydroxychloroquine decreased electromechanical window of hiPSC-CMs in a concentration-dependent manner. In contrast, other drugs had little effect. Our data suggest that hydroxychloroquine has proarrhythmic risk and other

drugs have low proarrhythmic risk. Thus, hiPSC-CMs represent a useful tool for assessing the comprehensive cardiotoxicity caused by COVID-19 treatments in nonclinical settings.

Keywords: COVID-19, contractility, electromechanical window, hiPSC-CMs, proarrhythmia

* Okayama University

Yamada S, Kanda Y: Evaluation of Barrier Functions in Human iPSC-Derived Intestinal Epithelium.

Methods Mol Biol. 2021;2367:27-35. 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 cells, intestine, organoid, tight junction

Irie T: Essential Role of Somatic Kv2 Channels in High-Frequency Firing in Cartwheel Cells of the Dorsal Cochlear Nucleus.

eNeuro 8:1-17, 2021.

Among all voltage-gated potassium (Kv) channels, Kv2 channels are the most widely expressed in the mammalian brain. However, studying Kv2 in neurons has been challenging because of a lack of high-selective blockers. Recently, a peptide toxin, guangxitoxin-1E (GxTX), has been identified as a specific inhibitor of Kv2, thus facilitating the study of Kv2 in neurons. The mammalian dorsal cochlear nucleus (DCN) integrates auditory and somatosensory information. In the DCN,

cartwheel inhibitory interneurons receive excitatory synaptic inputs from parallel fibers conveying somatosensory information. The activation of parallel fibers drives action potentials in the cartwheel cells up to 130 Hz *in vivo*, and the excitation of cartwheel cells leads to the strong inhibition of principal cells. Therefore, cartwheel cells play crucial roles in monaural sound localization and cancelling detection of self-generated sounds. However, how Kv2 controls the high-frequency firing in cartwheel cells is unknown. In this study, we performed immunofluorescence labeling with anti-Kv2.1 and anti-Kv2.2 antibodies using fixed mouse brainstem slice preparations. The results revealed that Kv2.1 and Kv2.2 were largely present on the cartwheel cell body membrane but not on the axon initial segment (AIS) nor the proximal dendrite. Whole-cell patch-clamp recordings using mouse brainstem slice preparation and GxTX demonstrated that blockade of Kv2 induced failure of parallel fiber-induced action potentials when parallel fibers were stimulated at high frequencies (30-100 Hz). Thus, somatic Kv2 in cartwheel cells regulates the action potentials in a frequency-dependent manner and may play important roles in the DCN function.

Keywords: Kv2 channels, cartwheel cells, dorsal cochlear nucleus, guangxitoxin-1E, sustained firing

Satoh A*, Fujimoto S*, Irie T, Suzuki T*, Miyazaki Y*, Tanaka K*, Usami M*, and Takizawa T*: Valproic acid promotes differentiation of adipose tissue-derived stem cells to neuronal cells selectively expressing functional N-type voltage-gated Ca²⁺ channels.

Biochem Biophys Res Commun 589:55-62, 2021.

The differentiation of adipose tissue-derived stem cells (ASCs) to neuronal cells is greatly promoted by valproic acid (VPA), and is synergistically enhanced by the following treatment with neuronal induction medium (NIM) containing cAMP-elevating agents. In the present study, we investigated the synergism between VPA and NIM in neuronal differentiation of ASCs, assessed by the expression of neurofilament medium polypeptide (NeFM), with respect to Ca²⁺ entry. VPA (2 mM) treatment for 3 days followed by NIM for 2 h synergistically increased the incidence of neuronal cells differentiated from ASCs to an extent more than VPA alone treatment for 6 days,

shortening the time required for the differentiation. VPA increased intracellular Ca²⁺ and the mRNAs of voltage-gated Ca²⁺ channels, *Cacna1b* (*Cav2.2*) and *Cacna1h* (*Cav3.2*), in ASCs. Inward currents through Ca²⁺ channels were evoked electrophysiologically at high voltage potential in ASCs treated with VPA. NIM reduced the mRNAs of NeFM and *Cacna1b* in VPA promoted neuronal differentiation of ASCs. It was concluded that functional N-type voltage-gated Ca²⁺ channels (*Cav2.2*) are selectively expressed in VPA-promoted neuronal differentiation of ASCs. NIM seems to enhance the mRNA translation of molecules required for the differentiation. Neuronal cells obtained from ASCs by this protocol will be used as a cell source for regenerative therapy of neurological disorders associated with altered *Cav2.2* activity.

Keywords: adipose tissue-derived stem cell, Ca²⁺ channel, cAMP, valproic acid, neuronal differentiation, neuronal induction

* Azabu University

Matsushita K, Takasu T, Ishii Y, Toyoda T, Yamada T, Morikawa T, Ogawa K: *In vivo* mutagenicity and tumor-promoting activity of 1,3-dichloro-2-propanol in the liver and kidneys of *gpt* delta rats.

Arch Toxicol. 2021;95:3117-31. doi: 10.1007/s00204-021-03120-1.

1,3-Dichloro-2-propanol (1,3-DCP), a food contaminant, exerts carcinogenic effects in multiple organs, including the liver and kidneys, in rats. However, the underlying mechanisms of 1,3-DCP-induced carcinogenesis remain unclear. Here, the *in vivo* mutagenicity and tumor-promoting activity of 1,3-DCP in the liver and kidneys were evaluated using medium-term *gpt* delta rat models previously established in our laboratory (GPG and GNP models). Six-week-old male F344 *gpt* delta rats were treated with 0 or 50 mg/kg body weight/day 1,3-DCP by gavage for 4 weeks. After 2 weeks of cessation, partial hepatectomy or unilateral nephrectomy was performed to collect samples for *in vivo* mutation assays, followed by single administration of diethylnitrosamine (DEN) for tumor initiation. One week after DEN injection, 1,3-DCP treatment was resumed, and tumor-promoting activity was evaluated in the residual liver or kidneys by histopathological analysis of preneoplastic lesions.

gpt mutant frequencies increased in excised liver and kidney tissues following 1,3-DCP treatment. 1,3-DCP did not affect the development of glutathione S-transferase placental form-positive foci in residual liver tissues, but enhanced atypical tubule hyperplasia in residual kidney tissues. Detailed histopathological analyses revealed glomerular injury and increased cell proliferation of renal tubular cells in residual kidney tissues of rats treated with 1,3-DCP. These results suggested possible involvement of genotoxic mechanisms in 1,3-DCP-induced carcinogenesis in the liver and kidneys. Additionally, we found that 1,3-DCP exhibited limited tumor-promoting activity in the liver, but enhanced clonal expansion in renal carcinogenesis via proliferation of renal tubular cells following glomerular injury.

Keywords: 1,3-dichloro-2-propanol, *gpt* delta rat, *in vivo* mutagenicity

Nakamura K, Ishii Y, Takasu S, Nohmi T, Shibutani M*, Ogawa K: Chromosome aberrations induced by the non-mutagenic carcinogen acetamide involve in rat hepatocarcinogenesis through micronucleus formation in hepatocytes.

Arch Toxicol. 2021;95:2851-65. doi: 10.1007/s00204-021-03099-9.

Chromosome aberrations (CAs), i.e. changes in chromosome number or structure, are known to cause chromosome rearrangements and subsequently tumorigenesis. However, the involvement of CAs in chemical-induced carcinogenesis is unclear. In the current study, we aimed to clarify the possible involvement of CAs in chemical carcinogenesis using a rat model with the non-mutagenic hepatocarcinogen acetamide. In an *in vivo* micronucleus (MN) test, acetamide was revealed to induce CAs specifically in rat liver at carcinogenic doses. Acetamide also induced centromere-positive large MN (LMN) in hepatocytes. Immunohistochemical and electron microscopic analyses of the LMN, which can be histopathologically detected as basophilic cytoplasmic inclusion, revealed abnormal expression of nuclear envelope proteins, increased heterochromatinization, and massive DNA damage. These molecular pathological features in LMN progressed with acetamide exposure in a time-dependent manner, implying that LMN formation can lead to chromosome rearrangements. Overall, these

data suggested that CAs induced by acetamide play a pivotal role in acetamide-induced hepatocarcinogenesis in rats and that CAs can cause chemical carcinogenesis in animals via MN formation.

Keywords: acetamide, hepatocarcinogenesis, micronucleus test

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Ishii Y, Nakamura K, Mitsumoto T, Takimoto N, Namiki M, Takasu S, Ogawa K: Visualization of the distribution of anthraquinone components from madder roots in rat kidneys by desorption electrospray ionization-time-of-flight mass spectrometry imaging.

Food Chem Toxicol. 2022;161:112851. doi: 10.1016/j.fct.2022.112851.

Madder color (MC), a natural dye isolated from *Rubia tinctorum*, is a potent carcinogen that targets the outer stripe of outer medulla (OSOM) in the kidneys of rats. To clarify the role of MC components in renal carcinogenesis, we examined distributions of MC components and metabolites in the kidneys of rats treated with MC using desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging (DESI-MSI). Alizarin, lucidin, munjistin, nordamnacanthal, purpurin, pseudopurpurin, rubiadin, and some other metabolites detected and identified by liquid chromatography time-of-flight MS analysis of rat serum 1 h after MC administration were subjected to DESI-MSI. This analysis enabled visualization of the distribution of anthraquinones in the kidney, and the ion images showed a characteristic distribution according to their chemical structure. Among the components, lucidin and rubiadin specifically localized in the OSOM, suggesting that their genotoxicity was a direct cause of MC carcinogenesis. Alizarin showed greater distribution in the OSOM than the cortex and may therefore participate in renal carcinogenicity owing to its tumor-promoting activity. Overall, our data suggested that the distribution of carcinogenic components to the OSOM was responsible for the site-specific renal carcinogenicity of MC and that DESI-MSI analysis may be a powerful tool for exploring the mechanisms of chemical carcinogenesis.

Keywords: desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging, madder color, rubiadin

Matsushita K, Toyoda T, Yamada T, Morikawa T, Ogawa K: Specific expression of survivin, SOX9, and CD44 in renal tubules in adaptive and maladaptive repair processes after acute kidney injury in rats.

J Appl Toxicol. 2021;41:607-17. doi: 10.1002/jat.4069.

Acute kidney injury (AKI) is thought to be a reversible condition; however, growing evidence has suggested that AKI may be associated with subsequent development of chronic kidney disease. Although renal tubules have intrinsic regeneration capacity, disruption of the regeneration mechanisms leads to irreversible interstitial fibrosis. In this study, we investigated immunohistochemical markers of renal tubules in adaptive and maladaptive repair processes to predict AKI reversibility. Histopathological analysis demonstrated that regenerative tubules and dilated tubules were observed in the kidneys of AKI model rats after ischemia/reperfusion (I/R). Regenerative tubules gradually redifferentiated after I/R, whereas dilated tubules exhibited no tendency for redifferentiation. In fibrotic areas of the kidney in renal fibrosis model rats subjected to I/R, renal tubules were dilated or atrophied. These results suggested that the histopathological features of renal tubules in the maladaptive repair were dilation or atrophy. From microarray data of regenerative tubules, survivin, SOX9, and CD44 were extracted as candidate markers. Immunohistochemical analysis demonstrated that survivin and SOX9 were expressed in regenerative tubules, whereas SOX9 was also detected in renal tubules in fibrotic areas. These findings indicated that survivin and SOX9 contributed to renal tubular regeneration, whereas sustained SOX9 expression may be associated to fibrosis. CD44 was expressed in dilated tubules in the kidneys of AKI model rats and in the tubules of fibrotic areas of renal fibrosis model rats, suggesting that CD44 was expressed in renal tubules in maladaptive repair. Thus, these factors could be useful markers for detecting disruption of the regenerative mechanisms of renal tubules.

Keywords: acute kidney injury, SOX9, CD44

Toyoda T, Matsushita K, Akane H, Morikawa T, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of 2-(*l*-menthoxy)ethanol in F344 rats.

J Toxicol Pathol. 2021;34:309-17. doi.org/10.1293/tox.2020-0091.

2-(*l*-Menthoxy)ethanol has been used as a flavoring agent. Despite its frequent use, there are limited toxicity data for 2-(*l*-menthoxy)ethanol. We performed a 13-week subchronic toxicity study of 2-(*l*-menthoxy)ethanol in male and female F344 rats. Doses of 0, 15, 60, or 250 mg/kg body weight (BW)/day of 2-(*l*-menthoxy)ethanol were given orally by gavage using corn oil as the vehicle. No significant toxicological changes in general condition, body weight, or food intake were observed in any groups. Hematological assessment showed decreases in hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, and mean corpuscular hemoglobin and increases in platelet count in the male 250 mg/kg group. Serum biochemistry showed increases in total cholesterol in the 250 mg/kg group for both sexes, decreases in triglyceride in the female 250 mg/kg group, and increases in total protein in the male 250 mg/kg group, suggesting effects on lipid metabolism and protein synthesis. For organ weights, increases in absolute and relative weights of the liver and adrenal glands were observed in the 250 mg/kg group of both sexes and the male 250 mg/kg group, respectively. Histopathological analysis showed chronic nephropathy was observed in the male 15 mg/kg or higher groups, and related changes including increases in absolute and relative kidney weight and serum creatinine in the male 60 and 250 mg/kg groups. However, eosinophilic granules containing α_{2u} -globulin were identified in proximal tubules, suggesting α_{2u} -globulin nephropathy that is specific to male rats and without toxicological significance. These results indicated that no-observed-adverse-effect level of 2-(*l*-menthoxy)ethanol was 60 mg/kg BW/day for both sexes.

Keywords: food additive, flavoring agent, subchronic toxicity

Ide T, Cho YM, Oishi Y*, Ogawa K: Spontaneous adenolipoma of the mammary gland in the male F344 rat.

J Toxicol Pathol. 2021;34:231-4. doi: 10.1293/tox.2021-0012.

A 110-week-old male F344 rat from the high-dose group of a 104-week carcinogenicity study, exhibited a spontaneously occurring subcutaneous mass in the left axilla extending to the chest. Histologically, the mass was well-demarcated from the adjacent mammary

tissue and slightly encapsulated without evidence of infiltration into the surrounding tissues. The mass contained both epithelial and adipose components. The epithelial component consisted of ductal structures of various sizes lined by a single layer of flattened to cuboidal epithelial cells with relatively clear or vacuolated cytoplasm. These ductal structures were well-intermingled with an adipose component that consisted of a uniform monomorphic cell population of mature adipocytes. Both cell types were well-differentiated and did not exhibit cellular atypia. Within the mass, fibrous connective tissue was found in the stroma with infiltration of numerous mast cells. Based on these findings, the mass was diagnosed as an adenolipoma of the mammary gland.

Keywords: adenolipoma, mammary gland, spontaneous tumor

* Osaka City University

Yamashita S*, Ogawa K, Hirata T*: Quantitative imaging analysis of nanoparticles and dissolved forms using laser ablation-single particle-ICP-mass spectrometry.

Metallomics Res. 2021;1:MR202106.

Laser ablation-single particle-ICP-mass spectrometry (LA-spICP-MS) was applied to define the size, position of silver nanoparticles (Ag NPs), and the concentration of ionic Ag (dissolved Ag) on a frozen section of mouse liver (6 hours after intraperitoneal administered 60 nm Ag NPs (0.2 mg per mouse)). For the accurate size calibration of Ag NPs and quantitative analysis of ionic Ag, a cellulose filter paper doped with Ag NPs suspension and a custom-made photocurable resin reference material containing ionic Ag were prepared in this study. From the imaging results of liver sample, preferential accumulation of the Ag NPs in certain regions was observed. Ionic Ag was also accumulated at regions where Ag NPs are. This suggests that there is a possible contribution of dissolution of Ag NPs through cell activity. This is supported by the detection of small Ag NPs (8-20 nm). The simultaneous imaging analyses of both Ag NPs and ionic Ag can become a useful tool to understand the mechanism of incorporation or metabolism of the NPs.

Keywords: nanoparticle, imaging analysis, laser

ablation

* The University of Tokyo

Ishii Y, Takasu S, Grúz P, Masumura K, Ogawa K, Nohmi T, Umemura T: The role of DNA polymerase ζ in benzo[a]pyrene-induced mutagenesis in the mouse lung.

Mutagenesis. 2021;36:155-64. doi: 10.1093/mutage/geab007.

DNA polymerase zeta (Pol ζ) is a heterotetramer composed of the catalytic subunit Rev3l, Rev7 and two subunits of Pol δ (PolD2/Pol31 and PolD3/Pol32), and this polymerase exerts translesion DNA synthesis (TLS) in yeast. Because Rev3l knockout results in embryonic lethality in mice, the functions of Pol ζ need further investigation *in vivo*. Then, we noted the two facts that substitution of leucine 979 of yeast Rev3l with methionine reduces Pol ζ replication fidelity and that reporter gene transgenic rodents are able to provide the detailed mutation status. Here, we established *gpt* delta mouse knocked in the constructed gene encoding methionine instead of leucine at residue 2610 of Rev3l (Rev3l L2610M *gpt* delta mice), to clarify the role of Pol ζ in TLS of chemical-induced bulky DNA adducts *in vivo*. Eight-week-old *gpt* delta mice and Rev3l L2610M *gpt* delta mice were treated with benzo[a]pyrene (BaP) at 0, 40, 80, or 160 mg/kg via single intraperitoneal injection. At necropsy 31 days after treatment, lungs were collected for reporter gene mutation assays. Although the *gpt* mutant frequency (MF) was significantly increased by BaP in both mouse genotypes, it was three times higher in Rev3l L2610M *gpt* delta than *gpt* delta mice after treatment with 160 mg/kg BaP. The frequencies of G:C base substitutions and characteristic complex mutations were significantly increased in Rev3l L2610M *gpt* delta mice compared with *gpt* delta mice. The BaP dose-response relationship suggested that Pol ζ plays a central role in TLS when protective mechanisms against BaP mutagenesis, such as error-free TLS, are saturated. Overall, Pol ζ may incorporate incorrect nucleotides at the sites opposite to BaP-modified guanines and extend short DNA sequences from the resultant terminal mismatches only when DNA is heavily damaged.

Keywords: *gpt* delta mouse, polymerase zeta, benzo[a]

pyrene

Mitsumoto T, Ishii Y, Namiki M, Nakamura K, Takasu S, Ogawa K: A 90-day subchronic toxicity study of Myrrh in F344 rats.

Regul Toxicol Pharmacol. 2021;127:105076. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.105076.

Myrrh is a flavoring agent and food additive. Here, we performed a subchronic toxicity study of Myrrh in male and female F344 rats by feeding at 5,000, 15,000 and 50,000 ppm for 90 days. No deaths or clinical signs were observed. Suppression of body weight gain was observed from the early phase of administration in both males and females in the 50,000 ppm group. Because there were no obvious changes in food intake in any of the Myrrh groups compared with the control group, suppression of body weight gain was considered an adverse effect of Myrrh. Hematology and serum biochemistry parameters with significant changes observed in the Myrrh groups were considered to have no toxicological significance. We observed a significant increase in relative kidney weight in male rats treated with 50,000 ppm Myrrh; this effect was considered to be related to the appearance of hyaline droplets in the epithelium of the proximal tubules histopathologically observed in this group. Immunohistochemical staining with anti- α_{2u} -globulin antibodies suggested that these hyaline droplets were caused by factors other than α_{2u} -globulin deposition. Thus, the no-observed-adverse-effect level of Myrrh was determined to be 15,000 ppm (males: 0.85 g/kg/day, females: 0.95 g/kg/day).

Keywords: flavoring agent, food additive, subchronic toxicity

Sugiyama K, Kinoshita M, Furusawa H, Sato K, Honma M: Epigenetic effect of the mycotoxin fumonisin B1 on DNA methylation.

Mutagenesis. 2021;36:295-301. doi: 10.1093/mutage/geab019

Mycotoxin fumonisin B1 (FB₁) is a secondary metabolite that is produced by certain *Fusarium* species. Although numerous studies demonstrate toxic and carcinogenic effects of FB₁, the underlying mechanisms have not been fully elucidated. In this study, we evaluated the epigenetic effects of FB₁ for the first time using FLO assays, which detect epigenetic changes that affect the flocculation gene

(*FLO1*) promoter activity in budding yeast. FLO assays showed increased reporter activities of the *FLO1* promoter in the presence of 10 and 20 μM FB₁. FB₁ (20 μM) treatments also promoted flocculation. In subsequent *in vitro* methylation assays of a bacterial DNA methyltransferase (DNMT), FB₁ treatments increased DNMT activities. Moreover, global DNA methylation was significantly increased in HEK293 cells treated with 100 μM FB₁. Taken together, these results suggest that FB₁ exposure leads to unique epigenetic alterations due to increased DNMT activities and demonstrate that FB₁ may be an important risk factor for epigenetic dysfunction-associated human diseases including cancer.

Keywords: FLO assay, DNA methylation, fumonisin B1

Sassa A^{*1}, Fukuda T^{*2}, Ukai A, Nakamura M^{*2}, Sato R^{*2}, Fujiwara S^{*2}, Hirota K^{*3}, Takeda S^{*4}, Sugiyama K, Honma M, Yasui M: Follow-up genotoxicity assessment of Ames-positive/equivocal chemicals using the improved thymidine kinase gene mutation assay in DNA repair-deficient human TK6 cells.

Mutagenesis. 2021;36:331-338. doi: 10.1093/mutage/geab025

Genotoxicity testing plays an important role in the safety assessment of pharmaceuticals, pesticides and chemical substances. Among the guidelines for various genotoxicity tests, the *in vitro* genotoxicity test battery comprises the bacterial Ames test and mammalian cell assays. Several chemicals exhibit conflicting results for the bacterial Ames test and mammalian cell genotoxicity studies, which may stem from the differences in DNA repair capacity or metabolism, between different cell types or species. For better understanding the mechanistic implications regarding conflict outcomes between different assay systems, it is necessary to develop *in vitro* genotoxicity testing approaches with higher specificity towards DNA-damaging reagents. We have recently established an improved thymidine kinase (*TK*) gene mutation assay (TK assay) i.e. deficient in DNA excision repair system using human lymphoblastoid TK6 cells lacking *XRCCI* and *XPA* (*XRCCI*^{-/-}/*XPA*^{-/-}), the core factors of base excision repair (BER) and nucleotide excision repair (NER), respectively. This DNA repair-deficient TK6 cell line is expected to specifically evaluate the genotoxic potential of chemical substances based on

the DNA damage. We focussed on four reagents, *N*-(1-naphthyl)ethylenediamine dihydrochloride (NEDA), *p*-phenylenediamine (PPD), auramine and malachite green (MG) as the Ames test-positive chemicals. In our assay, assessment using *XRCCI*^{-/-}/*XPA*^{-/-} cells revealed no statistically significant increase in the mutant frequencies after treatment with NEDA, PPD and MG, suggesting the chemicals to be non-genotoxic in humans. The observations were consistent with that of the follow-up *in vivo* studies. In contrast, the mutant frequency was markedly increased in *XRCCI*^{-/-}/*XPA*^{-/-} cells after treatment with auramine. The results suggest that auramine is the genotoxic reagent that preferentially induces DNA damages resolved by BER and/or NER in mammals. Taken together, BER/NER-deficient cell-based genotoxicity testing will contribute to elucidate the mechanism of genotoxicity and therefore play a pivotal role in the accurate safety assessment of chemical substances.

Keywords: TK6 cells, base excision repair, nucleotide excision repair

^{*1} Graduate School of Science, Chiba University

^{*2} BoZo Research Center Inc.

^{*3} Graduate School of Science, Tokyo Metropolitan University

^{*4} Graduate School of Medicine, Kyoto University

Grúz P, Yasui M, Ukai A, Horibata K, Honma M, Sugiyama K: Potent mutagenicity of an azide, 3-azido-1,2-propanediol, in human TK6 cells.

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2022; 876-877:503475. doi:10.1016/j.mrgentox.2022.503475

Sodium azide is a strong mutagen that has been successfully employed in mutation breeding of crop plants. In biological systems, it is metabolically converted to the proximate mutagen azidoalanine, which requires further bioactivation to a putative ultimate mutagen that remains elusive. The nature of the DNA modifications induced by azides leading to mutations is also unknown. Other mutagenic organic azido compounds seem to share the same bioactivation pathway to the ultimate mutagenic species as they induce point mutations dependent on the same DNA repair pathways. We investigated mutations induced by the representative mutagen 3-azido-1,2-propanediol (azidoglycerol, AZG) in the human TK6 cell line. Until

now, azides have been considered to be non-mutagens and non-carcinogens in mammals, including humans, as judged only by the conventional clastogenicity chromosomal aberration types of bioassays. Here, we show the potent mutagenicity of AZG in cultured human cells, comparable to alkylating agents such as methyl methanesulfonate at concentrations with similar lethality. The potent ability of an organic azide to induce base substitutions in a mammalian system raises an alert with respect to human exposure to organic and inorganic azido compounds.

Keywords: NaN₃, azidoglycerol, TK6

Suzuki T^{*1}, Sassa A^{*2}, Grúz P, Gupta RC^{*3}, Johnson F^{*3}, Adachi N^{*4}, Nohmi T: Error-prone bypass patch by a low-fidelity variant of DNA polymerase zeta in human cells.

DNA Repair. 2021;100:103052. doi: 10.1016/j.dnarep.2021.103052

DNA polymerase ζ (Pol ζ) is a specialized Pol that is involved in translesion DNA synthesis (TLS), in particular, in the extension of primer DNA after bypassing DNA lesions. Previously, we established human cells that express a variant form of Pol ζ with an amino acid change of leucine 2618 to methionine (L2618M) in the catalytic subunit REV3L (DNA Repair, 45, 34-43, 2016). This amino acid change made the cells more sensitive to the mutagenicity of benzo[a]pyrene diol epoxide (BPDE). In this study, we embedded BPDE-N²-guanine at a defined position in the supF gene on the shuttle plasmid and introduced it to REV3 L2618M cells or the wild-type (WT) cells to examine how far Pol ζ L2618M extends the primer DNA after bypassing the lesion. The adduct induced primarily G to T and G to C at the adducted site in both cell lines, but generated additional sequence changes such as base substitutions, deletions and additions in the extension patch much more often in REV3 L2618M cells than in the WT cells. Mutations in the extension patch in REV3 L2618M cells occurred most often within 10 bps from the adducted site. Then, the number of mutations gradually decreased and no mutations were observed between 30 and 40 bps from the lesion. We concluded that human Pol ζ L2618M and perhaps WT Pol ζ extend the primer DNA up to approximately 30 bps from the lesion *in vivo*. The possibility of involvement of Pol ζ L2618M in the

insertion step of TLS is discussed.

Keywords: DNA polymerase ζ , REV3L, translesion DNA synthesis

^{*1} Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

^{*2} Graduate School of Science, Chiba University

^{*3} Department of Pharmacological Sciences, Stony Brook University

^{*4} Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University

Honma M, Yamada M^{*}, Yasui M, Horibata K, Sugiyama K, Masumura K: *In vivo* and *in vitro* mutagenicity of perillaldehyde and cinnamaldehyde. *Genes Environ*. 2021;43:30. doi: 10.1186/s41021-021-00204-3

Background: Perillaldehyde and cinnamaldehyde are natural substances found in plants that are used as flavoring ingredients. Due to the α, β -unsaturated aldehydes in their structures, these compounds are expected to be DNA reactive. Indeed, several reports have indicated that perillaldehyde and cinnamaldehyde show positive in *in vitro* and *in vivo* genotoxicity tests. However, their genotoxic potentials are currently disputed. To clarify the mutagenicity of perillaldehyde and cinnamaldehyde, we conducted *in silico* quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis, *in vitro* Ames tests, and *in vivo* transgenic rodent gene mutation (TGR) assays.

Results: In Ames tests, perillaldehyde was negative and cinnamaldehyde was positive; these respective results were supported by QSAR analysis. In TGR assays, we treated MutaTM Mice with perillaldehyde and gpt-delta mice with cinnamaldehyde up to the maximum tested doses (1000 mg/kg/day). There was no increase in gene mutations in the liver, glandular stomach, or small intestine following all treatments except the positive control (*N*-ethyl-*N*-nitrosourea at 100 mg/kg/day).

Conclusions: These data clearly show no evidence of *in vivo* mutagenic potentials of perillaldehyde and cinnamaldehyde (administered up to 1000 mg/kg/day) in mice; however, cinnamaldehyde is mutagenic *in vitro*.

Keywords: quantitative structure-activity relationship, Ames test, transgenic rodent gene mutation assay

* Department of Applied Chemistry, National Defense Academy

Kasamatsu T, Kitazawa A, Tajima S^{*1}, Kaneko M^{*1}, Sugiyama K, Yamada M^{*2}, Yasui M, Masumura K, Horibata K, Honma M: Development of a new quantitative structure-activity relationship model for predicting Ames mutagenicity of food flavor chemicals using StarDrop™ auto-Modeller™.

Genes Environ. 2021;43:16. doi: 10.1186/s41021-021-00182-6

Background: Food flavors are relatively low molecular weight chemicals with unique odor-related functional groups that may also be associated with mutagenicity. These chemicals are often difficult to test for mutagenicity by the Ames test because of their low production and peculiar odor. Therefore, application of the quantitative structure-activity relationship (QSAR) approach is being considered. We used the StarDrop™ Auto-Modeller™ to develop a new QSAR model.

Results: In the first step, we developed a new robust Ames database of 406 food flavor chemicals consisting of existing Ames flavor chemical data and newly acquired Ames test data. Ames results for some existing flavor chemicals have been revised by expert reviews. We also collected 428 Ames test datasets for industrial chemicals from other databases that are structurally similar to flavor chemicals. A total of 834 chemicals' Ames test datasets were used to develop the new QSAR models. We repeated the development and verification of prototypes by selecting appropriate modeling methods and descriptors and developed a local QSAR model. A new QSAR model "StarDrop NIHS 834_67" showed excellent performance (sensitivity: 79.5%, specificity: 96.4%, accuracy: 94.6%) for predicting Ames mutagenicity of 406 food flavors and was better than other commercial QSAR tools.

Conclusions: A local QSAR model, StarDrop NIHS 834_67, was customized to predict the Ames mutagenicity of food flavor chemicals and other low molecular weight chemicals. The model can be used to assess the mutagenicity of food flavors without actual testing.

Keywords: food flavor, Ames test, quantitative structure-activity relationship (QSAR)

^{*1} HULINKS Inc.

^{*2} Department of Applied Chemistry, National Defense Academy

Masumura K, Ando T, Ukai A, Fujiwara S^{*1}, Yokose S^{*1}, You X^{*2}, Suzuki T, Hayashi H^{*3}, Nohmi T, Takagi H^{*1}, Honma M: New homozygous *gpt* delta transgenic rat strain improves an efficiency of the *in vivo* mutagenicity assay.

Genes Environ. 2021;43:25. doi: 10.1186/s41021-021-00195-1

Background: Gene mutation assays in transgenic rodents are useful tools to investigate *in vivo* mutagenicity in a target tissue. Using a lambda EG10 transgene containing reporter genes, *gpt* delta transgenic mice and rats have been developed to detect point mutations and deletions. The transgene is integrated in the genome and can be rescued through an *in vitro* packaging reaction. However, the packaging efficiency is lower in *gpt* delta rats than in mice, because of the transgene in *gpt* delta rats being heterozygous and in low copy number. To improve the packaging efficiency, we herein describe a newly developed homozygous *gpt* delta rat strain.

Results: The new *gpt* delta rat has a Wistar Hannover background and has been successfully maintained as homozygous for the transgene. The packaging efficiency in the liver was 4 to 8 times higher than that of existing heterozygous F344 *gpt* delta rats. The frequency of *gpt* point mutations significantly increased in the liver and bone marrow of *N*-nitroso-*N*-ethylurea (ENU)- and benzo[*a*]pyrene (BaP)-treated rats. Spi⁻ deletion frequencies significantly increased in the liver and bone marrow of BaP-treated rats but not in ENU-treated rats. Whole genome sequencing analysis identified ≥ 30 copies of lambda EG10 transgenes integrated in rat chromosome 1.

Conclusions: The new homozygous *gpt* delta rat strain showed a higher packaging efficiency, and could be useful for *in vivo* gene mutation assays in rats.

Keywords: *gpt* delta transgenic rat, mutant frequency, mutation spectrum

^{*1} Japan SLC, Inc.

^{*2} Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

^{*3} Meiji Seika Pharma Co., Ltd

Aoki Y^{*1}, Ohno M^{*2}, Matsumoto M^{*1}, Matsumoto M^{*1}, Masumura K, Nohmi T, Tsuzuki T^{*2}: Characteristic mutations induced in the small intestine of *Msh2*-knockout *gpt* delta mice.

Genes Environ. 2021;43:27. doi: 10.1186/s41021-021-00196-0

Background: Base pair mismatches in genomic DNA can result in mutagenesis, and consequently in tumorigenesis. To investigate how mismatch repair deficiency increases mutagenicity under oxidative stress, we examined the type and frequency of mutations arising in the mucosa of the small intestine of mice carrying a reporter gene encoding guanine phosphoribosyltransferase (*gpt*) and in which the *Msh2* gene, which encodes a component of the mismatch repair system, was either intact (*Msh2*+/*+*::*gpt*/0; *Msh2*-bearing) or homozygously knockout (KO) (*Msh2*-/*-*::*gpt*/0; *Msh2*-KO).

Results: *Gpt* mutant frequency in the small intestine of *Msh2*-KO mice was about 10 times that in *Msh2*-bearing mice. Mutant frequency in the *Msh2*-KO mice was not further enhanced by administration of potassium bromate, an oxidative stress inducer, in the drinking water at a dose of 1.5 g/L for 28 days. Mutation analysis showed that the characteristic mutation in the small intestine of the *Msh2*-KO mice was G-to-A transition, irrespective of whether potassium bromate was administered. Furthermore, administration of potassium bromate induced mutations at specific sites in *gpt* in the *Msh2*-KO mice: G-to-A transition was frequently induced at two known sites of spontaneous mutation (nucleotides 110 and 115, CpG sites) and at nucleotides 92 and 113 (3'-side of 5'-GpG-3'), and these sites were confirmed to be mutation hotspots in potassium bromate-administered *Msh2*-KO mice. Administration of potassium bromate also induced characteristic mutations, mainly single-base deletion and insertion of an adenine residue, in sequences of three to five adenine nucleotides (A-runs) in *Msh2*-KO mice, and elevated the overall proportion of single-base deletions plus insertions in *Msh2*-KO mice.

Conclusions: Our previous study revealed that administration of potassium bromate enhanced tumorigenesis in the small intestine of *Msh2*-KO mice and induced G-to-A transition in the *Cttnb1* gene. Based on our present and previous observations, we

propose that oxidative stress under conditions of mismatch repair deficiency accelerates the induction of single-adenine deletions at specific sites in oncogenes, which enhances tumorigenesis in a synergistic manner with G-to-A transition in other oncogenes (e.g., *Cttnb1*).

Keywords: mismatch repair, oxidative stress, potassium bromate

^{*1} National Institute for Environmental Studies

^{*2} Faculty of Medical Sciences, Kyushu University

Masumura K, Ando T, Toyoda-Hokaiwado N, Ukai A, Nohmi T, Honma M: Comparison of the frequencies of ENU-induced point mutations in male germ cells and inherited germline mutations in their offspring.

Genes Environ. 2021;43:43. doi: 10.1186/s41021-021-00216-z

Background: Gene mutations induced in germ cells may be transmitted to the next generation and cause adverse effects such as genetic diseases. Certain mutations may result in infertility or death in early development. Thus, the mutations may not be inheritable. However, the extent to which point mutations in male germ cells are transmitted to the next generation or eliminated during transmission is largely unknown. This study compared mutation frequencies (MFs) in sperm of *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU)-treated *gpt* delta mice and *de novo* MFs in the whole exome/genome of their offspring.

Results: Male *gpt* delta mice were treated with 10, 30, and 85 mg/kg of ENU (i.p., weekly × 2) and mated with untreated females to generate offspring. We previously reported a dose-dependent increase in *de novo* MFs in the offspring estimated by whole exome sequencing (WES) (*Mutat. Res.*, 810, 30-39, 2016). In this study, *gpt* MFs in the sperm of ENU-treated mice were estimated, and the MFs per reporter gene were converted to MFs per base pair. The inherited *de novo* MFs in the offspring (9, 26 and 133×10^{-8} /bp for 10, 30, and 85 mg/kg ENU-treated groups, respectively) were comparable to those of the converted *gpt* MFs in the sperm of ENU-treated fathers (6, 16, and 69×10^{-8} /bp). It indicated that the *gpt* MFs in the ENU-treated father's sperm were comparable to the inherited *de novo* MFs in the offspring as estimated by WES. In addition, *de novo* MFs in the offspring of 10 mg/kg

ENU-treated and control fathers were estimated by whole genome sequencing (WGS), because WES was not sufficiently sensitive to detect low background MF. The *de novo* MF in the offspring of the ENU-treated fathers was 6×10^{-8} /bp and significantly higher than that of the control (2×10^{-8} /bp). There were no significant differences in *de novo* MFs between gene-coding and non-coding regions. WGS analysis was able to detect ENU-induced characteristic *de novo* base substitutions at a low dose group.

Conclusions: Despite a difference between exome/genome and exogenous reporter genes, the results indicated that ENU-induced point mutations in male germ cells could be transmitted to the next generation without severe selection.

Keywords: *gpt* delta transgenic mouse, whole genome sequencing, germline mutation

Gajewicz-Skretna A^{*1}, Furuhashi A, Yamamoto H^{*2}, Suzuki N^{*2}: Generating accurate *in silico* predictions of acute aquatic toxicity for a range of organic chemicals: Towards similarity-based machine learning methods.

Chemosphere. 2021;280:130681. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.130681

There has been an increase in the use of non-animal approaches, such as *in silico* and/or *in vitro* methods, for assessing the risks of hazardous chemicals. A number of machine learning algorithms link molecular descriptors that interpret chemical structural properties with their biological activity. These computer-aided methods encounter several challenges, the most significant being the heterogeneity of datasets; more efficient and inclusive computational methods that are able to process large and heterogeneous chemical datasets are needed. In this context, this study verifies the utility of similarity-based machine learning methods in predicting the acute aquatic toxicity of diverse organic chemicals on *Daphnia magna* and *Oryzias latipes*. Two similarity-based methods were tested that employ a limited training dataset, most similar to a given fitting point, instead of using the entire dataset that encompasses a wide range of chemicals. The kernel-weighted local polynomial approach had a number of advantages over the distance-weighted *k*-nearest neighbor (*k*-NN) algorithm. The results highlight the importance

of lipophilicity, electrophilic reactivity, molecular polarizability, and size in determining acute toxicity. The rigorous model validation ensures that this approach is an important tool for estimating toxicity in new or untested chemicals.

Keywords: chemical risk assessment, ecotoxicity, *in silico* methods

^{*1} Faculty of Chemistry, University of Gdansk

^{*2} National Institute for Environmental Studies

Petkov PI^{*}, Ivanova H^{*}, Honma M, Yamada T, Morita T, Furuhashi A, Kotov S^{*}, Kaloyanova E^{*}, Dimitrova G^{*}, Mekenyan O^{*}: Differences between *in vitro* and *in vivo* genotoxicity due to metabolism: The role of kinetics.

Computat Toxicol. 2022;22:100222. doi: 10.1016/j.comtox.2022.100222

Traditional QSAR models predict mutagenicity solely based on structural alerts for the interaction of parent chemicals or their metabolites with target macromolecules. In the present work, it is demonstrated that the presence of an alert is necessary to identify damage but it is not always sufficient to assess mutagenic potential. This is addressed by accounting for the kinetics of simulating metabolism and formation of adducts with macromolecules. The mutagenic potential of chemicals is related to the degree to which selected macromolecules are altered. This extent is estimated by the amount of formed DNA/protein adducts. Here the effect of modelling kinetic factors is investigated for chemicals having documented *in vitro* negative and *in vivo* positive data in mutagenicity and clastogenicity tests of similar capacity - *in vitro* Ames vs *in vivo* TGR and *in vitro* CA vs *in vivo* MN tests. Two factors justify the conflict in mutagenicity data: the differences in enzyme expression in the *in vitro* vs *in vivo* metabolism and the difference in exposure time for *in vitro* and *in vivo* tests. Addressing these factors required simulating the formation of DNA/protein adducts and introducing empirically-defined thresholds for the amounts of the adducts leading to mutagenic potential.

Keywords: metabolism, *in vitro* genotoxicity, *in vivo* genotoxicity

^{*} Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), As.

Zlatarov University

Furuhashi A, Hayashi TI*, Yamamoto H*: Strategy for development of quantitative structure-activity-activity relationship models for chronic fish toxicity: prediction of early-life stage toxicity to *Oryzias latipes* from acute *Daphnia magna* toxicity.

Jpn J Environ Toxicol. 2021;24:33-42. doi: 10.11403/jset.24.33

We examined two groups of quantitative structure-activity-activity relationship (QSAAR) models for predicting Japanese medaka (*Oryzias latipes*) early-life stage (ELS) toxicities of chemicals for the purpose of chronic hazard and environmental risk assessments. The models included not only typical molecular descriptors but also acute *Daphnia magna* toxicity data, ELS test conditions, and information about chemical categories (e.g., pesticides). We found that acute *Daphnia magna* toxicity was an important descriptor for predicting fish ELS toxicity, along with molecular descriptors. The group II models, which were based on 119 training data for three warm freshwater species (fathead minnow, Japanese medaka, and zebrafish) had higher predictivity than the group I models, which were based on a 172 training data for four freshwater species (fathead minnow, Japanese medaka, zebrafish, and rainbow trout). In addition, the group II models had higher predictivity than the QSAAR models we reported previously (*SAR QSAR Environ. Res.* 29:9, 725-742 and 30:11, 825-846). Models developed by means of the strategy used to develop the group II models would be usable for estimating chronic fish toxicity in screening assessments such as those required under the Japanese Chemical Substances Control Law.

Keywords: acute *Daphnia magna* toxicity, fish ELS toxicity, QSAAR

* National Institute for Environmental Studies

Tanabe S, Quader S*¹, Ono R, Cabral H*², Aoyagi K*³, Hirose A, Yokozaki H*⁴, Sasaki H*³: Molecular network analysis of RNA viral infection pathway in diffuse- and intestinal-type gastric cancer.

Fundam Toxicol Sci. 2022;9(2):37-46. doi: 10.2131/fts.9.37

There are several subtypes of gastric cancer, such

as diffuse-type gastric cancer (GC) and intestinal-type GC. Diffuse-type GC is known to be more malignant than intestinal-type GC, showing high metastasis, recurrence and anti-cancer drug resistance. The malignant phenotype of diffuse-type GC includes cancer stem cell (CSC)-like features and epithelial-mesenchymal transition (EMT). By analyzing the molecular network in these tumors, it is possible to reveal the mechanisms of anti-cancer drug resistance, therapeutic targets and drug safety. Upon the analyses of the molecular network in diffuse- and intestinal-type GC, a regulatory network for RNA virus infection was obtained. This study aims to reveal the relationship between cancer and RNA virus infection in detail. RNA virus infection-related molecules and cancer-related molecules were analyzed using network analysis tools, such as Ingenuity Pathway Analysis (IPA), and molecular networks related to RNA virus infection mechanisms. Regulator effect analysis revealed the involvement of RNA virus infection network in diffuse-type GC. c-Jun N-terminal kinase (JNK) and BCL2 like 11 (BCL2L11) in the Coronavirus Pathogenesis Pathway were activated. In conclusion, this research suggested the relationship between the mechanisms of RNA virus infection and diffuse-type GC. This study may be useful for virus infection control and cancer drug discovery by clarifying the relationship between the mechanism of RNA virus infection and cancer.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition, gastric cancer, molecular network analysis

*¹ Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

*² University of Tokyo

*³ National Cancer Center Research Institute

*⁴ Kobe University of Graduate School of Medicine

Iso T, Natsume M*, Murata Y, Shigeta Y, Hirose N, Umamo T, Horibata K, Masumura K, Sugiyama K, Matsumoto M, Hirose A: Absence of *in vivo* mutagenicity of 4,4'-oxybis(benzenesulfonohydrazide) in liver and glandular stomach of MutaTM mice.

Fundam Toxicol Sci. 2022;9(2):31-36. doi: 10.2131/fts.9.31

4,4'-Oxybis(benzenesulfonohydrazide) (OBSH) is a blowing agent widely used in the manufacture of porous plastics and rubber. OBSH was notified as an additive in the Japanese positive list system

for food utensils, containers and packaging. The *in vitro* mutagenicity of OBSH was shown extensively in bacterial reverse mutation assays, a DNA repair test, and a chromosomal aberration test. Few studies exist on *in vivo* genotoxic evaluation on OBSH apart from an *in vivo* micronuclei test. To clarify *in vivo* mutagenicity, we conducted a transgenic rodent gene mutation (TGR) assay (OECD TG 488). We dosed male MutaTM mice with OBSH by oral gavage at 0 (negative control), 25, 50, and 100 mg/kg/day for 28 consecutive days, and evaluated mutant frequencies (MFs) of *lacZ* in the liver and glandular stomach (5 mice/group). We observed two deaths and a reduction in body weight gain at 100 mg/kg/day. Although we exposed MutaTM mice to OBSH orally for 28 days up to the maximum tolerated dose, we did not detect *in vivo* mutagenicity in the liver and glandular stomach. In contrast, in the positive control we detected significantly increased MFs. The results of this study suggest that OBSH is not mutagenic *in vivo*.

Keywords: 4,4'-oxybis(benzenesulfonylhydrazide), *in vivo* mutagenicity, transgenic rodent gene mutation assay

* BioSafety Research Center Inc.

Ohno A, Okiyama Y, Hirose A, Fukuhara K*: The Position of the Nitro Group Affects the Mutagenicity of Nitroarenes.

Toxicol Appl Pharmacol. 2022;441:115974. doi: 10.1016/j.taap.2022.115974

The ease with which a nitrated polyaromatic hydrocarbon (NO₂PAH) is activated by reductive metabolism is an important factor in determining mutagenicity. However, the mutagenicity of 3-nitrobenzo[a]pyrene (3-NO₂BaP) is stronger than that of 1-NO₂BaP despite similar reduction properties, and the more potent mutagenicity of 3,6-diNO₂BaP relative to that of 1,6-diNO₂BaP cannot be explained by relative reducibility. Here, we investigated structural factors leading to the mutagenicity of these compounds by synthesizing 1- and 3-NO₂BaP derivatives with C6-position substituents that affect reduction properties and testing the mutagenicity of the compounds and their derivatives against *Salmonella typhimurium* TA98 and TA98NR. The LUMO and LUMO+1 energies of 6-substituted 3-NO₂BaPs were found to

correlate with mutagenicity, but such correlations were much weaker with 6-substituted 1-NO₂BaPs, indicating that the mutagenicity of 3-NO₂BaPs is influenced by the ease of reductive metabolic activation. *In silico* structural analyses demonstrated that the distances between the nitrogen of the N-acetoxyamino group in reductive metabolites and a DNA alkylation target were longer for 1-NO₂BaPs than for 3-NO₂BaPs. Therefore, the active metabolites of 6-substituted 3-NO₂BaPs intercalate with DNA at a distance where they can readily form adducts with guanine. Conversely, the unfavorable position of intercalated active metabolites of 1-NO₂BaPs relative to guanine leads to difficult adduct formation despite the facile formation of the active metabolite due to a low LUMO energy. Therefore, the chemical reducibility of the nitro group and, more importantly, the ease of adduct formation between an active metabolite and DNA are essential for the prediction of the mutagenicity of NO₂PAHs.

Keywords: mutagenicity, nitroarene, *in silico* study

* Showa University

Watanabe-Matsumoto S, Yoshida K, Meiseki Y, Ishida S, Hirose A, Yamada T: A physiologically based kinetic modeling of ethyl tert-butyl ether in humans - An illustrative application of quantitative structure-property relationship and Monte Carlo simulation.

J Toxicol Sci. 2022;47(2):77-87. doi: 10.2131/jts.47.77

Although physiologically based kinetic (PBK) modeling is informative for the risk assessment of industrial chemicals, chemical-specific input values for partition coefficients and metabolic parameters, including V_{max} and K_m are mostly unavailable; however, *in silico* methods, such as quantitative structure-property relationship (QSPR) could fill the absence. To assess the PBK model validity using necessary toxicokinetic (TK) parameters predicted by QSPR, the PBK model of ethyl tert-butyl ether (ETBE) as a model substance was constructed, in which the values of the partition coefficients, V_{max}, and K_m of ETBE were predicted using those of the related chemicals previously reported in the literature, and toxicokinetics of inhaled ETBE were stochastically estimated using the Monte Carlo

simulation. The calculated ETBE concentrations in venous blood were comparable to the measured values in humans, implying that the reproducibility of ETBE toxicokinetics in humans was established in this PBK model. The Monte Carlo simulation was used to conduct uncertainty and sensitivity analyses of the dose metrics in terms of maximum blood concentration (C_{max}) and area under the blood concentration-time curve (AUC) and the estimated C_{max} and AUC were highly and moderately reliable, respectively. Conclusively, the PBK model validity combined with *in silico* methods of QSPR was demonstrated in an ETBE model substance. QSPR-PBK modeling coupled with the Monte Carlo simulation is effective for estimating chemical toxicokinetics for which input values are unavailable and for evaluating the estimation validity. Keywords: ethyl tert-butyl ether, Monte Carlo simulation, PBK modeling

Fujita M^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Wanibuchi S^{*1}, Watanabe S^{*2}, Yamaga H^{*2}, Wakabayashi K^{*3}, Tahara Y^{*3}, Horie N^{*4}, Fujimoto K^{*4}, Takeuchi K^{*5}, Kamiya K^{*5}, Kawakami T, Kojima K^{*6}, Sozu T^{*7}, Kojima H, Kasahara T^{*1}, Ono A^{*8}. The within- and between-laboratories reproducibility and predictive capacity of Amino acid Derivative Reactivity Assay using 4 mM test chemical solution: Results of ring study implemented at five participating laboratories. *J Appl Toxicol.* 2022;42(2):318-333. doi: 10.1002/jat.4268

Amino acid derivative reactivity assay (ADRA) for skin sensitization was adopted as an alternative method in the 2019 OECD Guideline for the Testing of Chemicals (OECD TG 442C). The molar ratio of the nucleophilic reagent to the test chemicals in the reaction solution was set to 1:50. Imamura et al. reported that changing this molar ratio from 1:50 to 1:200 reduced in false negatives and improved prediction accuracy. Hence, a ring study using ADRA with 4 mM of a test chemical solution (ADRA, 4 mM) was conducted at five different laboratories to verify within- and between-laboratory reproducibilities (WLR and BLR, respectively). In this study, we investigated the WLR and BLR using 14 test chemicals grouped into three classes: (1) eight proficiency substances, (2) four test chemicals that showed false negatives in the ADRA with 1 mM test chemical solution (ADRA,

1 mM), but correctly positive in ADRA (4 mM), and (3) current positive control (phenylacetaldehyde) and a new additional positive control (squaric acid diethyl ester). The results showed 100% reproducibility and 100% accuracy for skin sensitization. Hence, it is clear that the ADRA (4 mM) is an excellent test method in contrast to the currently used ADRA (1 mM). We plan to resubmit the ADRA (4 mM) test method to the OECD Test Guideline Group in the near future so that OECD TG 442C could be revised for the convenience and benefit of many ADRA users.

Keywords: ADRA, ring study, skin sensitization

^{*1} Safety Evaluation Center, Fujifilm Corporation,

^{*2} Safety Science Research Laboratories, Lion Corporation

^{*3} Chemical Safety Department, Mitsui Chemicals, Inc.

^{*4} Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd

^{*5} Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation

^{*6} Food and Drug Safety Center

^{*7} Faculty of Engineering, Tokyo University of Science

^{*8} Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Division of Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Yamamoto Y^{*1}, Fujita M^{*1}, Watanabe S^{*2}, Yamaga H^{*2}, Wakabayashi K^{*3}, Tahara Y^{*3}, Horie N^{*4}, Fujimoto K^{*4}, Takeuchi K^{*5}, Kamiya K^{*5}, Kawakami T, Kojima K^{*6}, Sozu T^{*7}, Kojima H, Kasahara T^{*1}, Ono A^{*8}. Within- and between-laboratory reproducibility and predictive capacity of amino acid derivative reactivity assay (ADRA) using a 0.5 mg/mL test chemical solution: Results of the study for reproducibility confirmation implemented in five participating laboratories.

J Appl Toxicol. 2022;42(6):1078-1090. doi: 10.1002/jat.4279

The amino acid derivative reactivity assay (ADRA) is an *in chemico* alternative assay for skin sensitization listed in OECD test guideline 442C. ADRA evaluates the reactivity of sensitizers to proteins, which is key event 1 in the skin sensitization adverse outcome pathway. Although the current key event 1 evaluation method is a simple assay that evaluates nucleophile and test chemical reactivity, mixtures of unknown

molecular weights cannot be evaluated because a constant molar ratio between the nucleophile and test chemical is necessary. In addition, because the nucleophile is quantified by HPLC, the frequency of co-eluting the test chemical and nucleophile increases when measuring multi-component mixtures. To solve these issues, test conditions have been developed using a 0.5 mg/mL test chemical solution and fluorescence-based detection. Since the practicality of these methods has not been substantiated, a validation test to confirm reproducibility was conducted in this study. The 10 proficiency substances listed in the ADRA guidelines were tested three times at five different laboratories. The results of both within- and between-laboratory reproducibility were 100%, and the results of ultraviolet- and fluorescence-based measurements were also consistent. In addition to the proficiency substances, a new positive control, squaric acid diethyl ester, was tested three times at the five laboratories. The results showed high reproducibility with N-(2-(1-naphthyl)acetyl)-l-cysteine depletion of 37%-52% and α -N-(2-(1-naphthyl)acetyl)-l-lysine depletion of 99%-100%. Thus, high reproducibility was confirmed in both evaluations of the 0.5 mg/mL test chemical and the fluorescence-based measurements, validating the practicability of these methods.

Keywords: ADRA, NAC, NAL

*¹ Safety Evaluation Center, Fujifilm Corporation

*² Safety Science Research Laboratories, Lion Corporation

*³ Chemical Safety Department, Mitsui Chemicals, Inc.

*⁴ Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.

*⁵ Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation

*⁶ Food and Drug Safety Center

*⁷ Faculty of Engineering, Tokyo University of Science

*⁸ Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Division of Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Imamura M^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Fujita M^{*1}, Wanibuchi S^{*1}, Nakashima N^{*1}, Kojima H, Ono A^{*2}, Kasahara T^{*1}: Applicability of ADRA (4 mM) for the prediction of skin sensitization by combining multiple alternative methods to evaluate key events.

J Appl Toxicol. 2022; *in press*. doi: 10.1002/jat.4283

The amino acid derivative reactivity assay (ADRA) is an alternative method for evaluating key event 1 (KE-1) in the skin sensitization mechanism included in OECD TG442C (OECD, 2021). Recently, we found that ADRA with a 4-mM test chemical solution had a higher accuracy than the original ADRA (1 mM). However, ADRA (4 mM) has yet to be evaluated using integrated approaches to testing and assessment (IATA), a combination of alternative methods for evaluating KE. In this study, the sensitization potency of three defined approaches (DAs) using ADRA (4 mM) as KE-1 was predicted and compared with those of two additional ADRA or direct peptide reactivity assay (DPRA): (i) "2 out of 3" approach, (ii) "3 out of 3" approach, and (iii) integrated testing strategy (ITS). In the hazard identification of chemical sensitizers, the accuracy of human data and local lymph node assay (LLNA) remained almost unchanged among the three approaches evaluated. Potency classifications for sensitization were predicted with the LLNA and human data sets using ITS. The potency classifications for the sensitization potency prediction accuracy of LLNA data using any alternative method were almost unchanged, at approximately 70%, and those with ITS were not significantly different. When ITS was performed using DPRA, the prediction accuracy was approximately 73% for human data, which was similar to that of the LLNA data; however, the accuracy tended to increase for all ADRA methods. In particular, when ITS was performed using ADRA (4 mM), the prediction accuracy was approximately 78%, which proved to be a practical level.

Keywords: ADRA-FL, ADRA-UV, skin sensitization

*¹ Safety Evaluation Center, Fujifilm Corporation

*² Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Ashikaga T, Ambe K*, Suzuki M*, Kurimoto M, Yamada T, Tohkin M*. Establishment of a Threshold of Toxicological Concern Concept for Skin Sensitization by *in Vitro/in Silico* Approaches *日本化粧品学会誌*. 2021;45(4):331-5.

Recently, multiple *in vitro* skin sensitization tests have been listed in the Organisation for Economic

Co-operation and Development (OECD) guidelines. The threshold of toxicological concern (TTC) is a threshold for human exposure when chemicals do not show any obvious adverse effects at lower doses. In this study, we aimed to develop a quantitative prediction model using an *in vitro/in silico* dataset and to establish a TTC concept for skin sensitization. The EC3 value, the endpoint of the local lymph node assay (LLNA), was used as the objective variable and data on 120 substances were extracted from the dataset published by Cosmetics Europe. *In vitro* tests (DPRA, KeratinoSens™ and h-CLAT) data and physico-chemical properties were used as explanatory variables. A quantitative prediction model for EC3 was developed using support vector regression (SVR), a machine learning approach. Predicted EC3 values were used to establish a no expected sensitization induction level (NESIL), and the acceptable exposure level (AEL) for each chemical was calculated by dividing NESIL by the sensitization assessment factor (SAF). Then, by fitting the gamma distribution of AELs using a negative log (10) scale, the 95th and 99th percentile probability were calculated as the dermal sensitization threshold (DST) value. Finally, the conversion of the DST to the threshold concentration of a women's face cream was performed as an example of the application of this concept.

This prediction model was validated by a three-fold cross-validation, and the accuracy of prediction of potency class in five categories was 45.8%. Assuming 20% of all chemicals are skin sensitizers, the DST (mg/cm²) for women's face cream was 0.129 (99th percentile) and 3.99 (95th percentile). Furthermore, the threshold concentration of this type of products was 0.008% (for DST 99th percentile) and 0.26% (for DST 95th percentile). The TTC concept for skin sensitization can be applied as a non-animal approach in evaluating the safety profile of cosmetic ingredients.

Keywords: TTC, DST, skin sensitization

* Nagoya City University

Kojima H: Alternatives to animal testing.

Impact. 2021;44-45. doi: 10.21820/23987073.2021.8.44

Scientists are working to develop new and innovative alternatives to animal testing that don't rely on the use of animals. Takao Ashikaga, Hajime Kojima and

Yoko Hirabayashi are part of JaCVAM which works to promote the use of alternatives to animal testing. The goal is to replace, reduce or refine (3Rs) the use of animal under International harmonization. Hirabayashi is also the representative of a research group that is funded by the AMED and the representative of a research group funded by the MHLW. A challenge the researchers are facing in their quest to ensure the welfare of experimental animals and also ensure the safety of various pharmaceutical and chemicals is the lack of biomarkers to more accurately predict toxicity for regulatory acceptance. This means that without animal testing more costly and complex non-animal methods are required and presents a barrier to the adoption of non-animal methods for international standardisation. As such, there is a need to develop an easy way to obtain a lot of information. Hirabayashi and the team are working on the development of AI that can be used to evaluate the safety of different compounds. The researchers are developing *in vitro* assays such as ordinary 2-dimensional culture, 3-dimensional culture including organoids or spheroids, reporter gene assay and organ-on-a chip; and *in silico* assays such as computer toxicology using QSAR and Read Across. The researchers hope that their innovative work will contribute to the 3Rs, benefiting animal welfare for regulatory use.

Keywords: alternative, JaCVAM, regulatory acceptance

Narita K^{*1}, Okutomi H^{*1}, Kawakami K^{*1}, Sui H^{*1}, Basketter D^{*2}, Ashikaga T: Behavior of Chemical Respiratory Sensitizers in *in Vitro* Methods for Skin Sensitization.

AATEX. 2021;26(1):9-18.

Respiratory sensitization induced by chemicals is an important occupational and public health issue because it is associated with allergic asthma or other pulmonary symptoms. However, there are no validated test methods to identify respiratory sensitizers. In this study, to investigate the behavior of respiratory sensitizers in a skin sensitization test method, 14 respiratory sensitizers were tested with the human cell line activation test (h-CLAT). h-CLAT (an *in vitro* skin sensitization test - OECD test guideline 442E) evaluates dendritic cell activation by measuring the expression of cell surface CD86 and CD54 antigens in THP-1 cells. h-CLAT was positive for 7 of the 14

respiratory sensitizers, including all four diisocyanates used industrially as polyurethane materials. Furthermore, for three acid anhydrides negative in h-CLAT, we also performed a modified h-CLAT (a short-time exposure method using liquid paraffin) and phthalic anhydride then proved positive. Among the seven h-CLAT negatives, at least four chemicals are known to be positive in the direct peptide reactivity assay (DPRA - *in chemico* skin sensitization test method listed in OECD TG 442C). These results suggest that h-CLAT could be a useful non-animal test method for respiratory sensitizers when combined with other *in vitro* test methods like DPRA.

Keywords: respiratory sensitization, h-CLAT, test battery

*¹ Food and Drug Safety Center, Hatano Research Institute

*² DABMEB Consultancy Ltd.

Kojima H, Nakada T^{*1}, Yagami A^{*2}, Todo H^{*3}, Nishimura J^{*4}, Yagi M^{*4}, Sugiyama M^{*5}, Yamamoto K^{*4}, Ikarashi Y, Sakaguchi H^{*6}, Yamaguchi M^{*6}, Hirota M^{*6}, Ikeda H^{*6}, Imai N^{*6}, Hatao M^{*6}: A Step-by-Step Approach for Assessing Human Skin Irritation Without Animal Testing for Quasi-Drugs and Cosmetic Products.

Applied in vitro Toxicology. 2021;7(3). doi: 10.1089/aivt.2021.0016

Introduction: Animal tests of cosmetic ingredients and products have been banned in the EU since 2013. However, in Japan, the application of new quasi-drugs requires the generation of 24-hour data on primary and cumulative skin irritation by animal testing. Such data are unreliable because an ingredient predicted as nonirritating after short exposure (4 hours), based on the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) test guidelines (TG)404, may cause irritation after a longer application period in human skin irritation tests. Within sufficient data to draw conclusions about the irritation potential of an ingredient, there remains a high probability of skin irritation occurrence after extended exposure to the ingredient.

Materials and Methods: This study assessed whether the skin irritation caused by quasi-drugs and cosmetic products can be evaluated in a step-by-step manner.

Results: A workflow was developed considering several key steps such as the component characteristics based on physicochemical properties or the ingredient category based on existing information from animal tests and human patch test results, and its utility was assessed using the reconstructed human epidermis (RhE) test (OECD TG439), animal testing, the human patch test, and the human cumulative skin irritation test.

Conclusion: The RhE test and the aforementioned human skin tests can be employed to evaluate test substances that cause weak or nonskin irritation categorized as “harmless ingredients”—thereby avoiding animal testing.

Keywords: cumulative skin irritation test, harmless ingredients, primary skin irritation

*¹ Showa University Fujigaoka Hospital

*² Fujita Health University

*³ Josai University

*⁴ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

*⁵ Skin Safety Case Information Network

*⁶ Japan Cosmetic Industry Association

Nishida H^{*1}, Ohtake T^{*1}, Ashikaga T, Hirota M^{*1}, Onoue S^{*2}, Seto Y^{*2}, Tokura Y^{*3}, Kouzuki H^{*1}: *In chemico* sequential testing strategy for assessing the photoallergic potential.

Toxicol In Vitro. 2021;77:105245. doi: 10.1016/j.tiv.2021.105245

Several non-animal testing methods to assess photoallergic potential have been developed so far, while none of them have yet to be validated and regulatory accepted. Currently, some photoreactivity assays such as UV-VIS spectral analysis and ROS assay are generally used for initial photosafety assessments because of their high sensitivity. However, they have a low specificity, generating a high percentage of false positive results, and the development of a follow-up assessment method is desired. Therefore, this study aimed to develop an *in chemico* photoallergy testing method, photo-direct peptide reactivity assay (photo-DPRA). Based on photosafety information, 34 photoallergens and 16 non-photoallergens were selected and subjected to UV-VIS spectral analysis, ROS/micellar ROS assays, photo-DPRA, sequential testing strategy (STS) consisting

of all three methods, and 3T3 neutral red uptake phototoxicity testing (3T3 NRU PT). Combination of the methods addressing the key events of photoallergy exhibited high prediction performance. Our results showed the proposed strategy would be useful to predict the photoallergic potential of chemicals as the follow-up assessment for false positive chemicals by UV/VIS spectral analysis and ROS assay.

Keywords: photoallergy, ROS assay, photo-DPRA

*¹ Shiseido Global Innovation Center

*² Laboratory of Biopharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

*³ Allergic Disease Research Center, Chutoen General Medical Center

Dent MP^{*1}, Vaillancourt E^{*2}, Thomas RS^{*3}, Carmichael PL^{*1}, Ouedraogo G^{*4}, Kojima H, Barroso J^{*5}, Ansell J^{*6}, Barton-Maclaren TS^{*2}, Bennekou SH^{*7}, Boekelheide K^{*8}, Ezendam J^{*9}, Field J^{*2}, Fitzpatrick S^{*10}, Hatao M^{*11}, Kreiling R^{*12}, Lorencini M^{*13}, Mahony C^{*14}, Montemayor B^{*15}, Mazarocosta R^{*16}, Oliveira J^{*17}, Rogiers V^{*18}, Smegal D^{*10}, Taalman R^{*19}, Tokura Y^{*20}, Verma R^{*10}, Willett C^{*21}, Yang C^{*22}: Paving the way for application of next generation risk assessment to safety decision-making for cosmetic ingredients.

Regul Toxicol Pharmacol. 2021;125:105026. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.105026

Next generation risk assessment (NGRA) is an exposure-led, hypothesis-driven approach that has the potential to support animal-free safety decision-making. However, significant effort is needed to develop and test the *in vitro* and *in silico* (computational) approaches that underpin NGRA to enable confident application in a regulatory context. A workshop was held in Montreal in 2019 to discuss where effort needs to be focussed and to agree on the steps needed to ensure safety decisions made on cosmetic ingredients are robust and protective. Workshop participants explored whether NGRA for cosmetic ingredients can be protective of human health, and reviewed examples of NGRA for cosmetic ingredients. From the limited examples available, it is clear that NGRA is still in its infancy, and further case studies are needed to determine whether safety decisions are sufficiently protective and not overly conservative. Seven areas

were identified to help progress application of NGRA, including further investments in case studies that elaborate on scenarios frequently encountered by industry and regulators, including those where a 'high risk' conclusion would be expected. These will provide confidence that the tools and approaches can reliably discern differing levels of risk. Furthermore, frameworks to guide performance and reporting should be developed.

Keywords: non-animal approaches, next generation risk assessment

*¹ Unilever Safety and Environmental Assurance Centre, UK

*² Health Canada, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Canada

*³ Center for Computational Toxicology and Exposure, U.S. Environmental Protection Agency, USA

*⁴ l'Oréal, Research and Development, France

*⁵ European Commission, Joint Research Centre (JRC), Italy

*⁶ US Personal Care Products Council (PCPC), USA

*⁷ National Food Institute, Technical University of Denmark (DTU), Denmark

*⁸ Department of Pathology and Laboratory Medicine, Brown University, USA

*⁹ National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), the Netherlands

*¹⁰ US Food and Drug Administration (US FDA), Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN), USA

*¹¹ Japan Cosmetic Industry Association (JCIA), Japan

*¹² Clariant Produkte (Deutschland) GmbH, Germany

*¹³ Grupo Boticário, Research & Development, Brazil

*¹⁴ Procter & Gamble Technical Centres Ltd, UK

*¹⁵ Cosmetics Alliance Canada, 420 Britannia Road, Canada

*¹⁶ Department of Pharmacology, Universidade Federal de Goiás, Brazil

*¹⁷ Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Brazil

*¹⁸ Vrije Universiteit Brussel, Belgium

*¹⁹ Cosmetics Europe, Belgium

*²⁰ Allergic Disease Research Center, Japan

*²¹ Humane Society International, USA

*²² Taiwan Cosmetic Industry Association (TWCIA), Taiwan, ROC

Ambe K*, Suzuki M*, Ashikaga T, Tohkin M*: Development of quantitative model of a local lymph node assay for evaluating skin sensitization potency applying machine learning CatBoost

Regul Toxicol Pharmacol. 2021;125:105019. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.105019

The estimated concentrations for a stimulation index of 3 (EC3) in murine local lymph node assay (LLNA) is an important quantitative value for determining the strength of skin sensitization to chemicals, including cosmetic ingredients. However, animal testing bans on cosmetics in Europe necessitate the development of alternative testing methods to LLNA. A machine learning-based prediction method can predict complex toxicity risks from multiple variables. Therefore, we developed an LLNA EC3 regression model using CatBoost, a new gradient boosting decision tree, based on the reliable Cosmetics Europe database which included data for 119 substances. We found that a model using *in chemico/in vitro* tests, physical properties, and chemical information associated with key events of skin sensitization adverse outcome pathway as variables showed the best performance with a coefficient of determination (R^2) of 0.75. In addition, this model can indicate the variable importance as the interpretation of the model, and the most important variable was associated with the human cell line activation test that evaluate dendritic cell activation. The good performance and interpretability of our LLNA EC3 predictable regression model suggests that it could serve as a useful approach for quantitative assessment of skin sensitization.

Keywords: integrated approaches to testing and assessment, machine learning, skin sensitization

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

Liao CC*¹, Wu CY*¹, Lin MH*¹, Hsieh FK*¹, Hsu LT*¹, Chang SY*¹, Chen KJ*¹, Huang HT*¹, Hsu HC*¹, Lin CH*¹, Lin PJ*¹, Lai HM*¹, Kojima H, Todo H*², Lin SJ*³, Li JH*⁴, Chen W*¹: Validation study of a new reconstructed human epidermis model EPiTRI for *in vitro* skin irritation test according to OECD guidelines.

Toxicol In Vitro. 2021;75:105197. doi: 10.1016/

j.tiv.2021.105197

Following the global trend of reducing animal testing, various reconstructed human epidermis (RHE) models for skin irritation test (SIT) have been developed, verified, validated and included in OECD TG 439. We developed a new RHE called EPiTRI and a SIT method using EPiTRI (EPiTRI-SIT model) following the OECD guidelines. EPiTRI possesses morphological, biochemical and physiological properties similar to human epidermis with well-differentiated multilayered viable cells with barrier function. The EPiTRI-SIT model was tested for 20 reference chemicals in Performance Standard of OECD TG 439 (GD 220), showing good predictive capacity with 100% sensitivity, 70% specificity and 85% accuracy. EPiTRI had sensitivity in detecting di-n-propyl disulphate, as an irritant chemical (UN GHS Category 2), whereas most validated reference methods detected it as a non-irritant. An international validation study of EPiTRI-SIT was conducted in four laboratories to confirm the within- and between-laboratory reproducibility, as well as predictive capacity. The phase I/II within-laboratory and between-laboratory reproducibility was 100%/95% and 95%, respectively. The overall sensitivity, specificity and accuracy of EPiTRI-SIT was 96%, 70% and 83%, respectively, which fulfilled the OECD criteria. Thus, EPiTRI meets the criteria of Performance Standards of OECD TG 439 (GD 220) and is suitable for screening irritating chemicals *in vitro*.

Keywords: reconstructed human epidermis (RHE), *in vitro* skin irritation test (SIT), validation study

*¹ Biomedical Technology and Device Research Laboratories, Industrial Technology Research Institute (ITRI), Taiwan, ROC

*² Department of Pharmaceutical Science, Josai University

*³ Institute of Biomedical Engineering, Department of Dermatology, National Taiwan University, Taiwan

*⁴ College of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

Lee B-M*¹, Lee SH*², Yamada T, Park S*³, Wang Y*⁴, Kim K-B*⁵, Kwon S*⁶: Read-across approaches: Current applications and regulatory acceptance in Korea, Japan, and China.

J Toxicol Environ Health A. 2022;85(5):184-197. doi: 10.1080/15287394.2021.1992323

The aim of this paper was to investigate the current status of read-across approaches in the Republic of Korea, Japan, and China in terms of applications and regulatory acceptance. In the Republic of Korea, over the last 6 years, approximately 8% of safety data records used for chemical registrations were based upon read-across, and a guideline published on the use of read-across results in 2017. In Japan, read-across is generally accepted for screening hazard classification of toxicological endpoints according to the Chemical Substances Control Law (CSCL). In China, read-across data, along with data from other animal alternatives are accepted as a data source for chemical registrations, but could be only considered when testing is not technically feasible. At present, read-across is not widely used for chemical registrations and regulatory acceptance of read-across may differ among countries in Asia. With consideration of the advantages and limitations of read-across, it is expected that read-across may soon gradually be employed in Asian countries. Thus, regulatory agencies need to prepare for this progression.

Keywords: read-across, regulatory acceptance, toxicity prediction

*¹ Sungkyunkwan University

*² National Institute of Environmental Research, Ministry of Environment, Korea.

*³ CHEMTOPIA CO., Ltd,

*⁴ Procter & Gamble (P&G) Technology (Beijing)

*⁵ Dankook University

*⁶ Procter & Gamble (P&G)

Yamada T, Kawamura T, Maruyama T, Kurimoto M, Yamamoto H, Katsutani N, Hirose A: Quantitative structure-activity relationship and a category approach to support algal toxicity assessment of human pharmaceuticals.

Fundam Toxicol Sci. 2021;8:195-204. doi: 10.2131/fts.8.195

Releasing human pharmaceuticals to the environment is an emerging ecotoxicological concern. In this study, we examine the feasibility of evaluating the algal chronic toxicity of human pharmaceuticals using quantitative structure-

activity relationship (QSAR) models and a category approach. We constructed an ecotoxicology database of human pharmaceuticals using publicly available information, such as regulatory agency reports and scientific papers. We created an algal chronic toxicity dataset using this database, and predicted the No Observed Effect Concentrations (NOEC) of human pharmaceuticals using ECological Structure-Activity Relationship (ECOSAR) and KAshinhou Tool for Ecotoxicity (KATE) QSAR models. Almost half of query substances were applicable to the QSAR models, and the feasibility was confirmed with high concordant predictions-predicted/measured ratios were in the range of 0.01-100 in 92.9% and 79.1% of applicable substances in ECOSAR and KATE, respectively- and false predictions (predicted/measured ratios > 100) that could lead to significant underestimation of toxicity were rarely observed. Two case studies of diphenhydramine and lamotrigine demonstrated that detailed evaluation of target and reference substances in the corresponding chemical class could increase the reliability and accuracy of prediction results of KATE. Grouping of substances based on pharmacology revealed some category classes with a toxicological concern. Finally, a workflow model to assess algal toxicity of human pharmaceuticals was proposed based on these evaluations including QSAR predictions and category approach.

Keywords: algal toxicity, *in silico* approaches, pharmaceuticals

Yamada T, Miura M, Kawamura T, Ushida K, Inoue K, Kuwagata M, Katsutani N, Hirose A: Constructing a developmental and reproductive toxicity database of chemicals (DART NIHS DB) for integrated approaches to testing and assessment.

J Toxicol Sci. 2021;46:531-538. doi: 10.2131/jts.46.531

Developmental and reproductive toxicity (DART) is an important endpoint, and databases (DBs) are essential for evaluating the risk of untested substances using alternative methods. We have constructed a reliable and transparent DART DB, which we named DART NIHS DB, using the publicly available datasets of DART studies of industrial chemicals conducted by Japanese government ministries in accordance with the corresponding OECD test guidelines (OECD TG421 and TG422). This DB is unique because its

dataset chemicals have little overlap with those of ToxRefDB, which compiles large-scale DART data, and it is reliable because the included datasets were created after reviewing the individual study reports. In DART NIHS DB, 171 of 404 substances exhibited signs of DART, which occurred during fertility and early embryonic development (49 substances), organogenesis (59 substances), and the perinatal period (161 substances). When the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) of DART was compared with that of repeated-dose toxicity (RDT), 15 substances (12%) had a lower LOAEL for DART than for RDT. Of these, five substances displayed significant DART at doses of ≤ 50 mg/kg bw/day. The chemical and toxicity information in this DB will be useful for the development of stage-specific adverse outcome pathways (AOPs) via integration with mechanistic information. The whole datasets of the DB can be implemented in read-across support tools such as the OECD QSAR Toolbox, which will further lead to future integrated approaches to testing and assessment based on AOPs.

Keywords: DART database, industrial chemical, developmental and reproductive toxicity

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Cabral H^{*2}, Aoyagi K^{*3}, Hirose A, Yokozaki H^{*4}, Sasaki H^{*3}: Cell cycle regulation and DNA damage response networks in diffuse- and intestinal-type gastric cancer.

Cancers. 2021;13:5786. doi: 10.3390/cancers13225786

Dynamic regulation in molecular networks including cell cycle regulation and DNA damage response play an important role in cancer. To reveal the feature of cancer malignancy, gene expression and network regulation were profiled in diffuse- and intestinal-type gastric cancer (GC). The results of the network analysis with Ingenuity Pathway Analysis (IPA) showed that the activation states of several canonical pathways related to cell cycle regulation were altered. The G₁/S checkpoint regulation pathway was activated in diffuse-type GC compared to intestinal-type GC, while canonical pathways of the cell cycle control of chromosomal replication, and the cyclin and cell cycle regulation, were activated in intestinal-type GC compared to diffuse-type GC. A canonical pathway on the role of BRCA1 in the DNA damage response was activated in intestinal-type GC compared to diffuse-

type GC, where gene expression of BRCA1, which is related to G₁/S phase transition, was upregulated in intestinal-type GC compared to diffuse-type GC. Several microRNAs (miRNAs), such as mir-10, mir-17, mir-19, mir-194, mir-224, mir-25, mir-34, mir-451 and mir-605, were identified to have direct relationships in the G₁/S cell cycle checkpoint regulation pathway. Additionally, cell cycle regulation may be altered in epithelial-mesenchymal transition (EMT) conditions. The alterations in the activation states of the pathways related to cell cycle regulation in diffuse- and intestinal-type GC highlighted the significance of cell cycle regulation in EMT.

Keywords: cancer malignancy, epithelial-mesenchymal transition (EMT), 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

Matsumoto M, Takano M^{*}, Takabe M^{*}, Yamaguchi N^{*}, Iso T, Shigeta Y, Murata Y, Hirose N, Inoue K, Hirose A: Initial hazard assessment of ethyl (dimethyl) (tetradecyl) ammonium ethyl sulfate: Genotoxicity tests and combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening in rats.

Regul Toxicol Pharmacol. 2021;122:104914. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.104914

Ethyl(dimethyl) (tetradecyl) ammonium ethyl sulfate, used in laundry detergents, shampoos, and body soaps, is classified by the Japanese Chemical Substances Control Law as a priority assessment chemical substance for environmental effects. However, its toxicity data for human health are insufficient. This study evaluated this chemical under the Safety Examination of Existing Chemicals and Safety Programmes of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). The MHLW conducted bacterial reverse mutation (Ames test), *in vitro* chromosomal aberration, and combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening tests. We performed a screening assessment of ethyl (dimethyl) (tetradecyl) ammonium ethyl sulfate for human health. The chemical showed a negative reaction in the Ames test and a positive reaction in the

in vitro chromosomal aberration test with metabolic activation in rats. The combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening test showed significantly decreased food consumption at 50 mg/kg body weight/day, but no reproductive and developmental toxicity was observed. The no-observed-effect level of 15 mg/kg/day was obtained as a screening value. Therefore, this chemical was classified as hazard class 3, with a derived-no-effect level of 0.025 mg/kg/day. The results of this study will be useful for risk assessment of groups of structurally similar alkyl quaternary ammonium surfactants.

Keywords: quaternary ammonium compound, surfactant, chemical substances control law

* BoZo Research Center Inc.

Matsumoto M, Fujii S*, Hirose N, Iso T, Shigeta Y, Murata Y, Inoue K, Hirose A. Repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening of polyoxymethylene in rats.

Fundam Toxicol Sci. 2021;8(4):103-116. doi: 10.2131/fts.8.103

The Japanese government requires risk assessment of chemicals under the Chemical Substances Control Law (CSCL). Toxicity data for polyoxymethylene (paraformaldehyde; CAS No.: 30525-89-4) for human health are insufficient though the chemical needs a screening assessment under the CSCL. Thus, polyoxymethylene was selected by the Safety Examination of Existing Chemicals and Safety Programmes of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) to assess repeated-dose and reproductive/developmental toxicity. A combined toxicity screening was conducted following the OECD TG422. Male and female rats were administered the test chemical once daily by gavage at doses of 0 (control), 20, 60, or 200 mg/kg bw from 14 days before mating for a total of 28 to 61 days. The 200 mg/kg bw/day dose caused a significant decrease in food consumption. Histopathological examination found ulcers in the forestomach and glandular stomach, and erosion and inflammatory cell infiltration in the submucosa of the glandular stomach at the end of dosing in both sexes. Inflammatory cell infiltration in the submucosa of the glandular stomach was also observed in both sexes after the recovery period. No

reproductive and developmental toxicity was observed even at the highest dose. A no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for repeated-dose toxicity was 60 mg/kg bw/day, and a NOAEL for reproductive and developmental toxicity was 200 mg/kg bw/day, the highest dose tested.

Keywords: polyoxymethylene, paraformaldehyde, chemical substances control law

* Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

Inoue K, Shigeta Y, Umemura T^{*1}, Nishiura H^{*2}, Hirose A. Application of the benchmark dose method to the incidence data for various pathological findings and its validation analysis.

Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2021;62(2):56-64. doi: 10.3358/shokueishi.62.56

Benchmark dose (BMD) method have been used in the toxicological assessment of chemical substances so that the point of departure can be derived, as an alternative to the use of no observable adverse effect level (NOAEL), and the method is often applied to the incidence data of histopathological findings in the toxicity studies. In the present study, the BMD method was applied to various patterns of incidence data derived from some toxicity studies as case studies, and the validity of each application was discussed. Five independent applications including toxicity studies of madder color or semicarbazide hydrochloride were prepared and model averaging over the three models with the lowest three AIC (Akaike information criteria) values (MA-3), a recently proposed model averaging method, was employed. The series of case studies indicated, for the better application of the BMD method to histopathological findings, the following points: (i) If there are incidence data with severity grading of pathologically significant lesions, we must discuss whether the BMD method should be applied to the total incidence data or the incidence data above certain grade with or without data aggregation. (ii) If a lesion of interest had higher toxicological significance rather than the secondary lesions with higher severity, the BMD method should be applied to the incidence data of the lesion of interest. (iii) If it is highly necessary to apply the BMD method to obtained incidence data without toxicological

and statistical validity, toxicological pathologists are advised to review individual datasets of histopathology and associated data, and provide new incidence data of comprehensive findings (diagnostic name) such as hepatocellular injury or nephropathy, if possible. In all cases, toxicological significance and mechanism of a lesion of interest need to be considered in light of the dose-dependence. In view of both toxicology and

statistics, sufficient discussions must be made on the validity of applying BMD method and its estimate.

Keywords: benchmark dose method, pathological finding, case study

*¹ Yamazaki University of Animal Health Technology

*² Graduate School of Medicine, Kyoto University

合田幸広：薬学の基礎「品質保証」健康食品・保健機能食品・医薬品の品質保証。

薬学雑誌 2021;141:787-91. doi: 10.1248/yakushi.20-00217-2

The author believes that the three pillars of pharmaceutical sciences (PS) in Japan are drug development science, medical pharmacy, and quality management science. Of these, the most PS-like science is quality management science, both historically and presently. Considering the balance of safety and efficacy is the basis of PS. The definition of "quality" is the degree to which a set of inherent properties of a product, system, or process fulfills requirements in Q9 of International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). In our society, pharmaceutical science graduates including pharmacists, are active participants, not only in the pharmaceutical industry, including a pharmacy, but also in the food industry, especially for quality assurance and quality control. This report presents a focused overview of quality in health foods, foods with health claims, and pharmaceutical products and discusses the importance of a curriculum focusing on quality assurance, control, and management in pharmaceutical education.

Keywords: health food product, pharmaceuticals, food with health claims

合田幸広：薬学教育におけるレギュラトリーサイエンスと品質保証。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2021;11:1-2. doi: 10.14982/rsmp.11.1

レギュラトリーサイエンスは、品質保証のためのサイエンスということもできる。歴史的に見て、品質保証学は、薬学の基礎であり、現代の薬学は、品質保証学、創薬化学、医療薬学を3本の柱とする総合科学である。一方で、日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会が実施したアンケート調査では、全国の薬学部において品質保証関連の講義が充分でない傾向が見られた。従って、今後の薬学教育において、レギュラトリーサイエンスや品質保証に関する講義を充実させることが、肝要と考える。

Keywords：薬学教育，レギュラトリーサイエンス，品質保証学

合田幸広：品質保証と質保証。

JAPIC News. 2021;443:2-3.

東京有明医療大・東京大学薬学系研究科兼任の津谷喜一郎先生が提案された、モノのレベルでの品質保証は、「品質保証」，コトのレベルでは「質保証」という用語の使い分けについて紹介したあと，コロナワクチンやCOVID-19診断用核酸検査薬の「品質保証」のために，国立医薬品食品衛生研究所で実施している「質保証」に関する研究について，紹介した。

Keywords：質保証，コロナワクチン，COVID-19診断用核酸検査薬

合田幸広：「エリブリンメシル酸塩」の日本薬局方収載。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:408-11.

19個の不斉炭素有するエリブリンメシル酸塩が医薬品となり，日本薬局方収載に至った経緯について説明した後，不純物管理を中心として収載に関して考慮した要件，規格について解説した。

Keywords：エリブリンメシル酸塩，第18改正日本薬局方，不純物管理

合田幸広：総論：第十八改正日本薬局方と今後の動向。
Pharm Tech Japan. 2021;37:2217-21.

令和3年6月7日に告示された第18改正日本薬局方(日局18)について，座長を務める化学薬品委員会並びに国際調和委員会関連の話題と，今後の動向について紹介した。

Keywords：第18改正日本薬局方，化学薬品委員会，国際調和委員会

伊豆津健一，阿部康弘，吉田寛幸：医薬品とワクチンの凍結保存と凍結乾燥。

低温生物工学会誌. 2021;67:89-97. doi: 10.20585/cryobolcryotechnol.67.2_89

Increasing number of new modality pharmaceuticals and new generation vaccines emphasized importance of their preservation methods to store and distribute them maintaining chemical and structural integrities. Freezing and freeze-drying are popular ways that stabilize the biomacromolecules and supramolecular carriers that are not sufficiently stable in the storage of solutions and/or drying at high temperatures. This minireview describes stability of proteins and mRNAs in different physical states, freeze-drying process, role of formulation excipients, and physical property

of amorphous dried solids and freeze-concentrate. Pharmaceutical formulations are required to retain their specified product quality throughout the shelf-lives. Understanding varied local and global mobility of components that change significantly at thermal transitions (T_g and T_g') should enable rational formulation and process design since many new modality pharmaceuticals and vaccines are formulated as amorphous solids or frozen solutions containing amorphous freeze-concentrate.

Keywords: stability, freeze-drying, glass transition

吉田寛幸, 阿部康弘, 伊豆津健一: ICH M9 BCSに基づくバイオウエーバーガイドラインの概要.

レギュラトリーサイエンス学会誌 2021;11:161-9. doi: 10.14982/rsmp.11.161

ICH-M9ガイドライン: BCSに基づくバイオウエーバーが本邦で実装された. この指針は, 薬物の物性(溶解性, 膜透過性)と製剤の特性(添加剤, *in vitro* 溶出性)を評価し, 必要な要件を満たすことで生物学的同等性の評価におけるヒト試験を免除することを可能とするものであり, 処方変更における活用とともに今後の後発医薬品の開発への適用が期待されている. M9ガイドラインにより, BCSクラス分類や製剤特性の主な要件に関する国際間の差異は調和されたものの, 溶解度測定法の標準化や溶出類似性判定法の最適化, また添加剤の差の許容幅など, 継続的な議論が必要な部分が残されている. 本稿は, M9ガイドラインの概要と国内外の動向, および著者らが考える課題について概説した.

Keywords: バイオウエーバー, 生物学的同等性, 国際調和

阿部康弘, 吉田寛幸, 伊豆津健一: 注射剤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.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:577-82.

注射剤用ガラス容器に関する規制について国際的な最新の動向を調査し, 欧州薬局方及び米国薬局方との共通点・相違点について整理するとともに, これらとのギャップを埋めるうえでの課題を考察した.

Keywords: 注射剤用ガラス容器, アルカリ溶出試験, 薬局方

安藤大介, 山本栄一, 権英淑^{*1}, 近藤昌夫^{*2}, 岡田直貴^{*2}, 伊豆津健一: マイクロニードル製剤の製造方法及び品質特性の現状と課題.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:347-57.

マイクロニードル製剤の品質確保のために, 有効性・安全性の課題を把握し, 開発段階での指針として参照可能なガイドラインの確立が強く求められている. これらの背景を踏まえ, 著者らは, 産官学連携で, マイクロニードル製剤の品質に係る課題について議論を重ねてきた. 本稿では, 本邦におけるマイクロニードル製剤の臨床使用に向けた研究と開発を促進させることを目的に, マイクロニードル製剤の製造方法及び品質特性に関する知見について概説するとともに, 主に医薬品への応用における課題について考察した.

Keywords: microneedle, manufacturing methods, quality attributes

*1 コスメディ製薬(株)

*2 大阪大学大学院薬学研究科

小出達夫: 新規解析手法を用いた透過ラマン分光法の医薬品品質試験への導入.

PHARM TECH JAPAN. 2021;38:7-11.

ラマン分光法は古くから知られていた分析技術ではあるが, 近年の機器性能の向上, 測定の迅速性から, 医薬品品質評価のための有用な分析手法として注目度が上がっている. 日本薬局方にも第十七改正第二追補より「2.26ラマンスペクトル測定法」が新規収載され, 医薬品の試験に用いることができることは知られているが, 実際に医薬品の品質試験に採用されるケースはまだ多くはない. 最近では医薬品製造において, 経時的に品質を管理する必要がある連続生産の実用化が急速に進んできたことから, 品質に関わる特性をモニターするProcess Analytical Technology (PAT) 及びそれを用いたリアルタイムリリース試験 (RTRT) のためのツールとしてラマン分光法の活用が見込まれている. そこで本稿では, ラマン分光法の中でもリアルタイムモニタリングによる製剤均一性試験などへの適用が検討されている透過法について解説するとともに, これまでに医薬品品質評価にはあまり用いられていなかった解析手法を用いた新しい試みの一部について紹介した.

Keywords: Raman spectroscopy, transmission, process analytical technology

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

坂本知昭, 志村啓*, 愛甲健二*, 茂原瑞希*: 日本薬局方医薬品の確認試験への適用を目指した遠赤外/テラヘルツ分光法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(第2報)—.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:487-95.

In order to evaluate feasibility of applying terahertz (THz) spectroscopy as an JP identification test, THz spectral distinguishability was examined by using Japanese Pharmacopoeia (JP) levofloxacin (LVFX) tablets and test samples. The characteristic THz absorptions of LVFX hemihydrate, which is the active pharmaceutical ingredient (API), were observed in the THz spectra obtained from JP LVFX tablets (the LVFX content in the tablets is approximately 75 w/w%). Moreover, grouping of JP LVFX tablets depending on their source was successfully achieved by means of principal component analysis (PCA) and examination of the PCA score distribution using second-derivative THz spectra. Distinguishability between LVFX (enantiomer) and OFXN (racemate) using THz spectral analysis were also examined. The PCA Score Distribution clearly distinguished the two compounds. Furthermore, LVFX tablets containing a mixture of LVFX hemihydrate and monohydrate were found by THz spectral analysis, even though only the hemihydrate is the API. 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, qualitative analysis, levofloxacin

* 日立ハイテク

加藤くみ子^{*1}, 八幡志穂^{*1}, 原矢佑樹, 扇田隆司^{*2}, 出水庸介, 斎藤博幸^{*2}, 伊豆津健一: エクソソームを含む細胞外小胞の特性解析に利用されるナノトラッキング解析法.

ファームテクジャパン 2022;38:53-8.

ナノ粒子を用いた医薬品製剤やエクソソームを含む細胞外小胞のサイズおよび粒子個数の分析手法として注目されているナノ粒子トラッキング法について, 原理, 特徴, ならびに測定に影響する因子を論じた.

Keywords: nanoparticle tracking analysis, exosome

*¹ 北里大学

*² 京都薬科大学

石井明子: バイオ医薬品の品質確保における日本薬局方の役割と展望.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2021;52(6):412-419.

日本薬局方(日局)生物薬品関連の各条には, 生体由来のペプチド, タンパク質医薬品やヘパリン等の多糖類に加え, 遺伝子組換え技術や細胞培養技術等のいわゆるバイオテクノロジーを用いて製造される組換えタンパク質医薬品, すなわちバイオ医薬品各条が収載されている. 本稿では, 第18改正日局に新規収載された参考情報「バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)の品質確保の基本的考え方」を含め, 日局におけるバイオ医薬品関連の最近の動向を紹介した.

Keywords: 日本薬局方, バイオ医薬品, 品質確保

奥平真一^{*1}, 櫻井京子^{*1}, 竹田寛^{*1}, 松田嘉弘^{*1}, 寶田哲仁^{*1}, 近藤耕平^{*1}, 高橋正史^{*1}, 石井隆聖^{*1}, 内田和久^{*2}, 李仁義^{*2}, 和田和洋^{*3}, 小林有己^{*4}, 清水理恵^{*5}, 加藤泰史^{*6}, 倉嶋秀樹^{*7}, 畑山勝浩^{*8}, 應田豊雄^{*9}, 鳥飼祐介^{*10}, 荻谷金弥^{*11}, 塚本次郎^{*12}, 大倉寛也^{*13}, 渡辺直人^{*14}, 村井活史^{*15}, 針金谷尚人^{*7}, 平澤竜太郎^{*1}, 本郷智子^{*14}, 尾山和信^{*16}, 時枝養之^{*17}, 太田康勝^{*18}, 柴田瑞世^{*19}, 篠永英樹^{*20}, 柴陽一郎^{*16}, 清水美明^{*21}, 吉野武^{*10}, 堀内貴之^{*22}, 石川芳光^{*23}, 大江正剛^{*23}, 河崎忠好^{*24}, 柴田寛子, 日向

昌司, 本田真也^{*25}, 山本修一^{*26}, 村上聖^{*27}, 大政健史^{*28}, 石井明子: バイオ医薬品の連続生産に関する Points to Consider.

日本PDA学術誌 *GMPとバリデーション*. 2021;23(1): 13-22. doi: 10.11347/pda.23.13

バイオ医薬品原薬の製造工程は, 目的物質をコードする遺伝子を導入して樹立された組換え細胞を培養して目的物質を生産する培養工程, 及び, 培養上清から不純物を分離して目的物質を得る精製工程からなる. 本稿では, 培養工程, 精製工程, およびその両者において, 連続生産の管理戦略を検討するにあたり, 考慮すべき主要な事項についてまとめた.

Keywords: continuous manufacturing, biotechnological product, control strategy

*1 医薬品医療機器総合機構

*2 神戸大学大学院

*3 (一社) バイオロジクス研究・トレーニングセンター

*4 協和キリン (株)

*5 大塚製薬 (株)

*6 日揮 (株)

*7 日本ポール (株)

*8 スリーエム ジャパン イノベーション (株)

*9 田辺三菱製薬 (株)

*10 中外製薬工業 (株)

*11 (株) 日本点眼薬研究所

*12 日本マイクロバイオファーマ (株)

*13 アステラス製薬 (株)

*14 旭化成メディカル (株)

*15 (一社) 日本血液製剤機構

*16 第一三共 (株)

*17 KMバイオロジクス (株)

*18 Meiji Seikaファルマ (株)

*19 ノバルティスファーマ (株)

*20 大正製薬 (株)

*21 キッセイ薬品工業 (株)

*22 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (株) ちとせ研究所

*23 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 東ソー (株)

*24 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

*25 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 産業技術総合研究所

*26 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 山口大学生命医工学センター

*27 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (株) 日立製作所

*28 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 大阪大学大学

院

矢野恒夫^{*1}, 長谷川功紀^{*2}, 石井明子, 渡部直史^{*3}, 巽光朗^{*4}, 角永悠一^{*5}, 樺山一哉^{*6}, 深瀬浩一^{*6}, 米倉義晴^{*5}, 平林容子, 佐藤達彦^{*1,7}, 藤井博史^{*8}: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (6) — 標的分子・創薬化学の重要性.

ファームテックジャパン. 2021;37(11):95-104.

欧米を中心に, ペプチドなど中分子医薬品や抗体への α 線核種の標識が検討され, 本邦でも動物レベルでのアルファ線核医学治療のための薬剤評価が始まっており, 今後さらに様々な薬剤開発が進むと考えられる. 本稿では, アルファ線核医学治療薬に関連した創薬技術について概説した.

Keywords: 抗体医薬品, 放射線, 核医学治療

*1 大阪大学核物理研究センター

*2 福島県立医科大学

*3 大阪大学大学院 医学系研究科

*4 大阪大学医学部附属病院

*5 大阪大学放射線科学基盤機構

*6 大阪大学大学院理学研究科

*7 日本原子力研究開発機構

*8 国立がん研究センター

橋井則貴: 液体クロマトグラフィー/質量分析による抗体薬物複合体の構造特性解析.

BIO Clinica. 2021;36(6):48-53.

液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS) は, 抗体医薬品の構造特性解析手法として最も使用される手法の一つであり, 近年, 抗体薬物複合体 (ADC) の解析・評価にも利用されている. 本稿では, 平均drug-to-antibody ratio (DAR), 薬物結合部位及び遊離低分子薬物などのADCの重要品質特性となりうる構造特性に焦点を絞り, それらのLC/MS解析手法とその留意点について概説した.

Keywords: 液体クロマトグラフィー/質量分析, 抗体薬物複合体, 重要品質特性

橋井則貴, 石井明子: Multi-attribute methodによる抗体医薬品の構造特性評価.

Drug Delivery System. 2021;36:342-52.

抗体医薬品は, 細胞培養, 精製, 製剤化などの製造工程, および保存条件下でさまざまな修飾を受けることが知られている. 抗体医薬品の品質確保のためには, その変動が有効性・安全性に影響を及ぼす可能性のある構造特性が, あらかじめ規定した限度・範囲・分布内となる

管理戦略を構築することが重要である。抗体医薬品のクロマトグラフィー技術を中心とした構造評価手法は確立されている一方で、複数種類の分析を実施する必要がある、その煩雑さから評価手法の集約と簡略化が議論されている。このような背景の下、multi-attribute method (MAM) と呼ばれる定量的構造評価手法が注目されている。本稿では、抗体医薬品の翻訳後修飾、MAMの概要と課題、およびMAMによる修飾解析の現状について概説した。

Keywords: multi-attribute method, liquid chromatography/mass spectrometry, post-translational modification

柴田寛子：ICH Q14 Analytical QbDの概要と分析法開発。

Pharm Stage. 2021;21(9):1-7.

現在、専門家会議で議論中のICH Q2(R2)/Q14について概説すると共に、分析法開発における「より進んだ手法」への期待と課題を述べた。

Keywords: ICH Q14, analytical QbD, 分析法

多田稔, 石井明子：新型コロナウイルス感染症に対する新しい治療薬, 中和抗体。

現代化学. 2021;609(12):50-53.

新型コロナウイルス感染症に対する治療薬として特例承認され、重症化予防に顕著な効果を発揮している抗体医薬品に焦点をあて、ウイルス感染防御における抗体の働きと新型コロナウイルスに対する抗体の作用機序等について解説した。

Keywords: 新型コロナウイルス感染症, 治療薬, 抗体医薬品

青山道彦：第28回日本免疫毒性学会学術年会 年会賞 Fcγ receptor-dependent internalization and off-target cytotoxicity of antibody-drug conjugate aggregate。

ImmunoTox Letter. 2021;26, 2(52):30-34.

抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) 特有の課題として疎水性の高い低分子化合物の搭載に伴う安定性の低下、凝集性の増加が挙げられる。バイオ医薬品において、タンパク質凝集体は免疫原性の増強につながり得る重要なリスク要因であるが、ADCに関して凝集体の形成がADCのオフターゲット毒性に及ぼす影響は明らかになっていない。本研究では、ADCの凝集が非標的細胞におけるADCの毒性・細胞内移行性に与える影響を評価することで、ADCの凝集は免疫原性のみならず、オフターゲット毒性発現のリスク要因であること、加えてFcγ受容体がADC凝集体のオフターゲット毒

性の発現に重要な役割を果たしていることを明らかとした。

Keywords: 抗体薬物複合体, Fcγ受容体, 凝集体

石井明子：-抗体検査とは- 感染防御に関わる抗体とその検査法の特徴。

学術の動向. 2021;10:44-50.

抗体に関する基礎的な事項、抗体検査の分類と特徴、抗体検査に関して留意すべき事項について概説し、国立医薬品食品衛生研究所が実施した抗体検査キットの一斉性能評価試験の結果も踏まえて、抗体検査に関する今後の課題について考察した。

Keywords: 新型コロナウイルス感染症, 抗体検査, ワクチン

合田幸広, 伊藤美千穂*: 健康食品・保健機能食品・医薬品の品質保証に関する薬学的アプローチ。

薬学雑誌 2021;141:771-772. doi: 10.1248/yakushi.20-00217-F

日本学術会議薬学委員会医療薬学分科会では、広義の医療系薬学には、医療薬学及び臨床薬学だけでなく、健康科学系、薬理学系、薬剤学系、衛生化学系等の各分野も含まれ、これらの分野にもフォーカスして、医療系薬学の教育研究について議論をさらに進めていきたいと考えた。これについて議論を深めるために企画した、日本薬学会第140年会シンポジウムの各演者の講演概要を紹介した。

Keywords: 日本学術会議, 医療系薬学, 品質保証

* 京都大学大学院薬学研究科

内山奈穂子：最近の健康食品に関する規制について - 食薬区分, 指定成分等含有食品など -。

FFIジャーナル 2021;226:316-322.

Regulations of health food relate to the Food Sanitation Act and the Pharmaceutical and Medical Devices Act. As a starting point, raw materials such as ingredients present in health food that humans ingest orally need to be assessed as pharmaceuticals or non-pharmaceuticals. After the assessment, they are listed as raw materials exclusively used as pharmaceuticals or non-pharmaceuticals. In April 2015, "Foods with Functional Claims (FFCs)" system, based on advance notifications from manufacturers, was launched as a new category of health food. Before the submission of FFCs, it is necessary to confirm that they are not exclusively used as pharmaceuticals. Recently, the

Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) amended the Enforcement Regulation of the Food Sanitation Act, and reporting health damage incidents caused by the intake of food containing “designated ingredients that calls for special attention” (designated ingredients, etc.) became obligatory. In June 2020, Forskohlii (*Coleus forskohlii* (Willd.) Briq.), Greater celandine (*Chelidonium majus* L. var. *asiaticum* (H.Hara) Ohwi), White Kwao Keur (*Pueraria candollei* Wall. ex Benth var. *mirifica* (Airy Shaw and Suvat.) Niyomdham) and Black cohosh (*Actaea racemosa* L.) were stipulated as “designated ingredients by MHLW. Additionally, “controlled ingredients” are set to verify that the designated ingredients, contained in raw materials, products, and partly finished products, conform to the standards appropriate for manufacturing and quality control.

Therefore, current status of regulations that relate to health food, that is, the borderline of pharmaceuticals to non-pharmaceuticals, FFCs, and designated ingredients with actual cases, are described in this report.

Keywords: 指定成分, 機能性表示食品, 食薬区分

袴塚高志: 日本薬局方 UPDATE 第十八改正 内容解説 生薬関連の改正のポイント.

PHARM TECH JAPAN 2022;38:35-40.

令和3年6月7日に公布, 同日施行された第18改正日本薬局方 (厚生労働省告示第220号) (18局) は大改正にあたり, 全2033品目が収載されている. 生薬関連分野では327品目が収載され, 2品目の漢方処方エキスが新規収載であり, 75品目の既収載各条が改正された. 本稿では, 18局における生薬関連分野の主な改正項目の内容について説明した.

袴塚高志: 多成分系医薬品の剤形変更申請の手続きに関するガイドラインについて.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:22-24.

2021年7月19日, 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」(考え方)が発出された. 本考え方は, 医療用漢方製剤の承認を既に持っているメーカーが, 自社の既承認の製剤について, 同一のエキスから製造する別剤形の製剤を承認申請する際に必要となる生物学的同等性評価の指針を示したものであり, 適用される

範囲は狭い. しかし, 本考え方の発出は, 様々な申請区分での医療用漢方製剤の新薬開発へと展開する端緒を開いたものであり, その波及する範囲は極めて広い. 本稿では, 本考え方の発出に至る経緯とその内容について解説した.

佐藤陽治: 細胞加工製品の遺伝的不安定性評価.

PHARM STAGE. 2021;20:1-2.

細胞加工製品の腫瘍形成リスクの潜在的ハザードとしての遺伝的不安定性 (ゲノム不安定性) の評価の現状と今後の方向性について概説した.

Keywords: 細胞加工製品, 遺伝的不安定性

三浦巧, 佐藤陽治: ヒト細胞加工製品の品質管理の今とこれから.

PHARM STAGE. 2022;21:1-3.

ヒト細胞加工製品の製造を効率的に進めるために求められる品質管理・製造管理並びに品質ライフサイクルに関する考慮すべき取り組みについて解説した.

Keywords: 再生医療等製品, GCTP省令, 同等性/同質性

安田智: 細胞加工製品の品質・安全性に関するレギュラトリーサイエンスの動向.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:233-238.

厚生労働省ガイドライン「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験, 造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関する留意点」, AMED研究開発課題「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」及び「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)」について解説した.

Keywords: 細胞加工製品, 造腫瘍性関連試験, ミニマム・コンセンサス・パッケージ

佐藤陽治: 再生医療等製品及び再生医療等の臨床データ登録システム (NRMD) の整備と運用.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2021;52: 325-332.

NRMDは, 再生医療等製品の市販後使用成績調査のデータ登録および再生医療等の臨床成績データの蓄積を目的として, 日本再生医療学会が構築・運用を行っている. NRMDが構築されるに至った背景やその運用の展望等について解説した.

Keywords: 再生医療等製品, 臨床データ登録システム,

リアルワールドデータ

遊佐敬介^{*1}, 苑宇哲^{*1}, 増見恭子^{*1}, 河野健, 平井孝昌, 中村奈央^{*2}, 石井明子, 佐藤陽治, 内田和久^{*1}: 現行ウイルス試験法の再評価: *in vitro*試験/*in vivo*試験.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2021;52:557-564.

Viral testing is needed for medicinal products which are manufactured using raw materials of biological origin for safety. The International Conference on Harmonization (ICH) Q5A Guideline, Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human Origin or Animal Origin includes *in vitro* and *in vivo* tests as the conventional viral tests since 1999. ICH Q5A is currently undergoing revision for flexible and effective application of viral tests, including new technologies for detecting viruses. Under these circumstances, re-evaluation of *in vitro* and *in vivo* tests is crucial for the consideration of the novel framework of virus testing. This study focuses on comparative studies of *in vitro* and *in vivo* tests.

Keywords: virus test, retrovirus test, ICH Q5A

^{*1} 神戸大学大学院科学技術イノベーション研究所

^{*2} 大日本住友製薬 (株) プロセス研究所

Kamiyama Y^{*1}, Naritomi Y^{*1}, Moriya Y^{*2}, Yamamoto S^{*2}, Kitahashi T^{*3}, Maekawa T^{*3}, Yahata M^{*4}, Hanada T^{*5}, Uchiyama A^{*6}, Noumaru A^{*7}, Koga Y^{*7}, Higuchi T^{*8}, Ito M^{*9}, Komatsu H^{*10}, Miyoshi S^{*1}, Kimura S^{*1}, Umeda N^{*1}, Fujita E^{*1}, Tanaka N^{*11}, Sugita T^{*2}, Takayama S^{*12}, Kurogi A^{*13}, Yasuda S, Sato Y: Biodistribution studies for cell therapy products: Current status and issues. *Regen Ther.* 2021;18:202-216. doi: 10.1016/j.reth.2021.06.005.

Information on the biodistribution (BD) of cell therapy products (CTPs) is essential for prediction and assessment of their efficacy and toxicity profiles in non-clinical and clinical studies. To conduct BD studies, it is necessary to understand regulatory requirements, implementation status, and analytical methods. This review aimed at surveying international and Japanese trends concerning the BD study for CTPs and the following subjects were investigated, which were considered particularly important: 1) comparison

of guidelines to understand the regulatory status of BD studies in a global setting; 2) case studies of the BD study using databases to understand its current status in cell therapy; 3) case studies on quantitative polymerase chain reaction (qPCR) used primarily in non-clinical BD studies for CTPs; and 4) survey of imaging methods used for non-clinical and clinical BD studies. The results in this review will be a useful resource for implementing BD studies.

Keywords: biodistribution, cell therapy product, imaging

^{*1} Astellas Pharma Inc.

^{*2} Takeda Pharmaceutical Company Limited

^{*3} FUJIFILM Corp.

^{*4} Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

^{*5} Daiichi Sankyo. Co., Ltd.

^{*6} Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

^{*7} LSIM Safety Institute Corporation

^{*8} Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.

^{*9} BoZo Research Center Inc.

^{*10} CMIC Pharma Science Co., Ltd.

^{*11} Terumo Corporation

^{*12} Asahi Kasei Corporation

^{*13} ROHTO Pharmaceutical Co., Ltd.

Tsukumo Y, Tsuji G, Yokoo H, Shibata N, Ohoka N, Demizu Y, Naito M*: Protocols for Synthesis of SNIPERs and the Methods to Evaluate the Anticancer Effects.

Methods Mol Biol. 2021;2365:331-347. doi: 10.1007/978-1-0716-1665-9_18

Inducing degradation of undruggable target proteins by the use of chimeric small molecules, represented by proteolysis-targeting chimeras, is a promising strategy for drug development. We developed a series of chimeric molecules, termed “specific and nongenetic inhibitor of apoptosis protein (IAP)-dependent protein erasers” (SNIPERs) that recruit IAP ubiquitin ligases to induce degradation of target proteins. SNIPERs also induce degradation of some IAPs, including cIAP1 and XIAP, which are antiapoptotic proteins that are overexpressed in many cancers. Such protein degraders have unique properties that could be especially useful in cancer therapy. This chapter describes (1) the design and synthesis of SNIPER compounds, (2) the methods used for the detection

of target protein degradation and ubiquitylation, and (3) the protocol to evaluate the antitumor activity of SNIPER.

Keywords: cancer, degradation, SNIPER

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

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-5 酵素阻害薬を定義する共通のステム「-stat (-)」.

PHARM TECH JAPAN 2021;37:787-93.

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. 本稿では, 酵素阻害薬を定義する共通のステムである「-stat (-)」を用いた医薬品の一般名と開発・承認状況を紹介した.

Keywords: INN, stem, 酵素阻害薬

^{*1} 名古屋市立大学

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

宮田直樹^{*1}, 頭金正博^{*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-6 特集: COVID-19治療薬-1.

PHARM TECH JAPAN 2021;37:1371-76.

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. 本稿では, COVID-19特集号として, COVID-19治療用に開発されている化学薬品のうち, 抗ウイルス薬, タンパク質分解酵素阻害薬, 抗寄生虫薬, 副腎皮質ステロイド薬に用いられるステムと開発中の医薬品の一般名, 作用機序, 開発・承認状況等について紹介した.

Keywords: INN, stem, COVID-19

^{*1} 名古屋市立大学

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 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-7 特集: COVID-19治療薬-2.

PHARM TECH JAPAN 2021;37:1569-74.

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. 本稿では, COVID-19特集号の2回目として, COVID-19治療用に開発されている化学薬品のうち, チロシンキナーゼ阻害薬, Toll様受容体拮抗薬, 血管拡張薬, 抗凝固薬, そのほかの化学薬品に用いられるステムと開発中の医薬品の一般名, 作用機序, 開発・承認状況等について紹介した.

Keywords: INN, stem, COVID-19

^{*1} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

井上貴雄, 田原英俊*: 核酸医薬品.

JAMTTC News Letter 2021;25:54-9.

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が注目されている. 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会では「Knockdown the Targets」が可能な次世代型がん分子標的薬という切り口で, タンパク質分解薬とともに核酸医薬がメインピックに取り上げられた. ノックダウン型の核酸医薬としては, Gapmer型アンチセンス, siRNAならびにマイクロRNA (miRNA) の3つの種類があるが, 本シンポジウム「核酸医薬品」では, この3つのモダリティについて, 国内の選りすぐりの技術/シーズを集約し, 一挙に御紹介頂いた. 本稿では, シンポジウムにおける各演者の講演の概要を整理した.

Keywords: 次世代型がん分子標的薬, 核酸医薬, ノックダウン

* 広島大学大学院医系科学研究科

大岡伸通, 井上貴雄: mRNA医薬の開発動向.

PHARM STAGE 2021;21:1-6.

セントラルドクマにおける“伝令役”であるメッセンジャーRNA (mRNA) を疾患の治療や感染の予防に利用するmRNA医薬が新たなモダリティとして注目を集めている. 特に最近では, 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するmRNAワクチンが大きな成果を挙げ, その有効性と安全性が実証されつつある. mRNA医薬は目的とするタンパク質の遺伝子配列さえ分かれば, 迅速かつ簡便に設計・製造できる点が魅力であり, 実際にCOVID-19のmRNAワクチンについては, 新型コロナウイルスのゲノム配列が公開されてからわずか1ヶ月半で治験用ワクチンが完成し, 1年以内という前例のないスピードで実用化された. 本稿ではmRNA医薬の基礎やその開発動向を概説した.

Keywords: mRNA医薬, mRNAワクチン, 開発動向

内田恵理子, 川崎ナナ^{*1}, 田辺光男^{*2}, 宮田直樹^{*3}, :
薬の名前 ステムを知られば薬がわかる 追補-8 特
集: COVID-19治療薬-3 バイオ医薬品及び予防用
ワクチン.

PHARM TECH JAPAN 2021;37:2133-40.

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. 本稿では, COVID-19特集号の3回目と
して, COVID-19治療用に開発されているバイオ医薬品
とCOVID-19予防用ワクチンに用いられるステムと開発
中の医薬品及びワクチンの一般名, 作用機序, 開発・承
認状況等について紹介した.

Keywords: INN, stem, COVID-19

^{*1} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

井上貴雄, 佐々木澄美: 新型コロナウイルスワクチン
-広がるモダリティ.

学術の動向 2021;26:31-37.

近年, 医療分野において, 「モダリティ」という言葉
が広く使われるようになっており, 健康・医療戦略 (第
二期) においても, 「モダリティ」がひとつのキーワ
ードとして用いられている. モダリティとは「医薬品を構
成成分, 製造法, 分子量, 作用機序などの観点から分類
した種別」を指し, 治療薬の分野においては, 低分子医
薬, 抗体医薬に続き, 核酸医薬, 遺伝子治療用製品など
の新たなモダリティが医療現場で用いられるようになって
いる. 一方, ワクチンの領域においても, 新型コロナ
ウイルスワクチンの開発を契機に, ウイルスベクターワ
クチンやmRNAワクチンなどの新しいモダリティが注
目を集め, その有用性が実証されつつある. 本稿では,
治療薬ならびに予防薬 (ワクチン) として用いられて
いるモダリティを紹介しながら, 新しい仕組みで働く医薬
品が実用化されつつある現状を概説した.

Keywords: モダリティ, 新型コロナウイルス, mRNA

吉田徳幸, 井上貴雄: 国内における核酸医薬の規制整
備の現状.

実験医学 2021;39:170-77.

近年, 難治性疾患や遺伝性疾患に対する新しいモダ
リティとして核酸医薬が注目を集めている. 国内では核酸
医薬の規制整備に向けた議論がこの10年近く続けられて
おり, 核酸医薬の特徴を踏まえた品質評価ならびに安全
性評価に関する考慮事項が整理され, 文書として発出さ
れている. また, 近年では, 核酸医薬の薬物動態評価や

mRNA医薬の品質・安全性評価に関する考慮事項も議
論されている. 本稿では, 規制の観点から重要と考えら
れる核酸医薬に特有の性質を概説した上で, これまで公
表されている核酸医薬の規制に関連する文書を紹介し
た.

Keywords: 核酸医薬, 規制, 文書

井上貴雄: 「RNA」を制御するモダリティの開発動向.
MEDCHEM NEWS 2021;31:175-79.

近年, アンチセンスやsiRNAに代表される核酸医薬の
臨床開発/実用化が急速に進んでおり, これまで治療
に乏しかった遺伝子性疾患や難治性疾患に対する新たな
モダリティとして注目を集めている. また, COVID-19
のワクチン開発を契機に, 一般にはほとんど認知され
ていなかった「mRNA」の医療応用が脚光を浴びること
となり, 次世代のモダリティとして認知されつつある.
これらの医薬品はRNAのレベルで生体を制御する
という共通点があり, 総じて高い薬効が得られているこ
とからも, 注目度の高い領域となっている. 本稿では,
RNAのレベルで生体を制御するモダリティの全体像を
俯瞰し, それぞれの開発動向や特徴を整理した.

Keywords: RNA, mRNA, 核酸医薬

内田恵理子: 日本と海外規制の違い, 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-

薬理と治療 2021;49:1803-6.

遺伝子治療に用いられるウイルスベクターや腫瘍溶解
性ウイルスは, カルタヘナ法が規制する「遺伝子組換え
生物等」に該当し, 患者への投与はカルタヘナ法第一種
使用等の規制がかかる. 本稿では, 遺伝子治療の治験の
実施に際して治験コーディネーターが知っておくべきカ
ルタヘナ法の基本と海外規制との違い, カルタヘナ法の
規制緩和の動向, 医療機関での第一種使用規程への対応
で考慮すべき点等について概説した.

Keywords: 遺伝子治療, カルタヘナ法, ウイルスベ
クター

山下拓真, 山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: アデノ
随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた遺伝子治療
-免疫反応が有効性・安全性に及ぼす影響

PHARM TECH JAPAN 2021;37:2645-51.

AAVベクターは比較的安全性が高く, 長期にわた
って目的遺伝子を発現しうる有用な遺伝子治療用ベク
ターであると考えられている. しかしながら, 近年, AAV
ベクターを全身性に高用量で投与した際に, 免疫反応に
起因すると考えられる有害事象が発現する場合があるこ
とが明らかになってきている. 現時点ではその詳細な機

構は明らかではないが、AAVベクターを用いた遺伝子治療の有効性および安全性を確保するためには、AAVベクターの投与に伴う免疫反応について理解することが重要と考えられる。以上の背景から、本稿ではAAVベクターに対する免疫応答について、現時点で報告されている知見を調査し、体系的な整理を試みた。

Keywords : 遺伝子治療, AAVベクター, 免疫反応

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3} :
薬の名前 ステムを知らば薬がわかる 追補-9 酵素阻害薬を定義するステム「-stat (-)», 「-costat」, 「-daxistat」, 「-folastat」, 「-glenastat」.

PHARM TECH JAPAN 2021;37:2677-85.

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。本稿では、追補5の続きとして、酵素阻害薬を定義する共通のステム「-stat (-)」の続きと「-stat」から派生して最近定義された特定の酵素を阻害する医薬品を定義する「-costat」, 「-daxistat」, 「-folastat」, 「-glenastat」, およびこれらのステムが用いられた医薬品の一般名, 作用機序, 開発・承認状況等について紹介した。

Keywords : INN, stem, 酵素阻害薬

^{*1} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

井上貴雄 : 注目を集める新しい薬 : 核酸医薬.

JVPA DIGEST 2022;73:1-17.

アンチセンス医薬やsiRNA医薬に代表される核酸医薬は、タンパク質を標的とする従来の低分子医薬や抗体医薬とは異なり、RNAのレベルで生体を制御できる点が大きな特色であり、この数年で急速に実用化が進んでいる。対象疾患としては、治療法に乏しい難治性疾患や遺伝性疾患に対する核酸医薬の開発が中心であるが、近年では高コレステロール血症等の脂質代謝異常やがんなど、対象患者の多い病態に対する核酸医薬の臨床開発も進んでいる。本稿では、核酸医薬の定義, 分類, 基本的性質, 作用機序等を解説するとともに、その実用化例を紹介した。

Keywords : 核酸医薬, アンチセンス医薬, siRNA医薬

大岡伸通, 井上貴雄 : 感染症予防用mRNAワクチンの開発動向.

薬剤学 2022;82:71-8.

近年, mRNA医薬がアンメットメディカルニーズを

満たす新たな医薬品として注目されている。mRNA医薬は、核酸成分を安定的に目的組織の細胞内に到達させる必要があるため、送達技術の開発/革新が長年の課題であった。2018年になり、siRNAを包含する脂質ナノ粒子製剤である「オンパットロ (アルナイラム社)」が世界初のsiRNA医薬として承認された。その後、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発において、mRNAを包含する脂質ナノ粒子製剤である「コミナティ (ファイザー社)」ならびに「スパイクバックス (モデルナ社)」が特例承認されるに至り、一般にも広く知られることとなった。本稿では、今後、脂質ナノ粒子製剤の臨床開発/実用化を牽引すると考えられるmRNA医薬について、その特徴や開発動向を概説した。

Keywords : mRNA医薬, 脂質ナノ粒子, 開発動向

山本武範, 内田恵理子, 山下拓真, 井上貴雄 : 遺伝子治療用製品・遺伝子導入/改変細胞製品の品質・安全性に関する海外規制動向

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:72-84.

遺伝子治療は、ヒトへの遺伝子の導入やヒト遺伝子の改変により疾病を治療する先端医療であり、ウイルスベクターやプラスミドベクター等により遺伝子を直接体内に投与する*in vivo*遺伝子治療と、遺伝子を導入あるいは改変した細胞をヒトに投与する*ex vivo*遺伝子治療に分類される。欧米では、これらの遺伝子治療に用いる製品の品質・安全性の確保や開発促進を目的として、ガイダンスやリフレクションペーパーが数多く発出されている。本稿では、遺伝子治療製品に関する規制の国際動向を俯瞰するため、近年、欧米で発出されたガイダンスを中心に概説した。

Keywords : 遺伝子治療, 品質安全性, 海外規制動向

Ohoka N, Yokoo H, Okuhira K^{*1}, Demizu Y, Naito M^{*2}: Molecular design, synthesis and evaluation of SNIPER(ER) that induces targeted protein degradation of ER α .

Methods in Molecular Biology. 2022;2418:363-82. doi: 10.1007/978-1-0716-1920-9_20

Manipulation of protein stability using small molecules has a great potential for both basic research and clinical therapy. Based on our protein knockdown technology, we developed chimeric degrader molecules SNIPER(ER)s that target the estrogen receptor alpha (ER α) for degradation via the ubiquitin-proteasome system. This chapter describes the design and synthesis of SNIPER(ER) compounds and methods for

the evaluation of their activity in cellular systems and in a tumor xenograft model.

Keywords: antitumor activity, cell death, estrogen receptor

*¹ Osaka University of Pharmaceutical Sciences

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

野村祐介, 宮島敦子, 植松美幸, 靄島由二. 再生部品の洗浄工程における清浄性評価の留意点.

レギュラトリーサイエンス学会誌. 11(3):195-204, 2021.

単回使用医療機器 (Single-use device : SUD) の再製造は, 医療機関で使用されたSUDを製造販売業者の責任において適切に収集し, 分解, 洗浄, 部品交換, 再組立て, 滅菌等の必要な処理を行い, 原型医療機器と同等の品質, 有効性及び安全性をもったSUDとして再使用できるようにすることである. 厚生労働省は平成29年7月31日付でSUDの再製造に関する新たな仕組みの創設を発表し, 法整備に関する通知を発出した. 再製造SUDに求められる清浄度の水準は, 該当する原型医療機器の水準と同等であることが求められる. しかしながら, 再製造SUDの清浄性評価に関する公的基準が国内外ともに整備されていなかったことから, 再使用可能な医療機器を対象とした既存のガイドラインを参考として検討することとされている. 本稿では, 再使用可能な医療機器の清浄性評価に関する国内外の規格の動向, 並びに主要な清浄性評価マーカである残留蛋白質及び残留エンドトキシンの評価法について概説する.

Keywords: residual protein, residual endotoxin, cleanliness evaluation

野村祐介, 加藤玲子, 宮島敦子, 中岡竜介, 靄島由二. 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, 39(1):34-39, 2021.

生体に適用する医療機器については, 生物学的安全性 (生安性) 評価が要求される. 医療機器の生安性評価に関する国際標準は, 主にInternational Organization for standardization/ technical committee (ISO/TC) 194においてISO 10993シリーズとして作成されており, その内容は国内規制にも取り込まれている. 生安性評価の基本的考え方を取りまとめた国際標準であるISO 10993-1が2018年8月に改訂されたことを受け, 我が国の医療機器の認証及び承認における生安性評価のガイダンスとして, 本年1月6日に「医療機器の製造販売承認等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正に

ついて」(薬生機審発0106第1号)が発出された. リスクマネジメント手法をベースとした生安性評価体系に大きな変更はないが, 本改正により, 評価対象機器の物理学的及び化学的情報収集が必須であることが明示され, 考慮すべきエンドポイントが再整備された. 同時に, 別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」に記載された各試験法もISO 10993シリーズの最新情報が反映された内容となった. 本稿では, 同改正に関連した「生物学的安全性評価の必要性」, 「国際標準と国内ガイダンス」及び「ISO 10993シリーズの主な変更点」について概説する.

Keywords: 医療機器, 国際標準, 評価法

岡本吉弘, 迫田秀行, 靄島由二: 企業が悩む医療機器規制対応: 医療機器プログラムを中心に. 医療機器学 2021;90:297-302.

近年, AIやIoT技術を活用した診断や治療用の様々な医療機器プログラムの開発が進められている. プログラム単体のみならず, 様々な生体センサ等と組み合わせて使用する医療機器プログラムの開発研究も進んでいるが, 製造販売業者にとっては, 新たな分野への薬事対応が難しい事例が数多く存在することも容易に推察される. しかしながら, 医療機器の早期実用化については, 対応が必要な薬事規制を十分理解した上で, 開発方針等を決定することが重要な要素の一つとなる.

本稿では, 厚生労働省が推進する次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の一環として設立された「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」の活動概要⁴⁾, 医療機器該当性の判断, 並びに2020年9月の薬機法改正により導入された変更計画確認手続制度 (IDATEN, Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice) 等, 開発研究が活発に進められている医療機器プログラムに関する薬事規制の最新動向について概説する.

Keywords: 医療機器, プログラム, 規制

五十嵐良明: 上水試験方法2020年度版の発刊にあたって

日本水道協会雑誌 2021;90(4):1.

水質検査の歴史と10年ぶりに改訂・発行された「上水試験方法」への期待を述べた.

Keywords: 水質検査, 上水, 試験方法

小林憲弘: 水質事故迅速モニタリング手法の開発環境と測定技術 2021;48(4):5-13.

水道水源における油類, 有機物, 農薬, 界面活性剤等による水質汚染事故の被害は年々, 増加以降にあること

が報告されており、ここ数年は年間100件を超過している。水質汚染事故の発生時には、即座に原因物質を特定するとともに、濃度を把握することが必要となる。汚染物質が水質基準を超過するおそれがある場合には、速やかに取水停止等の措置が必要となるためである。水質汚染事故発生時には、告示法や通知法より精度は劣っても迅速にデータが得られる分析法の方が有用である。著者らは、水質汚染事故時の迅速モニタリング手法として、簡易分析法とスクリーニング分析法の2種類の分析法の検討を行なっている。本稿では、水質事故時の迅速モニタリング手法の開発に関する研究の取り組みについて記載した。

Keywords：水質事故，簡易分析，スクリーニング分析

小林憲弘：水道水質検査で使用できる標準物質
計測と制御 2021;60(8):595-8.

水道水の安全性を確保するため、水道法に基づく水質基準に関する省令により水道水質基準が定められている。水道水は、水質基準に適合するものでなければならず、水道法により水道事業者等に検査の義務が課されているが、水質基準の適合判定には厚生労働省より告示されている検査方法（告示法）を用いる必要がある。告示法では、検査に使用する標準原液等の調製方法が規定されており、従来、これらは検査機関が自己調製することとなっていた。しかし、近年、JCSS（計量法に基づく日本の校正事業者登録制度）等の計量トレーサビリティが確保された市販の標準原液等の開発および普及が進んだことに伴い、水質検査をより迅速に精度よく行うことを目的として、2015年に告示法に計量トレーサビリティが確保された市販の標準原液の使用を認める総則が追加された。現在の水道水質検査では、計量トレーサビリティが確保された市販標準原液等の使用が急速に拡大している。本稿では、告示法において使用が認められている市販標準原液等の種類と、これらを使用する場合の注意点等について解説した。

Keywords：水質基準，水質検査，標準物質

河上強志：家庭用品中の有害物質規制並びに繊維製品による健康被害事例
繊維学雑誌 2022;78:62-6.

有害物質含有家庭用品規制法のアゾ化合物規制の設定経緯を中心に家庭用品の安全性確保のための行政的取り組みを紹介すると共に、繊維製品について実際の健康被害例について概説した。有害物質含有家庭用品規制法第三条の事業者の責務にあるように、家庭用品を輸入・製造する業者は安全な家庭用品を消費者に届けるために、製品中に使用している化学物質の有効性だけでなく安全

性に関する情報も十分に収集する必要がある。特に、繊維製品の場合には日常的な使用を想定し、皮膚障害の恐れのある化学物質の使用を避けたり、そうした化学物質を使用したとしても製品から溶出して消費者の皮膚に曝露されないようにしたりする製品設計が求められる。

Keywords：繊維製品，健康被害，家庭用品規制法

三木真之介^{*1}，大原万里英^{*1}，坂井隆敏，豊福肇^{*2}：
FAO/WHO合同食品規格計画 第25回食品残留動物
用医薬品部会（CCRVDVF）。

食品衛生研究 2022;72(2):41-54.

2021年7月12日から16日までと20日に、バーチャル形式で第25回コーデックス食品残留動物用医薬品部会（CCRVDVF）が開催された。今回合会では、次の最大残留基準値（MRL）案をステップ8または5/8として最終採択することを第44回コーデックス総会（CAC）に諮ることに合意した。「はちみつ中のフルメトリンのMRL設定を不要とする案、ジフルベンズロン（サケの皮付き筋肉（通常の組織比率））のMRL案、ハルキノール（豚の筋肉、脂肪付き皮膚、肝臓及び腎臓）のMRL案」、イベルメクチン（豚、羊および山羊の筋肉、脂肪、肝臓および腎臓）のMRL案について、ステップ5での予備採択を第44回CACに諮ることに合意した。ジルパテロール塩酸塩のMRL案については、基準値設定のプロセスを進めることにコンセンサスが得られず、ステップ4に留め置き、第81回執行委員会（CCEXEC）に対し、クリティカルレビューの枠組みの中で、議論を前に進めるための助言を提供すること、およびコーデックスのステッププロセスを進める道筋に関するCACの決定を報告するよう求めた。また、1つ以上の種へのMRLの外挿に関する討議文書は、CCRVDVFによって適用されるリスクアナリシスの原則に追加されることになった。その他、動物由来可食臓器の定義の調和、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）と各国間の並行評価等の議題について議論した。

Keywords：コーデックス，食品残留動物用医薬品部会

^{*1} 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課

^{*2} 山口大学共同獣医学部

山崎由貴：質量分析を活用した次世代ハイスループットスクリーニング法。

ファルマシア, 2021;57(12):1135. doi: https://doi.org/10.14894/faruawpsj.57.12_1135

創薬研究において、ハイスループットスクリーニング（HTS）の多くは蛍光・発光法や放射性物質を利用したバイオケミカルアッセイであり、評価系に依存した偽陽

性・偽陰性が大きな課題となっている。この解決策として、近年、質量分析を用いたHTSが注目されている。本稿では、赤外マトリックス支援レーザー脱離エレクトロスプレーイオン化質量分析を用いて確立されたラベルフリー／クロマトグラフィーフリーなHTS法について取り上げ、その利点等を概説した。

Keywords：質量分析，ハイスループットスクリーニング，赤外マトリックス支援レーザー脱離エレクトロスプレーイオン化

山崎由貴，志田（齊藤）静夏：食品中の残留農薬分析における凍結粉砕法の特徴とその有用性。

食品衛生学雑誌，2021;62(4):91-95.

近年、食品中の残留農薬分析における試料調製法として、『凍結粉砕法』が注目されている。凍結粉砕法による試料調製は常温磨砕法に対して様々な利点を有し、より精確な分析結果を得るにあたって有用であると考えられている。本稿では、食品中の残留農薬分析において用いられている凍結粉砕法の種類とその有用性について概説するとともに、凍結粉砕の実施にあたって重要となる各種条件や、凍結粉砕に伴う試料の吸湿の影響等について概説した。

Keywords：残留農薬，凍結粉砕，試料調製

多田敦子，建部千絵，久保田浩樹：食品中の食品添加物分析法の令和3年の改正について－改正の概要－。

食品衛生研究 2021;71:7-12.

『「食品中の食品添加物分析法」の改正について（令和3年6月24日付け薬生食基発0624第1号・薬生食監発0624第1号厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長・食品監視安全課長通知。）』により、新規分析法の設定、分析法の改正が行われた。令和3年の改正の経緯や概要等について解説した。

Keywords：食品添加物，食品中の食品添加物分析法

六鹿元雄：器具・容器包装のポジティブリスト制度の概要と課題。

月間フードケミカル 2021;438:96-97.

平成30（2018）年に食品衛生法等の一部改正に関する法律が公布され、食品用器具・容器包装の安全性や規制に関する国際整合性を確保するため、食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度が導入された（2020年6月1日より施行）。食品事業者が本制度に取り組む際の留意点や、法制度の円滑な運用に向けた今後の課題などを解説した。

Keywords：食品用器具・容器包装，ポジティブリスト制度

朝倉宏：Providenceia alcalifaciensの細菌学的性状、疫学ならびに試験法について。

食品衛生研究 2021;71:15-21.

時として食中毒を引き起こすProvidenceia alcalifaciensの細菌学的性状、同食中毒の疫学、ならびに同菌を検出するための試験法を概説した。

Keywords：Providenceia alcalifaciens，試験法，疫学

朝倉宏：鶏肉等におけるカンピロバクター汚染低減対策とその有効性評価について。

食の安全と微生物検査 2021;11:19-38.

鶏肉等におけるカンピロバクター汚染低減に有効と考えられる対策並びに有効性を評価するために求められる試験法について解説した。

Keywords：カンピロバクター，食品安全，鶏肉

朝倉宏：食肉・食鳥肉製品のハザードとその管理。

保健医療科学 2021;70:100-6. doi: 10.20683/jniph.70.2_100

食品衛生法の一部を改正する法律が公布され、我が国の食品等事業者についてはHACCPに基づく、或いはHACCPの考え方を取り入れた衛生管理を行うことが令和3年6月以降求められることとなった。このうち、食肉・食鳥肉製品の製造を担う、と畜場及び大規模食鳥処理場では、HACCPに基づく衛生管理（いわゆるCodex HACCPの日本版）が求められ、各業界団体はその実施に先立ち、衛生管理の手引書を作成するとともにその普及啓発に当たっているところである。また、事業者の対応に連動して、HACCPに基づく衛生管理の実施にあたっては、自治体等が行う外部検証も求められており、その中ではと畜場法や食鳥検査法で示される施設設備基準等のほか、微生物試験による衛生状況の確認も評価項目とした形で通知が出されている。本稿では、食肉・食鳥肉製品に関わる主な危害要因を概説すると共に、これらの管理方法について紹介する。

Keywords：と畜・食鳥処理場，HACCP，微生物ハザード

朝倉宏：カンピロバクターによる食中毒。

臨床検査 2022;66:32-9.

カンピロバクターによる食中毒の発生状況や食中毒事例の特徴などを踏まえながら、検査における同定の要点や疫学的に重要と思われるポイントを解説した。

Keywords：カンピロバクター，臨床検査

佐々木貴正：食鳥処理場における鶏肉のカンピロバクターおよびサルモネラ汚染。

鶏卵肉情報 2021;51:26-9.

カンピロバクター保有鶏群及びサルモネラ保有鶏群が食鳥処理場に出荷された場合、鶏肉がどの程度これらの菌に汚染されるのかについて解説した。

Keywords：カンピロバクター，サルモネラ，食鳥処理場

佐々木貴正：食鳥処理場における鶏肉のカンピロバクターおよびサルモネラ汚染。

月刊HACCP 2021;27:20-3.

鶏肉のカンピロバクター及びサルモネラ汚染と食鳥処理工程との関連性について解説した。

Keywords：カンピロバクター，サルモネラ，食鳥処理場

矢口和彦^{*1}，有吉理佳子^{*2}，中村賢司^{*3}，斉藤恵子^{*4}，佐々木貴正，鈴木義久^{*5}：養鶏産業における抗菌性物質代替法。

鶏病研究会報 2021;57:145-53.

畜水産分野で使用される抗菌性物質によって選択される薬剤耐性菌が人医療上の問題となっていることから、抗菌性物質使用の代わりとなる飼養管理法及び代替物質について、論文情報及び臨床現場からの情報を基に解説した。

Keywords：抗菌性物質，薬剤耐性，鶏

*1 (株) 微生物化学研究所

*2 明治アニマルヘルス (株)

*3 日本ホワイトファーム (株)

*4 コーキン化学 (株)

*5 元三重県中央家畜保健衛生所

大城直雅：水産食品のハザードとその管理。

保健医療科学 2021;70:116-22. doi: 10.20683/jniph.70.2_116

日本では古くから海産物を食用として活用し、刺身や鮓などの生食は代表的な日本食文化として世界的に広く知れ渡っている。そのため腸炎ビブリオの制御は食中毒予防のための重要な課題であった。1996年には292件の食中毒事件が報告されていたが、リスク評価、リスク管理の成果により、2018年には22件にまで減少した。近年はサバやサンマなどの生食に起因する *Anisakis* 属寄生虫による食中毒が大幅に増加している。フグ毒による食中毒は、事件数自体は多くないものの毎年発生し、致死事例も毎年のように報告されている。亜熱帯の沖縄や奄美地方では熱帯性の魚類によるシガテラが毎年発生している。さらに、海産魚類摂食後に横紋筋融解症を発症する食中毒についてはパリトキシン様毒によるものとされて

いるが、原因物質の特定には至っていない。本稿では水産食品による食中毒の発生状況の推移および代表的な海産生物毒について解説する。

Keywords：水産食品，食中毒，マリンバイオトキシン

岡田由美子：乳・乳製品の微生物ハザードとその管理状況の評価のための指標菌及び試験法。

保健医療科学 2021;70:107-15. doi: 10.20683/jniph.70.2_107

国内における乳及び乳製品の微生物規格基準は主に細菌数と大腸菌群を管理項目としている。規格基準適合性を判断する試験には公定法を用いる必要があるが、製造工程での衛生管理に用いる試験法は任意である。微生物試験は培養を伴うため結果を得るために数日を要するが、試験期間の短縮、培地調製等の簡略化、判定の自動化等が可能となる様々な迅速簡易法が発売されている。現在国内にはそれらの妥当性評価を行う機関は存在しないが、国際標準法であるISO法や米国の公定法には第三者認証機関が存在し、妥当性評価がなされた代替法が示されている。ただし、製品や製造工程の特性等によって認証取得済みの製品であっても得られる結果が従来法と同等でないことがあり、個々の現場で導入検証を行う必要がある。

Keywords：乳及び乳製品，食中毒菌，衛生指標菌

上間匡：手洗いの大切さ。

少年写真新聞 給食ニュース 2021;1825:1.

ウイルス感染症の伝染予防に関連して手を介したウイルスの伝播、手洗いの方法、手洗いの環境について解説した。

Keywords：ノロウイルス，手洗い，生活

上間匡：界面活性剤の新型コロナウイルスへの効果。

月刊食品機械装置 2021;58:0-5.

新型コロナウイルス感染症対策としてニーズの高まった界面活性剤によるウイルスへの効果について、評価方法や評価データなどについて解説した。

Keywords：新型コロナウイルス，界面活性剤，ウイルス不活化

上間匡：ノロウイルス検査に関する話題。

臨床検査 2022;66:20-5.

食中毒の主要な原因の一つであるノロウイルスについて、検査法の現状と課題について解説した。

Keywords：ノロウイルス，検査，衛生対策

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.

薬学雑誌 2022;142(1):17-25. doi: 10.1248/yakushi.21-00161-2

室内環境中には、空中浮遊真菌やハウスダスト中の真菌が常在している。2011年3月に発生した東日本大震災東日本大震災で多く建設された仮設住宅では、多くの団地および世帯で、天井、畳上、畳下、布団下、押し入れ内、家具周辺等での真菌の異常増殖が確認され、深刻な真菌汚染が広がっていたことが、複数の調査から報告された。仮設住宅居住者の間で喘息が増加傾向にあるとの研究報告があり、これと真菌汚染が関連した可能性が考えられた。さらに、被災者自宅の真菌汚染が原因となり、アレルギー性気管支肺真菌症を発症したケースが報告された。本稿では、津波浸水被害が甚大だった地域における、避難施設、応急仮設住宅、みなし仮設住宅、および浸水した戸建（持ち家で居住を継続）で実施した室内の真菌調査結果、およびそれがもたらす健康リスクについて、紹介した。

Keywords: *Aspergillus*, 東日本大震災, 室内真菌汚染

出水庸介: 中分子ペプチド医薬品の構造解析

PHARMSTAGE 2021年11月号, 2021;21(8):1-4.

本稿では、化学合成される中分子ペプチド医薬品を対象とした品質特性評価の中で、構造解析について概説した。

Keywords: 中分子ペプチド医薬品, 構造解析, 品質評価

横尾英知, 出水庸介: TPD創薬への有機化学的アプローチ

ファルマシア, 2021;57(7):615-619. doi: 10.14894/faruawpsj.57.7_615

Proteolysis targeting chimeric molecule (PROTAC) や specific and non-genetic IAP-dependent protein eraser (SNIPER) に代表される標的タンパク質分解誘導剤 (targeted protein degrader: TPD薬) は、生体内に備わるユビキチン-プロテアソームシステム (ubiquitin-proteasome system: UPS) を利用して任意のタンパク質を分解できる有機分子であり、新たな医薬品モダリティとして期待されている。PROTAC/SNIPER は、標的タンパク質リガンド、E3リガーゼリガンド、それと両リガンドをつなぐリンカーから構成され、それぞれの主なりガンドとして小分子、中分子が用いられる。さらに、代謝安定性の向上、分解活性の光制御、ライブラリーの効率的構築等のPROTAC/SNIPERの高機能化を目指した分子設計が盛んに試みられている。本稿では、TPD創薬の分子設計、開発の現状、筆者らの最

近の研究成果について紹介した。

Keywords: PROTAC, H-PGDS, 転写因子

三澤隆史: ヘリカルテンプレートの開発とその医薬化学応用

ファルマシア, 2021;57(9):825-827. doi: 10.14894/faruawpsj.57.9_825

アブストラクト: ヘリカル構造や β -シート構造を形成するペプチドを利用した生理活性ペプチドの開発が発達に進められている。その中で、ヘリカル構造の安定化が、細胞膜透過性ペプチドあるいは抗菌ペプチドなど様々な生理活性の向上に寄与することが明らかになった。本稿ではペプチド医薬品特にヘリカル構造を形成する生理活性ペプチドの効率的な導出を志向したヘリカルテンプレートの開発とそのペプチド上官能基修飾法による機能化について紹介した。

Keywords: ペプチド, ヘリカル構造, テンプレートペプチド

三澤隆史, 渡邊瑞貴: 日本薬学会第142年会シンポジウム「フォルダマーの魅力-構造多様性が拓く未来-」薬事日報, 2022, 第12575号.

Keywords: フォルダマー, 構造多様性, ケミカルバイオロジー

三澤隆史: ヘリカルテンプレート配列を利用した生理活性ペプチドの開発

ペプチドニュースレター, 2021;10(122):5-9.

ヘリカルペプチドをテンプレートとした post-modification による機能の付与ならびに新たな構造制御法に関する研究について紹介した。

Keywords: ヘリカルペプチド, テンプレート, post-modification

三澤隆史: 令和三年度日本ペプチド学会奨励賞を受賞して

ペプチドニュースレター, 2022;1(23):12-15.

ヘリカル構造制御に基づく生理活性ペプチドの開発研究として、抗菌ペプチドや細胞膜透過性ペプチド、および多様な生理活性を付与可能なヘリカルテンプレートペプチドの開発研究を行った。本稿では、上記研究内容について概説した。

Keywords: 中分子ペプチド, 細胞膜透過性, 抗菌ペプチド

安達玲子, 爲廣紀正: 食物アレルギー表示制度の現状~穀物との関連を含めて~

食品衛生研究 2021;71-11:15-20.

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Codexのグルテンフリー表示基準や我が国のノングルテン米粉規格について解説した。

Keywords: 食物アレルギー, 食品表示, 食物アレルギー検査法

Akiyama H*, Adachi R: Japanese Food Allergy-Labeling System and Comparison with the International Experience; Detection and Thresholds. *Food Safety* 2021;9:101-116. DOI: 10.14252/foodsafetyfscj.D-21-00008

In the Japanese allergy-labeling system, food labeling is mandated for 7 specific ingredients (egg, cow's milk, wheat, buckwheat, peanut, shrimp, and crab) and recommended for 21 food ingredients in reference to case numbers of actual illness and the degree of seriousness. To monitor the validity of the labeling system, official methods for the detection of specific ingredient proteins in processed foods were developed. The official methods consist of ELISA methods for screening, and western blot methods for egg and milk, and PCR methods for wheat, buckwheat, peanut, shrimp/prawn, and crab as confirmation tests. The official methods consist of ELISA methods for screening, and western blot methods for egg and milk, and PCR methods for wheat, buckwheat, peanut, shrimp/prawn, and crab as confirmation tests. Threshold amounts (a few mg/kg) for labeling were set based on the approach of the analytical detections. Any foods containing protein allergens should be labeled if these contain allergens at greater than 10 ppm (mg/kg). Validation protocol criteria were established to standardize the Japanese official method. Food Safety Commission of Japan conducted a risk assessment of egg as a specific ingredient and judged that current labeling system for foods containing allergens is generally appropriate for "eggs". In the future, it is important to accumulate necessary scientific knowledge in order to carry out food health impact assessment including further refinement. The Japanese experience and knowledge of food allergy-labeling system would contribute to harmonize international labeling guidelines to protect allergic consumers globally.

Keywords: ELISA, detection, food allergy, labeling, risk

assessment

* Hoshi University

川本千枝*, 渡邊敬浩: FAO/WHO合同食品規格計画第41回分析・サンプリング法部会 (CCMAS). *食品衛生研究* 2021;71(10):23-33.

2021年5月17日~21日, 及び5月25日にバーチャル会合形式にて開催されたCodex分析・サンプリング法部会第41回会合において行われた議論の内容を報告した。

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

* 厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課輸入食品安全対策室

松尾真紀子*¹, 豊福肇*², 扇屋りん*³, 渡邊敬浩: 今後の衛生管理に果たすHACCPの役割-コーデックスからのメッセージと国内完全施行の先. *食品衛生研究* 2021;72(2):31-39.

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, 農林水産省, 東京大学未来ビジョン研究センターとの共催で2021年9月9日にオンライン開催された「シンポジウム: 今後の衛生管理に果たすHACCPの役割-コーデックスからのメッセージと国内完全施行の先」について報告した。

Keywords: Codex, 衛生管理, HACCP

*¹ 東京大学 公共政策大学院

*² 山口大学 共同獣医学部

*³ 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

阿波圭介*, 福澤学*, 渡邊敬浩, 中村公亮: FAO/WHO合同食品規格計画第52回残留農薬部会 (CCPR). *食品衛生研究* 2022;72(3):27-36.

2021年7月26日~30日, 及び8月3日にバーチャル会合形式にて開催されたCodex残留農薬部会第52回会合において行われた議論の内容を報告した。

Keywords: Codex残留農薬部会, MRL, Codex文書

* 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課

Saito K: Application of comprehensive lipidomics to biomarker research on adverse drug reactions. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;37:100377. doi:

10.1016/j.dmpk.2020.100377.

Lipidomics is a relatively new field of omics that focuses on lipids, one of the major categories of metabolites. Owing to their various functions, lipids are considered suitable targets for biomarker development; in addition, lipidomics analysis of adverse drug reactions (ADRs) has been conducted recently. In this review, I have summarized information on comprehensive lipidomics, which involves the analysis of global lipids in a non-targeted manner. Mass spectrometry-based platforms are currently the dominant lipidomics platform owing to their versatile features. I have also summarized the application of lipidomics in biomarker research on ADRs caused by therapeutic drugs in humans and rodents. Additionally, general concerns in and emerging approaches of lipidomics research on ADR have been highlighted. Although biomarkers identified using the lipidomics analysis of ADRs have not been qualified, reported candidates will be evaluated for clinical application. In addition, novel biomarker candidates will be developed via classical and new approaches exemplified in this review.

Keywords: Adverse drug reaction, Biomarker, Lipidomics

望月祐志^{*1,2}, 中野達也, 坂倉耕太^{*3}: FMOプログラム「ABINIT-MP」のA64FXスーパーコンピュータ向け高速化と大規模化.

計算工学ナビ 2021;21:6.

FMOプログラム「ABINIT-MP」のA64FXスーパーコンピュータ向け高速化と大規模化について解説した.

Keywords: FMO, A64FX, スーパーコンピュータ

*1 立教大学

*2 東京大学

*3 計算科学振興財団

斎藤嘉朗, 田中庸一, 齊藤公亮: マイクロサンプリングの毒性評価への利用について.

毒性質問箱 2021;23:32-36.

非臨床試験におけるトキシコキネティクス (TK) 試験は, 投薬量と全身曝露量との関連性検討, 被験薬の濃度及び分布と各臓器における毒性所見との関連性検討, さらにはヒトにおける副作用発現のリスクを推定する上で, 重要な意義を有する. 一方, 従来, TK評価の採血目的にサテライト動物が設定されてきたが, 分析法の高

感度化により, 毒性試験群の動物等から微量の採血を行うマイクロサンプリングにより評価可能となってきた. 本総説では, マイクロサンプリングに関するガイドライン, 文献報告, 及び筆者らが行ってきた官民共同研究に関する成果と進捗を概説した.

Keywords: トキシコキネティクス, マイクロサンプリング, 非臨床評価

宮城悦子^{*1}, 荒川憲昭, 大竹則久^{*2}: 新規卵巣癌結成腫瘍マーカー「組織因子経路インヒビター2 (tissue factor pathway inhibitor2: TFPI2)」について.

モダンメディア別冊 2021;67:376-9.

卵巣癌は婦人科領域の悪性腫瘍の中で最も死亡数が多い疾患で, 年間本邦で約4700人が亡くなっている. 中でも卵巣明細胞癌は, 抗癌剤が効きにくく予後不良例が多い疾患で, 欧米人よりも日本人に多いことが知られている. 現在最も汎用されている卵巣癌腫瘍マーカーCA125は, 卵巣癌検出の感度が高いものの明細胞癌では低い値を示すことが多く, また明細胞癌の発生源地である卵巣の子宮内膜症性嚢胞でも高値になることから, 明細胞癌の特異的血清腫瘍マーカーのニーズが臨床現場にあった. 新たな卵巣明細胞癌特異的腫瘍マーカー探索研究の中で, われわれの研究グループは産学連携共同研究により, 卵巣癌の新規血清バイオマーカーとして組織因子経路インヒビター2 (tissue factor pathway inhibitor 2: TFPI2) の測定試薬を開発し, 2021年3月31日に保険収載された. 開発の経緯と, TFPI2の臨床現場で期待される役割について概説した.

Keywords: 卵巣癌, バイオマーカー, TFPI2

*1 横浜市立大学

*2 東ソー株式会社

Ohtsu Y^{*1}, Tanaka S^{*2}, Igarashi H^{*3}, Kakehi M^{*4}, Mori T^{*5}, Nakamura T^{*6}, Ohashi R^{*7}, Shimizu H^{*8}, Yasuda Y^{*9}, Okayama T^{*10}, Kakuo H^{*10}, Yokoi H^{*11}, Horiuchi M^{*12}, Katashima M^{*13}, Nakamura R, Saito K, Saito Y: Analytical method validation for biomarkers as a drug development tool: points to consider. *Bioanalysis*. 2021;13:1379-89. doi: 10.4155/bio-2021-0173.

Biomarkers are an important drug developmental tool. Assessment of quantitative analytical methods of biomarkers is not included in any regulatory documents in Japan. Use of biomarkers in clinical evaluations and supporting the post-marketing evaluation of drug efficacy and/or adverse reactions

requires assessment and full validation of analytical methods for these biomarkers. The Biomarker Analytical Method Validation Study Group is a research group in Japan comprising industry and regulatory experts. Group members discussed and prepared this 'points to consider document' covering measurements of endogenous metabolites/peptides/proteins by ligand binding assays and chromatographic methods with or without mass spectrometry. We hope this document contributes to the global harmonization of biomarker assay validation.

Keywords: assay validation, biomarker, white paper

*¹ Kyowa Kirin Co., Ltd.

*² ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.

*³ GlaxoSmithKline K.K.

*⁴ Takeda Pharmaceutical Company Limited.

*⁵ LSI Medience Corporation.

*⁶ Shin Nippon Biomedical Laboratories.

*⁷ Kyowa Kirin, Inc.

*⁸ Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation.

*⁹ Toray Research Center, Inc.

*¹⁰ Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

*¹¹ Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

*¹² Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

*¹³ Astellas Pharma Inc.

Tanaka Y, Saito Y. Importance of *NUDT15* Polymorphisms in Thiopurine Treatments. *J Pers Med.* 2021;11:778. doi: 10.3390/jpm11080778.

Thiopurines, mercaptopurine, and azathioprine are used as immunosuppressants in the treatments of inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and organ transplantation and as chemotherapeutic drugs for the treatment of acute leukemia and chronic myeloid leukemia. This drug class sometimes causes severe adverse reactions, including bone marrow suppression and hair loss. Genetic polymorphisms of the metabolizing enzyme thiopurine S-methyltransferase have been used for predicting these reactions in Caucasians, but these allele frequencies are less frequently observed in Asian populations. Recently, nudix hydrolase 15 (*NUDT15*) polymorphisms have been shown to play an important role in thiopurine-induced adverse reactions in Asians. In this review, we summarize the *NUDT15* studies, mainly in Asian countries, and their implementation in

several countries.

Solon E^{*1}, Groseclose MR^{*2}, Ho S^{*3}, Tanaka K^{*4}, Nakada N^{*5}, Linehan S^{*6}, Nishidate M^{*7}, Yokoi H^{*8}, Kaji H^{*9}, Urasaki Y^{*10}, Watanabe K^{*11}, Ishida T^{*12}, Komatsu R^{*13}, Yoshida K^{*14}, Yamazaki H^{*15}, Saito K, Saito Y, Tanaka Y^{*16}. Imaging Mass Spectrometry (IMS) for Drug Discovery and Development Survey: Results on Methods, Applications and Regulatory Compliance.

Drug Metab. Pharmacokinet. 2021;43:100438.

Imaging mass spectrometry (IMS) is increasingly used for drug discovery and development to understand target engagement, tissue distribution, drug toxicity, and disease mechanisms, etc. However, this is still a relatively new technique that requires further development validation before it will be an acceptable technique to support regulated development of new drugs. Thus, best practices will need to be established to build more confidence and gain wider acceptance by the scientific community, pharmaceutical industry, and regulatory authorities. The Imaging Mass Spectrometry Society (IMSS) and the Japan Association for Imaging Mass Spectrometry (JAIMS) have conducted a thorough survey to gather information on the current state of IMS and to identify key issues. The survey was sent to researchers or managers in the position who are currently using IMS techniques in support of their drug discovery and development efforts and/or who plan to use such tools as best practices are established. The survey probes questions related to details regarding technical aspects of IMS, which includes data acquisition, data analysis and quantitation, data integrity, reporting, applications, and regulatory concerns. This international survey was conducted online through the Survey Monkey (<https://www.surveymonkey.com>) in both English and Japanese from September 14 through September 30, 2020.

Keywords: Drug quantitation, Imaging mass spectrometry, Survey

*¹ Madrigal Pharmaceuticals, Inc.

*² GlaxoSmithKline.

*³ Roche Innovation Center Shanghai

*⁴ Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.

*⁵ Astellas Pharma Inc.

*⁶ Imaging Mass Spectrometry Society.

*⁷ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁸ Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁹ LSI Medience Corp.

*¹⁰ Daiichi Sankyo Co., Ltd.

*¹¹ Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

*¹² Eisai Co., Ltd.

*¹³ Asahi Kasei Pharma Corp.

*¹⁴ Sekisui Medical Co., Ltd.

*¹⁵ Showa Pharmaceutical University.

*¹⁶ Shionogi & Co., Ltd.

中村亮介, 荒川憲昭, 斎藤嘉朗: 薬物性肝障害発症に関連するバイオマーカー.

医学のあゆみ, 2022;280(13):1286-1291.

薬物性肝障害はまれな副作用であり, その多くが患者の特異体質によって発症すると考えられているため, 発症の予防は困難であるとされてきた. しかし, その障害が重篤であり, 肝移植や死亡例が認められること, 医薬品の開発段階での中止や, 市場からの撤退の主要な原因であることから, 近年, 欧米を中心に, 多施設における発症患者検体の収集, さらにリスク因子の同定のためのプロジェクトが発足した. その結果, ヒト白血球抗原の特定のタイプや薬物動態関連遺伝子の一塩基多型が関連性の高いリスク因子として, 薬剤別に同定されている. 一方で, 同定されたゲノムバイオマーカーによる診断では, 感度, 特異度, 陰性的中率は比較的高いものの, 発症率が低いこともあり陽性的中率は低く, 臨床応用には至っていない. 本稿では, 薬物性肝障害の遺伝的素因に関して, 論文報告を中心に紹介しながら, 発症メカニズム的考察も加えていく.

Keywords: 薬物性肝障害, ゲノム薬理学, バイオマーカー

高橋祐次: ICH-S11小児用医薬品開発の非臨床安全性試験.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52(4):279-281.

適切に評価された小児医薬品開発を推進するガイドラインの規制調和を行うため, 2014年にICHの安全性に関するトピックとして「S11 Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Pediatric Medicines」(以下, ICH S11) が承認され, 2020年4月にStep 4に到達, 本邦においては令和3年3月30日に通知化された. 本総説では, 小児医薬品開発を推進するための非臨床試験ガイドラインに関する各極の歴史的な背景からICH-S11に至るまでの経緯, 並びにICH-S11の概要について解説し

た.

Keywords: ICHガイドライン, 小児医薬品開発, 非臨床試験

Yokota S, Takeda K^{*1}, Oshio S^{*2}: Spatiotemporal small non-coding RNAs expressed in the germline as an early biomarker of testicular toxicity and transgenerational effects caused by prenatal exposure to nanosized particles.

Front Toxicol. 2021;3:32. doi: 10.3389/ftox.2021.691070

In recent years, an apparent decline in human sperm quality has been observed worldwide. One in every 5.5 couples suffers from infertility, with male reproductive problems contributing to nearly 40% of all infertility cases. Although the reasons for the increasing number of infertility cases are largely unknown, both genetic and environmental factors can be contributing factors. In particular, exposure to chemical substances during mammalian male germ cell development has been linked to an increased risk of infertility in later life owing to defective sperm production, reproductive tract obstruction, inflammation, and sexual disorders. Prenatal exposure to nanomaterials (NMs) is no exception. In animal experiments, maternal exposure to NMs has been reported to affect the reproductive health of male offspring. Male germ cells require multiple epigenetic reprogramming events during their lifespan to acquire reproductive capacity. Given that spermatozoa deliver the paternal genome to oocytes upon fertilization, we hypothesized that maternal exposure to NMs negatively affects male germ cells by altering epigenetic regulation, which may in turn affect embryo development. Small non-coding RNAs (including microRNAs, PIWI-interacting RNAs, tRNA-derived small RNAs, and rRNA-derived small RNAs), which are differentially expressed in mammalian male germ cells in a spatiotemporal manner, could play important regulatory roles in spermatogenesis and embryogenesis. Thus, the evaluation of RNAs responsible for sperm fertility is of great interest in reproductive toxicology and medicine. However, whether the effect of maternal exposure to NMs on spermatogenesis in the offspring (intergenerational effects) really triggers multigenerational effects remains unclear, and infertility biomarkers for evaluating paternal inheritance have not been identified to date. In this review, existing lines of

evidence on the effects of prenatal exposure to NMs on male reproduction are summarized. A working hypothesis of the transgenerational effects of sperm-derived epigenomic changes in the F1 generation is presented, in that such maternal exposure could affect early embryonic development followed by deficits in neurodevelopment and male reproduction in the F2 generation.

Keywords: transgenerational effects, epigenetics, nanomaterial

*1 Division of Toxicology and Health Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sanyo-Onoda City University

*2 Department of Hygiene Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Ohu University

矢野恒夫^{*1}, 長谷川功紀^{*2}, 石井明子, 渡部直史^{*1}, 巽光朗^{*1}, 角永悠一郎^{*1}, 樺山一哉^{*1}, 深瀬浩一^{*1}, 米倉義晴^{*1}, 平林容子, 佐藤龍彦^{*1,3}, 藤井博史^{*4}: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その6) - 標的分子・創薬化学の重要性 (前編) - . *PHARM TECH Japan* 2021;37(11):95-104.

同上 (その6, 後編).

PHARM TECH Japan 2021;37(14):5-95.

a 線核医学治療 (内容療法, TAT) の薬剤創生に向けた技術としてのファージディスプレイ法の解説及び薬剤候補の評価法としてのリガンド薬剤結合評価法について解説した.

Keywords: *a* 線核医学治療 (TAT), ファージディスプレイ法, リガンド薬剤結合評価法

*1 大阪大学

*2 福島県立医科大学

*3 日本原子力研究開発機構

*4 国立がん研究センター

矢野恒夫^{*1}, 角永悠一郎^{*1}, 樺山一哉^{*1}, 加藤弘樹^{*1}, 高橋豊^{*1}, 山村朝雄^{*2}, 長谷川功紀^{*3}, 佐藤龍彦^{*1,4}, 淵上剛志^{*5}, 渡部直史^{*1}, 巽光朗^{*1}, 平林容子, 藤井博史^{*6}, 米倉義晴^{*1}, 深瀬浩一^{*1}: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その7) - 足元を固めながらナノメディシンTATの実用化を目指して (前編) - .

PHARM TECH Japan 2022;38(1):81-86.

同上 (その7, 後編).

PHARM TECH Japan 2022;38(2):121-129.

a 線核医学治療 (内容療法, TAT) のうち, 主にナノメディシンTATの実用化にむけた課題を解説した.

Keywords: *a* 線核医学治療 (TAT), 放射性薬剤院内製造, ナノメディシン

*1 大阪大学

*2 京都大学

*3 福島県立医科大学

*4 日本原子力研究開発機構

*5 金沢大学

*6 国立がん研究センター

Wakayama T*, Yokota S, Noguchi K*, Sugawara T*, Sonoda K* Wanta A*: Quantitative Evaluation of Spermatogenesis by Histochemistry.

Histochemistry and Cell Biology 2022;157(3):287-295. doi: 10.1007/s00418-022-02080-6

Identifying the types of spermatogenic cells that compose seminiferous tubules, as well as qualitative confirmation of the presence or absence of disorders, has been regarded as crucial in spermatogenesis. Sperm count and fertilizing capacity, both of which depend on the quality as well as quantity of spermatogenesis, are factors critical to fertilization. However, the quantitative assessment of spermatogenesis is not commonly practiced. Spermatogenesis has species-specific stages; when the specific stage in the seminiferous tubules is precisely determined, the types of spermatogenic cells in each stage can be spontaneously identified. Thereafter, a unique marker is used to classify the cells observed in each stage. Quantitative assessment of spermatogenesis has the potential to detect inapparent spermatogenesis disorders or numerically indicate the degree of the disorder. To this end, a histochemical approach using unique markers is indispensable for the quantitative assessment of spermatogenesis. Future developments in techniques to measure cell populations using computer software will further facilitate the establishment of quantitative assessment of spermatogenesis as a standard analysis method that can contribute significantly to advance our understanding of spermatogenesis.

Keywords: spermatogenesis, spermatogenic cells, sertoli cells

* Department of Histology, Graduate School of Medical

Sciences, Kumamoto University

Yokota S: Evaluation of sperm epigenome as a molecular index of reproductive toxicity for elucidating the mechanisms of transgenerational inheritance.

BIO Clinica 2022;37(1):41-47.

Globally, an apparent decline in sperm-quality has been observed. One in every 5.5 couples are suffering from infertility, with male factors contributing to nearly 40% of overall infertility cases. The reasons for the soaring problem are largely unknown, but both genetic and environmental factor are considerable for causing infertility. Especially, susceptibility to exposure to chemical substances during mammalian male germ cell development have been linked to an increased onset of infertility in later life due to defective sperm production, reproductive tract obstruction, inflammation, and sexual disorders. The present review summarized the paternal origins of health and disease hypothesis.

Keywords: paternal origins of health and disease, transgenerational effects, DNA methylation

山田茂, 諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を活用したCOVID-19治療薬の開発.

日本薬理学雑誌 2022;157:124-127.

現在, 世界では新型コロナウイルスSARS-CoV-2による感染症 (COVID-19) が流行しており, 患者及び死亡者数の急激な増加が認められ, 大きな社会問題となっている. さらに, さまざまな変異株が出現し, 感染者数に拍車がかかっているため, この状況を打開するために, 早期な対策が必要である. COVID-19への対策として, 感染予防のためのワクチン開発や感染後の重症化を抑える治療薬の開発が挙げられる. 治療薬の開発については緊急を要する案件であるため既存薬の中からCOVID-19に効果のあるものを探索する, いわゆるドラッグリポジショニングのアプローチが有用である. 近年, ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた医薬品の有効性・安全性評価法が進展しており, SARS-CoV-2の感染モデルやCOVID-19治療薬の探索などにも活用されている. そこで本稿では, 主にヒトiPS細胞を利用した観点からCOVID-19治療薬について概説したい.

諫田泰成, 西田基宏*: ヒトiPS細胞を活用したCOVID-19治療薬のドラッグリポジショニング.
薬剤学 2022;82(1):15-20.

2019年末からCOVID-19感染症が世界中でパンデミックとなり, 現在までSARS-CoV-2のゲノムや感染様式, 重症化機構など様々な研究が進められている. 当初, COVID-19は肺機能の重篤な障害 (急性呼吸窮迫症候群) が報告されたが, その後, 肺以外にも様々な臓器障害が報告され, 例えば心臓ではSARS-CoV-2感染者の20%もの人に不整脈などの長期障害を引き起こすことが報告されている. また, 年齢, 喫煙, 肥満, 糖尿病などの重症化リスク因子が明らかになってきた. しかしながら, 有効な治療薬は限られており, 予防や治療の確立が急務である.

そこで本総説では, ヒトiPS細胞を利用したSARS-CoV-2感染モデルをご紹介し, 既承認薬の中から新たな薬効を探して有効な治療法がない疾患に適応拡大するドラッグリポジショニングについて概説したい.

* 九州大学

平田尚也, 諫田泰成: 加熱式たばこのヒト健康に対する影響.

室内環境 2021;24:117-124.

喫煙は, 能動喫煙者だけでなく受動喫煙者に対しても健康影響が懸念されるため, 医学的にも社会的にも重要な課題である. 最近, 国内で加熱式たばこが販売されるようになり, 喫煙者に広く普及している. 加熱式たばこはたばこ葉を加熱することで発生するエアロゾルを吸入するものであり, 燃焼による副流煙がないため化学物質が減少しており, 特に受動喫煙者への影響が軽減することが考えられる. しかしながら, 加熱式たばこによる健康への影響に関する科学的知見は不十分と考えられ, 詳細な検証が必要である.

加熱式たばこ紙巻きたばこ成分比較の結果, 加熱式たばこで低減している化学物質が多いが, 加熱式たばこで増加している化学物質も認められる. 我々は, がんの源であるヒトがん幹細胞の増殖アッセイ系を構築し, 喫煙の影響を検討した. その結果, ニコチンやたばこ特異的なニトロソアミンのNNKを同定している. また, 加熱式たばこのエアロゾルから抽出した溶液の曝露によっても, がん幹細胞の増殖が誘導されることから, 今後, 加熱式たばこに含まれる成分を検討する予定である.

また, 受動喫煙者の疫学研究によれば, 紙巻きたばこに比べて, 加熱式たばこの受動喫煙者で喘息発作や胸の痛みが多いことが報告されており, 検証が必要である.

今後, 引き続き, 科学的根拠に基づいて加熱式たばこのヒト健康リスクに対する影響が評価されることが期待される.

Keywords : 加熱式たばこ, 発がん性物質, ヒト細胞, がん幹細胞, 受動喫煙

松崎典弥*, 佐藤薫 : 血液脳関門MPS.

実験医学 2021;39(6):2576-2579.

血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) は中枢神経 (CNS) 系の血管であり, 血液と脳脊髄液間の物質交換を制限し, 神経細胞を末梢由来有害物質から守っている. 他の血管と比較して高いバリア性を有し, 分子量 500 Da以上の分子はほぼ100%, 低分子の98%を透過させないことが報告されている1). 中枢神経薬開発において, 開発スタートから上市に至る化合物はわずか7%と他の疾患領域と比較して極端に低い成功率であるが2), その大きな原因がBBBである. 従って, ヒト予測性の高い*in vitro* BBBモデルが構築できれば, 新薬開発の探索, 毒性評価, 安全性評価といった開発段階の随所で有用と期待されている.

Keywords : 血液脳関門, MPS, ヒト型モデル

* 大阪大学

Nishikawa A: Perspectives on the elimination of animal assays in the assessment of carcinogenicity.

Regul Toxicol Pharmacol. 2021;126:105031. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.105031.

Several prominent organizations continue to push for drastically shifting the assessment of carcinogenicity from animal assays to *in vitro* and *in silico* tests. The United States Environmental Protection Agency has announced that all animal assays will be banned after 2035. Similarly, the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use agreed in declaring that the weight of evidence approaches replace rodent carcinogenicity assays for some pharmaceuticals. The Organization for Economic Cooperation and Development has driven an integrative approach on carcinogenicity assessment that excludes animal assays. In this commentary, some issues that need to be addressed before such drastic shifts are implemented are described.

Keywords: animal assay, carcinogenicity, regulatory science

Nishikawa A, Nagano K*, Kojima H, Ogawa K: A comprehensive review of mechanistic insights into formaldehyde-induced nasal cavity carcinogenicity.

Regul Toxicol Pharmacol. 2021;123:104937. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.104937.

According to the International Agency for Research on Cancer classification, formaldehyde is a human carcinogen that targets the nasal cavity. In humans and rats, inhaled formaldehyde is primarily deposited in the nasal cavity mucosa, metabolized to the less toxic formic acid, and finally excreted into the urine or exhaled. Thus, formaldehyde-induced nasal carcinogenicity may be a direct effect of formaldehyde itself, although the underlying mechanisms remain unclear. With regard to cytotoxicity, degeneration and necrosis of nasal respiratory cells occur in rats after short exposure to formaldehyde. Cell proliferation is increased in the damaged cells, suggesting its critical roles both in the early stages and throughout the entire process of nasal carcinogenicity. Hyperplasia, squamous metaplasia, and dysplasia of the damaged epithelium frequently appear as morphological precursor lesions. With regard to genotoxicity, in addition to DNA-protein crosslinks, oxidative DNA damage also occurs in the exposed nasal mucosal cells. Sustained exposure to formaldehyde may cause nasal carcinogenicity through cytotoxicity and auxiliary genotoxicity. In this review, we discuss adverse outcome pathways through which cytotoxicity can lead to carcinogenicity and the development of integrated approaches for testing and assessment for nongenotoxic carcinogens.

Keywords: carcinogenicity, formaldehyde, nasal cavity

* Nagano Toxicologic-Pathology Consulting

小川久美子, 石井雄二, 豊田武士 : 医薬品と化学物質の毒性評価における病理組織標本の役割と応用.

日本薬理学雑誌 2022;157:139-45. doi: 10.1254/fpj.21102.

分子標的薬の登場によって, 臨床病理の現場では病理組織標本の活用と病理診断への要求度は高まってきている. 特に, コンパニオン診断においては, 免疫組織化学染色の結果が診断補助から確定診断, さらには治療薬選択に必須のものとなっている. 非臨床の毒性評価においても, 病理組織学検査は重要な位置を占めており, 臓器特異的に毒性及びがん原性に関するデータを得るために必須とされている. 現在ICH S1において, 証拠の重み付け (WoE) の詳細な検討によってラット2年間がん原性試験を置き換えるオプションが検討されているが,

その場合、26週間反復投与毒性試験の評価がより重要になると考える。本稿では、現在我々が検討している28日間反復投与試験検体を用いたγ-H2AXを指標としたラット膀胱発がん性評価の有用性及び質量分析イメージングの応用の紹介を含め、非臨床試験の毒性・安全性評価における病理組織検査の役割と今後の展望について述べたい。

Keywords : 免疫組織化学, イメージング, バイオマーカー

小川久美子 : 安全性に関するトピックの動向 ICH S1 (R1) : 医薬品のがん原性試験 (改定).

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:455-60.

2020年3月以降、予定されていたICH対面会合は、COVID-19パンデミックのため開催が見送られた。ICH S1 医薬品のがん原性試験のガイドライン改定に関するワーキンググループは、実施中の前向き評価研究に関するweb会議を適時実施していたが、2020年3月、5月および11月にはStep 1 文書の作成に向けたweb会議を集中的に開催した。本稿は、これらのweb会議の内容について、2020年12月14日に行われた第42回ICH即時報告会において紹介した講演内容である。

Keywords : がん原性試験, 医薬品, ICH

小川久美子, 西村次平*, 野中瑞穂*, 西川秋佳 : CH-S1B (R1) : 医薬品のがん原性試験ガイドライン改定について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:25-8.

がん原性試験は、1991年に開催された第1回ICHの安全性ワークショップにおいて最優先で考慮すべきテーマの一つとして検討された。その成果として1994-1997年に、がん原性試験の必要性 (S1A), 試験法 (S1B) および用量選択 (S1CおよびS1C (R)) に関する4種のガイダンスが発行された。ラットおよびマウスを用いた生涯試験の妥当性が議論され、ヒトでの使用を目的とした医薬品のがん原性試験を2種のげっ歯類を用いて行うという基本方針が決定され、今日まで維持されている。2011年に米国研究製薬工業協会 (PhRMA) のグループが182の低分子医薬品のデータセットについて検討し、ラット6か月間慢性毒性試験における病理組織学的発がんリスク要因、遺伝毒性およびホルモン作用の陰性の証拠によって、およそ30-40%に相当するこれらの化合物については、2年間ラットがん原性試験の陰性結果を82%の精度で予測できるとの論文を発表した。それを受けて、2011年7月に非公式のワーキンググループが立ち

上げられ、ICH S1ガイドライン改定の議論が開始された。2013年から2020年まで、開発中の低分子医薬品を対象に「証拠の重み付け (Weight of Evidence: WoE)」によって2年間ラットがん原性試験の結果を予測する前向き評価検討が行われ、その精度や妥当性が議論されてきた。本稿では、これまでの経緯と、前向き評価検討の結果に基づいて作成されパブリックコメントが行われた補遺案であるICH-S1B (R1) の内容について紹介している。

Keywords : がん原性試験, 医薬品, ICH

* 医薬品医療機器総合機構

Tanabe S, Beaton D^{*1}, Chauhan V^{*2}, Choi I^{*3}, Danielsen PH^{*4}, Delrue N^{*5}, Esterhuizen M^{*6}, Filipovska J^{*7}, FitzGerald R^{*8}, Fritsche E^{*9}, Gant TW^{*10}, Garcia-Reyero N^{*11}, Helm JS^{*12}, Huliganga E^{*13}, Jacobsen NR^{*4}, Kay JE^{*12}, Kim Y-J^{*3}, Klose J^{*9}, La Rocca C^{*14}, Luettich K^{*15}, Mally A^{*16}, O'Brien J^{*17}, Poulsen SS^{*4}, Rudel RA^{*12}, Sovadinova I^{*18}, Tollefsen KE^{*19,20,21}, Vogel U^{*4}, Yepiskoposyan H^{*15}, Yauk C^{*13}: Report of the 1st and 2nd Mystery of Reactive Oxygen Species Conferences.

ALTEX - Alternatives to animal experimentation. 2022;39(2):336-338. doi: 10.14573/altex.2203011

To reduce or replace animal experimentation, approaches are needed where computational networking of tissue and cellular biological events addresses disease mechanisms. One important tool for this is the adverse outcome pathway (AOP) framework, which describes how molecular and cellular events cause adverse health effects. The AOP framework is compiled by the scientific community in the Adverse Outcome Pathway Knowledge Base (AOP-KB) as part of Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) projects. Reactive oxygen species (ROS) play crucial roles in a variety of diseases and physiological conditions. ROS are produced by various stressors such as chemicals, particles or radiation energy, and endogenous peptides or the enzymatic machinery. Transient ROS play an important role in the defense mechanism of immune cells and redox signaling, whereas prolonged ROS elevation is involved in disease development and progression.

Keywords: adverse outcome pathway (AOP), *in silico*, reactive oxygen species (ROS)

- *¹ Canadian Nuclear Laboratories, Chalk River, Ontario, Canada
- *² Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada
- *³ Korea Institute of Science and Technology (KIST) Europe, Saarbrücken, Germany
- *⁴ National Research Centre for the Working Environment, Copenhagen, Denmark
- *⁵ Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris, France
- *⁶ University of Helsinki, Ecosystems and Environment Research Programme, Faculty of Biological and Environmental Sciences, Lahti, Finland; and Helsinki Institute of Sustainability Science (HELSUS), Helsinki, Finland
- *⁷ Independent, Ohrid, North Macedonia
- *⁸ Universities of Basel and Geneva, Basel, Switzerland
- *⁹ IUF – Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Duesseldorf, Germany
- *¹⁰ UK Health Security Agency, Public Health England, London, United Kingdom
- *¹¹ U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC), Vicksburg, MS, USA
- *¹² Silent Spring Institute, Newton, MA, USA
- *¹³ University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada
- *¹⁴ Center for Gender-specific Medicine, Italian National Institute of Health, Rome, Italy
- *¹⁵ Philip Morris International R&D, Philip Morris Products SA, Neuchâtel, Switzerland
- *¹⁶ Department of Toxicology, University of Würzburg, Würzburg, Germany
- *¹⁷ Wildlife Toxicology Research Section, Environment and Climate Change Canada, Toronto, Ontario, Canada
- *¹⁸ RECETOX, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic
- *¹⁹ Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Oslo, Norway
- *²⁰ Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Ås, Norway
- *²¹ Centre for Environmental Radioactivity, Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Ås, Norway
- Clerbaux L-A^{*1}, Amigó N^{*2}, Amorim MJ^{*3}, Bal-Price A^{*1}, Batista Leite S^{*1}, Beronius A^{*4}, Bezemer GFG^{*5}, Bostroem A-C^{*1}, Carusi A^{*6}, Coecke S^{*1}, Concha R^{*7}, Daskalopoulos EP^{*1}, Debernardi F^{*8}, Edrosa

E^{*9}, Edwards SW^{*10}, Filipovska J^{*11}, Garcia-Reyero N^{*12}, Gavins FNE^{*13}, Halappanavar S^{*14}, Hargreaves AJ^{*15}, Hogberg HT^{*16}, Huynh MT^{*17}, Jacobson D^{*18}, Josephs-Spaulding J^{*19}, Kim YJ^{*20}, Kong HJ^{*21}, Krebs CE^{*22}, Lam A^{*9}, Landesmann B^{*1}, Layton A^{*23}, Lee YO^{*20}, Macmillan DS^{*24}, Mantovani A^{*25}, Margiotta-Casaluci L^{*13}, Martens M^{*26}, Masereeuw R^{*27}, Mayasich SA^{*28}, Mei LM^{*29}, Mortensen H^{*29}, Munoz Pineiro A^{*30}, Nymark P^{*4}, Ohayon E^{*9}, Ojasi J^{*31}, Paini A^{*1}, Parissis N^{*1}, Parvatam S^{*32}, Pistollato F^{*33}, Sachana M^{*34}, Sørli JB^{*35}, Sullivan KM^{*22}, Sund J^{*1}, Tanabe S, Tsaion K^{*16}, Vinken M^{*36}, Viviani L^{*24}, Waspe J^{*37}, Willett C^{*24}, Wittwehr C^{*1}: COVID-19 through Adverse Outcome Pathways: Building networks to better understand the disease – 3rd CIAO AOP Design Workshop.

ALTEX - Alternatives to animal experimentation. 2022;39(2):322-335. doi: 10.14573/altex.2112161

On April 28-29, 2021, 50 scientists from different fields of expertise met for the 3rd online CIAO workshop. The CIAO project “Modelling the Pathogenesis of COVID-19 using the Adverse Outcome Pathway (AOP) framework” aims at building a holistic assembly of the available scientific knowledge on COVID-19 using the AOP framework. An individual AOP depicts the disease progression from the initial contact with the SARS-CoV-2 virus through biological key events (KE) toward an adverse outcome such as respiratory distress, anosmia or multiorgan failure. Assembling the individual AOPs into a network highlights shared KEs as central biological nodes involved in multiple outcomes observed in COVID-19 patients. During the workshop, the KEs and AOPs established so far by the CIAO members were presented and positioned on a timeline of the disease course. Modulating factors influencing the progression and severity of the disease were also addressed as well as factors beyond purely biological phenomena. CIAO relies on an interdisciplinary crowdsourcing effort, therefore, approaches to expand the CIAO network by widening the crowd and reaching stakeholders were also discussed. To conclude the workshop, it was decided that the AOPs/KEs will be further consolidated, integrating virus variants and long COVID when relevant, while an outreach campaign will be launched to broaden the CIAO scientific crowd. Keywords: COVID-19, adverse outcome pathway,

interdisciplinarity

-
- *¹ European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy
- *² Biosfer Teslab, Reus, Spain
- *³ Instituto Gulbenkian de Ciência, Lisbon, Portugal
- *⁴ Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- *⁵ Impact Station, Hilversum, The Netherlands
- *⁶ Interchange Research, London, UK
- *⁷ Fairleigh Dickinson University, Green Neuroscience Laboratory, San Diego, CA, USA
- *⁸ Division of Otorhinolaryngology, Department of Biotechnologies and Life Sciences, University of Insubria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italy
- *⁹ Green Neuroscience Laboratory, Neurolinx Research Institute, San Diego, CA, USA
- *¹⁰ RTI International, Research Triangle Park, NC, USA
- *¹¹ Independent scientist, Ohrid, North Macedonia
- *¹² US Army Engineer Research and Development Center, Vicksburg, MS, USA
- *¹³ The Centre for Inflammation Research and Translational Medicine (CIRTM), Brunel University London, London, UK
- *¹⁴ Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada
- *¹⁵ School of Science and Technology, Nottingham Trent University, Nottingham, UK
- *¹⁶ Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA
- *¹⁷ Department of Preventive Medicine and Biometrics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD, USA
- *¹⁸ Biosciences, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, USA
- *¹⁹ Institute for Experimental Medicine, Kiel University, Kiel, Germany
- *²⁰ Korea Institute of Science and Technology Europe Forschungsgesellschaft mbH, Saarbrücken, Germany
- *²¹ University of Illinois at Urbana-Champaign, Champaign, IL, USA
- *²² Physicians Committee for Responsible Medicine, Washington, DC, USA
- *²³ US Consumer Product Safety Commission,

Bethesda, MD, USA

- *²⁴ Humane Society International, Washington, DC, USA
- *²⁵ Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy
- *²⁶ Department of Bioinformatics - BiGCaT, NUTRIM, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands
- *²⁷ Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands
- *²⁸ University of Wisconsin-Madison Aquatic Sciences Center at US EPA, Duluth, MN, USA
- *²⁹ US EPA, Durham, NC, USA
- *³⁰ European Commission, Joint Research Centre, Geel, Belgium
- *³¹ Hiranandani College of Pharmacy, Mumbai, India
- *³² Centre for Predictive Human Model Systems Atal Incubation Centre - Centre for Cellular and Molecular Biology Habsiguda, Hyderabad, India
- *³³ European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy
- *³⁴ Environment Health and Safety Division, Environment Directorate, Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), Paris, France
- *³⁵ The National Research Centre for the Working Environment, Copenhagen, Denmark
- *³⁶ Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium
- *³⁷ Sheffield Teaching Hospitals, Sheffield, UK

Tanabe S, Hirose A, Yamada T: Adverse Outcome Pathway on histone deacetylase inhibition leading to testicular atrophy.

OECD Series on Adverse Outcome Pathways. 2021, No. 17. doi: 10.1787/b9c4bdb2-en

Testicular toxicity is of interest for human health risk assessment especially in terms of reproductive and developmental toxicity, however, the testicular toxicity has not been fully elucidated. Histone deacetylase inhibitors (HDIs) are approved as anti-cancer drugs since HDIs have apoptotic effects in cancer cells. HDIs include short-chain fatty acids, hydroxamic acids, benzamides, and epoxides. The intracellular mechanisms of induction of the spermatocyte apoptosis by HDIs are suggested as histone deacetylase (HDAC) inhibition as MIE, histone acetylation increase, disrupted cell cycle, apoptosis,

and spermatocyte depletion as KEs. The adverse outcome has been defined as testicular atrophy. The HDIs inhibit deacetylation of the histone, leading to an increase in histone acetylation. The apoptosis induced by disrupted cell cycle leads to spermatocyte depletion and testis atrophy. This AOP may be one of the pathways induced by HDIs, which suggests the pathway networks of protein hyperacetylations.

Keywords: adverse outcome pathway (AOP), histone deacetylase (HDAC), histone deacetylase inhibitor (HDI)

Tanabe S: Involvement of reactive oxygen species (ROS) and coagulation network in coronaviral infection.

Adv Clin Med Res. 2021;2(2):21. doi: 10.52793/ACMR.2021.2(2)-21

Coronaviral infection induces various molecular network pathways. Coronavirus pathogenesis pathway is involved in molecules in production of reactive oxygen species (ROS), oxidative stress responses and coagulation system. Several literatures have revealed the association of ROS and coagulation in infection of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In this Editorial, the involvement of ROS and coagulation in coronavirus infectious disease (COVID)-19 pathogenesis is summarized.

Keywords: COVID-19, reactive oxygen species (ROS), coagulation

Tanabe S: EMT Mechanism, Lung Cancer Metastasis, and microRNA.

Front Mol Biosci. 2021;8:731788. doi: 10.3389/fmolb.2021.731788

Cancer metastasis occurs due to several causes such as histologic, genetic, and pathologic features. Hematogenous spread, lymphatic spread, and direct spread to pleura are the main routes of lung metastasis (Stella et al., 2019). The primary sites of the tumor may affect the route of the spread. Many interesting theories exist regarding the origin of metastatic cells. Jamil and Kasi summarized that there would be main roots for the lung metastasis among these theories: 1). epithelial-mesenchymal transition (EMT) in which epithelial stem cells transform into mesenchymal cells, 2). stem cell origin of metastatic tumors in which tissue stem cells are the origin of metastatic

cancers, 3). a concept of macrophage facilitation of metastasis in which tumor-associated macrophages contribute to tumor progression, and 4). myeloid cell origin of metastasis in which myeloid origin cells with mesenchymal properties promotes metastasis (Jamil and Kasi, 2021). The signaling pathways involved in the microenvironment include Rous sarcoma virus tyrosine kinase signaling and p38 and extracellular signal-related kinase-1 (ERK) mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling. Adhesion and extracellular matrix molecules are also important to establish metastatic mass.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition, lung cancer metastasis, microRNA

Tanabe S: Editorial: Protein Functional Changes and Signaling Transduction in Cancer Stem Cells.

Front Oncol. 2021;11:761678. doi: 10.3389/fonc.2021.761678

This editorial on the Research Topic “Protein Functional Changes and Signaling Transduction in Cancer Stem Cells” highlights articles including “phosphorylation of endothelin-converting enzyme-1c at serines 18 and 20 by CK2 promotes aggressiveness traits in colorectal cancer cells” by Pérez-Moreno et al., “STIL Endows Oncogenic and Stem-Like Attributes to Colorectal Cancer Plausibly by Shh and Wnt Signaling” by Pradhan et al., “Tumor Growth in the High Frequency Medulloblastoma Mouse Model Ptch1+/-/ Tis21KO Has a Specific Activation Signature of the PI3K/AKT/mTOR Pathway and Is Counteracted by the PI3K Inhibitor MEN1611” by Ceccarelli et al., and “TGF-β1 Induces Immune Escape by Enhancing PD-1 and CTLA-4 Expression on T Lymphocytes in Hepatocellular Carcinoma” by Bao et al.

Keywords: cancer stem cell, protein function, signal transduction

田邊思帆里：エクソソームによる細胞集団内RNAシグナルパスウェイ。

Drug Delivery System. 2021;36(4):241-247. doi: 10.2745/dds.36.241

細胞集団におけるRNAシグナルパスウェイは、小胞やエクソソームを介して伝達される。RNAにはmRNA, microRNA, circular RNA, long non-coding RNA等のさまざまな種類が存在し、それぞれの役割が異なると考えられる。治療抵抗性がんは上皮間葉転換 (Epithelial-

mesenchymal transition: EMT) やがん幹細胞 (Cancer stem cell: CSC) 様の性質を有し, がん転移の際には周囲の環境に応じ, エクソソームmicroRNA等のシグナルパスウェイが変化することが知られている. 本稿においては, エクソソームによる細胞集団のRNAシグナルパスウェイに焦点を当てた.

Keywords: RNA, signaling pathway, network

Tanabe S, Perkins EJ^{*1}, Ono R, Sasaki H^{*2}: Artificial intelligence in gastrointestinal diseases.

Artif Intell Gastroenterol. 2021;2(3):69-76. doi: 10.35712/aig.v2.i3.69

Artificial intelligence (AI) applications are growing in medicine. It is important to understand the current state of the AI applications prior to utilizing in disease research and treatment. In this review, AI application in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases are studied and summarized. In most cases, AI studies had large amounts of data, including images, to learn to distinguish disease characteristics according to a human's perspectives. The detailed pros and cons of utilizing AI approaches should be investigated in advance to ensure the safe application of AI in medicine. Evidence suggests that the collaborative usage of AI in both diagnosis and treatment of diseases will increase the precision and effectiveness of medicine. Recent progress in genome technology such as genome editing provides a specific example where AI has revealed the diagnostic and therapeutic possibilities of RNA detection and targeting.

Keywords: artificial intelligence, gastrointestinal disease, RNA

^{*1} Environmental Laboratory, US Army Engineer Research and Development Center, United States

^{*2} National Cancer Center Research Institute

Tanabe S: RNA Signaling in Microenvironment.

Adv Clin Med Res. 2021;2(2):19. doi: 10.52793/ACMR.2021.2(2)-19

RNA signaling has emerged to be focused in several diseases. Multiple types of RNAs including microRNA, long non-coding RNA, and circular RNA mediate the signals among cells in cancer microenvironment. These RNAs travel in the microenvironment via extracellular vesicles or exosomes. The messages carried by RNAs transactivate the cells in different

organs, which may cause cancer metastasis or the amplification of diseases. Intercellular RNA signaling in microenvironment is of interest.

Keywords: microenvironment, RNA, RNA signaling

足利太可雄: *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.

Cosmetology. 2021;29:62-66.

Recently, several *in vitro* skin sensitization tests have been listed in the OECD guidelines. The threshold of toxicological concern (TTC) is a threshold value for human exposure that does not show any obvious adverse effects at the lower doses for all chemicals. In this study, we aimed to develop a quantitative prediction model using *in vitro/in silico* dataset and establish a TTC concept for skin sensitization. The EC3 value, which is the endpoint of the LLNA, was used as the objective variable, and data on 120 substances were extracted from the dataset published by Cosmetics Europe. *In vitro* tests (DPRA, KeratinoSens and h-CLAT) data and physico-chemical properties were used as the explanatory variables. A quantitative prediction model for EC3 was developed using support vector regression (SVR), which is a machine learning approach. Predicted EC3 values were used to establish a no expected sensitization induction level (NESIL), and acceptable exposure level (AEL) for each chemical was calculated by dividing NESIL by sensitization assessment factor (SAF). Then by fitting gamma distribution of the AELs using a negative log (10) scale, 95 and 99 percentile probability were calculated as the Dermal Sensitization Threshold (DST) value. Finally, conversion of the DST to the threshold concentration of a women's face cream was done as an example of the application of this concept.

This prediction model was validated by 3-fold cross validation, and the accuracy of prediction of potency class in five categories was 45.8%. Assuming 20% of all chemicals to be skin sensitizers, the DST (mg/cm²) for women's face cream was calculated as 0.129 (99percentile) and 3.99 (95percentile), respectively. Furthermore, the threshold concentration of this type of products was calculated as 0.008% (for DST 99percentile) and 0.26% (for DST 95percentile). This TTC concept will be useful for the safety evaluation of, for example, impurities in cosmetic ingredients as a non-animal approach.

Keywords: threshold of toxicological concern, machine learning, skin sensitization

浅野哲秀^{*1}, 笠松俊夫^{*2}, 北本幸子^{*3}, 山本美佳^{*4}, 小島肇: Bhas 42細胞形質転換試験法 (Bhas 42 CTA) 評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2021;10(1):1-26.

細胞形質転換試験 (Cell Transformation Assay: CTA) は, 培養細胞に化学物質を曝露することで起きる「細胞の形態」や「表現形質」の変化を指標として腫瘍誘発性の有無を調べる試験法の一つである.

日本動物実験代替法評価センター (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods: JaCVAM) 形質転換試験資料編纂委員会は, 経済協力開発機構 (Organization for Economic Co-operation and Development: OECD) ガイダンス文書 (Guidance Document: GD) No.231¹として2016年2月に公表された Bhas 42細胞を用いる形質転換試験 (Bhas 42 CTA)^{1,2} が化学物質のがん原性の予測に有用か否かについて検討し, その結果をまとめた.

Bhas 42 CTAの特徴としては, 1) がん遺伝子v-Harasを導入して得られた接触阻止能を有しているクローン由来細胞株 (Bhas 42細胞) を使用すること, 2) 接触阻止状態の細胞集団中に形成される多層の形質転換細胞集団 (形質転換巣: フォーカス) の有無を指標とすること, 3) *in vivo*の2段階発がん実験モデルに相当するイニシエーションアッセイとプロモーションアッセイの2つのプロトコルからなること, 4) 多環芳香族などの代謝活性化を必要とする物質の検出が可能であること, 5) 培養期間が3週間で動物実験と比較して短期であること, 6) 試験費用は安価であること, などがあげられる. しかし, フォーカスの判定を目視によって行うため, 判定者に対する十分な教育と訓練が必須である.

Bhas 42 CTAは, JaCVAMによって国際バリデーション研究が実施された. バリデーション研究は, 6ウェルプレートを用いる6ウェル法と将来の自動化のためにウェルサイズをスケールダウンした96ウェル法のそれぞれの方法について実施された. 欧州動物実験代替法評価センター (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing: EURL ECVAM) は, プロトコルの完成度, 技術移転性, 施設内再現性および施設間再現性について評価した結果, その有用性を認めている³. しかしながら, 化学物質による発がん機構の複雑性や代謝能などの*in vitro*試験系の本質的な限界を考慮すると, 動物を用いるがん原性試験をCTAに置き換えることは现阶段では不適切であると考えられる.むしろ, 構造活性相関や遺伝毒性試験結果などの他の情報

と組み合わせて, がん原性を疑わせる化学物質等のスクリーニング系として利用することによって, がん原性評価スキーム全体として, 使用する動物数の大幅な削減が可能となり, Reduction, Replacement, and Refinement (3Rs) の精神に適う試験方法であると考えられる. また, 96ウェル法におけるフォーカス判定の自動化が実現できれば, より多くの機関で実施可能な試験となる可能性がある. このような観点から, Bhas 42 CTAはさらに発がん機構などのデータを積み重ねることにより, 化学物質のがん原性を予測する試験の一つとしてその有用性が増すと考えられる.

Keywords: 細胞形質転換試験, がん原性, JaCVAM

^{*1} 元日東電工株式会社, 現大阪信愛学院短期大学

^{*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

小野敦^{*1}, 井口泰泉^{*2}, 青柳智子^{*3}, 足利太可雄, 北嶋聡, 児玉進^{*1}: 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, ヒト組み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) 評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2021;10(1):27-48.

性能標準 (Performance standard: PS) に基づく性能準拠試験法ガイドライン (Performance Based Test Guideline: PBTG) として経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) で承認されたEstrogen Receptor (ER) 結合親和性化学物質の検出のための, ヒト組み換えエストロゲン受容体 (Human Recombinant Estrogen Receptor: hrER) *in vitro*試験法^{1,2}は, *in vitro*で化学物質のエストロゲン受容体 (ER) に対する結合活性を生体内リガンドであるエストラジオールとの競合結合活性を指標として検出するスクリーニング試験法であり, 化学物質のERへの作用による生体反応の起点であるER結合活性を評価することが出来る. 本PBTGには, 国際的な多施設バリデーション研究により, 試験法の妥当性と信頼性が証明された2種の試験法 (Freyberger-Wilson (FW) アッセイおよび化学物質評価研究機構 (Chemicals Evaluation and Research Institute: CERI) アッセイ) が参照試験法として記載されている. また, 本PBTGには, 試験の目的である化学物質のhrER結合親和性を検出する類似試験法の開発とバリデーション研究のためのPSが設定されており, PSを満たすことが示された新規の類似試験法を追加することが可能である. 本試験法に記載されている2つの試験法についての再現

性や信頼性および試験法としての科学的妥当性と規制試験法としての妥当性については、米国環境保護庁（米国 Environmental Protection Agency: EPA）の主導により日米欧6施設の参加（CERIアッセイについてはうち5施設が参加）による国際バリデーション研究の結果をもとに、OECD第三者評価により評価され、OECD内分泌かく乱物質の試験と評価に関するタスクフォース（OECD Endocrine Disruptor Testing and Assessment Task Force: EDTA TF）で提案されたOECD内分泌かく乱物質の試験法と評価に関する概念枠組み（OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disruptors: CF）のレベル2に該当する内分泌かく乱物質のスクリーニング評価に有用な*in vitro*試験法としてOECD TG493が成立した。本試験法の課題として、本試験法は化学物質のERへの結合活性を評価できるのみであり化学物質のアゴニスト・アンタゴニスト活性を区別することは出来ず、本試験法で陽性と判定される化学物質が生体内でどのような影響を示すかについては評価できないという点あげられる。本試験法はあくまでもスクリーニング法であり、ERを介して惹起されると想定される有害影響を確定評価する試験法と組み合わせることで今後の化学物質管理に大きく貢献すると考えられる。

Keywords: estrogen receptor, OECD, performance based test guideline

*1 岡山大学

*2 横浜市立大学

*3 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

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 Interleukin-8 Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay) 評価報告書。

AATEX-JaCVAM. 2021;10(1):49-68.

皮膚感作性は化学物質の安全性評価において重要な評価項目であり、従来、モルモットやマウスを用いた動物実験によって評価されてきた。近年EUにおける欧州化学品規制（Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: REACH）では、コンピューターを用いた定量的構造活性相関（Quantitative Structure-Activity Relationship: QSAR）モデルや*in vitro*試験法による安全性評価が推奨されており、動物実験によって安全性が評価された成分を含む化粧品の販売が禁止されたことから、動物を用いない*in vitro*試験法の開発が強く望まれている。

Interleukin-8 Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay)

は、感作性発現機序における第三段階のイベントである樹状細胞が活性化する際のInterleukin-8 (IL-8) 遺伝子の発現亢進を利用した*in vitro*試験法であり、東北大学の相場らにより開発された。単球系培養細胞株であるTHP-1細胞に2種のレポーター遺伝子を導入したTHP-G8細胞を用い、活性化に伴う細胞でのIL-8遺伝子の発現量の変化をルシフェラーゼレポーターアッセイで測定することによって皮膚感作性の有無を判定する試験法である。IL-8 Luc assayは、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）442E ANNEX IのHuman Cell Line Activation test (h-CLAT), U937 cell line activation Test (U-SENSTM) (ANNEX II) と共に、TG 442EのANNEX IIIとして改定版にこれら3種の試験法が記載された。

本報告書は、日本動物実験代替法評価センター（Japanese Center for the Validation of Alternative Methods: JaCVAM）の主導によって行われたバリデーション研究についてまとめられたバリデーション報告書、代替試験法国際協力（International Cooperation on Alternative Test Methods: ICATM）の支援等のもと行われた第三者評価報告書および試験開発者の投稿論文などをとに試験手順をまとめ、有用性と限界を評価したものである。

本試験法は、バリデーション研究実施中に、使用する媒体や予測方法の改善が複数回行われた。これらをもとに作成されたTG 442E ANNEX IIIによれば、14物質を用いて3施設で実施され、施設内再現性の平均は87.7%であった。また、32物質を用いて3施設で実施され、施設間再現性は87.5%であった。34物質を用いた3施設によるバリデーション研究においては、感度は75から87%、特異度は90から100%、正確度は79から91%であった。

本試験法は、液相での反応系を必要とし、媒体のX-VIVOTM 15に20 mg/mLの濃度で溶解せずに陰性と判定された物質では、判定不可となり、溶解しても偽陽性を起こす可能性が高い。

さらに、IL-8 Luc assayは、無水物では偽陰性率が高く、界面活性剤は偽陽性となる可能性がある。細胞毒性を示す界面活性剤系の物質は適用範囲外である。ルシフェラーゼ活性を阻害する物質は測定を妨害する可能性がある。プレハプテンやプロハプテンは、バリデーション研究では多くが正しく判定されたが、IL-8 Luc assayで用いる細胞の代謝能は限定的であるため偽陰性を生じる可能性がある。

以上の結果から、本試験法は、強度感作性物質（国

際連合化学品の分類および表示に関する世界調和システム (United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals: UN GHS) 1A分類) に比べて、軽度から中等度感作性物質 (UN GHS 1B分類) で偽陰性を生じやすい傾向にあるため、本法単独での感作性強度分類やUN GHSのサブカテゴリー分類への利用には適さない。なお、本法では20 mg/mLでX-VIVO™ 15に溶解せず、陰性相当の結果となった場合は判定不可となるが、現行結果からは特に陰性物質で判定不可となる割合が高いことから、陰性結果の判定に重点を置く場合には、注意が必要である。

本委員会は、上記の本試験法の様々な限界を勘案すると、本試験法単独では皮膚感作性の判定は不十分であり、証拠の重み付けや他の試験法との組み合わせで用いることを推奨する。

Keywords: skin sensitization, IL-8, test guideline

*1 一般財団法人 食品薬品安全センター

*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

足利太可雄, 小島肇, 平林容子: 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 令和2年度報告書。

AATEX-JaCVAM. 2021;10(1):69-76.

令和2 (2020) 年, 日本動物実験代替法評価センター (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods: JaCVAM) はその評価会議が認めた以下の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 Cell Transformation Assay: 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 (Estrogen Receptor: 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 (Performance-Based Test Guideline: PBTG493)

一方, JaCVAMは経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) の試験法ガイドライン (Test Guideline: TG) として、以下の3試験を掲載させることに寄与した。

- 1) Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals: TG458

- 2) Short Time Exposure *In Vitro* Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage: TG491

- 3) *In Chemico* Skin Sensitisation: Assays addressing the Adverse Outcome Pathway key event on covalent binding to proteins, the Amino Acid Derivative Reactivity Assay (ADRA): TG442C

この他, OECDの作業計画では、日本は以下の7試験を提案しており、令和3 (2021) 年度以降の成立を目指している。

- 1) 皮膚刺激性試験TG439の改定: LbL 3D-Skin Skin Irritation Test (SIT) の収載
- 2) 眼刺激性試験TG437の改定: 牛摘出角膜の混濁および透過性試験法 (Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test method) への病理学的評価の導入
- 3) 眼刺激性試験TG494の改定: Vitrigel-Eye Irritation Test (EIT) の適用範囲拡大
- 4) 皮膚感作性試験TG442Cの改定: ADRAの改良
- 5) 光安全性試験Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) の開発
- 6) *In vitro*免疫毒性試験 Detailed Review Paper (DRP) の開発
- 7) 多能性幹細胞を用いた*in vitro*生殖発生毒性試験のDRPの開発

さらに, JaCVAMでは国際協調を通して、複数の試験法のバリデーションや第三者評価を進めている。それらには、免疫毒性スクリーニングMulti-ImmunoTox assay (MITA) IL-2 Luc assay, IL-2 Leukocyte Toxicity Test (LTT) アッセイおよびIL-1 β Lucアッセイ, 皮膚刺激性試験LbL 3D-Skin SIT, 皮膚感作性試験EpiSensAおよびADRAが該当する。

Keywords: JaCVAM, annual report, alternative method

小島肇: 医薬部外品の承認申請における動物実験代替法利用における最近の動向。

COSMETIC STAGE. 2021;12:32-39.

2013年3月, 動物実験をした化粧品の完全販売禁止をうたったEU指令が発効され¹⁾, 我が国においても多くの企業が自主的に動物実験を禁止した。厚生労働省においても、これに備え、医薬部外品の製造販売承認申請等に添付する資料については、平成18年 (2006年) 7月19日付医薬食品局審査管理課事務連絡「医薬部外品の製造販売承認申請及び化粧品基準改正要請に添付する資料に関する質疑応答集 (Q&A) について (現: 平成30年

(2018年) 3月29日版)」において²⁾、動物実験代替試験法(以下、代替法)の利用に関して経済協力開発機構(OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development)等により採用された代替法³⁾あるいは適切なバリデーションでそれらと同等と評価された方法に従った試験成績であれば、当該品目の申請資料として差し支えない旨を示している。

さらに、医薬部外品の承認申請における代替法の利用を促すため、「医薬部外品の承認申請資料作成等における動物実験代替法の利用とJaCVAMの活用促進について(平成23年(2011年)2月4日審査管理課事務連絡)」の中で⁴⁾、“国内では日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM: Japanese Center for the Validation of Alternative Methods)⁵⁾が、国際的な代替法開発の取組みである国際動物実験代替法協調(ICATM: International Cooperation on Alternative Test Methods)と連携し⁶⁾、代替法に関する情報を取りまとめ、また、新規開発および改訂された代替法の妥当性評価を行い、その評価結果等を公表している。医薬部外品の承認申請資料の作成においては、JaCVAMのホームページに掲載されている情報も参考の上⁵⁾、適切な資料を作成し、また化粧品ポジティブリスト改正要望等においても活用が図られたい”と貴管下関係業者に対し周知をお願いしている。

Keywords: 代替法, ガイダンス, 厚生労働省

Anklam E^{*1}, Bahl MI^{*2}, Ball R^{*3}, Beger RD^{*3}, Cohen J^{*3}, Fitzpatrick S^{*3}, Girard P^{*4}, Halamoda-Kenzaoui B^{*1}, Hinton D^{*3}, Hirose A, Hoeveler A^{*1}, Honma M, Hugas M^{*5}, Ishida S, Kass GE^{*5}, Kojima H, Krefling I^{*3}, Liachenko S^{*3}, Liu Y^{*6}, Masters S^{*3}, Marx U^{*7}, McCarthy T^{*8}, Mercer T^{*9}, Patri A^{*3}, Pelaez C^{*10}, Pirmohamed M^{*11}, Platz S^{*12}, Ribeiro AJ^{*3}, Rodricks JV^{*13}, Rusyn I^{*14}, Salek RM^{*15}, Schoonjans R^{*5}, Silva P^{*16}, Svendsen CN^{*17}, Sumner S^{*18}, Sung K^{*3}, Tagle D^{*19}, Tong L^{*20}, Tong W^{*3}, Eijnden-van-Raaij JVD^{*21}, Vary N^{*16}, Wang T^{*22}, Waterton J^{*23}, Wang M^{*20}, Wen H^{*24}, Wishart D^{*25}, Yuan Y^{*26}, Slikker W^{*3}: Emerging technologies and their impact on regulatory science.

Exp Biol Med (Maywood). 2022;247(1):1-75. doi: 10.1177/15353702211052280

There is an evolution and increasing need for the utilization of emerging cellular, molecular and *in silico* technologies and novel approaches for safety assessment of food, drugs, and personal care products. Convergence of these emerging technologies is also

enabling rapid advances and approaches that may impact regulatory decisions and approvals. Although the development of emerging technologies may allow rapid advances in regulatory decision making, there is concern that these new technologies have not been thoroughly evaluated to determine if they are ready for regulatory application, singularly or in combinations. The magnitude of these combined technical advances may outpace the ability to assess fit for purpose and to allow routine application of these new methods for regulatory purposes. There is a need to develop strategies to evaluate the new technologies to determine which ones are ready for regulatory use. The opportunity to apply these potentially faster, more accurate, and cost-effective approaches remains an important goal to facilitate their incorporation into regulatory use. However, without a clear strategy to evaluate emerging technologies rapidly and appropriately, the value of these efforts may go unrecognized or may take longer. It is important for the regulatory science field to keep up with the research in these technically advanced areas and to understand the science behind these new approaches. The regulatory field must understand the critical quality attributes of these novel approaches and learn from each other's experience so that workforces can be trained to prepare for emerging global regulatory challenges. Moreover, it is essential that the regulatory community must work with the technology developers to harness collective capabilities towards developing a strategy for evaluation of these new and novel assessment tools.

Keywords: emerging technologies, regulatory science, risk assessment

*1 Joint Research Centre, EU

*2 National Food Institute, Technical University, Denmark

*3 U.S. Food and Drug Administration

*4 Swissmedic, Switzerland

*5 European Food Safety Authority, EU

*6 Median Technologies, France

*7 TissUse, Germany

*8 Pfizer, USA

*9 Garvan Institute, Australia

*10 Spanish Council for Scientific Research, Spain

*11 University of Liverpool, UK

-
- *¹² AstraZeneca, UK
- *¹³ Ramboll, USA
- *¹⁴ Texas A&M University, USA
- *¹⁵ International Agency for Research on Cancer,
France
- *¹⁶ Canadian Food Inspection Agency, Canada
- *¹⁷ Cedars-Sinai Medical Center, USA
- *¹⁸ University of North Carolina, Chapel Hill, USA
- *¹⁹ National Institutes of Health, USA
- *²⁰ Universities of Georgia Tech and Emory, USA
- *²¹ Dutch Organ-on-Chip Consortium, The Netherlands
- *²² National Medical Products Administration, China
- *²³ University of Manchester and Bioxydyn Ltd, UK
- *²⁴ National Institutes for Food and Drug Control,
China
- *²⁵ University of Alberta, Canada
- *²⁶ The Institute of Cancer Research, UK

宮崎玉樹：“第十八改正日本薬局方技術情報”，3.01 かさ密度及びタツプ密度測定法，（一財）医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編集，（株）じほう，東京，pp.197-198（2021）

宮崎玉樹：“第十八改正日本薬局方技術情報”，G2 粉体の流動性，（一財）医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編集，（株）じほう，東京，pp.369-372（2021）

山本栄一：“中分子創薬に向けたDDS開発の新展開”，リポソーム製剤の薬物放出性評価法，（株）シーエムシー出版，東京，pp.225-230（2022）

Hashii N, Suzuki J: Site-Specific O-Glycosylation Analysis by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry with Electron-Transfer/Higher-Energy Collisional Dissociation, *Methods Mol Biol*, Humana Press, New York, 2271, pp.169-178（2021）

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，情報機構，東京，pp.3-13（2021）

木吉真人，柴田寛子，石井明子：“創薬研究のための相互作用解析パーフェクト”，会合凝集体の検出，（株）羊土社，東京，pp.168-180（2021）

Hyuga S, Nakamori S, Amakura Y, Hyuga M, Uchiyama N, Kobayashi Y, Hakamatsuka T, Goda Y, Odaguchi H, Hanawa T: “Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics”, Chapter 34, Analgesic effects of Ephedra Herb and ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE), Academic Press, United Kingdom, pp.385-400（2022）

Kikura-Hanajiri R: “IARC Monographs Volume 126 Opium Consumption”, 4. Mechanistic Evidence, 4.1 Absorption, distribution, metabolism and excretion., IARC, WHO, Lyon, France, pp.207-211（2021）ISBN 9789283201656 (pbk.).

田埜慶子，佐藤陽治：“次世代医薬とバイオ医療”，第6章再生医療・細胞治療，（株）東京化学同人，東京，pp.152-202（2022）

山口照英，内田恵理子：“細胞治療認定管理士制度指定カリキュラム第2版”，Ⅲ-4 遺伝子治療関連法規，細胞治療認定管理士制度審議会カリキュラム委員会編集，（株）中外医学社，東京，pp.35-45（2021）

鈴木孝昌：実験医学別冊“リアルタイム・デジタルPCR実験スタンダード”，網羅的な発現をみる，北條浩彦編集，（株）羊土社，東京，pp.111-123（2022）

井上貴雄：“中分子創薬に向けたDDS開発の新展開”，第5章 核酸医薬の基礎と開発動向，杉林堅次監修，（株）シーエムシー出版，東京，pp.35-52（2022）

井上貴雄：“次世代医薬とバイオ医薬”，第3章 核酸医薬，長野哲雄 川西徹編集，（株）東京化学同人，東京，pp.59-96（2022）

築茂由則，井上貴雄：“次世代医薬とバイオ医療”，第8章 個別化医療に向けた診断用医薬品 コンパニオン診断薬，長野哲雄 川西徹編集，（株）東京化学同人，東京，pp.208-223（2022）

齋島由二，坂口圭介，山影康次，金澤由基子，松岡厚子，橋本裕介，中村哲平，加藤玲子，谷川隆洋，中岡竜介：和英対訳「医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について第2版」ISO/TC 194国内委員会訳，（株）薬事日報社，東京，2021

酒井信夫：“衛生試験法・注解2020追補2022”，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.13-17（2022）

根本了：“衛生試験法・注解2020 追補2022”，飲食物試験法／天然有毒物質試験法／植物性自然毒／アコニチンアルカロイド，公益社団法人日本薬学，東京，pp.1-4（2022）

六鹿元雄：“管理栄養士講座 新版食品衛生学”，建帛社，東京，pp.181-184（2021）

大西貴弘 共著：食品安全検定テキスト 中級 第3版，中央法規出版，東京，pp.97-111（2021）

出水庸介，大庭誠：“次世代医薬と医療”，第2章「ペプチド医薬およびペプチド様（ペプトマー等）医薬」，東京化学同人，東京，pp.1-36（2022）

畝山智香子：“健康食品・サプリメント知りたいことガイドブック”，一般財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会＝編集企画，中央法規，東京，pp.31, 58, 89, 116, 157 (2021)

畝山智香子：“ほんとうの「食の安全」を考える－ゼロリスクという幻想－”，化学同人，京都，(2021)

Uneyama C: “Insights Concerning the Fukushima Daiichi Nuclear Accident Volume 1: Fears and Concerns Just After the Accident, and Anxiety about Radiation.”, Considering Risks of Food and Radiation–Cancer Risk Assessment–, eds., Atomic Energy Society of Japan, pp.264-269 (2021)

窪田邦宏：獣疫学＜第三版＞，獣疫学会編，近代出版，東京，pp.195 (2022)

齊藤公亮：“メタボロミクス実践ガイド”，実験医学別冊，[座談会] エキスパート直伝！メタボロミクス研究の歩き方，馬場健史ほか編集，(株)羊土社，東京，pp.311-318 (2021)

Tanabe S, Sachana M, FitzGerald R: “Reproductive and Developmental Toxicology, 3rd ed.”, Chapter 4. Adverse Outcome Pathways in reproductive and developmental toxicology, ed., Ramesh C. Gupta, Elsevier Inc./Academic Press, San Diego, pp.63-72 (2022) doi: 10.1016/B978-0-323-89773-0.00004-7

医薬品等一斉取締試験報告：ガランタミン臭化水素酸塩錠，セレコキシブ錠，ゾルピデム石酒酸塩錠，ロピニロール塩酸塩錠・OD錠・徐放錠，プラバスタチンナトリウム錠

後発医薬品品質確保対策事業（令和3年4月～令和4年3月），令和4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：セフカベンピボキシル塩酸塩細粒の溶出性評価：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3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

医薬品等一斉取締試験報告：ドネペジル塩酸塩，オザグレナトリウム，イリノテカン塩酸塩水和物，オフロキサシン，クロモグリク酸ナトリウム，ケトチフェンマル酸塩，デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム，プラノプロフェン：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3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

登録試験検査機関精度管理－令和2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（令和2年4月～令和3年3月），令和3年11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2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（令和2年4月～令和3年3月），令和3年11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：エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」（生物活性試験），エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ「MA」（生物活性試験），トラスツズマブBS点静注用60mg「NK」（純度試験（2）サイズ排除クロマトグラフィー），インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」（不溶性微粒子試験）：石

井明子，橋井則貴，柴田寛子，多田稔，青山道彦

後発医薬品品質確保対策事業（令和3年4月～令和4年3月），令和4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 日局グルカゴン（遺伝子組換え）各条確認試験で使用する試薬の規格に関する検討：橋井則貴，蛭田葉子，鈴木琢雄，石井明子
医薬品承認審査等推進費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3年6月～令和4年3月），令和4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

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，堤智昭，田口貴章

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3年4月～令和4年3月）
令和3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

ボウフウ（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3年7月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

あへん中のモルヒネ含量試験：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤

厚生労働省庁費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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な経費等，令和4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124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3年4月～令和4年3月）令和4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－2-ヒドロキシエチルノルタダラフィル，ジプロピルアミノプレタダラフィル，クロロプロパニルプレタダ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3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－強

壯用健康食品－：袴塚高志，最所和宏

医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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－インターネット買い上げ強壯用健康食品－：袴塚高志，最所和宏

医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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－インターネット買い上げ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3年4月～令和4年3月），令和4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：鄭雄一*，佐藤陽治，澤田留美，草川森士，平井孝昌

医薬品等審査業務庁費（令和3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課再生医療等製品審査管理室に報告

* 東京大学大学院工学研究科／医学研究科

新型コロナワクチン（ファイザー社）の輸送の影響に関する検証：山本武範，吉田徳幸，大岡伸通，内田恵理子，井上貴雄

医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4年3月），令和3年4月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

新型コロナワクチン（モデルナ社）の輸送の影響に関する検証：山本武範，吉田徳幸，大岡伸通，内田恵理子，井上貴雄

医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4年3月），令和3年8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3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3年4月～令和4年3月），令和4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3年度行動変容を伴う医療機器プログラム審査ワーキンググループ報告書：佐久間一郎*，迫田秀行，岡本吉弘，靛島由二
厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3年度体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）審査ワーキンググループ報告書：小野稔*，植松美幸，中岡竜介，靛島由二
厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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

* 東京大学医学部附属病院

令和3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，靛島由二
厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4年3月）令和4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
家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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
環境保全調査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4年3月環境省水・大気環境局大気環境課調査係に報告

令和三年度化粧品成分の分析法に関する調査：ピマトプロスト，イソプロピルクロプロステネート及びタフルプロストエチルアミドの一斉分析法：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3年4月～令和4年3月），

令和4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

令和三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3年4月～令和4年3月），令和4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

令和三年度医薬品等一斉監視指導取去試験：まつげ美容液等まつげ化粧品（マスカラを除く）における緑内障・高眼圧症治療剤のピマトプロストの配合の有無：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3年4月～令和4年3月），令和4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

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研究及び調査について：秋山卓美，五十嵐良明，上間匡，朝倉宏

医薬品審査等業務庁費（令和3年10月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

水道法第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3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局水道課に報告

未規制化学物質に係る水質検査法検討調査：小林憲弘，内野正，五十嵐良明

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局水道課に報告

家庭用品に含有される発がん性，生殖発生毒性及び変異原性を有する化学物質に関する調査：田原麻衣子，河上強志，五十嵐良明

家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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 LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）の適用検討：菊地博之，大倉知子，根本了，堤智昭
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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Ⅲ（畜水産物）[国衛研法]への適用検討：坂井隆敏，縄田裕美，根本了，堤智昭
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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）アセトクロール試験法（農産物），チアムリン試験法（畜産物），鉛試験法（農産物），ヒ素試験法（農産物），プロバクロール試験法（農産物）：根本了，本間正充
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和3年6月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第2回）アシベンゾラル S-メチル試験法（農産物）[追加検討]，クロルメコート試験法（畜産物），酢酸トレンボロン告示試験法（畜産物），シクロプロトリン試験法（農産物）及びシクロプロトリン試験法（水産物），トリフルミゾール試験法（畜産物）[追加検討]，ピコザマイシン試験法（畜水産物）：根本了，堤智昭
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和3年10月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第3回）オキシロニック酸試験法（農産物），グリホサート試験法（農産物），ジチアノン試験法（畜産物），フラボフォスフォリボール試験法（畜産物），ラサロシド試験法（畜産物）：根本了，堤智昭
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令

和4年1月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 ロキサリソン及びニタルソン試験法（畜産物）の開発：坂井隆敏，縄田裕美，根本了，堤智昭
食品等試験検査費（令和3年9月～令和4年3月），令和4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 ニフルスチレン酸ナトリウム試験法（畜水産物）の開発：坂井隆敏，縄田裕美，根本了，堤智昭
食品等試験検査費（令和3年9月～令和4年3月），令和4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，縄田裕美，根本了，堤智昭
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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）の開発：坂井隆敏，菊地博之，根本了，堤智昭
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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 アプラマイシン試験法（畜産物）の開発：坂井隆敏，縄田裕美，根本了，堤智昭
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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 カナマイシン試験法（畜産物）の開発：坂井隆敏，縄田裕美，根本了，堤智昭
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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)：志田(齊藤)静夏, 根本了, 堤智昭
食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 クレトジム試験法(農産物)の基礎検討：志田(齊藤)静夏, 根本了, 堤智昭

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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(果実・野菜)：志田(齊藤)静夏, 根本了, 堤智昭

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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 残留農薬の革新的な一斉分析システムの汎用化促進検討：志田(齊藤)静夏, 根本了, 堤智昭

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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：茶)妥当性評価試験：志田(齊藤)静夏, 山崎由貴, 根本了, 堤智昭

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 イソキサフルトール試験法(農産物)の開発：菊地博之, 大倉知子, 根本了, 堤智昭

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の放射性物質実態調査等事業：鍋師裕美, 高附巧, 前田朋美, 足立利華, 堤智昭

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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, 前田朋美, 足立利華, 堤智昭, 蜂須賀暁子

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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3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, 堤智昭, 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3年4月～令和4年3月)令和4年3月消費者庁食品表示企画課に報告

令和3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：堤智昭, 田口貴章, 工藤由起子, 大西貴弘

消費者政策調査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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 いわゆる昆虫食に係る調査研究：田口貴章, 堤智昭

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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 いわゆる「健康食品」関連通知の見直しについて：田口貴章, 堤智昭

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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 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[LC-MS/MS法(試験法案別表2の化合物)]妥当性評価試験：田口貴章, 根本了, 堤智昭

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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 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 [LC-MS/MS法（試験法別表3の化合物）] 妥当性評価試験：田口貴章，根本了，堤智昭

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

ミネラルウォーター類中の化学物質濃度の実態調査に係る試験検査報告：鈴木美成，堤智昭

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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

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報告書：鈴木美成，山崎由貴，堤智昭

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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

食品等安全確保対策に関する食品等試験検査 エチレンオキサイド及び2-クロロエタノールに係る検知法の検討事業：山崎由貴，中村公亮，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年2月～3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 食品中の農薬等の代謝物評価等に係るデータベース作成及び審査支援業務：中村公亮，堤智昭

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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 食品中の残留農薬等基準策定資料の英訳業務：中村公亮，堤智昭
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品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，日置冬子，窪崎敦隆，杉本直樹，佐藤恭子

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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

ポジティブリスト制度に関する検討および調査：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3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月), 令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

冷凍食品の規格基準見直しに関する調査: 朝倉宏, 佐々木貴正

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(令和3年8月～令和4年3月), 令和4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

清涼飲料水の製造基準(加熱殺菌)との同等性評価に係るガイドラインの検討: 朝倉宏, 岡田由美子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(令和3年8月～令和4年3月), 令和4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

販売等が禁止される病畜等から搾乳された乳に関する検討: 朝倉宏, 山本詩織

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(令和3年7月～令和4年3月), 令和4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」に関する検証事業(消毒用のアルコールと同等の効果を有する方法と判断するための判断材料の検証): 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4月～令和3年12月), 令和3年12月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究: 朝倉宏, 岡田由美子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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

密封包装食品製造業の許可の対象から除外される食品の実態調査: 朝倉宏, 百瀬愛佳, 山本詩織

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(令和3年12月～令和4年2月), 令和4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

令和3年度マリントキシン検査外部精度管理: 朝倉宏, 大城直雅

農林水産物・食品輸出促進対策費(令和3年4月～令和

4年3月), 令和4年3月農林水産省輸出・国際局に報告

食中毒検体試験: 朝倉宏, 大城直雅

食中毒処理要領に基づくシガテラ毒試験(令和3年4月), 令和3年4月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

食中毒検体試験: 朝倉宏, 岡田由美子, 百瀬愛佳

食中毒処理要領に基づくボツリヌス試験(令和3年12月), 令和3年12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, ニバレノール及びオクラトキシンA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3年4月～令和4年3月), 令和4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

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3年8月～令和3年11月), 令和3年12月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

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: 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3年4月～令和4年3月), 令和4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3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: 大西貴弘, 工藤由起子

消費者政策調査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4年3月消費者庁食品表示企画課に報告

食品添加物公定書の策定に関わる検討-食品添加物の微生物限度試験の検討: 工藤由起子, 渡辺麻衣子, 廣瀬昌平

食品等試験検査費(令和3年4月～令和4年3月), 令和4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3年度アーモンドにおけるカビが産生するアフラト

キシンの産生性に係る研究事業：工藤由起子，渡辺麻衣子，吉成知也

食品等試験検査費（令和4年2月～令和4年3月），令和4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

エンドトキシン試験法に関する調査：林克彦，大屋賢司，工藤由起子

医薬品承認審査等推進費（令和3年7月～令和4年3月），令和4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

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）：大屋賢司，林克彦，工藤由起子

医薬品安全対策等推進費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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GMP対策事業（収去品の品質確認検査）：大屋賢司，林克彦，工藤由起子

医薬品安全対策等推進費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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

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

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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：田口千恵，近藤一成，中島治

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令

和4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3年4月～令和4年3月），令和4年3月消費者庁食品表示企画課に報告

各種食物アレルゲンの解析並びにアレルゲンを含む食品の検査法の応用及び改良等：近藤一成，安達玲子，爲廣紀正

消費者政策調査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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，松田りえ子，林恭子，坪田美奈子，畝山智香子

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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

食品中の有害物質に関する分析法の妥当性確認ガイドラインの改訂に関する検討：渡邊敬浩，畝山智香子

薬生食監発0708第1号による依頼（令和3年7月～令和3年8月），令和3年8月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

国際整合性を踏まえた業務管理要領案の検討：渡邊敬浩，松田りえ子，畝山智香子

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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3年9月～令和4年2月），令

和4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

諸外国における腸管出血性大腸菌による食中毒状況の調査（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3年9月～令和3年12月），令和3年12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，井上依子，畝山智香子
食品等試験検査費（令和3年6月～令和3年9月），令和3年9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，井上依子，畝山智香子
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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：田中庸一，中村亮介，荒川憲昭，齋藤嘉朗
医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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

欧米の薬事制度等にかかる調査：青木良子，中村亮介，佐井君江，齋藤嘉朗
医薬品等第三者監視・評価組織運営費（令和3年6月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省大臣官房厚生科学課に報告

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3年4月～令和4年3月），令和4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3年4月～令和4年3月），令和4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，釣本真理子
家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（主試験），4-(1-アダマンチル)フェノール（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，釣本真理子，相田麻子
家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（主試験），4-(1-アダマンチル)フェノール（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，釣本真理子，相田麻子
家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（主試験），4,4'-(1,3-ジメチルプチリデン)ジフェノール（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，釣本真理子，相田麻子
家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（主試験），4,4'-(1,3-ジメチルプチリデン)ジフェノール（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，釣本真理子，相田麻子
家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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：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：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，釣本真理子，相田麻子
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，釣本真理子，相田麻子
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4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反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（中間報告）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，釣本真理子，相田麻子
食品等試験検査費（令和3年6月～令和4年3月），令和4年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

指定添加物（香料）の安全性に関する試験：*p*-サイメンのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験（中間報告）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，釣本真理子，相田麻子
食品等試験検査費（令和3年7月～令和4年3月），令和4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

新開発食品の食品衛生上の取扱いについての調査研究：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3年4月～令和4年3月），令和4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：毒劇法に関する実験動物による急性毒性試験等に係る情報収集：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，釣本真理子，相田麻子
医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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205号」（リソールレッド）単回経口投与時のマウス肝における網羅的遺伝子発現変動の解析（*in vivo*実験）：北嶋聡，栗形麻樹子

医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4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：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，釣本真理子，相田麻子
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，釣本真理子，相田麻子
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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：2,5-ジ-tert-ブチルヒドロキノ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，釣本真理子，相田麻子
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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：N,N'-ジフェニル-エチレンジアミ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，釣本真理子，相田麻子
食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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

工業化学物質分野GLPのOECD On-site Evaluation Visit (OEV) を見据えた哺乳類毒性独自の新任者教育研修用教本プロトタイプ作成：北嶋聡，山本雅也
家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3年度最終報告書：豊田武士，赤根弘敏，松下幸平，森川朋美，小川久美子

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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3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3年4月～令和4年3月），令和4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3年度最終報告書：小川久美子，赤木純一，水田保子

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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（エチル硫酸1-エチル-3-メチルイミダゾリウムの90日間反復経口投与毒性試験）令和3年度中間報告書：赤根弘敏，豊田武士，松下幸平，小川久美子

食品等試験検査費（令和3年11月～令和4年3月），令和4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（4-ベンジルオキシフェノールの90日間反復経口投与毒性試験）令和3年度中間報告書：小川久美子，赤木純一，水田保子

食品等試験検査費（令和3年12月～令和4年3月），令和4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

優先評価化学物質の*in vivo*変異原性に関する試験（グリオキサールの*in vivo*変異原性試験）令和3年度最終報告書：小川久美子，石井雄二，高須伸二，満元達也

家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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

OECDによる化学物質評価のデジタル人工知能化対策としての国際がん研究機関のがん分類と研究に関する国際協力に関する調査研究。令和3年度報告書：小川久美子 化学物質安全対策費，令和4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1品目，*in vitro*染色体異常試験1品目，*in vivo*小核試験6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3年度報告書：杉山圭一，堀端克良，増村健一，安井学，古濱彩子

食品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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，井上薫，山田隆志，牛田和夫，甲斐薫，山下ルシア幸子，川村智子

家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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，井上薫，牛田和夫，甲斐薫，川島明，鈴木洋，山下ルシア幸子

家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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，栗形麻樹子，山田隆志，松本真理子，馬野高昭，磯貴子，重田善之，村田康允，広瀬望，齊藤亮子

家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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

優先評価化学物質の*in vivo*変異原性に関する解析・評価実施：広瀬明彦，小川久美子，石井雄二，満元達也，高須伸二

家庭用品等試験検査費（令和3年12月～令和4年3月），令和4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

化学物質情報基盤システム整備：広瀬明彦，山田隆志，井上薫，松本真理子，川村智子，大畑秀雄，三浦稔 医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4年3月），

令和4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，馬野高昭，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，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，釣本真理子，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3年4月～令和4年3月），令和4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

毒劇物指定に関する化学物質の情報の収集：重田善之，広瀬望，磯貴子，村田康允，馬野高昭，松本真理子，広瀬明彦
医薬品審査等業務庁費（令和3年4月～令和4年3月），令和4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

OECDで開発されるAdverse Outcome Pathway（AOP）の人健康影響に係る安全規制行政への応用上の可能性と問題点に関する調査研究報告書：田邊思帆里，山田隆志，

広瀬明彦
家庭用品等試験検査費（令和3年4月～令和4年3月），令和3年8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

新規試験法評価書 眼刺激性試験代替法 SIRC-CVS：TEA法に関する評価：足利太可雄，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3年4月～令和4年3月），令和3年7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 皮膚腐食性試験代替法LabCyteEPI-MODEL24SCTに関する提案：足利太可雄，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3年4月～令和4年3月），令和3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：足利太可雄，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3年4月～令和4年3月），令和4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

合田幸広：天然物由来，錠剤，カプセル形状食品の品質保証。

食品化学学会第27回総会・学術大会（2021.6.11）

合田幸広：薬学の基礎「品質保証」とレギュラトリーサイエンス（RS）RS教育をどう行うか～他の科目との連携～。

第6回日本薬学教育学会大会（2021.8.22）

Goda Y: Quality control of herbal medicines in Japan.
JSP-CSP-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy
(2021.9.19)

合田幸広：食品及び食品添加物のレギュラトリーサイエンス研究。

第117回日本食品衛生学会学術講演会学会賞受賞者講演
(2021.10.27)

合田幸広：新規天然物医薬品の開発のための道。

日本薬学会142年会シンポジウム：感染初期のCOVID-19患者の重症化を防止するための新規生薬エキス製剤の開発と課題（2022.3.26）

坂本葵*，伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘，井上大輔*，菅野清彦*：簡易炭酸緩衝系を用いた新規溶出試験法の確立。

日本薬剤学会第36年会（2021.5.13）

* 立命館大学

Hiroyuki Yoshida: New performance tests for formulations in Japanese Pharmacopoeia.

MHLW/PMDA-USP Joint Workshop (2021.6.17)

吉田寛幸，阿部康弘，伊豆津健一：ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について。

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第15回学術大会（2021.6.19）

吉田寛幸，阿部康弘，山本栄一，宮崎玉樹，安藤大介，伊豆津健一：医薬品の品質向上に必要な施策とは～自主回収事例の検証から～。

医療薬学フォーラム2021（2021.7.24）

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おける医薬品

の品質評価と企業対応状況。

第54回日本薬剤師会学術大会（2021.9.19）

阿部康弘：局所皮膚適用製剤の生物学的同等性評価に関する取り組み。

第7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（2021.10.1）

阿部康弘，吉田寛幸，栗田麻里，伊豆津健一：後発医薬品品質確保対策事業で実施された公的試験機関による品質検査の推移

第31回日本医療薬学会年会（2021.10.09）

Izutsu K, Yamamoto E, Yoshida H, Abe Y, Ando D: Miscibility of hyaluronic acid (HA) and polymer excipients assessed by thermal analysis of frozen aqueous solutions.

AAPS PharmSci360 (2021.10.20)

阿部康弘，富田奈緒美，稲垣葵，吉田寛幸，伊豆津健一：リルマザホン塩酸水和物の混入が疑われたイトラコナゾール錠の分析

第58回全国衛生化学技術協議会年会（2020.11.26）

吉田寛幸：国衛研における医薬品の緊急収去対応について。

第58回全国衛生化学技術協議会年会（2020.11.26）

阿部康弘，白井明子，吉田寛幸，伊豆津健一：ジクロフェナクナトリウムテープ剤中の添加剤が皮膚透過性に及ぼす影響の評価。

日本薬学会第142年会（2022.3.26）

中村幸穂*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：B細胞リンパ腫治療薬を目指した抗BAFF受容体モノクローナル抗体の創製と細胞傷害活性。

日本薬学会第142年会（2022.03.28）

*¹ 神戸学院大学薬学部

*² (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

鍋島由希子*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：免疫難病治療薬の開発に向けた新規ヒトBAFFRモノクローナル抗体の特性解析。

日本薬学会第142年会（2022.03.28）

*¹ 神戸学院大学薬学部

*² (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

安藤大介, 宮崎玉樹, 山本栄一, 伊豆津健一: 顕微ラマン分光法を用いた溶解型マイクロニードル製剤中の薬物分布イメージング.

日本薬剤学会第36年会 (2021.5.13)

山本栄一, 高橋祐次, 榎形麻樹子, 齊藤洋克, 松下幸平, 豊田武士, 佐藤太*, 北嶋聡, 小川久美子, 伊豆津健一, 斎藤嘉朗, 平林容子, 本間正充, 奥田晴宏, 合田幸広: 脱離エレクトロスプレーイオン化-飛行時間型質量分析イメージングによるシクレソニドの1 μmエアロゾル吸入後のラット肺におけるシクレソニドとその代謝物の空間的局在の可視化.

日本薬剤学会第36年会 (2021.5.15)

* 日本ウォーターズ

富永憲子, 伊豆津健一, 山本栄一: 直線自由エネルギー関係モデルによる薬物の動的吸着挙動の評価及び吸着抑制法の検討.

日本薬剤学会第36年会 (2021.5.15)

宮崎玉樹, 菅野仁美, 安藤大介, 山本栄一, 伊豆津健一: 熱刺激電流法で解析した非晶質薬物の分子運動性と物理的な安定性.

日本薬剤学会第36年会 (2021.5.15)

宮崎玉樹, 菅野仁美, 白井明子, 阿部康弘, 安藤大介, 山本栄一, 吉田寛幸, 伊豆津健一: 開封保存によるケトプロフェンテープの製剤特性変化.

第31回日本医療薬学会年会 (2021.10.9)

山本栄一, 横尾英知, 政田さやか, 内山菜穂子, 辻厳一郎, 袴塚高志, 出水庸介, 伊豆津健一, 合田幸広: ラニチジン不純物からのN-ニトロソジメチルアミン (NDMA) の生成: ラニチジン塩酸塩中にNDMAが存在する潜在的な原因.

第58回全国衛生科学技術協議会年会 (2021.11.25)

山本栄一, 武田佳彦*¹, 安藤大介, 小出達夫, 天野裕太*², 宮崎新悟*², 宮崎玉樹, 伊豆津健一, 金澤秀子*², 合田幸広: X線顕微CTによる錠剤中ラニチジン塩酸塩結晶形の識別と空間分布の非破壊評価.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

*¹ (株) リガク

*² 慶応義塾大学

宮崎玉樹, 菅野仁美, 安藤大介, 山本栄一, 伊豆津健一: 熱刺激電流で観察した非晶質薬物の構造緩和挙動.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

安藤大介, 武田佳彦*¹, 小澤秋沙*², 坂上元栄*², 宮崎玉樹, 山本栄一, 伊豆津健一: X線顕微CT法を用いたマイクロニードルの穿刺深さ評価.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

*¹ (株) リガク

*² 麻布大学

高山智生*, 伯遼太郎*, 荒居玖志*, 小出達夫, 深水啓朗*: シロスタゾールのコアモルファス探索および物性評価.

日本薬剤学会第36年会 (2021.5.13)

* 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法における結晶成長のモニタリング.

日本薬剤学会第36年会 (2021.5.13)

* 明治薬科大学

小出達夫, 坂本知昭, 伊豆津健一: 近年の地方衛生研究所を対象とした精度管理事業の結果について.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25)

小出達夫, 深水啓朗*, 伊豆津健一: 製剤均一性試験における透過型ラマン分光法の適用に関する研究.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

* 明治薬科大学

佐藤匠*, 羽石一輝*, 久田浩史*, 井上元基*, 小出達夫, 深水啓朗*: ラマン分光法を用いたリポソームの膜相転移および薬物放出性の*in situ*同時モニタリング.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

* 明治薬科大学

山本佳久^{*1}, 小槻幸太^{*1}, 深水啓朗^{*2}, 小出達夫: 顕微赤外分光法を用いたレボフロキサシンOD錠における主成分の分布に関する検討.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 明治薬科大学

志村啓*, 愛甲健二*, 茂原瑞希*, 小野統矢*, 坂本知昭: テラヘルツ吸光分光法を用いた有効成分の類似した市販医薬品(錠剤)の識別性評価.

日本薬剤学会第36年会 (2021.5.13)

* 日立ハイテク

Shimura K*, Mohara M*, Aiko K*, Sakamoto T, Ono T*: Discrimination analysis of pharmaceutical tablets containing a racemate or an enantiomer as an active ingredient by terahertz frequency-domain transmission spectroscopy.

The Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies (FACSS) and the SciX Conference (FACSS-SciX2021) (2021.9.26)

* Hitachi High-Tech

高橋和宏*, 秋山高一郎*, 堀田和希*, 里園浩*, 坂本知昭: テラヘルツ減衰全反射分光法によるテラヘルツ擬似結晶転移反応のリアルタイムモニタリング.
第19回赤外放射の応答関連学会年会 (2022.1.31)

* 浜松ホトニクス

坂本知昭, 佐々木哲朗^{*1}, 知久馬敏幸, 藤巻康人^{*2}, 赤尾賢一^{*3}: 市場流通医薬品の品質確認のための分光分析第11報 不良・不正(偽造)が疑われた個人輸入国内未承認薬の品質分析その3.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

^{*1} 静岡大学

^{*2} 東京都立産業技術研究センター

^{*3} 日本分光

秋山高一郎^{*1}, 堀田和希^{*1}, 高橋和宏^{*1}, 里園浩^{*1}, 坂本知昭: テラヘルツ波減衰全反射分光法を用いたデンブンの酵素反応モニタリング.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

* 浜松ホトニクス

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6-メルカプトプリン水和転移反応のリアルタイムモニタリング.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

* 浜松ホトニクス

Takechi-Haraya Y: Role of glycosaminoglycan interaction on direct cell membrane penetration of arginine-rich peptides.

Wakayama Medical University International Symposium on Japan-France Glycopathophysiology 2022 (2022.2.16)

原矢佑樹, 伊豆津健一, 加藤くみ子*: ナノ粒子を利用する医薬品製剤の特性としてのサイズおよび表面修飾に関する評価手法の現状と課題.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

* 北里大学

石井明子: 抗体医薬品のレギュラトリーサイエンス.
第25回日本がん分子標的治療学会学術集会 RS教育講演 (2021.5.29)

Shibata H, Kiyoshi M, Harazono A, Ishii-Watabe A: Current status and issues on evaluation of protein aggregates/subvisible particles in biopharmaceuticals from regulatory perspective.

The 21st Annual Meeting of Protein Science Society of Japan (2021.6.17)

石井明子: 教育講演3 バイオシミラーの品質・安全性・有効性確保 ~同等性/同質性評価に関する考え方を中心に~.

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 第15回学術集会 (2021.6.19)

日向昌司, 日向須美子^{*1}, 天倉吉章^{*2}, 上間匡, 内山奈穂子, 溝口和臣^{*3}, 小田口浩^{*1}, 合田幸広: エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)の抗新型コロナウイルス作用における分子機構の解明.

第38回和漢医薬学会学術大会 (2021.9.4-5)

*¹ 北里大学東洋医学総合研究所

*² 松山大学薬学部

*³ (株) ツムラ

西明紀^{*1}, 日向須美子^{*2}, 日向昌司, 上間匡, 内山奈穂子, 溝口和臣^{*1}, 小田口浩^{*2}, 合田幸広: マウスコロナウイルスMurine hepatitis virus感染マウスに対するエフェドリンアルカロイド除去麻黄の効果.

第38回和漢医薬学会学術大会 (2021.9.4-5)

*¹ (株) ツムラ

*² 北里大学東洋医学総合研究所

青山道彦, 多田稔, 石井明子: Fcγ receptor-dependent internalization and off-target toxicity of antibody-drug conjugate aggregates.

第28回日本免疫毒性学会学術年会 (2021.9.6)

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の評価とリスク低減策に関する規制科学的考察.

第28回日本免疫毒性学会学術年会 (2021.9.6-7)

小林哲, 柴田寛子, 石井明子: アダリム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.

第11回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2021.9.18)

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の信頼性確保に向けた海外での取り組みと本邦における課題.

第11回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2021.9.18)

Ishii-Watabe A, Shibata H, Nishimura K, Saito Y: Evaluation of anti-SARS-CoV-2 antibody tests in the COVID-19 project of Japan.

15th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2021.9.29)

森本和滋, 日向昌司, 石井明子: バイオシミラーの品質評価技術の進歩と国内外における規制動向.

日本薬史学会2021年会 (2021.10.23)

木吉真人, 柴田寛子, 寺尾陽介^{*1}, 井出輝彦^{*1}, 津本浩平^{*2}, 伊東祐二^{*3}, 石井明子: 熱力学的パラメーターを用いた抗体医薬品-FcγRIIIa間相互作用の精密解析.

第57回熱測定討論会 (2021.10.27)

*¹ 東ソー (株)

*² 東京大学工学系研究科

*³ 鹿児島大学大学院理工学研究科

柴田寛子, 西村和子, 前田卓哉^{*1}, 森田公一^{*2}, 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に関する検討.

第42回日本臨床薬理学会学術総会 (2021.12.9)

*¹ 埼玉医科大学 臨床検査医学

*² 長崎大学 熱帯医学研究所

西村和子, 柴田寛子, 宮間ちづる, 石井明子, 斎藤嘉朗, 碓川絵夢^{*1}, 鈴木康夫^{*1,2}: 抗TNFα抗体医薬品を投与された炎症性腸疾患患者における抗薬物抗体の評価.

第42回日本臨床薬理学会学術総会 (2021.12.10)

*¹ 銀座セントラルクリニック

*² 東邦大学医学部

石井明子, 斎藤嘉朗: 新型コロナウイルス感染症ワクチンの有効性評価と抗体検査.

第42回臨床薬理学会学術総会シンポジウム (2021.12.11)

橋井則貴, 東阪嘉子, 新井浩司^{*1}, 内山仁^{*4}, 奥菌剛^{*3}, 片桐直宏^{*4}, 高原健太郎^{*2}, 立木秀尚^{*4}, 中井恵子^{*1}, 松沼孝行^{*2}, 山根真一^{*3}, 斎藤嘉朗, 石井明子: 液体クロマトグラフィー/質量分析による抗体医薬品の生体試料中薬物濃度分析法の確立とバイオトランスフォーメーション分析への応用.

第13回JBFシンポジウム (2022/2/28-3/2)

*¹ (株) LSIメディエンス

*² サーモフィッシャーサイエンティフィック (株)

*³ 積水メディカル (株)

*⁴ 東和薬品 (株)

柴田寛子, 西村和子, 石井明子, 斎藤嘉朗, 川合眞一^{*1}, 山田壯一^{*2}, 南木敏宏^{*2}: バイオ医薬品投与患者血清中の抗薬物抗体の評価: 関節リウマチ患者におけるエタネルセプトの事例.

第13回JBFシンポジウム (2022.3.2)

*¹ 東邦大学医学部 炎症・疼痛制御学講座

*² 東邦大学医学部 内科学講座膠原病学分野

西村和子, 柴田寛子, 宮間ちづる, 石井明子, 斎藤嘉朗, 碓川絵夢^{*1}, 鈴木康夫^{*1,2}: 抗TNF α 抗体医薬品を投与された炎症性腸疾患患者血清中の薬物濃度および抗薬物抗体の評価.

第13回JBFシンポジウム (2022.3.2)

^{*1} 銀座セントラルクリニック

^{*2} 東邦大学医学部

柴田寛子: バイオ医薬品に含まれる凝集体/不溶性微粒子の評価手法に関する課題.

第44回動物細胞工学シンポジウム (2022.3.4)

石井明子: がん治療に用いられる抗体医薬品 ～マルチタスクな抗体分子の魅力とその品質評価～.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

橋井則貴, 東阪嘉子, 石井明子: インタクト質量分析によるヒト血漿中ADCの薬物抗体比分布分析手法の最適化.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

日向昌司: EFEのCOVID-19治療薬としての効力を裏付ける前臨床薬理試験.

日本薬学会第142年会 シンポジウム (2022.3.26)

柴田寛子, 原園景, 木吉真人, 竹下理絵^{*1}, 萬年輝久^{*1}, 高杉智博^{*2}, 林佑生^{*2}, 秋丸倫子^{*3}, 齋藤俊太郎^{*3}, 村上知子^{*4}, 中子真由美^{*4}, 仲野篤史^{*5}, 進藤卓弥^{*6}, 岩下和輝^{*7}, 横山和正^{*8}, 大林尚美^{*9}, 山田正敏^{*10}, 原幸生^{*11}, 山下潤二^{*11}, 宮鍋一紘^{*12}, 西濱剛志^{*13}, 丸山彰^{*13}, 宮原佑弥^{*14}, 佐々木健次^{*14}, 黒澤静霞^{*15}, クラユヒナエレナ^{*16}, 野田勝紀^{*16}, 内山進^{*17}, 石井明子: サイズ排除クロマトグラフィーによる抗体医薬品凝集体含量評価の共同測定.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

^{*1} 味の素 (株)

^{*2} アステラス製薬 (株)

^{*3} 第一三共 (株)

^{*4} 大日本住友製薬 (株)

^{*5} (一社) 日本血液製剤機構

^{*6} JCRファーマ (株)

^{*7} 協和キリン (株)

^{*8} キッセイ薬品工業 (株)

^{*9} Meiji Seika ファルマ (株)

^{*10} 日本化薬 (株)

^{*11} 日本製薬 (株)

^{*12} 小野薬品工業 (株)

^{*13} 武田薬品工業 (株)

^{*14} 田辺三菱製薬 (株)

^{*15} (株) 東レリサーチセンター

^{*16} (株) ユー・メディコ

^{*17} 阪大院工学

小林哲, 柴田寛子, 石井明子: FDAからinterchangeable productとして承認されたインスリンアナログ及びアダリムマブの臨床試験について.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

原園景, 柴田寛子, 石井明子: バイオ医薬品の品質評価に用いられる糖鎖試験法の試料調製条件の影響評価.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

長門石暁^{*1}, 小菅啓史^{*2}, 木吉真人, 石井明子, 寺尾陽介^{*3}, 井出輝彦^{*3}, 津本浩平^{*1,2}: 様々なIgG型抗体に関するFc γ RIIIaの物理化学的相互作用解析.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

^{*1} 東京大学医科学研究所

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

^{*3} 東ソー (株)

多田稔, 青山道彦, 石井明子: 抗SARS-CoV-2抗体の生物活性評価に用いるモノクローナル抗体パネルの構築.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

青山道彦, 多田稔, 石井明子: 抗体薬物複合体の凝集は抗体薬物複合体の非標的細胞傷害性を増強する.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

日向昌司, 高橋莉子^{*}, 中村萌^{*}, 多田稔, 石井明子: LC/MSを用いた宿主細胞由来タンパク質の同定と定量.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

^{*} 明治薬科大学

田中理恵, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: Cannabidiol (CBD) 含有製品のNMRを用いた定量分析の検討.

日本法中毒学会第40年会 (2021.7.3)

河村麻衣子, 前橋恭子^{*}, 岩楯公晴^{*}, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: LC-IMS-Q-TOFMSを用いた様々なヒト生体試料中危険ドラッグのスクリーニング及び定量分析.

日本法中毒学会第40年会 (2021.7.3)

* 東京慈恵医科大

水谷佐久美, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: LC-QTOF-MSによる濃縮大麻製品中カンナビノイド16成分の定量分析.

日本法中毒学会第40年会 (2021.7.3)

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}: 新規合成カンナビノイドによる海馬の内因性カンナビノイドレベルの変動.

日本法中毒学会第40年会 (2021.7.4)

^{*1} 九州大学大学院薬学研究院

^{*2} 中国薬科大

緒方潤, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: ロングリード次世代シーケンサーを用いた植物系危険ドラッグ製品の基原植物種判定の検討.

日本法中毒学会第40年会 (2021.7.4)

中光はるの^{*1}, 王子泰^{*2}, 奥津果優^{*1}, 吉崎由美子^{*1,2}, 二神泰基^{*1,2}, 玉置尚徳^{*1,2}, 丸山卓郎, 河野徳昭^{*3}, 當銘一文^{*4}, 小松かつ子^{*4}, 高峯和則^{*1,2}: 漢方用薬「神麴」の製造時における植物添加の影響.

第38回和漢医薬学会学術大会 (2021.9.4)

^{*1} 鹿児島大学農学部

^{*2} 鹿児島大学大学院連合農学研究科

^{*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} 富山大学和漢医薬学総合研

B. Zolboo^{*1}, 當銘一文^{*1}, 奥津果優^{*2}, 丸山卓郎, 白鳥誠^{*3}, 近藤誠三^{*4}, 山本豊^{*5}, 横倉胤夫^{*6}, 河野徳昭^{*7}, 小松かつ子^{*1}: シンキクの標準化を目指したLC/MS分析法の開発 (2).

第38回和漢医薬学会学術大会 (2021.9.4)

^{*1} 富山大学和漢医薬学総合研

^{*2} 鹿児島大学農学部

^{*3} (株) ウチダ和漢薬

^{*4} 小太郎漢方製薬 (株)

^{*5} (株) 栃本天海堂

^{*6} 日本粉末薬品 (株)

^{*7} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研

究センター

竹内純^{*1}, 中森俊輔^{*1}, 日向須美子^{*2}, 宮嶋直紀^{*1}, 内山奈穂子, 日向昌司, 天倉吉章^{*3}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1}: 麻杏薏甘湯の鎮痛作用に関わる構成生薬の解明.

第38回和漢医薬学会学術大会 (2021.9.4)

^{*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

黄雪丹^{*1}, 日向須美子^{*2}, 楊金緯^{*3}, 内山奈穂子, 日向昌司, 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}: Paclitaxel誘発末梢神経障害性疼痛に対する麻黄エキスとエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスの鎮痛作用.

第38回和漢医薬学会学術大会 (2021.9.4)

^{*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

飯島瑠菜^{*1}, 岸本早苗^{*2}, 大宮あけみ^{*2}, 八木雅史^{*2}, 岡本えみ^{*1}, 宮原平^{*1,6}, 辻本恭^{*1}, 小関良宏^{*1}, 内山奈穂子, 袴塚高志, 河野宇伸^{*3}, Cano Emilio^{*4}, 清水元樹^{*5}, 西原昌宏^{*5}: カーネーション花卉における色素体分化によるエステル化カロテノイドの合成と蓄積.

第38回日本植物バイオテクノロジー学会 (2021.9.10)

^{*1} 農工大・工

^{*2} 農研機構・野菜花き

^{*3} デュメンオレンジジャパン

^{*4} Barberet & Blanc

^{*5} 岩手生工研

^{*6} 千葉大・園芸

周韜^{*1,2}, 平山裕一郎^{*2}, 恒松雄太^{*2}, 鈴木七海^{*2}, 佐藤道大^{*2}, 田中誠司, 内山奈穂子, 合田幸広, 渡辺賢二^{*2}: 大腸がんリスク因子コリバクチンの化学構造解析.

第63回天然有機化合物討論会 (2021.9.15)

^{*1} アデノプリベント (株)

^{*2} 静岡県立大学薬学部

Kawano N^{*1}, Anjiki N^{*1}, Masada S, Kawahara N^{*2},

Hakamatsuka T, Yoshimatsu K^{*1}: Construction of the FHH Electric Green Book (e-GB).
The 11th JSP-CSP-KSP Joint Symposium of Pharmacognosy (2021.9.18)

^{*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

内山奈穂子, 細江潤子, 石附京子, 杉本直樹, 丸山剛史^{*1}, 浅野龍二^{*1}, 三浦亨^{*2}, 岩本芳明^{*2}, 末松孝子^{*3}, 小松功典^{*3}, 日向野太郎^{*4}, 嶋田典基^{*5}, 合田幸広: 定量NMRを用いた日本薬局方・定量用試薬の規格化を目的とした生薬等の定量指標成分アミグダリン及びアルブチンの絶対純度の測定.

日本生薬学会第67年会 (2021.9.19)

^{*1} (株) ツムラ

^{*2} 富士フィルム和光純薬 (株)

^{*3} (株) JEOL RESONANCE

^{*4} 大正製薬 (株)

^{*5} (株) 常磐植物化学研究所

新井玲子, 単味生薬研究班, 内山奈穂子, 袴塚高志: オンジェキスの局外生規収載に向けた確認試験及び定量法の検討.

日本生薬学会第67年会 (2021.9.19)

徳本廣子, 山本栄一, 袴塚高志, 内山奈穂子: 生薬の内部形態観察へのX線CTスキャンの応用 (1).

日本生薬学会第67年会 (2021.9.19)

新屋和花^{*1,2}, 丸山卓郎, 峠隆之^{*1}, 林茂樹^{*3}, 安食菜穂子^{*3}, 高浦 (島田) 佳代子^{*4}, 袴塚高志, 森田洋行^{*5}, 川原信夫^{*3}, 小松かつ子^{*5}, 高橋京子^{*4}, 木内文之^{*2}: インドジャボク及び同属植物における含有成分の多変量解析.

日本生薬学会第67回年会 (2021.9.20)

^{*1} 奈良先端大学

^{*2} 慶應義塾大学薬学部

^{*3} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

^{*4} 大阪大学総合博物館

^{*5} 富山大学和漢医薬学総合研

王浩涵^{*1}, 山路弘樹^{*1,2}, 司馬真央^{*2}, 小栗一輝^{*2}, 曾根美佳子^{*2}, 松浦匡^{*2}, 成暁^{*3}, 刀志灵^{*3}, 山本豊^{*4},

白鳥誠^{*5}, 小松かつ子^{*6}, 河野徳昭^{*7}, 丸山卓郎, 袴塚高志: 中国に流通するテンモンドウ原植物の多様性と生産の現状.

日本生薬学会第67回年会 (2021.9.20)

^{*1} 深圳ツムラ

^{*2} (株) ツムラ

^{*3} 昆明植物研究所

^{*4} (株) 栃本天海堂

^{*5} (株) ウチダ和漢薬

^{*6} 富山大学和漢医薬学総合研

^{*7} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

後藤佑斗, 藤井太一^{*1}, 高尾泰昌^{*2}, 土田貴志^{*3}, 曾根美佳子^{*4}, 神本敏弘^{*4}, 松浦匡^{*4}, 横倉胤夫^{*5}, 袴塚高志, 丸山卓郎, 南基泰^{*1}, 小松かつ子^{*6}, 木内文之^{*7}: カノコソウ市場品の遺伝子型と精油成分型.

日本生薬学会第67回年会 (2021.9.20)

^{*1} 中部大学

^{*2} 富山大学薬学部

^{*3} 小林製薬 (株)

^{*4} (株) ツムラ

^{*5} 日本粉末薬品 (株)

^{*6} 富山大学和漢医薬学総合研

^{*7} 慶應義塾大学薬学部

福嶋麻美子^{*1}, 北添達樹^{*1}, 白畑辰弥^{*1,3}, 黄雪丹^{*1}, 丸山卓郎, 加藤紳^{*2}, 小田口浩^{*3}, 小林義典^{*1,3}: 生薬「カイバ」の化学的品質評価; 国産タツノオトシゴの生薬利用への検討.

日本生薬学会第67回年会 (2021.9.20)

^{*1} 北里大学薬学部

^{*2} シーホースウェイズ (株)

^{*3} 北里大学東洋医学研

田中理恵, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: 日本におけるいわゆる“スマートドラッグ”製品の分析調査について.

第43回日本中毒学会総会・学術集会 (2021.10.15)

河村麻衣子, 飯田基雄, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: LSD類似化合物の薬物簡易検査キットを用いた検出法の検討.

第43回日本中毒学会総会・学術集会 (2021.10.15)

水谷佐久美, 飯田基雄, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: フェンタニル構造類似化合物の薬物簡易検査キットを用いた検出法の検討.

第43回日本中毒学会総会・学術集会 (2021.10.15)

Goda T*, Iida T*, Masuda J*, Horie S*, Tanaka S, Uchiyama N, Masada S, Arai R, Yamamoto E, Hakamatsuka T, Okuda H, Goda Y: An evaluation of rapid method for simultaneous analysis of ciclesonide and its impurities in an inhaler using online SFE-SFC-QTOFMS.

69th American Society for Mass Spectrometry Conference (2021.10.31)

* Shimadzu Corporation

田中理恵, 河村麻衣子, 水谷佐久美, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: 令和2年-令和3年の新規流通危険ドラッグ成分の同定.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.9)

Ogata J, Kawamura M, Mizutani S, Hakamatsuka T, Kikura-Hanajiri R: Investigation of plant powder products distributed in Japan called "Acacia".

VIII international conference on novel psychoactive substances (2021.11.17)

Rie Tanaka, Maiko Kawamura, Mizutani Sakumi, Takashi Hakamatsuka, Ruri Kikura-Hanajiri: Identification of three arylcyclohexylamines (MXPr, MXiPr, and DMXE) in illegal products in Japan.

8th Annual Conference on Novel Psychoactive Substances (2021.11.17)

徳本廣子, 山本栄一, 袴塚高志, 内山奈穂子: X線CTスキャンを用いた生薬の内部形態観察.

第49回生薬分析シンポジウム (2021.11.25)

最所和宏, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 令和2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58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25)

内山奈穂子, 細江潤子, 石井利哉*, 尾島忠*, 藤城零*, 合田幸広: 吸湿性物質の秤量における調湿の検討.

第3回定量NMR研究会 (2021.12.3)

* 日本電子 (株)

Jorge Carlos Pineda Garcia, Ren-shi Li, Ruri Kikura-Hanajiri, Yoshitaka Tanaka, Yuji Ishii: Analysis of endogenous cannabinoid changes and behavioral response disruption after novel synthetic cannabinoid treatment.

TIAFT virtual meeting (2022.2.1)

中森俊輔^{*1,2}, 宮嶋直紀^{*1,2}, 日向須美子^{*2}, 好村守生^{*3}, 天倉吉章^{*3}, 大嶋直浩, 内山奈穂子, 白畑辰弥^{*1}, 楊金緯^{*4}, 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}: CFA誘発関節炎モデルに対するエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) の鎮痛作用の解析.

第4回COI学術交流会 (2022.2.6)

*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

田中誠司, 政田さやか, 袴塚高志, 内山奈穂子: オンラインSFE/SFC/Q-TOFMSシステムを用いた柑橘類生薬のメタボローム解析に関する研究 (1).

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

Jorge Carlos Pineda Garcia^{*1}, Ren-shi Li^{*2}, Ruri Kikura-Hanajiri, Yoshitaka Tanaka^{*1}, Yuji Ishii^{*1}: Time frame analysis and biochemical profiling of the effects of novel synthetic cannabinoids.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

*1 九州大学大学院薬学研究院

*2 中国薬科大

内山奈穂子, 新井玲子, 田中誠司, 丸山卓郎, 袴塚高志, 伊藤雅文^{*1}, 柴原豪了^{*2}, 武田修己^{*3}, 小栗志織^{*3}, 佐々木隆宏^{*4}, 岡秀樹^{*4}, 白鳥誠^{*5}, 秋田幸子^{*6}, 植村清美^{*6}, 浅野年紀^{*7}, 日向野太郎^{*7}, 杉本智潮^{*8}, 近藤誠三^{*9}, 吉田雅昭^{*9}, 西川加奈子^{*10}, 山田修嗣^{*11}, 山本豊^{*12}, 玉木智生^{*13}, 木内文之^{*14}, 東田千尋^{*15}, 竹林憲司^{*16}, 小笠原勝^{*16}, 中村高敏, 中川和也^{*13}, 横倉胤夫^{*13}, 神本敏弘^{*3}, 高尾正樹^{*3}, 高橋喜久美^{*3}, 高杉泰弘^{*3}, 岡坂衛^{*17}, 佐々木博^{*13}, 井川裕之^{*10}, 高谷和広^{*18}, 川原信夫^{*19,20}, 河野徳昭^{*19}: 単味エキス局外生規2022に新規収載予定の単味生薬エキスについて.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

- *¹ 大幸薬品
 *² 小林製薬
 *³ ツムラ
 *⁴ ゼリア新薬工業
 *⁵ ウチダ和漢薬
 *⁶ ロート製薬
 *⁷ 大正製薬
 *⁸ 救心製薬
 *⁹ 小太郎漢方製薬
 *¹⁰ 松浦薬業
 *¹¹ アルプス薬品工業
 *¹² 栃本天海堂
 *¹³ 日本粉末薬品
 *¹⁴ 慶應大・薬
 *¹⁵ 富山大・和漢薬研
 *¹⁶ 富山薬総研
 *¹⁷ 三星製薬
 *¹⁸ 富士フィルム和光純薬
 *¹⁹ 医薬健栄研薬植七
 *²⁰ 牧野植物園

新井玲子, 吉田雅昭*, 近藤誠三*, 内山奈穂子, 袴塚高志, 単味生薬研究班: チンピエキスの局外生規2022収載に向けた確認試験及び定量法の検討.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

* 小太郎漢方製薬

出井里佳^{*1}, 黄雪丹^{*1}, 日向須美子^{*2}, 中森俊輔^{*1}, 内山奈穂子, 日向昌司, 天倉吉章^{*3}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*2}: Formalin誘発疼痛に対する麻黄エキス及びエフェドリンアルカロイドの即効性の鎮痛作用のメカニズム.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

- *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

石川幸志^{*1}, 秋間美久^{*1}, 黄雪丹^{*1}, 日向須美子^{*2}, 楊金緯^{*3}, 内山奈穂子, 日向昌司, 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}: Paclitaxel誘発末梢神経障害性疼痛に対するエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスの治療及び予防効果.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

- *¹ 北里大学薬学部
 *² 北里大学東洋医学総合研究所
 *³ (株) 常磐植物化学研究所
 *⁴ 松山大学薬学部

上田智也^{*1}, 白畑辰弥^{*1}, 中森俊輔^{*1}, 日向須美子^{*2}, 竹内純^{*1}, 内山奈穂子, 日向昌司, 天倉吉章^{*3}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1}: ¹H-NMRメタボリックプロファイリングを用いた漢方薬「麻杏薏甘湯」の成分組成解析.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

- *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

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}, 山本和彦^{*2}, 北野康史^{*3}, 川原信夫^{*2,5}, 吉松嘉代^{*2}, 小林義典^{*1}: ヒメハギ属生薬の¹H-NMRおよびGC/HPLCメタボリックプロファイリング.

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

- *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)

徳本廣子, 山本栄一, 袴塚高志, 内山奈穂子: 生薬の内部形態観察へのX線CTスキャンの応用 (2).

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

田中理恵, 河村麻衣子, 水谷佐久美, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグ製品中のLSD類似化合物の分析 (3) - 1cP-AL-LAD, 1V-LSD, LSZの同定 -.

日本薬学会第142回年会 (2022.3.28)

河村麻衣子, 山田光一郎, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: 超臨界流体抽出を用いた高効率なラット毛髪試料中薬物抽出法の検討.

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

水谷佐久美, 河村麻衣子, 黒原崇, 三澤隆史, 出水庸介, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: 合成オピオイドnitazene類14化合物の識別法に関する検討.

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

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*: 幻覚性キノコ成分シロシンの高感度化検出を可能にする誘導体化ELISA. 日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

* 神戸薬科大

Kuroda T, Yasuda S, Matsuyama S, Miura T, Sawada R, Matsuyama A^{*1}, Morioka MS^{*2}, Yamamoto Y^{*2}, Kawaji H^{*2}, Itoh M^{*2}, Kawai J^{*2}, Sato Y: Identification and characterization of marker genes to predict propensity for neural progenitor differentiation of human induced pluripotent stem cell lines. International Society for Stem Cell Research 2021 (2021.6.24)

^{*1} Osaka Habikino Medical Center

^{*2} RIKEN Center

佐藤陽治: 再生医療・細胞治療開発の現状と課題. 第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会 (2021.6.30)

佐藤陽治: 細胞加工製品の非臨床安全性評価に関する国内外の状況. 第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

澤田留美: 細胞治療に用いる間葉系幹細胞加工製品の品質, 有効性及び安全性評価の課題. 第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

Kusakawa S, Yasuda S, Nishinaka E^{*1}, Urano K^{*1}, Nishino T^{*2}, Otsuka K^{*2}, Sato Y: Potential of HEK293 cells as positive control cells in tumorigenicity tests for human cell-based therapeutic products. ISSCR/JSRM International Symposium Tokyo 2021 (2021.10.28)

^{*1} Central Institute for Experimental Animals

^{*2} Nissan Chemical Corporation

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: Improvement in detection sensitivity for pluripotent stem cells in human pluripotent stem cell-derived neural progenitor cells using the selective cytotoxic adenoviral vector. ISSCR/JSRM International Symposium Tokyo 2021

(2021.10.28)

^{*1} Osaka Habikino Medical Center

^{*2} Showa Pharmaceutical University

^{*3} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

佐藤陽治: 細胞加工製品に関する規制・レギュラトリーサイエンスの発信媒体としてのRegenerative Therapy誌の役割. 第21回日本再生医療学会総会 (2022.3.17)

佐藤陽治: 細胞加工製品のQbD製造のための*in vitro*細胞特性評価. 第21回日本再生医療学会総会 (2022.3.18)

澤田留美: エクソソーム製剤の品質・安全性・有効性の評価及び規制に関する課題. 第21回日本再生医療学会総会 (2022.3.18)

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と機能解析. 第21回日本再生医療学会総会 (2022.3.18)

^{*1} 大阪はびきの医療センター

^{*2} 理化学研究所

三浦巧, 河野掌^{*1}, 高野慈美, 黒田拓也, 山本由美子^{*1}, 草川森士, 森岡勝樹^{*1}, 菅原亨^{*2}, 安田智, 澤田留美, 松山さと子, 川路英哉^{*1}, 粕川雄也^{*1}, 伊藤昌可^{*1}, 梅澤明弘^{*2}, 河合純^{*1}, 佐藤陽治: シングルセルRNA-Seq解析によるヒト間葉系幹細胞の特性解析. 第21回日本再生医療学会総会 (2022.3.18)

^{*1} 理化学研究所

^{*2} 国立成育医療研究センター研究所

平井孝昌, 河野健, 片岡清子, 佐藤陽治: ヒト細胞間におけるブタ内在性レトロウイルスの感染拡大に関する検討. 日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

井上貴雄: 核酸医薬品の開発動向と品質・安全性評価の考え方. 日本薬剤学会第36年会 (2021.5.14)

井上貴雄：核酸医薬開発の現状と安全性確保に向けた取り組み。

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2021.5.27)

大岡伸通, 築茂由則, 井上貴雄, 内藤幹彦* : BRAF遺伝子変異陽性がんに対するBRAF分解誘導キメラ化合物の開発。

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2021.5.27)

* 東京大学大学院薬学系研究科

山下拓真, 内藤雄樹*, 山本武範, 吉田徳幸, 内田恵理子, 井上貴雄 : SpCas9によるオフターゲット切断部位の配列条件の解析。

日本ゲノム編集学会第6回大会 (2021.06.18)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

杉浦隆也*, 羽瀧貴紀*, 山口卓男*, 吉田徳幸, 井上貴雄, 小比賀聡* : 5'-シクロプロピレン修飾型アンチセンス核酸の合成と活性評価。

創薬懇話会 (2021.6.24)

* 大阪大学大学院薬学研究科

吉田徳幸, 森廣邦彦^{*1,2,3}, 内藤雄樹^{*4}, 三上敦士^{*1}, 笠原勇矢^{*1,2}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*1,2} : 塩基誘導体がアンチセンスの肝毒性の誘導に及ぼす影響。

日本核酸医薬学会第6回年会 (2021.6.27)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 医薬基盤・健康・栄養研究所

^{*3} 東京大学大学院工学系研究科

^{*4} ライフサイエンス統合データベースセンター

安原秀典*, 吉田徳幸, 佐々木澄美, 小比賀聡*, 井上貴雄 : アンチセンス核酸のオフターゲット効果に対する塩基長の影響。

日本核酸医薬学会第6回年会 (2021.6.28)

* 大阪大学大学院薬学研究科

田中浩揮^{*1}, 高田奈依^{*1}, 吉田徳幸, 井上貴雄, 丹下耕太^{*1}, 中井裕太^{*1}, 吉岡宏樹^{*1}, 秋田英万^{*1} : 自己分解性脂質を用いたオリゴ核酸の送達。

日本核酸医薬学会第6回年会 (2021.6.28)

^{*1} 千葉大学大学院薬学研究院

^{*2} 日油 (株) DDS研究所

井上貴雄 : 予防と治療 : 広がるモダリティ。

第37回日本DDS学会学術集会 (2021.6.30)

田中浩揮^{*1}, 高田奈依^{*1}, 吉田徳幸, 井上貴雄, 丹下耕太^{*1}, 中井裕太^{*1}, 吉岡宏樹^{*1}, 秋田英万^{*1} : 自己分解性脂質を用いたオリゴ核酸の送達。

第37回DDS学会学術集会 (2021.6.30)

^{*1} 千葉大学大学院薬学研究院

^{*2} 日油 (株) DDS研究所

井上貴雄 : 核酸医薬の自然免疫活性化の評価手法に関する考察。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

山下拓真, 内藤雄樹*, 山本武範, 吉田徳幸, 内田恵理子, 井上貴雄 : Sequence analysis of off-target mutation sites induced by SpCas9 using guide RNAs with low specificity.

第27回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2021.09.09)

* 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診断用核酸増幅検査薬一斉評価試験の実施。

第11回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2021.9.17)

吉田徳幸, 森廣邦彦^{*1,2,3}, 内藤雄樹^{*4}, 三上敦士^{*1}, 笠原勇矢^{*1,2}, 小比賀聡^{*1,2}, 井上貴雄 : RNA分解型アンチセンスによる肝毒性の低減手法に関する研究。

第11回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2021.9.18)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 医薬基盤・健康・栄養研究所

^{*3} 東京大学大学院工学系研究科

^{*4} ライフサイエンス統合データベースセンター

築茂由則, 大岡伸通, 内藤幹彦*, 鈴木孝昌 : EGFR変異陽性肺がんに対する新規治療標的分子の同定。

第80回日本癌学会学術総会 (2021.10.1)

* 東京大学大学院薬学系研究科

大岡伸通, 築茂由則, 内藤幹彦*: BRAF遺伝子変異陽性がんに対するBRAF分解誘導キメラ化合物の開発.
第80回日本癌学会学術総会 (2021.10.2)

* 東京大学大学院薬学系研究科

Suzuki T, You X, Tsukumo Y, Yamakage K, Sugiyama K, Inoue T, Kohara A*: Developments of standard cell lines for mutations in cancer gene panels and their validation by the NCC Oncopanel.
日本人類遺伝学会第66回大会/第28回日本遺伝子診断学会大会合同大会 (2021.10.14)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所

山影康次, 安井学, 鶴飼明子, 築茂由則, 小原有弘*, 杉山圭一, 鈴木孝昌: ゲノム編集を用いた染色体転座のデザイン合成と小核誘発性の検討.
日本環境変異原ゲノム学会第50回大会 (2021.11.1)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所

小薮大智^{*1}, 欒洋^{*2}, 鈴木孝昌, 山田雅巳^{*1}: アリストロキア酸の代謝活性化に関与するAmes試験菌株のニトロ還元酵素SnrA.
日本環境変異原ゲノム学会第50回大会 (2021.11.1)

^{*1} 防衛大学

^{*2} 上海交通大学

鈴木孝昌: 感染症における環境変異原ゲノム研究の可能性.
日本環境変異原ゲノム学会第50回大会 (2021.11.1)

尤馨悦*, 鈴木孝昌, 欒洋*: 全ゲノムシーケンスによる変異原起因の超希少変異のゲノムワイドな検出.
日本環境変異原ゲノム学会第50回大会 (2021.11.2)

* 上海交通大学

築茂由則, 井上貴雄: COVID-19診断用核酸増幅検査薬の一斉評価試験.
第68回日本臨床検査医学会学術集会 (2021.11.11)

井上貴雄, 高草英生^{*1,2}: 核酸医薬の開発動向と薬物動

態評価に関する考察.

日本薬物動態学会第36回年会 (2021.11.19)

^{*1} 日本製薬工業協会

^{*2} 第一三共 (株)

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58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25)

* 大阪大学大学院薬学研究科

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診断用核酸増幅検査薬の一斉評価試験結果の報告.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25)

吉田徳幸, 森廣邦彦^{*1,2,3}, 内藤雄樹^{*4}, 三上敦士^{*1}, 笠原勇矢^{*1,2}, 小比賀聡^{*1,2}, 井上貴雄: RNA分解型アンチセンスによる肝毒性の低減手法に関する研究.
第44回日本分子生物学会年会 (2021.12.1)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 医薬基盤・健康・栄養研究所

^{*3} 東京大学大学院工学系研究科

^{*4} ライフサイエンス統合データベースセンター

佐々木澄美, 吉田徳幸, 奥平桂一郎^{*1}, 小比賀聡^{*2}, 井上貴雄: アンチセンス医薬品の細胞内取り込みに関与する分子の探索.

第44回日本分子生物学会年会 (2021.12.1)

^{*1} 大阪医科大学薬学部

^{*2} 大阪大学大学院薬学研究科

大岡伸通, 永沼美弥子, 辻巖一郎, 井上貴雄, 出水庸介: デコイ核酸を利用したタンパク質分解誘導キメラ分子の開発.

第44回日本分子生物学会年会 (2021.12.1)

Yamaguchi T*, Sakurai Y*, Yamamoto C*, Yoshida T, Inoue T, Obika S*: Synthesis and biophysical properties of 1',3'-bridged D-altritol nucleicacids (BANAs).

Pacificchem 2021 (2021.12.16)

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

Sugiura T^{*1}, Habuchi T^{*1}, Asada K^{*1}, Yoshida T, Inoue T, Yamaguma H^{*2}, Kasahara Y^{*1,2}, Yamaguchi T^{*}, Obika S^{*1,2}: Synthesis and biophysical properties of 5'-cyclopropylene-modified oligonucleotides. Pacificchem 2021 (2021.12.16)

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

^{*2} National Institutes of Biomedical Innovation

井上貴雄: DNA/RNAレベルで生体を制御するモダリティの毒性研究.
第4回医薬品毒性機序研究会 (2021.12.17)

井上貴雄: 未来を切り開く新しいくすり: 核酸医薬.
第24回日本病院総合診療医学会学術集会 (2022.2.26)

井上貴雄: 核酸医薬の安全性評価に関する考察.
第95回日本薬理学会年会 (2022.3.8)

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 (2022.3.16)

山下拓真, 内藤雄樹*, 山本武範, 吉田徳幸, 内田恵理子, 井上貴雄: SaCas9を利用したゲノム編集によって生じるオフターゲット変異候補部位の解析.
日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

山本武範, 古田美玲, 山下拓真, 内田恵理子, 井上貴雄: イオン交換超高速液体クロマトグラフィーを用いたアデノ随伴ウイルスベクターの中空粒子の定量評価.
日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

大岡伸通, 鈴木正則^{*1}, 内田琢也^{*1}, 築茂由則, 井上貴雄, 吉田将之^{*1}, 大木仁^{*1}, 内藤幹彦^{*2}: BRAF遺伝子変異陽性がんに対するBRAF分解誘導薬の開発.
日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

^{*1} 第一三共 (株)

^{*2} 東京大学大学院薬学系研究科

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: 緊急使用されたCOVID-19診断用核酸増幅検査薬の性能評価.

日本薬学会第142回年会 (2022.3.27)

山本真梨子*, 築茂由則, 鈴木孝昌, 野口耕司*, 井上貴雄: ウイルス変異が核酸増幅反応に与える影響の検討.
日本薬学会第142回年会 (2022.3.28)

* 東京理科大学薬学部

吉田徳幸, 森廣邦彦^{*1,2,3}, 内藤雄樹^{*4}, 三上敦士^{*1}, 笠原勇矢^{*1,2}, 小比賀聡^{*1,2}, 井上貴雄: RNA分解型アンチセンスによる肝毒性の低減手法に関する研究.
日本薬学会第142回年会 (2022.3.28)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 医薬基盤・健康・栄養研究所

^{*3} 東京大学大学院工学系研究科

^{*4} ライフサイエンス統合データベースセンター

佐々木澄美, 吉田徳幸, 奥平桂一郎^{*1}, 小比賀聡^{*2}, 井上貴雄: アンチセンス医薬品の細胞内取り込みに関する分子の探索.

日本薬学会第142回年会 (2022.3.28)

^{*1} 大阪医科大学薬科大学薬学部

^{*2} 大阪大学大学院薬学研究科

中岡竜介, 古川浩*, 加藤玲子, 植松美幸, 岡本吉弘, 靄島由二: AI医療機器における薬事規制とその課題に関する研究.

第77回日本放射線技術学会総会学術大会 (2021.4.17)

* (一社) 日本画像医療システム工業会

中岡竜介, 古川浩*, 加藤玲子, 植松美幸, 岡本吉弘, 靄島由二: AIを利用した医療機器における薬事規制とその課題について.

第110回日本病理学会総会 (2021.4.22)

* (一社) 日本画像医療システム工業会

迫田秀行, 岡本吉弘, 靄島由二, 菅野伸彦*: 抜去人工股関節ライナーの損傷分析.

第51回日本人工関節学会 (2021.7.7)

* 大阪大学

宮島敦子, 野村祐介, 中岡竜介, 岡本吉弘, 迫田秀行,
 靛島由二: 他社製品を組み合わせて使用する可能性のある
 医療機器の市販後安全対策に関する研究~厚生労働省
 研究事業における取り組み~

第49回日本磁気共鳴医学会大会 (2021.9.10)

中岡竜介, 古川浩*, 加藤玲子, 植松美幸, 岡本吉弘,
 靛島由二: 人工知能技術を利用したプログラム医療機器
 に対する薬事規制のあり方の構築に関する産官学連携研
 究-性能の可塑性も配慮した薬事規制の構築-

第11回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2021.9.12)

* (一社) 日本画像医療システム工業会

植松美幸, 宮本優子, 迫田秀行, 岡本吉弘, 中岡竜介,
 靛島由二: 再製造医療機器における清浄性評価のための
 残留蛋白質の回収法に関する検討.

第11回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2021.9.12)

加藤玲子, 宮島敦子, 藤巻日出夫*, 靛島由二: 再構築
 ヒト培養皮膚モデルを利用した医療機器の*in vitro*刺激性
 試験の高度化に関する研究.

第11回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2021.9.18)

* 民生科学協会

野村祐介, 福井千恵, 河上強志, 靛島由二: 医療機器の
 光感作性評価法の開発と検証

第11回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2021.9.18)

中岡竜介, 加藤玲子, 宮島敦子, 靛島由二: 現在のバイ
 オマテリアル研究深化は医療機器の開発に繋がるか.

2021年度東北大学金属材料研究所共同研究ワークショッ
 プ・日本バイオマテリアル学会東北ブロック講演会
 (2021.9.30)

島田夏帆^{*1}, 齊藤篤^{*1}, 大崎洋充^{*2}, 東山滋明^{*3}, 河邊
 譲治^{*3}, 中岡竜介, 清水昭伸^{*1}: 骨シンチグラムを用い
 た診断支援システムの再学習による性能変化.

第40回日本医用画像工学会大会 (2021.10.13)

^{*1} 東京農工大学大学院 工学研究院

^{*2} 群馬県立県民健康化学大学大学院 診療放射線学研
 究科

^{*3} 大阪市立大学医学部附属病院 核医学科

大西正一^{*1}, 岡本悠佑, 戸井田敏彦^{*2}, 東恭平^{*1}: ホタ
 テ中腸腺に含まれる酸性糖鎖の構造解析
 第40回日本糖質学会年会 (2021.10.28)

^{*1} 東京理科大学

^{*2} 千葉大学

橋本泰樹*, 内田雅士*, 鈴木貴明*, 石井伊都子*, 岡
 本悠佑, 戸井田敏彦*: メチレンブルーを用いたグリコ
 サミノグリカンの検出

第40回日本糖質学会年会 (2021.10.28)

* 千葉大学

迫田秀行, 岡本吉弘, 靛島由二: デラミネーション試験
 法の検出感度比較.

第48回日本臨床バイオメカニクス学会 (2021.11.6)

Okamoto Y, Takatsuki S, Maeda T, Adachi R,
 Tsutsumi T & Akiyama H: Estimation of dietary intake
 of dioxins in Japan in 2020 with time trends since
 1998. Dioxin 2021, 41st International Symposium on
 Halogenated Persistent Organic Pollutants, November
 08-11, 2021, Xi'an, China

野村祐介, 福井千恵, 高原健太郎^{*1}, 宮脇俊文^{*2}, 小野
 田資^{*3}, 三輪怜史^{*4}, 内原有紀^{*5}, 靛島由二: 化学分析
 を利用した生体適合性評価法の開発-薬事を目指した分
 析戦略-

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.13)

^{*1} Thermo Fisher Scientific

^{*2} 日本Waters

^{*3} 東レリサーチセンター

^{*4} 一般財団法人化学物質評価研究機構

^{*5} 住化分析センター

靛島由二, 宮島敦子, 中岡竜介, 野村祐介, 加藤玲子,
 福井千恵, 横山結実, 藤巻日出夫^{*1}, 松永透^{*2}, 猪俣依
 子^{*3}, 笠原利彦^{*4}, 水町秀之^{*5}: 医療機器分野における
 動物実験代替法の開発状況と今後の展望

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.13)

^{*1} 一般財団法人 民生科学協会

^{*2} 株式会社シード

^{*3} テルモ株式会社

^{*4} 富士フィルム株式会社

*⁵ 花王株式会社

植松美幸, 宮本優子, 迫田秀行, 岡本吉弘, 中岡竜介,
 靛島由二: 医療機器の洗浄工程における残留蛋白質の回収
 及び定量に関する検討.

第59回日本人工臓器学会大会 (2021.11.27)

岡本吉弘, 森脇健司*, 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圧力に関する基礎
 的検討.

第59回日本人工臓器学会大会 (2021.11.27)

* 弘前大学

加藤玲子, 宮島敦子, 藤巻日出夫*, 靛島由二: 医療機
 器の刺激性試験動物実験代替法の適用拡大に関する検
 証.

第43回日本バイオマテリアル学会大会 (2021.11.29)

* 民生科学協会

中岡竜介, 岩下紘子*¹, 堀裕一*¹, 馬淵清資*², 松永透*³,
 靛島由二: 振子式コンタクトレンズ摩擦係数測定装置の
 改良による信頼性の向上.

第43回日本バイオマテリアル学会大会 (2021.11.29)

*¹ 東邦大学大学院医学系研究科 眼科学講座

*² 北里大学

*³ 株式会社シート 研究開発部

植松美幸, 宮本優子, 迫田秀行, 岡本吉弘, 中岡竜介,
 靛島由二: 再製造単回使用医療機器の清浄性評価: 還元
 剤を用いた残留蛋白質回収法の開発.

第43回日本バイオマテリアル学会大会 (2021.11.29)

Moriwaki T*¹, Okamoto Y, Fujisaki F*¹, Yamaga H*²:
 Quantitative Evaluation of Contact Pressure during
 Balloon Catheter Dilation by Using a Flexible Film
 Sensor.

The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics
 (2021.12.4)

*¹ Hirosaki University, Faculty of Science and
 Technology

*² Showa University Northern Yokohama Hospital

植松美幸, 宮本優子, 迫田秀行, 岡本吉弘, 中岡竜介,

靛島由二: 再製造単回使用医療機器の清浄性評価におけ
 る残留タンパク質回収法の最適化.

第96回日本医療機器学会大会 (2021.12.13-2022.1.12)

Nakaoka R, Iwashita H*¹, Hori Y*¹, Mabuchi K*²,
 Matsunaga T*³, Haishima Y: Increase in friction on a
 contact lens by embedded pigment -Verification using
 a dedicated pendulum apparatus.

2022 Hawaii - Joint Symposium - SFB + JSB (2022.1.8-
 1.10)

*¹ Graduate School of Medicine, Toho University

*² Kitasato University

*³ Research and Development Department, SEED Co.,
 Ltd.

Sakoda H, Okamoto Y, Haishima Y: Effect of U-shaped
 motion on *in vitro* delamination test of UHMWPE for
 joint prostheses.

Orthopaedic Research Society, 68th Annual Meeting
 (2022.2.4)

中岡竜介, 加藤玲子, 靛島由二: 生体由来材料を利用し
 た新規機能を有する医療機器の安全性・有効性評価につ
 いて.

第21回日本再生医療学会総会 (2022.3.17)

中岡竜介, 横山結実, 岩下紘子*¹, 堀裕一*¹, 馬淵清
 資*², 靛島由二: 改良型振子式摩擦係数測定装置を用い
 たコンタクトレンズの摩擦特性評価.

第41回バイオトライボロジシンポジウム (2022.3.26)

*¹ 東邦大学大学院医学系研究科 眼科学講座

*² 北里大学

馬淵清資*¹, 酒井利奈*¹, 岩下紘子*², 中岡竜介, 高橋
 広幸*³: 揺動振子法摩擦測定における振れ角検出法の改
 良.

第41回バイオトライボロジシンポジウム (2022.3.26)

*¹ 北里大学 医療衛生学部

*² 東邦大学大学院医学系研究科 眼科学講座

*³ 帝人ナカシマメディカル株式会社

馬淵清資*¹, 酒井利奈*¹, 岩下紘子*², 中岡竜介, 高橋
 広幸*³: 揺動振子法摩擦測定の特徴と運用上の留意点.

第41回バイオトライボロジシンポジウム (2022.3.26)

*¹ 北里大学 医療衛生学部

*² 東邦大学大学院医学系研究科 眼科学講座

*³ 帝人ナカシマメディカル株式会社

迫田秀行, 岡本吉弘, 中岡竜介, 靄島由二: コの字型摺動を用いた新規デラミネーション試験法の国際標準化. 第41回バイオトライボロジシンポジウム (2022.3.26)

迫田秀行, 岡本吉弘, 靄島由二: センサー内蔵型コンタクトレンズの目擦り時の負荷を模擬した圧縮負荷試験法の検討. 第41回バイオトライボロジシンポジウム (2022.3.26)

酒井信夫, 田原麻衣子, 久保田領志, 河上強志, 井上薫, 五十嵐良明: 人工芝グラウンド用ゴムチップの健康リスク評価に関する研究: 揮発性有機化合物. 第29回環境化学討論会 (2021.6.2)

河上強志, 西以和貴*, 酒井信夫, 小濱とも子, 井上薫, 久保田領志, 五十嵐良明: 人工芝グラウンド用ゴムチップの健康リスク評価に関する研究: SVOCs. 第29回環境化学討論会 (2021.6.2)

* 神奈川県衛生研究所

久保田領志, 小濱とも子, 河上強志, 酒井信夫, 井上薫, 五十嵐良明: 人工芝グラウンド用ゴムチップの健康リスク評価に関する研究: 金属類. 第29回環境化学討論会 (2021.6.2)

久保田領志, 秋山卓美, 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 (第二報). 第46回日本化粧品学会 (2021.6.25)

寺田麻結*, 大越一輝*, 大嶋直浩, 羽田紀康*: ミャンマー産ハトムギの成分探索. 日本生薬学会第67回年会 (2021.9.19)

* 東京理科大学薬学部

武田萌*, 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変化 (3). 日本生薬学会第67回年会 (2021.9.19)

* 東京理科大学薬学部

藤本恵一*¹, 安部潤*¹, 堀江宜行*¹, 藤田正晴*², 山本裕介*², 笠原利彦*², 河上強志: *In chemico* ADRAにおける習熟化合物の反応生成物の解析 (I). 日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.11)

*¹ 住友化学株式会社 生物環境科学研究所

*² 富士フィルム株式会社 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター

大嶋直浩, 高木規峰野, 高橋夏子, 酒井信夫, 五十嵐良明, 千葉真弘*¹, 小金澤望*², 柴田めぐみ*³, 川村あさひ*⁴, 曾根美千代*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, 堀井裕子*¹⁴, 望月映希*¹⁵, 伊藤彰*¹⁶, 青木梨絵*¹⁷, 大野浩之*¹⁸, 吉田俊明*¹⁹, 古市裕子*²⁰, 八木正博*²¹, 伊達英代*²², 谷脇妙*²³, 松本弘子*²⁴, 前田美奈子*²⁵: 令和2年度室内空気環境汚染に関する全国実態調査. 第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

*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 大阪健康安全基盤研究所

*²⁰ 大阪市立環境科学研究所

*²¹ 神戸市環境保健研究所

*²² 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*²³ 高知県衛生環境研究所

*²⁴ 福岡市保健環境研究所

*²⁵ 沖縄県衛生環境研究所

吉富太一*, 西以和貴*, 田原麻衣子, 大嶋直浩, 上村

仁*, 酒井信夫: N-メチルカルバメート系農薬のGC/MS分析時の分解挙動について.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

* 神奈川県衛生研究所

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(第二報).

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

内野正, 土屋裕子, 小林憲弘, 五十嵐良明: 平成29年度~令和2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58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

菅谷なえ子*, 田原麻衣子, 河上強志: 家庭用品規制法における噴射剤(塩化ビニルモノマー)試験法の検討について.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

* 横浜市衛生研究所

西以和貴*, 吉富太一*, 上村仁*, 河上強志: クレオソート油及びその処理木材中多環芳香族炭化水素類試験法の検討 - GC分析条件及び抽出法 -.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

* 神奈川県衛生研究所

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(IV).

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

* 大阪健康安全基盤研究所

田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明: 家庭用品規制法におけるヘリウム不足に対応したエアゾル製品中の溶剤の試験法に関する検討.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明: イオンクロマトグラフィーを用いた家庭用洗浄剤中の酸およびアルカリのイオン種確認方法.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

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ホルムアルデヒドの実態調査.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 家庭用除菌剤等の実態調査-製品表示等-.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 家庭用除菌剤等の実態調査-塩素系及びアルコール系製品-.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

河上強志, 田原麻衣子, 小濱とも子, 五十嵐良明: 家庭用除菌剤等の実態調査-界面活性剤類-.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

瀬尾拓志*, 宮内俊成*, 河上強志: 間歇的空気圧迫装置使用時に着用するコンフォートスリーブで接触皮膚炎を生じた1例.

第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (2021.11.27)

* 北海道大学大学院医学研究院

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 家庭用品等に含まれる感作性物質の実態調査-水性塗料及び玩具中の防腐剤-.

第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (2021.11.27)

酒井信夫, 田辺新一^{*1}, 金炫兌^{*2}, 伊藤一秀^{*3}, 田原麻衣子, 大嶋直浩, 斎藤育江^{*4}, 香川(田中)聡子^{*5}, 神野透人^{*6}, 五十嵐良明: ISO 16000-33: GC/MSを用いたフタル酸エステル類の定量の改訂について.

2021年室内環境学会学術大会 (2021.12.3)

*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

内野正, 小林憲弘, 五十嵐良明: 水系暴露濃度予測モデル(AIST-SHANEL)によるヒト用医薬品11種の河川水中濃度の推計.

第56回水環境学会年会 (2022.3.10)

酒井信夫, 田原麻衣子, 大嶋直浩, 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}, 遠藤治^{*4}, 鳥羽陽^{*5}, 中島大介^{*6}, 藤森英治^{*7}, 神野透人^{*8}, 香川(田中)聡子^{*9}: 空気試験法・揮発性有機化合物・凝集剤による乾式採取法(アクティブ法) - ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量・固相吸着 - 加熱脱着 - ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量(新規).

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

^{*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} 麻布大学生命・環境科学部

^{*5} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

^{*6} 国立環境研究所

^{*7} 環境省環境調査研修所

^{*8} 名城大学薬学部

^{*9} 横浜薬科大学

吉富太一^{*}, 西以和貴^{*}, 田原麻衣子, 大嶋直浩, 上村仁^{*}, 酒井信夫: 室内空気における準揮発性有機化合物標準試験法の開発.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

^{*} 神奈川県衛生研究所

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: マイクロ波分解-ICP-MSによる医薬部外品原料中元素不純物試験法の検討.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

大嶋直浩, 高木規峰野, 酒井信夫, 五十嵐良明: 室内空气中揮発性有機化合物のGC/MS分析に用いるキャリヤーガスの比較.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明: 探針エレクトロスプレーイオン化法を用いた家庭用除菌剤中界面活性剤のスクリーニング分析.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

平石勇樹^{*}, 大嶋直浩, 大越一輝^{*}, 羽田紀康^{*}: 薄層クロマトグラフィーを用いた生薬成分の定量.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

^{*} 東京理科大学薬学部

原田紫織^{*}, 吉田さくら^{*}, 大越一輝^{*}, 大嶋直浩, 羽田紀康^{*}: 漢方薬におけるエキス剤と散剤・丸剤の成分比較.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

^{*} 東京理科大学薬学部

齋藤真穂^{*}, 新野美奈^{*}, 大越一輝^{*}, 大嶋直浩, 袴塚高志, 羽田紀康^{*}: 生薬の配合による当帰由来リグスチリドの抽出量変化(2).

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

^{*} 東京理科大学薬学部

河上強志, 田原麻衣子, 小濱とも子, 五十嵐良明: 感染症対策をうたう家庭用除菌剤等の実態調査.

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

堤智昭, 足立利華, 川嶋文人^{*1}, 山本一樹^{*2}, 上田祐子^{*2}, 岡本悠佑, 高附巧, 穂山浩: 自動前処理装置を用いた魚中のダイオキシン類分析の検討.

第29回環境化学討論会 (2021.6.1)

^{*1} 愛媛大学大学院農学研究科

^{*2} 三浦工業(株)

飛石和大^{*}, 佐藤環^{*}, 堀就英^{*}, 堤智昭, 穂山浩: 食品中のハロゲン系難燃剤の一斉分析法の検討.

第29回環境化学討論会 (2021.6.1)

^{*} 福岡県保健環境研究所

鈴木美成, 近藤翠, 北山育子, 穂山浩^{*}: トータルダイエットスタディーによる食品を介したヒ素化学種の曝露量評価.

第29回環境化学討論会 (2021.6.2)

^{*} 星薬科大学

鈴木美成, 青柳光敏^{*1}, 戸田英汰^{*2}, 伊藤功一^{*2}, 福光徹^{*3}, 萩尾真人^{*3}, 林孝子^{*3}, 新宅沙織^{*4}, 佐藤環^{*5}, 飛石和大^{*5}, 堀就英^{*5}, 穂山浩^{*6}: ベイズ法を用いた食品を介した残留農薬摂取量の推定の試み.

第29回環境化学討論会 (2021.6.2)

^{*1} 北海道立衛生研究所

^{*2} 秋田市保健所

*³ 神奈川県衛生研究所

*⁴ 和歌山県環境衛生研究センター

*⁵ 福岡県保健環境研究所

*⁶ 星薬科大学

駒場啓祐^{*1}, 大河内博^{*1}, 鈴木美成, 川嶋文人^{*2}: 都市大気中農薬の実態解明と個人暴露評価のためのウェアブルサンプラーの開発 (1).

第29回環境化学討論会 (2021.6.2)

*¹ 早稲田大学理工学部

*² 愛媛大学大学院農学研究科

田口貴章, 難波樹音, 穂山浩*: 指定成分ブラックコホシユの分析法検討.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.7)

* 星薬科大学

志田 (齊藤) 静夏: 茶中の残留農薬一斉分析法の確立に関する研究.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.10)

千葉慎司, 中村公亮, 鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 穂山浩*: 食品中の放射性セシウムに関する公開検査データに基づく日本産水産物の現状について.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

* 星薬科大学

中村公亮, 千葉慎司, 佐々木敏^{*1}, 吉池信男^{*2}, 穂山浩^{*3}: 国際機関の公開評価データと農薬の物性値から予測される加工食品中の残留農薬量の変化.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

*¹ 東京大学大学院医学系研究科

*² 青森県立保健大学

*³ 星薬科大学

鍋師裕美, 足立利華, 堤智昭, 穂山浩*: フライドポテト中のアクリルアミド生成量の低減化に効果的な水さらし条件に関する検討.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

* 星薬科大学

堤智昭, 塩野弘二, 鍋師裕美, 池田明夏里^{*1}, 横山順^{*1},

穂山浩^{*2}: 質量分析用誘導体化試薬「Py-Tag」を用いた魚及び水産加工品中の不揮発性腐敗アミン類の分析. 日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

*¹ 太陽日酸 (株)

*² 星薬科大学

真宮彩乃^{*1}, 五十嵐由樹^{*2}, 高橋未来^{*2}, 堤智昭, 穂山浩^{*3}, 井之上浩一^{*1,2}: LC-MS/MSによる有機フッ素化合物の食品分析の基礎検討: バックグラウンド評価と食品からの前処理.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

*¹ 立命館大学薬学部

*² 立命館大学大学院薬学研究科

*³ 星薬科大学

Saito-Shida S, Iizuka S^{*1}, Nakamura A^{*1}, Isagawa S^{*1}, Nemoto S, Akiyama H^{*2}: Development and validation of an analytical method for determining total florfenicol residues as florfenicol amine in bovine muscle using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. 2021 AOAC Annual Meeting & Exposition (2021.8.27)

*¹ Japan Food Research Laboratories

*² Hoshi University

Nakamura K, Chiba S, Kashiwabara N, Sasaki S^{*1}, Yoshiike N^{*2}, Tsutsumi T, Akiyama H^{*3}: Estimation of a pesticide residue concentration in processed food using a processing factor.

2021 AOAC Annual Meeting & Exposition (2021.8.28)

*¹ Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

*² Aomori University of Health and Welfare

*³ Hoshi University

駒場啓祐^{*1}, 大河内博^{*1}, 鈴木美成, 川嶋文人^{*2}: 都市大気中農薬の実態解明と個人暴露評価のためのウェアブルサンプラーの開発 (3).

第63回大気環境学会年会 (2021.9.14)

*¹ 早稲田大学理工学部

*² 愛媛大学大学院農学研究科

山崎由貴, 鈴木美成, 北山育子, 布目真梨, 近藤翠, 坂

井隆敏, 根本了, 穂山浩*, 堤智昭: 農産物中のジベレリン天然含有量の実態調査.

第7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 (2021.10.1)

* 星薬科大学

坂井隆敏, 大倉知子, 菊地博之, 根本了, 穂山浩*, 堤智昭: メチルピリジニウム誘導体化による畜産物中トレンボロンの高感度分析法.

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

* 星薬科大学

小林麻紀*, 酒井奈穂子*, 大町勇貴*, 森田有香*, 大塚建治*, 根本了: LC-MS/MSを用いた畜産物中クロルメコート分析法.

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

* 東京都健康安全研究センター

鍋師裕美, 今村正隆, 蜂須賀暁子, 穂山浩*, 堤智昭: マーケットバスケット方式による放射性セシウム及びストロンチウム90の預託実効線量の推定 (2018-2019年調査).

第117回日本食品衛生学会学術講演会 (2021.10.26)

* 星薬科大学

佐藤環^{*1}, 飛石和大^{*1}, 堀就英^{*1}, 松井利郎^{*2}, 堤智昭, 穂山浩^{*3}: 市販の調理済み食品 (寿司弁当類) からの塩素系難燃剤デクロラン類の摂取量調査.

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

^{*1} 福岡県保健環境研究所

^{*2} 九州大学大学院農学研究院

^{*3} 星薬科大学

田口貴章, 難波樹音, 穂山浩*: 人体試料中重金属の分析法検討.

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

* 星薬科大学

鈴木美成, 近藤翠, 北山育子, 穂山浩*, 堤智昭: 二次元モンテカルロシミュレーションによる食事性鉛曝露量分布の推定: トータルダイエット試料への適用の試み.

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

* 星薬科大学

Tsutsumi T, Adachi R, Kawashima A^{*1}, Yamamoto K^{*2}, Ueda Y^{*2}, Okamoto Y, Takatsuki S, Akiyama H: Determination of dioxins in fish samples using an automatic sample preparation system.

41st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2021.11.9)

^{*1} Graduate School of Agriculture, Ehime University

^{*2} MIURA CO., LTD.

Sato T^{*1,2}, Tobiishi K^{*1}, Hori T^{*1}, Tsutsumi T, Matsui T^{*2}, Akiyama H: Exposure to hexabromocyclododecanes from boxed sushi.

41st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2021.11.9)

^{*1} Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

^{*2} Faculty of Agriculture, Kyushu University

Tobiishi K*, Sato T*, Hori T*, Tsutsumi T, Akiyama H: Exposure to polybrominated diphenyl ethers through boxed sushi.

41st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2021.11.9)

* Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

鍋師裕美, 堤智昭, 前田朋美, 今村正隆, 蜂須賀暁子, 穂山浩*: 流通食品中の放射性セシウム濃度調査 (2019年度及び2020年度).

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.26)

* 星薬科大学

田口貴章, 難波樹音, 穂山浩*: 指定成分ドオウレンの分析法検討.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25)

* 星薬科大学

鈴木美成, 青柳光敏^{*1}, 戸田英汰^{*2}, 伊藤功一^{*2}, 福光

徹^{*3}, 萩尾真人^{*3}, 林孝子^{*3}, 新宅沙織^{*4}, 井原紗弥香^{*5}, 川崎恭寛^{*5}, 中島安基江^{*5}, 佐藤環^{*6}, 飛石和大^{*6}, 堀就英^{*6}, 穂山浩^{*7}: 不検出値を含むデータを用いたベイズ推定による残留農薬摂取量の精緻化の試み.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25)

^{*1} 北海道立衛生研究所

^{*2} 秋田市保健所

^{*3} 神奈川県衛生研究所

^{*4} 和歌山県環境衛生研究センター

^{*5} 広島県立総合技術研究所保健環境センター

^{*6} 福岡県保健環境研究所

^{*7} 星薬科大学

中村公亮, 千葉慎司, 鶴身和彦^{*1}, 加藤公子^{*2}, 堤智昭, 穂山浩^{*3}: 日本の食品中農薬残留基準に関わる情報を統合させたデータベースのツール開発 (第一報).

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.26)

^{*1} (公社) 日本食品衛生協会

^{*2} (公社) 日本食品衛生学会

^{*3} 星薬科大学

Komaba K^{*1}, Okochi H^{*1}, Suzuki Y, Kawashima A^{*2}: Pesticides in the urban atmosphere and the development of wearable samplers to assess personal exposure (2).

2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2021.12.16)

^{*1} School of Science and Engineering, Waseda University

^{*2} Graduate School of Agriculture, Ehime University

Suzuki Y, Okamoto Y, Tani I, Kondo M, Akiyama H: Development of sample preparation method to analyze silver nanoparticles in fish foodstuff using sp-ICP-MS.

2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2021.12.21)

Saito-Shida S, Nagata M^{*1}, Nemoto S, Akiyama H^{*2}: Determination of pesticide residues by gas chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry using nitrogen as a carrier gas.

2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2021.12.21)

^{*1} Nihon Waters K.K.

^{*2} Hoshi University

Fukuie T^{*1}, Takeuchi S^{*2}, Saito M^{*3}, Adachi R, Akiyama H, Suzuki Y, Ohya Y^{*1}, Saito H^{*4}: Analysis of Clinical Food Allergen Thresholds by Comparing Threshold Dose Distributions.

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 27th (2022.2.25)

^{*1} National Center for Child Health and Development

^{*2} Faculty of Nursing and Nutrition, University of Nagasaki

^{*3} Faculty of Information Systems, University of Nagasaki

^{*4} National Research Institute for Child Health and Development

永山敏廣^{*1}, 小島尚^{*2}, 高取聡^{*3}, 高野伊知郎^{*1}, 根本了, 水越一史^{*4}, 三宅司郎^{*5}, 宮下隆^{*6}, 望月直樹^{*7}: 衛生試験法・注解 アコニチンアルカロイド分析法 薄層クロマトグラフィーによる定性および高速液体クロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィー/質量分析法による定性および定量.

日本薬学会第142年会 (2022.3.25)

^{*1} 明治薬科大学

^{*2} 医薬品適性使用・乱用防止推進会議

^{*3} (地独) 大阪健康安全基盤研究所

^{*4} (一財) 日本食品分析センター

^{*5} 麻布大学

^{*6} キューピー (株)

^{*7} 横浜薬科大学

中村公亮, 千葉慎司, 木内隆, 吉池信男^{*1}, 小川久美子, 堤智昭, 穂山浩^{*2}: 一日最大喫食量データを用いた動物用医薬品等の短期摂取量推計の精緻化.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

^{*1} 青森県立保健大学

^{*2} 星薬科大学

山崎由貴, 中村公亮, 千葉慎司, 柏原奈央, 穂山浩^{*}, 堤智昭: 国際機関の公開評価データを用いた食品の加工係数の網羅的解析.

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

* 星薬科大学

佐藤恭子, 櫻井光^{*1}, 貞升友紀^{*2}, 下山晃^{*3}, 関戸晴子^{*4}, 多田敦子, 寺見祥子, 山本信次^{*5}, 横峯真吾^{*6}, 伊藤拓土^{*6}, 吉田美佳^{*7}: 食品添加物試験法: ズルチンのHPLCによる定量およびLC/MSによる定性.

日本薬学会第142年会 (2021.3.26)

^{*1} 横浜市衛生研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} (一財) 日本食品検査

^{*4} 神奈川県衛生研究所

^{*5} (一財) 東京顕微鏡院

^{*6} (一財) 食品環境検査協会

^{*7} (一財) 日本食品分析センター

多田敦子, 堀江正一^{*1}, 内山陽介^{*2}, 栗田史子^{*3}, 中村理奈^{*4}, 杉浦潤^{*5}, 井原紗弥香^{*6}, 櫻井光^{*7}, 久保田浩樹, 建部千絵, 寺見祥子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 食品中の食品添加物分析法改正に向けた検討 (令和2年度).

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

^{*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, 長久保直也, 増本直子, 西崎雄三, 石附京子, 久保田浩樹, 杉本直樹, 多田敦子, 佐藤恭子: 相対モル感度を用いた食用タール色素中の6,6'-オキシビス(2-ナフタレンスルホン酸)二ナトリウムの定量法の検討.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.10)

建部千絵, 久保田浩樹, 多田敦子, 佐藤恭子: HS-GC/MSを用いたシヨ糖脂肪酸エステル中のDMSO及びDMF同時分析法の検討.

第117回日本食品衛生学会学術講演会 (2021.10.26)

久保田浩樹, 寺見祥子, 建部千絵, 長尾なぎさ, 多田敦子, 佐藤恭子: マーケットバスケット方式による加工食品中のアルミニウムの一日摂取量調査.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

寺見祥子, 村越早織^{*1}, 林柚衣^{*2}, 根岸真奈美^{*2}, 関根百合子^{*2}, 大野藍莉^{*3}, 須賀正美^{*3}, 佐藤絵里^{*4}, 貞升友紀^{*4}, 紙本佳奈^{*5}, 安永恵^{*5}, 井原紗弥香^{*6}, 中島安基江^{*6}, 竹下智章^{*7}, 小川尚孝^{*7}, 仲真弘樹^{*8}, 古謝あゆ子^{*8}, 久保田浩樹, 建部千絵, 長尾なぎさ, 多田敦子, 佐藤恭子: 令和2年度マーケットバスケット方式による食品添加物の一日摂取量調査.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.15)

^{*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

日置冬子, 多田敦子, 西崎雄三, 古庄紀子, 石附京子, 久保田浩樹, 建部千絵, 杉本直樹, 佐藤恭子: 食品添加物ジフェノコナゾールの規格試験法の検討及び異性体組成分析.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.10)

柳本登紀子, 多田敦子, 日置冬子, 建部千絵, 久保田浩樹, 窪崎敦隆, 佐藤恭子: 食品添加物L-酒石酸カリウム及びDL-酒石酸カリウムの規格分析法の検討.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.10)

堀江正一^{*}, 江下裕子^{*}, 久保居南帆^{*}, 湯口真優^{*}, 多田敦子, 佐藤恭子: HPLC及びLC-MS/MSによる食品中のパントテン酸の分析.

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

* 大妻女子大学家政学部

西崎雄三, 石附京子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 食品添加物中の窒素定量分析~燃焼法 vs ケルダール法~.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.10)

西崎雄三, 建部千絵, 吉田久美^{*}, 杉本直樹, 佐藤恭子: 外部標準法定量NMR (EC-qNMR) によるアントシアニン市販試薬の純度測定.

日本農芸化学会2022年度大会 (2022.3.17)

* 名古屋大学大学院情報科学研究科

増本直子, 大野拓巳*, 鈴木俊宏*, 兎川忠靖*, 中島馨, 石附京子, 杉本直樹, 佐藤恭子: サフラン中の香気成分サフランールの相対モル感度を用いたGC-FIDによる定量.

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

* 立命館大学薬学部

高木映里*, 高橋未来*, 増本直子, 西崎雄三, 杉本直樹, 佐藤恭子, 井之上浩一*: 高速向流クロマトグラフィーによる既存添加物シタン色素の成分解析.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.10)

* 立命館大学薬学部

長井理夏子*, 内倉崇*, 好村守生*, 増本直子, 西崎雄三, 杉本直樹, 佐藤恭子, 天倉吉章*: 既存添加物ショウガ抽出物の成分解析.

第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (2021.11.8)

* 松山大学薬学部

阿部裕, 阿部智之*, 大野浩之*, 大橋公泰*, 尾崎麻子*, 風間貴充*, 片岡洋平, 鈴木公美*, 永井慎一郎*, 花澤耕太郎*, 早川雅人*, 平林尚之*, 山口未来, 渡辺一成*, 六鹿元雄, 佐藤恭子: 台所用洗浄剤における改良メタノール分析法の検討および室間共同実験.

第117回日本食品衛生学会学術講演会 (2021.10.26)

* 試験機関, 衛生研究所等

片岡洋平, 阿部智之*, 阿部裕, 牛山温子*, 内山陽介*, 大野浩之*, 大橋公泰*, 風間貴充*, 木村亜莉沙*, 小林保志*, 佐藤環*, 座間俊輔*, 高橋良幸*, 竹澤有紗*, 田中葵*, 照井善光*, 永井慎一郎*, 野村千枝*, 花澤耕太郎*, 早川雅人*, 藤吉智治*, 平林尚之*, 堀田沙希*, 宮川弘之*, 六鹿元雄, 村山悠子*, 四柳道代, 渡辺一成*, 佐藤恭子: 器具・容器包装の溶出試験における改良ビスフェノールA分析法の室間共同実験.

第117回日本食品衛生学会学術講演会 (2021.10.26)

* 試験機関, 衛生研究所等

片岡洋平, 四柳道代, 近藤翠, 阿部裕, 六鹿元雄, 佐藤恭子: ポリカーボネート製器具・容器包装のジフェニルカーボネート及びビスフェノールA分析法の検討.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25)

山口未来, 阿部裕, 大野浩之*, 片岡洋平, 六鹿元雄, 佐藤恭子: 窒素キャリアガスを用いたジブチルスズ化合物試験法の妥当性確認.

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

* 名古屋市衛生研究所

山口未来, 阿部裕, 片岡洋平, 六鹿元雄, 佐藤恭子: 電子レンジ調理時の食品の温度変化.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25)

上間匡, 日向昌司, 日向須美子*¹, 天倉吉章*², 内山奈穂子, 溝口和臣*³, 朝倉宏, 小田口浩*¹, 合田幸広: 新型コロナウイルスのVeroE6/TMPRSS2細胞への感染に対するEFEの阻害作用の解析.

第38回和漢医薬学会学術大会 (2021.9.4)

*¹ 北里大学東洋医学総合研究所

*² 松山大学

*³ 株式会社ツムラ

朝倉宏, 中山達哉*¹, 山本詩織, 伊澤和輝*², 川瀬遵*³, 鳥居恭司*⁴, 村上覚史*⁴: 長期飼育を通じた, 採卵鶏における*Campylobacter jejuni*の腸管定着の経時変動並びに腸内菌叢・脂質組成との関連性探索.

第164回日本獣医学会学術集会 (2021.9.7)

*¹ 広島大学

*² 東京工業大学

*³ 島根県保健環境科学研究所

*⁴ 東京農業大学

Minh DV*, 柿内梨那*, 小尾岳士*, 朝倉宏, 中馬猛久*: Decontamination of *Campylobacter* through chicken-sashimi processing steps in a small-scale poultry processing plant applying the outer stripping method.

第164回日本獣医学会学術集会 (2021.9.7)

* 鹿児島大学

中村寛海*, 山元誠司*, 朝倉宏, 阿部仁一郎*: 飲食店の調理環境におけるカンピロバクターの定量的汚染評価の試み.

第164回日本獣医学会学術集会 (2021.9.7)

* 大阪健康安全基盤研究所

森田幸雄^{*1}, 岡谷友三アレシヤンドレ^{*1}, 中込就子^{*1}, 佐藤妃恵^{*1}, 小林光士^{*2}, 塚本真由美^{*3}, 朝倉宏: 黒毛和種牛の体表の汚染状況.

第164回日本獣医学会学術集会 (2021.9.7)

^{*1} 麻布大学

^{*2} JA飛騨ミート

^{*3} 岐阜県飛騨食肉衛生検査所

岡田由美子, 鈴木穂高^{*}, 百瀬愛佳: 市販アイスクリーム類における認証取得簡易試験法の検討.

第164回日本獣医学会 (2021.9.7)

* 茨城大学

朝倉宏, 山本詩織, 町田李香, 中馬猛久^{*}: 南九州で製造加工される生食用食鳥肉製品における衛生指標菌汚染分布と工程管理との関連性に関する検討.

第42回日本食品微生物学会学術総会 (2021.9.21)

* 鹿児島大学

内山栞^{*}, 朝倉宏, 熊谷優子^{*}: 野菜加工食品における微生物学的衛生管理.

第42回日本食品微生物学会学術総会 (2021.9.21)

* 和洋女子大学

佐々木貴正, 米満研三^{*1}, 池田徹也^{*2}, 上間匡, 朝倉宏: 国産鶏肉のカンピロバクター定量的汚染実態調査.

第42回日本食品微生物学会学術総会 (2021.9.21)

^{*1} 国立感染症研究所

^{*2} 北海道立衛生研究所

上間匡, 米満研三^{*}, 佐々木貴正, 朝倉宏: と畜場におけるブタ胆汁中のE型肝炎ウイルス遺伝子の定量評価.

第42回日本食品微生物学会学術総会 (2021.9.21)

* 国立感染症研究所

斎藤博之^{*}, 秋野和華子^{*}, 野田衛, 上間匡: パンソルビン・トラップ法により弁当食材からノロウイルスが検出された食中毒の一例.

第42回日本食品微生物学会学術総会 (2021.9.21)

* 秋田県健康環境センター

山本詩織, 石井良和^{*}, 朝倉宏: 国内流通鶏肉におけるESBL産生大腸菌並びにサルモネラ属菌の検出状況と分離菌株の遺伝的性状解析.

第42回日本食品微生物学会学術総会 (2021.9.21)

* 東邦大学

朝倉宏, 山本詩織, 佐々木貴正, 池田徹也^{*1}, 阿部光一郎^{*2}, 山田和弘^{*3}, 中村寛海^{*4}, 野本竜平^{*5}, 川瀬遵^{*6}: 国内流通鶏肉におけるカンピロバクターの定量的汚染実態に関する検討.

第14回日本カンピロバクター研究会総会 (2021.9.24)

^{*1} 北海道立衛生研究所

^{*2} 川崎市健康安全研究所

^{*3} 愛知県衛生研究所

^{*4} 大阪健康安全基盤研究所

^{*5} 神戸市健康科学研究所

^{*6} 島根県保健環境科学研究所

梅川奈央^{*}, 坂田淳子^{*}, 朝倉宏, 川津健太郎^{*}: 大阪府内河川水におけるカンピロバクターのモニタリング調査.

第14回日本カンピロバクター研究会総会 (2021.9.24)

* 大阪健康安全基盤研究所

中村寛海^{*}, 秋吉充子^{*}, 山本香織^{*}, 梅田薫^{*}, 平井佑治^{*}, 朝倉宏, 阿部仁一郎^{*}: mP-BIT法による食中毒起因カンピロバクターの流行動態解析.

第14回日本カンピロバクター研究会総会 (2021.9.24)

* 大阪健康安全基盤研究所

佐々木貴正, 浅井鉄夫^{*}, 朝倉宏: 国産肥育牛のカンピロバクター感染状況と薬剤耐性.

第14回日本カンピロバクター研究会総会 (2021.9.24)

* 岐阜大学大学院

Campàs M^{*1}, Gaiani G^{*1}, Leonardo S^{*1}, Rambla-Alegre M^{*1}, Alcaraz C^{*1}, Tsumuraya T^{*2}, Hirama M^{*2}, Oshiro N, O'Sullivan CK^{*3}, Diogène J^{*1}: Smart biosensors for the detection of ciguatoxins.

19th International Conference on Harmful Algae (ICHA 2021) (2021.10.15)

*¹ Institute of Agrifood Research and Technology (IRTA), Spain

*² Osaka Prefecture University

*³ Universitat Rovira i Virgili, Spain

佐々木貴正, 米満研三^{*1}, 池田徹也^{*2}, 朝倉宏: 国産鶏肉におけるカンピロバクター.

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

*¹ 国立感染症研究所

*² 北海道立衛生研究所

佐々木貴正, 百瀬愛佳, 池田徹也^{*}, 朝倉宏: 国産鶏肉のサルモネラ汚染と薬剤耐性.

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

* 北海道立衛生研究所

堀内沙莉, 朝倉宏, 大城直雅: アオブダイ等による横紋筋融解症の臨床像は「パリトキシン中毒」と異なる.

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

百瀬愛佳, 佐々木貴正, 米満研三^{*}, 朝倉宏: 国産鶏肉における第3世代セファロスポリン耐性サルモネラ汚染の低下と血清型Schwarzengrundの占有率増加.

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

* 国立感染症研究所

大島千尋^{*1}, 松嶋良次^{*1}, 上間匡, 及川寛^{*1}, 植木洋^{*2}, 鈴木敏之^{*1}: 人工的なノロウイルス汚染カキの作成条件の検討.

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.27)

*¹ 水産研究・教育機構 水産技術研究所

*² 日本環境衛生研究所

Oshiro N, Kuniyoshi K, Yasumoto T*: LC-MS analysis enriches surveys on ciguatera fish poisoning. PACIFICHEM 2021 (2021.12.18)

* Japan Food Research Laboratories

大竹正悟^{*}, 岡田由美子, 笠井正志^{*}: *Cronobacter*

malonicus sequence type 440による髄膜炎・脳膿瘍の正期産新生児例.

第33回日本臨床微生物学会 (2022.1.29)

* 兵庫県立こども病院

岡田由美子, 荻原博和^{*1}, 児玉祐一^{*2}, 西順一郎^{*2}, 藺牟田直子^{*2}, Forsythe SJ^{*3}: 国内で分離されたクロノバクター属菌の分子疫学的解析.

第95回日本細菌学会 (2022.3.29)

*¹ 日本大学

*² 鹿児島大学

*³ foodmicrobe.com, UK

渡辺麻衣子: エステティックサロンの衛生状況の実態調査.

第39回日本美容皮膚科学会総会・学術大会 (2021.7.31)

新井沙倉, 大塚佳代子^{*1}, 小西典子^{*2}, 大岡唯祐^{*3}, 大屋賢司, 大西貴弘, 工藤由起子: *Escherichia albertii* 特異的リアルタイムPCRの開発と鶏の保菌状況調査.

第164回日本獣医学会学術集会 (2021.9.7)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 東京都健康安全研究センター

*³ 鹿児島大学

新井沙倉, 大塚佳代子^{*1}, 小西典子^{*2}, 床井由紀^{*3}, 長岡宏美^{*4}, 永井佑樹^{*5}, 前田莉花^{*6}, 土屋彰彦^{*7}, 小嶋由香^{*8}, 高橋直人^{*9}, 大岡唯祐^{*10}, 大屋賢司, 大西貴弘, 工藤由起子: *Escherichia albertii* 特異的リアルタイムPCR法の開発と市販鶏肉の汚染実態調査.

第42回日本食品微生物学会学術総会 (2021.9.21)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 東京都健康安全研究センター

*³ 宇都宮市衛生環境試験所

*⁴ 静岡県環境衛生科学研究所

*⁵ 三重県保健環境研究所

*⁶ 熊本県保健環境科学研究所

*⁷ さいたま市健康科学研究センター

*⁸ 川崎市健康安全研究所

*⁹ 静岡市環境保健研究所

*¹⁰ 鹿児島大学

廣瀬昌平, 安田敬子^{*}, 小椋容子^{*}, 工藤由起子: 春雨

中華サラダが原因と推定された*E. albertii*食中毒事例.
第42回日本食品微生物学会学術総会 (2021.9.21)

* 大津市保健所

大岡唯祐^{*1}, 中江広治^{*2}, 村上光一^{*3}, 工藤由起子, 藺
牟田直子^{*1}, 後藤恭宏^{*4}, 小椋義俊^{*4,5}, 林哲也^{*4}, 岡
本康裕^{*2}, 西順一郎^{*1}: 新興下痢症起因菌*Escherichia*
*albertii*のH抗原多様性とマルチプレックスPCRによる
H抗原ジェノタイプング法の開発.
第42回日本食品微生物学会学術総会 (2021.9.21)

^{*1} 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

^{*2} 鹿児島大学病院周産母子センター

^{*3} 国立感染症研究所

^{*4} 九州大学大学院医学研究院

^{*5} 久留米大学

大西貴弘, 工藤由起子: 市販食肉中におけるアルコバク
ター属菌とカンピロバクター属菌の定量.
日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

大西貴弘: 粘液胞子虫による食中毒に関する研究.
日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

廣瀬昌平, 大屋賢司, 新井沙倉, 小椋容子^{*}, 工藤由起
子: *Escherichia albertii*に適する選択増菌培地の開発.
日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

* 大津市保健所

吉成知也, 小西良子^{*}, 工藤由起子: 市販ELISA kitに
よるタイプAトリコテセン系カビ毒の迅速簡易測定法の
検討.
日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

* 東京農業大学

新井沙倉, 山谷聡子^{*1}, 大塚佳代子^{*2}, 小西典子^{*3}, 尾
畑浩魁^{*3}, 大岡唯祐^{*4}, 廣瀬昌平, 甲斐明美^{*5}, 工藤由
起子: 市販カキにおける*Escherichia albertii*汚染実態調
査. 日本食品衛生学会学術講演会.
日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

^{*1} 宮城県保健環境センター

^{*2} 埼玉県衛生研究所

^{*3} 東京都健康安全研究センター

^{*4} 鹿児島大学

^{*5} (公社) 日本食品衛生協会

池内隼祐^{*1}, Nguyen Van Soi^{*2}, 工藤由起子, 林谷秀
樹^{*1}: 鶏肉加工製品におけるサルモネラの定量汚染調査.
日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} Can Tho University

渡辺麻衣子: エステティックサロンの衛生状況の実態調
査と衛生管理.
第14回エステティック学術会議 (2021.11.1)

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}, 工藤由
起子: 食品中のタイプAトリコテセン系かび毒の同時分
析法の妥当性の検証及び汚染実態調査.
第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25)

^{*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

林克彦, 工藤由起子: 天然由来エンドトキシンを用いた
遺伝子組換え測定試薬の反応性評価.
第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25)

廣瀬昌平, 渡辺麻衣子, 多田敦子, 杉本直樹, 佐藤恭子,
工藤由起子: 第9版食品添加物公定書における微生物限
度試験法の大腸菌試験に関する検討.
第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25)

渡辺麻衣子, 小林直樹^{*1}, 橋本一浩^{*2}, 小沼ルミ^{*3}, 川
上裕司^{*4}, 伊澤和輝^{*5}, 長谷川兼一^{*6}, 鍵直樹^{*7}, 山崎
朗子^{*8}, 工藤由起子, 鎌田洋一^{*9}, 伊香賀俊治^{*10}: 住宅
要因と室内の真菌ダニ分布の関係性に関する研究.
2021年室内環境学会学術大会 (2021.12.2)

^{*1} 麻布大学

^{*2} エフシージー総合研究所

^{*3} 東京都立産業技術研究センター

*4 東京家政大学大学院

*5 東京工業大学情報理工学院

*6 秋田県立大学

*7 東京工業大学環境・社会理工学院

*8 岩手大学

*9 千里金蘭大学

*10 慶応義塾大学

伊澤和輝^{*1}, 山崎朗子^{*2}, 小林直樹^{*3}, 窪崎敦隆, 鎌田洋一^{*4}, 長谷川兼一^{*5}, 工藤由起子, 秋山泰^{*1}, 伊香賀俊治^{*6}, 渡辺麻衣子: ハウスダスト真菌叢解析と住環境比較.

2021年室内環境学会学術大会 (2021.12.2)

*1 東京工業大学情報理工学院

*2 岩手大学

*3 麻布大学

*4 千里金蘭大学

*5 秋田県立大学

*6 慶応義塾大学

平山美咲^{*}, 渡辺麻衣子, 矢口貴志^{*}, 伴さやか^{*}, 工藤由起子, 吉成知也: ライ麦から分離されたフザリウム属真菌が生産する新興カビ毒の同定及び分析法の開発.

日本マイコトキシン学会第87回学術講演会 (2022.1.7)

* 千葉大学真菌医学研究センター

渡辺麻衣子, 平山美咲^{*1}, 清水公德^{*2}, 伴さやか^{*1}, 矢口貴志^{*1}, 吉成知也, 工藤由起子: 国内流通ハトムギにおけるカビ毒汚染実態およびトリコテセン系カビ毒産生 *Fusarium* 属菌の分布調査.

日本マイコトキシン学会第87回学術講演会 (2022.1.7)

*1 千葉大学真菌医学研究センター

*2 東京理科大学

林克彦, 佐野瑞生^{*1}, 豊田淑江^{*2}, 森田雄二^{*1}, 工藤由起子: 日本における献血を利用した単球活性化試験による発熱性物質の検出.

日本薬学会第142回年会 (2022.3.26)

*1 明治薬科大学

*2 日本薬科大学

鈴木優希^{*1}, 谷本佳彦^{*1,2}, 陳彦霖^{*1}, 中村寛海^{*3}, 大屋賢司, 西川禎一^{*4}, 和田崇之^{*1}: *astA* 保有大腸菌にお

けるF4 相同性接着因子の検出.

第95回日本細菌学会総会 (2022.3.29)

*1 大阪市立大学

*2 神戸市健康科学研究所

*3 大阪健康安全基盤研究所

*4 帝塚山学院大学

新井沙倉, 山谷聡子^{*1}, 大塚佳代子^{*2}, 小西典子^{*3}, 尾畑浩魅^{*3}, 大岡唯祐^{*4}, 廣瀬昌平, 工藤由起子: 市販カキの *Escherichia albertii* 汚染実態調査.

第95回日本細菌学会総会 (2022.3.29)

*1 宮城県保健環境センター

*2 埼玉県衛生研究所

*3 東京都健康安全研究センター

*4 鹿児島大学

大岡唯祐^{*1}, 中江広治^{*2}, 村上光一^{*3}, 工藤由起子, 蘭牟田直子^{*1}, 後藤恭宏^{*4}, 小椋義俊^{*4,5}, 林哲也^{*4}, 岡本康裕^{*2}, 西順一郎^{*1}: 新興下痢症起因菌 *Escherichia albertii* の鞭毛H抗原遺伝子型の多様性と遺伝子型別法開発への応用.

第94回日本細菌学会総会 (2022.3.29)

*1 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

*2 鹿児島大学病院周産母子センター

*3 国立感染症研究所

*4 九州大学大学院医学研究院

*5 久留米大学

藤沼舞^{*1}, 石綱遥^{*1}, 三澤隆史, 出水庸介, 栗原正明^{*2}, 満屋裕明^{*3}, 鍛田伸好^{*3}, 服部真一朗^{*3}, 紺野奇重^{*1}: 抗SARS-CoV-2 剤創製へ向けた炭素環ヌクレオシドの核酸塩基部構造活性相関研究.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.28)

*1 国際医療福祉大学薬学部

*2 湘南医療大学薬学部

*3 国際医療研究センター研究所

森谷俊介^{*1}, 桑田啓子^{*2}, 米田有希^{*2}, 今村保忠^{*3}, 出水庸介, 栗原正明^{*4}, 橘高敦史^{*1}, 杉山亨^{*1}: PreQ₁ 塩基を持つペプチド核酸の合成とその性質.

日本薬学会第142回年会 (2022.3.28)

*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

湯山円晴^{*1}, 三澤隆史, 出水庸介, 金谷貴行^{*1}, 佐藤忠章^{*1}, 栗原正明^{*2}: ジフェニルメタン骨格を持つ新規ER α アンタゴニストの創製.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.27)

*¹ 国際医療福祉大学薬学部

*² 湘南医療大学薬学部

辻巖一郎, 柳瀬雄太, 柴田識人, 出水庸介: *In silico*スクリーニングによるSTINGリガンドの効率的探索と機能評価.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.26)

三澤隆史, 出水庸介: NMRフィンガープリント法を用いたペプチドの構造変性検出に関する検討.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.28)

津田萌菜, 正田卓司, 平田尚也, 諫田泰成, 井上英史*, 出水庸介: 長鎖アルキル基を有するエストロゲン受容体 β 選択的分解誘導剤の開発.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.27)

* 東京薬科大学

平野元春, 横尾英知*, 大庭誠*, 三澤隆史, 出水庸介: 核酸分子の効率的な細胞内送達を可能とする両親媒性ペプチドフォルダマーの開発.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.27)

* 京都府立医科大学

土屋圭輔, 木吉真人, 三澤隆史, 石井明子, 福原潔*, 出水庸介: β -カテニンの機能を制御する新規ヘリカルペプチドの開発.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.27)

* 昭和大学薬学部

田京茉実, 三澤隆史, 平田尚也, 諫田泰成, 石田寛明*, 山本恵子*, 出水庸介: 非天然型アミノ酸含有ヘリカルペプチドによるVDR転写阻害剤の創製.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.27)

* 昭和薬科大学薬学部

村上優貴, 黒原崇, 横尾英知, 伊藤貴仁, 柳瀬雄太, 柴田識人, 有竹浩介^{*1}, 内藤幹彦^{*2}, 出水庸介: H-PGDS分解誘導剤の構造活性相関研究.

日本薬学会第142回年会 (2022.3.28)

*¹ 第一薬科大学

*² 東京大学薬学部

大澤陽, 黒原崇, 横尾英知, 伊藤貴仁, 柳瀬雄太, 柴田識人, 大槻崇^{*1}, 松藤寛^{*1}, 有竹浩介^{*2}, 内藤幹彦^{*3}, 出水庸介: リンカー構造に着目したH-PGDS分解誘導剤の構造活性相関研究.

日本薬学会第142回年会 (2022.3.28)

*¹ 日本大学生物資源科学部

*² 第一薬科大学

*³ 東京大学薬学部

高田真有, 伊藤貴仁, 平野元春, 土屋圭輔, 三澤隆史, 出水庸介: 多様なカチオン性アミノ酸を導入した抗菌ペプチドフォルダマーの開発.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.27)

許涵喬, 黒原崇, 横尾英知, 辻巖一郎, 柴田識人, 大岡伸通, 井上貴雄, 出水庸介: 固相法によるタンパク質分解誘導剤の迅速・効率的合成.

日本薬学会第142回年会 (2022.3.28)

伊藤貴仁, 三澤隆史, 出水庸介: 高い抗菌活性を有するステーブルペプチドの創製.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.28)

黒原崇, 伊藤貴仁, 辻巖一郎, 三澤隆史, 横尾英知, 柳瀬雄太, 正田卓司, 坂井隆敏, 細江潤子, 内山奈穂子, 穂山浩, 出水庸介: 動物用ホルモン剤の高純度標品合成と評価に関する研究.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.28)

永沼美弥子, 大岡伸通, 辻村はるな, 松野研司^{*1}, 内藤幹彦^{*2}, 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開発.

日本薬学会第142回年会, 名古屋Web (2022.3.28)

*¹ 工学院大学

*² 東京大学薬学部

Maeyama Y^{*1}, Hosokawa Y^{*1}, Hamamura K^{*1}, Yokoo H, Shibata N, Naito M^{*2}, Demizu Y, Aritake K^{*1}: Specific degrader of hematopoietic prostaglandin D synthase prevented the progression of dilated cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. 第95回日本薬理学会年会 (2022.3.8)

^{*1} 第一薬科大学

^{*2} 東京大学薬学部

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3回日本定量NMR研究会年会, Web (2021.12.3)

森谷俊介^{*1}, 桑田啓子^{*2}, 米田有希^{*2}, 今村保忠^{*3}, 出水庸介, 栗原正明^{*4}, 橘高敦史^{*1}, 杉山亨^{*1}: PreQ₁ facilitates DNA strand invasion by PNA.

第58回ペプチド討論会 (2021.10.21)

^{*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

横尾英知, 大岡伸通, 大庭誠^{*1}, 伊藤貴仁, 井上貴雄, 内藤幹彦^{*2}, 出水庸介: Peptide stapling improves the sustainability of peptide-based degraders against estrogen receptors.

第58回ペプチド討論会 (2021.10.21)

^{*1} 京都府立医科大学

^{*2} 東京大学薬学部

田京茉実, 三澤隆史, 黒原崇, 石田寛明^{*}, 山本恵子^{*}, 出水庸介: Development of helical peptides containing non-proteinogenic amino acids inhibiting VDR transcription.

第58回ペプチド討論会, Web (2021.10.20)

^{*} 昭和薬科大学薬学部

平野元春, 齋藤千尋^{*}, 川野竜司^{*}, 三澤隆史, 出水庸介: Development of helical antimicrobial peptides containing non-proteinogenic amino acids. 第58回ペプチド討論会, Web (2021.10.21)

^{*} 東京農工大学

柳瀬雄太, 辻巖一郎, 柴田識人, 出水庸介: バーチャルスクリーニングを利用した新規STINGリガンドの効率的探索.

第47回反応と合成の進歩シンポジウム, Web (2021.10.2)

平野元春, 齋藤千尋^{*}, 川野竜司^{*}, 三澤隆史, 出水庸介: 非天然アミノ酸を導入した抗菌ペプチドフォルダマーの開発.

第15回バイオ関連化学シンポジウム, Web (2021.9.9)

^{*} 東京農工大学

許涵喬, 辻巖一郎, 大岡伸通, 内藤幹彦, 出水庸介: アゴニストリガンドを利用したLXR分解誘導剤の開発.

第65回日本薬学会関東支部大会, Web (2021.9.11)

村上優貴, 大澤陽, 柴田識人, 横尾英知, 伊藤貴仁, 柳瀬雄太, 黒原崇, 出水庸介: 造血器型プロスタグランジンD合成酵素分解誘導剤の創製.

第65回日本薬学会関東支部大会, Web (2021.9.11)

田京茉実, 三澤隆史, 黒原崇, 石田寛明^{*}, 山本恵子^{*}, 出水庸介: ビタミンD受容体転写阻害ペプチドの創製.

第65回日本薬学会関東支部大会, Web (2021.9.11)

^{*} 昭和薬科大学

津田萌菜, 正田卓司, 平田尚也, 諫田泰成, 井上英史^{*}, 出水庸介: 長鎖アルキル基を有する選択的エストロゲン受容体分解誘導剤の開発.

第65回日本薬学会関東支部大会, Web (2021.9.11)

^{*} 東京薬科大学

湯山円晴^{*1}, 三澤隆史, 出水庸介, 金谷貴行^{*1}, 佐藤忠章^{*1}, 栗原正明^{*1}: アセタール構造を有する新規ER α アンタゴニストの創製.

第65回日本薬学会関東支部大会, Web (2021.9.11)

^{*1} 国際医療福祉大学薬学部

^{*2} 湘南医療大学薬学部

平野元春, 齋藤千尋^{*}, 後藤千尋, 川野竜司^{*}, 三澤隆史, 出水庸介: 非天然アミノ酸の導入による両親媒性抗菌ペ

プチドフォルダマーの創製.

第52回若手ペプチド夏の勉強会, Web (2021.8.9)

* 東京農工大学

三澤隆史, 照井龍晟^{*1}, 槇島誠^{*1}, 須原義智^{*1}, 出水庸介: 胆汁酸受容体TGR5を標的とした新規レチノイド誘導体の創製.

ケミカルバイオロジー第15回年会, 福岡 (Web) (2021.6.23)

^{*1} 芝浦工業大学

^{*2} 日本大学医学部

横尾英知, 柴田識人, 遠藤彬則^{*1}, 伊藤貴仁, 柳瀬雄大, 村上優貴, 藤井清永^{*2}, 大庭誠, 佐伯泰^{*2}, 内藤幹彦^{*3}, 有竹浩介^{*2}, 出水庸介: 高活性・高選択的な造血管型プロスタグランジンD合成酵素分解誘導剤の開発.

ケミカルバイオロジー第15回年会 (2021.6.22)

^{*1} 東京都医学総合研究所

^{*2} 第一薬科大学

^{*3} 東京大学薬学部

Tsujii G, Yonemitsu K, Ito T, Uema M, Asakura H, Demizu Y: Development of ciclesonide analogues that block SARS-CoV-2 RNA replication.

AIMECS2021, Tokyo (Web) (2021.11.29)

Misawa T, Ohoka N, Hirano M, Oba M*, Inoue T, Demizu Y: Development of helix-stabilized hydrophobic/cationic-block peptides for intracellular delivery of biomacromolecules.

AIMECS2021, Tokyo (Web) (2021.11.29)

* Kyoto Prefectural University of Medicine

Yokoo H, Shibata N, Endo A^{*1}, Ito T, Yanase Y, Murakami Y, Fujii K^{*2}, Hamamura K^{*2}, Saeki Y^{*1}, Naito M^{*3}, Aritake K^{*2}, Demizu Y: Discovery of a highly potent and selective PROTAC targeting hematopoietic prostaglandin D synthase via *in silico* design.

AIMECS2021, Tokyo (2021.11.29)

^{*1} Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

^{*2} Daiichi University of Pharmacy

^{*3} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The

University of Tokyo

山田崇裕^{*1}, 蜂須賀暁子, 八戸真弓^{*2}: 非破壊式放射能測定装置のまつたけ試料スクリーニング検査への適用. 第58回アイソトープ・放射線研究発表会 (2021.7.7)

^{*1} 近畿大学

^{*2} 農研機構

蜂須賀暁子, 曾我慶介, 小室朋子, 近藤一成: 食品中の天然放射性核種ポロニウム210からの被ばく線量推定. フォーラム2021衛生薬学・環境トキシコロジー (2021.9.10)

Nishimaki-Mogami T, Cui H, Soga K, Tamehiro N, Adachi R, Hachisuka A, Hirose A, Kondo K: Statins repress multi-wall carbon nanotube-stimulated IL-1 β release through inhibiting uptake by macrophages. EUROTOX2021 Virtual Congress (2021.9.26)

Nishimaki-Mogami T, Cui H, Soga K, Tamehiro N, Adachi R, Hachisuka A, Hirose A, Kondo K: Statins repress cholesterol crystal-induced IL-1 β production by decreasing the internalization of crystals by macrophages.

The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA2021) (2021.10.24)

烏野沙和^{*1}, 山田崇裕^{*1}, 八戸真弓^{*2}, 蜂須賀暁子: ネマガリタケ中の放射性セシウム分布評価の検討. 日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

^{*1} 近畿大学

^{*2} 農研機構

曾我慶介, 中村公亮, 成島純平, 吉場聡子, 木俣真弥, 江木智宏^{*1}, 岸根雅宏^{*2}, 真野潤一^{*2}, 橘田和美^{*2}, 高畠令王奈^{*2}, 柴田識人, 近藤一成: 改正食品表示基準に対応した遺伝子組換えとうもろこし混入の判定に係る定性PCR検査法の開発

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26)

^{*1} FAMIC

^{*2} 農研機構

高畠令王奈^{*1}, 江木智宏^{*2}, 曾我慶介, 岸根恭孝^{*3}, 成島純平, 吉場聡子, 柴田識人, 中村公亮, 近藤一成, 岸

根雅宏^{*1}, 真野潤一^{*1}, 橘田和美^{*1}: 改正食品表示基準に対応した遺伝子組換えダイズ混入の判定に係る定性PCR検査法の開発.

日本食品衛生学会第117回学会講演会 (2021.10.26)

^{*1} 農研機構

^{*2} FAMIC

^{*3} 株式会社ニッポンジー

石丸千晶^{*1}, 向後佑佳子^{*1}, 大谷彩夏^{*1}, 野間聡^{*1}, 菊池洋介^{*1}, 山川宏人^{*1}, 久保田元^{*2}, 安達玲子: リアルタイムPCR法を用いた植物DNA/動物DNA検知法の開発.

日本食品衛生学会第117回学会講演会 (2021.10.26)

^{*1} (株) 日清製粉グループ本社

^{*2} オリエンタル酵母工業 (株)

柴田識人, 横尾英知^{*1}, 遠藤彬則^{*2}, 伊藤貴仁, 柳瀬雄太, 村上優貴, 藤井清永^{*3}, 近藤一成, 佐伯泰^{*2}, 内藤幹彦^{*4}, 有竹浩介^{*3}, 出水庸介: 造血器型プロスタグランジンD合成酵素を標的とした選択的タンパク質分解誘導剤の開発.

第94回日本生化学会 (2021.11.4)

^{*1} 京都府立医科大学

^{*2} 東京都医学総合研究所

^{*3} 第一薬科大学

^{*4} 東京大学

吉場聡子, 成島純平, 曾我慶介, 柴田識人, 近藤一成: 安全性未承認の遺伝子組換えナタネの試験法開発.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25-26)

柴田識人, 曾我慶介, 成島純平, 吉場聡子, 江木智宏^{*1}, 高島令王奈^{*2}, 近藤一成: 遺伝子組換えダイズ・トウモロコシ定量のための内標比の算出.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25-26)

^{*1} FAMIC

^{*2} 農研機構

曾我慶介, 成島純平, 吉場聡子, 江木智宏^{*1}, 真野潤一^{*2}, 高島令王奈^{*2}, 橘田和美^{*2}, 中村公亮, 柴田識人, 近藤一成: 「遺伝子組換えでない」表示確認に係る新定性検査法の試験室間共同試験による妥当性評価.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25-26)

^{*1} FAMIC

^{*2} 農研機構

安達玲子, 為広紀正, 油井賢也, 近藤一成: アレルゲンを含む食品「くるみ」の検査法開発のための標準品調製法に関する検討.

第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.25-26)

成島純平, 木俣真弥, 志波優^{*1}, 権藤崇裕^{*2}, 秋元智, 曾我慶介, 吉場聡子, 中村公亮, 柴田識人, 近藤一成: ゲノム編集作物におけるオフターゲット予測法の検討.

第44回日本分子生物学会年会 (2021.12.2)

^{*1} 東京農業大学

^{*2} 宮崎大学

曾我慶介, 吉田光範^{*}, 吉場聡子, 成島純平, 柴田識人, 近藤一成: ナノポアシーケンス技術を用いたスギヒラタケの全ゲノムアセンブリの検討.

第44回日本分子生物学会年会 (2021.12.3)

^{*} 国立感染症研究所

近藤一成, 成島純平, 曾我慶介, 吉場聡子, 柴田識人, 坂田こずえ, 田口千恵, 加藤怜子: ヒト細胞TK6を用いたCRISPR/Casによる構造変異 (SV) 解析の検討.

第44回日本分子生物学会年会 (2021.12.3)

Fukuie T^{*1}, Takeuchi S^{*2}, Saito M^{*2}, Adachi R, Akiyama H^{*3}, Suzuki Y, Ohya Y^{*1}, and Saito H^{*4}: Analysis of Clinical Food Allergen Thresholds by Comparing Threshold Dose Distributions.

2022 The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting (2022.2.25)

^{*1} National Center for Child Health and Development

^{*2} University of Nagasaki

^{*3} Hoshi University

^{*4} National Research Institute for Child Health and Development

柴田識人, 横尾英知^{*1}, 遠藤彬則^{*2}, 伊藤貴仁, 柳瀬雄太, 村上優貴, 藤井清永^{*3}, 近藤一成, 佐伯泰^{*2}, 内藤幹彦^{*4}, 有竹浩介^{*3}, 出水庸介: 造血器型プロスタグランジンD合成酵素選択的タンパク質分解誘導剤の開発.

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

*¹ 京都府立医科大学

*² 東京都医学総合研究所

*³ 第一薬科大学

*⁴ 東京大学

畝山智香子, 蜂須賀暁子, 登田美桜, 與那覇ひとみ: 食品中汚染物質や放射能基準は人々にどう受け止められているか.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

畝山智香子: 「グッドプラクティス賞」受賞講演.

2021年度日本リスク学会 (2021.11.21)

渡邊敬浩, 永山敏廣^{*1}, 鳥海栄輔^{*2}, 中村歩^{*2}, 渡邊文子^{*2}, 伊佐川聡^{*2}, 加藤拓^{*3}, 松田りえ子, 畝山智香子: 葉菜類のインカード試料を用いたQuEChERS法と公定法との性能比較.

第44回残留農薬分析研究会 (2021.11.17)

*¹ 明治薬科大学

*² 日本食品分析センター

*³ 東京農業大学

田村克, 天沼宏, 荻原恵美子, 酒井真由美, 畝山智香子, 窪田邦宏: 各国における消費者および食品取扱事業者等への新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 関連情報提供の調査.

第42回日本食品微生物学会学術総会 (2021.9.21)

田村克, 天沼宏, 今川正紀^{*1}, 中地佐知江^{*1}, 溝口嘉範^{*2}, 熊谷優子^{*3}, 窪田邦宏: 全国における食品への異物混入被害実態の把握 (調査対象期間: 2016年12月~2019年7月).

第117回日本食品衛生学会学術講演会 (2021.10.26)

*¹ さいたま市保健福祉局保健部

*² 岡山市保健所

*³ 和洋女子大学

窪田邦宏, 天沼宏, 田村克, 熊谷優子^{*1}, 砂川富正^{*2}: カンピロバクター, サルモネラ, 腸炎ビブリオの食中毒被害実態の推定 (2006~2019年).

第80回日本公衆衛生学会総会 (2021.12.21)

*¹ 和洋女子大学

*² 国立感染症研究所

熊谷優子^{*}, 田村克, 窪田邦宏: 食中毒患者数と新型コロナウイルス感染症患者数との関連性に関する研究. 第80回日本公衆衛生学会総会 (2021.12.21)

* 和洋女子大学

登田美桜: 植物性自然毒 (毒キノコ, 有毒植物) による食中毒.

第35回日本中毒学会東日本地方会 (2022.1.22)

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}, 吉田徳幸, 齊藤公亮, 井上貴雄, 斎藤嘉朗: 質量分析計を用いた核酸医薬品のバイオアナリシス手法の標準化に向けた取り組み.

第6回日本核酸医薬品学会 (2021.6.2)

*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 サーモフィッシュャーサイエンティフィック株式会社

齊藤公亮, 服部功太郎, 功刀浩: 脳脊髄液疎水性メタボローム解析の神経精神疾患への応用にむけた健常人試料の解析.

第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会 (2021.7.16)

Nakamura R, Ozeki T^{*1}, Hirayama N^{*2}, Sekine A^{*3}, Mizukawa Y^{*4}, Shiohara T^{*4}, Watanabe H^{*5}, Sueki H^{*5}, Ogawa K^{*6}, Asada H^{*6}, Tsukagoshi E, Matsunaga K^{*7}, Niihara H^{*8}, Yamaguchi Y^{*9}, Aihara M^{*9}, Mushiroda T^{*1}, Saito Y, Morita E^{*8}: Significant association of *HLA-A*11:01* with sulfa drug-related severe cutaneous adverse reactions in Japanese.

第28回日本免疫毒性学会学術年会 (2021.9.6-7)

*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 奈良医科大学

*⁷ 藤田医科大学

*⁸ 島根大学

*⁹ 横浜市立大学

斎藤嘉朗, 今任拓也, 太田正穂*, 牛木淳人*, 花岡正幸*: 日本人の薬剤性間質性肺疾患におけるHLA-DRB1*04:05との関連.

第28回日本免疫毒性学会学術年会 (2021.9.7)

* 信州大学医学部

斎藤嘉朗: 薬理遺伝学の基礎と検査.

第62回日本人間ドック学会 (2021.9.10-24)

孫雨晨, 齊藤公亮, 牛木淳人*¹, 安部光洋*², 齋藤好信*³, 柏田建*³, 堀益靖*⁴, 弦間昭彦*³, 巽浩一郎*², 服部登*⁴, 津島健司*⁵, 荒川憲昭, 赤根弘敏, 豊田武士, 小川久美子, 佐藤元信*⁶, 高松一彦*⁶, 森和彦*⁷, 西矢剛淑*⁷, 泉高司*⁸, 大野泰雄*⁸, 斎藤嘉朗, 花岡正幸*¹: メタボローム解析を用いた薬剤性間質性肺炎のバイオマーカー探索.

第65回日本薬学会関東支部大会 (2021.9.11)

*¹ 信州大学

*² 千葉大学

*³ 日本医科大学

*⁴ 広島大学

*⁵ 国際医療福祉大学

*⁶ アステラス製薬

*⁷ 第一三共RDノバーレ株式会社

*⁸ 木原財団

望月祐志*^{1,2}, 中野達也, 佐藤伸哉*³, 坂倉耕太*⁴, 渡邊啓正*⁵, 奥脇弘次*¹, 大島聡史*⁶, 片桐孝洋*⁶: FMOプログラムABINIT-MPの高速化と大規模系への対応について.

第15回分子科学討論会 (2021.9.20)

*¹ 立教大学

*² 東京大学

*³ NECソリューションイノベータ株式会社

*⁴ 計算科学振興財団

*⁵ HPCシステムズ株式会社

*⁶ 名古屋大学

Saito Y: Points to consider document on biomarker assay validation in Japan.

15th WRIB meeting (2021.9.29)

佐井君江, 佐藤嗣道*: 東アジア各国のレセプトデータを用いた重症薬疹の民族差の研究.

第31回日本医療薬学会年会 (2021.10.9)

* 東京理科大学

青木良子: バイオシミラーに関して, 4種の疾患領域に関して行った医師向けのアンケート調査結果に基づく医師の意識に関する考察.

第31回日本医療薬学会年会 (2021.10.9)

Sai K, Saito Y: Comparison of drug safety reporting features among East and Southeast Asian countries. 13th Asian Conference on Pharmacoepidemiology (2021.10.13)

Saito K: Screening of predictive biomarkers for drug efficacy and safety using lipidomics.

16th KSCPT-JSCPT Joint Symposium (2021.11.12)

Saito Y: Message from the President.

第36回日本薬物動態学会年会 (2021.11.16)

Sun Y: Mass spectrometry-based bioanalysis for oligonucleotide therapeutics.

日本薬物動態学会第36回年会 (2021.11.19)

Tanaka Y, Ono R*¹, Ashiarai M*¹, Watanabe A*², Hosoya Y*¹, Sakurai A*³, Hasegawa D*¹, Saito Y: The influence of *NUDT15* genotype on 6-mercaptopurine metabolites and cytotoxicity during maintenance therapy of acute lymphoblastic leukemia.

63rd Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology Annual Meeting (2021.11.25)

*¹ St. Luke's International Hospital

*² University of Yamanashi

*³ Japanese Red Cross Narita Hospital

佐井君江, 斎藤嘉朗: 乳癌患者へのドセタキセル投薬後のリアルワールドにおける製剤別(先発品・後発品)の有害事象の比較.

第26回日本薬剤疫学会学術総会 (2021.11.28)

荒川憲昭, 花岡正幸*: 薬剤性間質性肺炎の新規バイオ

マーカー開発.

第42回日本臨床薬理学会学術総会 (2021.12.7)

* 信州大学

青木良子, 佐井君江, 大里智子, 阪本康司, 勝田由紀子, 田中庸一, 中村亮介, 斎藤嘉朗: 新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチンに係る開発情報の収集・評価・提供.

第42回日本臨床薬理学会学術総会 (2021.12.9)

斎藤嘉朗, 青木良子, 佐井君江, 石井明子: バイオシミラーの臨床試験・市販後調査に関する各極ガイドライン比較.

第42回日本臨床薬理学会学術総会 (2021.12.9)

塚越絵里, 中村亮介, 浅田秀夫*, 斎藤嘉朗: アロプリノールによる重症薬疹発症予測のための迅速診断系の構築.

第42回日本臨床薬理学会学術総会 (2021.12.10)

* 奈良県立医科大学

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安全性評価.

日本毒性学会第4回毒性機序研究会 (2021.12.17)

松沼孝行*, 孫雨晨, 齊藤公亮, 斎藤嘉朗, 山元良馬*, 肥後大輔*, 山岸陽子*: 規制対応クロマトグラフィーデータシステム下で取得した核酸医薬品生体試料のLC/MS/MS分析法バリデーション.

第13回JBFシンポジウム (2022.2.28)

* サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

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公表と新規活動について.

第13回JBFシンポジウム (2022.3.1)

秋山晴代*¹, 栗坂知里*¹, 田所哲*², 熊坂謙一*², 中村亮介: IgEキメラ受容体発現細胞を使った高感度I型アレルギー試験法の開発.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

*¹ 帝京平成大学

*² 神奈川県衛生研究所

斎藤嘉朗, 青木良子, 佐井君江, 石井明子: バイオシミラーに関する各極ガイドライン比較.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

田中庸一, 小野林太郎*¹, 足洗美穂*¹, 櫻井彩子*², 渡邊敦*³, 長谷川大輔*¹, 斎藤嘉朗: 小児急性リンパ性白血病の維持療法における6-メルカプトプリン代謝物濃度と投与量及び臨床検査値との関連性.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

*¹ 聖路加国際病院

*² 成田赤十字病院

*³ 山梨大学

中村亮介, 菅原健*, 藤波宏治*, 土井雅津代*, 斎藤嘉朗: 培養細胞を用いたアレルギー力価評価法の開発.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

* 鳥居薬品株式会社

高橋祐次: 粉体の吸入剤研究開発を推進する非臨床安全性評価手法の開発.

日本薬剤学会第36年会 (2021.5.14)

相磯成敏*, 大西誠*, 山野荘太郎*, 斎藤美佐江*, 近藤ひとみ*, 横田理, 梅田ゆみ*: ナノマテリアルを間歇ばく露したマウス肺病変成り立ちの病理形態学的検討.

第94回日本産業衛生学会 (2021.5.18)

* 日本バイオアッセイ研究センター

横田理, 若山友彦*¹, 押尾茂*²: レチノイド過剰により生じるマウス精子形成のステージ出現頻度の変化.

第40回アンドロロジー学会 (2021.6.12)

*¹ 熊本大学大学院生命科学研究部

*² 奥羽大学薬学部

Kanno J, Aisaki KI, Ono R, Kitajima S: Comprehensive Histone, DNA Methylation and mRNA Expression Analysis of Murine Liver Repeatedly Exposed to Chemicals.

CTDC11 (2021.6.15)

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48回日本毒性学会学術年会 (2021.6.30)

小野竜一：リキッドバイオブシーによる毒性評価。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.1)

菅野純, 相崎健一, 小野竜一, 北嶋聡：毒性OmicsとAIによる慢性毒性予測。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

夏目やよい^{*1}, 相崎健一, 北嶋聡, Samik GHOSH^{*2}, 北野宏明^{*2}, 水口賢司^{*1}, 菅野純：PPAR α リガンドの比較毒性オミクス。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

^{*1} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

^{*2} 特定非営利活動法人 システム・バイオロジー研究機構

栗形麻樹子, 高島宏昌^{*1}, 羽田亮^{*1}, 田中加奈子^{*1}, 長谷川拓郎^{*2}, 山崎浩史^{*3}, 北嶋聡：雄ウサギを用いたサリドマイド経口投与による血漿から精漿中への移行評価。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7, オンライン発表)

^{*1} 株式会社ボゾリサーチセンター・御殿場研究所

^{*2} 株式会社ボゾリサーチセンター・つくば研究所

^{*3} 昭和薬科大学

Igarashi T, Yasuhiko Y, Ono R, Tachihara E, Uchiyama M, Takagi A, Takahashi Y, Kuwagata M, Kitajima S: Germline-transmission in the knock-in mice of N0 generation with diverse and unintended on-target mutations induced by CRISPR/Cas9-mediated genome editing.

The 48th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology (2021.7.7, Online)

菅野純, 高木篤也, 相崎健一, 北嶋聡：異物発癌に関わるトランスクリプトミクス特性。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.8)

相崎健一, 小野竜一, 菅野純, 北嶋聡：トランスクリプトミクスから見た発癌物質の特性。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.8)

菅野純：「子供の毒性学：脳の発達を中心に」 - イント

ロダクション。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.8)

齊藤洋克, 北嶋聡, 菅野純, 種村健太郎^{*}：低用量化学物質の発生-発達期ばく露による成熟後の神経行動毒性の検出と評価-発生-発達期マウスへのネオニコチノイド系農薬ばく露影響解析を中心に。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.8)

^{*} 東北大学大学院農学研究科

石丸直澄^{*}, 新垣理恵子^{*}, 常松貴明^{*}, 高橋祐次, 菅野純：ナノマテリアルの吸入暴露による肺免疫応答と線維化の分子機構。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

^{*} 徳島大学大学院医歯薬学研究部

菅野純, 北嶋聡, 相崎健一, 齊藤洋克, 種村健太郎：肺の遺伝子発現応答と毒性機序予測解析。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

菅野聖世^{*}, 大久保佑亮, 北嶋聡, 福田淳二^{*}：ヒトiPS細胞を用いた化学物質のシグナルかく乱作用から発生毒性を予測するハイスループット型代替法試験の構築。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9, オンライン発表)

^{*} 横浜国立大学

宮澤正幸^{*1}, 照井楓香^{*1}, 桂川真一^{*1}, 香川(田中)聡子^{*1}, 河村伊久雄^{*1}, 横田理, 吉岡弘毅^{*2}, 金子正裕^{*1}, 三浦伸彦^{*1}：6-メルカプトプリンに対するマウスの感受性時刻差。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

^{*1} 横浜薬科大学

^{*2} 金城大学薬学部

横田理, 関根尚^{*}, 北嶋聡, 押尾茂^{*}：マウス精子形態形成へのビタミンA過剰の関与。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

^{*} 奥羽大学薬学部

熊本隆之^{*1}, 橋本和樹^{*1}, 小川哲郎^{*2}, 栗形麻樹子：系統差に着目した過剰肋骨のホメオボックス遺伝子を中心

とした遺伝学的解析.

第61回日本先天異常学会学術集会 (2021.8.7, オンライン発表)

*¹ 奥羽大学薬学部

*² 東京国際大学医療健康学部

高島宏昌^{*1}, 羽田亮^{*1}, 田中加奈子^{*1}, 関美沙^{*1}, 長谷川拓郎^{*2}, 山崎浩史^{*3}, 北嶋聡, 榎形麻樹子: ウサギを用いたサリドマイド経口投与による催奇形性作用確認.

第61回日本先天異常学会学術集会 (2021.8.7, オンライン発表)

*¹ 株式会社ボゾリサーチセンター・御殿場研究所

*² 株式会社ボゾリサーチセンター・つくば研究所

*³ 昭和薬科大学

横田理, 武田健*: ディーゼル排気由来超微小粒子の胎児期曝露が児の海馬神経活動に影響を及ぼし, 学習・記憶障害を引き起こす.

第61回日本先天異常学会学術集会 (2021.8.7)

* 山陽小野田市立山口東京理科大学

青山博昭*, 榎形麻樹子: 妊婦の甲状腺低下と児の知能発達.

第61回日本先天異常学会学術集会 (2021.8.8, オンライン発表)

* (一財) 残留農薬研究所

小野竜一: エクソソームが媒介したレトロトランスポゾンの水平遺伝による哺乳類の誕生.

第21回AB Conference (2021.8.21)

Takahashi Y, Uchiyama H*, Kitajima S: Epichordal centrum in *Xenopus laevis* is derived from the ventral margin of neural arches.

The 92nd Annual Meeting of the Zoological Society of Japan in Yonago (2021.9.2, Online)

* Graduate School of NanoBioscience, Yokohama City University (YCU)

小野竜一: エクソソームが媒介したレトロトランスポゾンの遺伝子水平遺伝による哺乳類の誕生.

第93回日本遺伝学会学術年会 (2021.9.8)

桂川真一^{*1}, 照井楓香^{*1}, 宮澤正幸^{*1}, 香川(田中)聡子^{*1}, 河村伊久雄^{*1}, 横田理, 吉岡弘毅^{*2}, 三浦伸彦^{*1}: 肺気管支系におけるTRPチャネル発現の日内変動.

第65回日本薬学会関東支部大会 (2021.9.11, オンライン発表)

*¹ 横浜薬科大学

*² 金城大学薬学部

Kanno J, Aisaki KI, Ono R, Kitajima S: Analysis of Murine Liver mRNA Expression, DNA Methylation, And Histone After Repeated Exposure To Chemicals. EUROTOX 2021 virtual congress (2021.9.29)

五十嵐智女, 安彦行人, 小野竜一, 高木篤也, 高橋雄, 榎形麻樹子, 北嶋聡: CRISPR/Cas9を介した受精卵ゲノム編集によって生じたオンターゲットの多様な非意図的変異は次世代のマウスに伝達された.

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.26, オンライン発表)

宮澤正幸^{*1}, 横田理, 吉岡弘毅^{*2}, 三浦伸彦^{*1}: 薬毒物の感受性時刻差.

メタルバイオサイエンス研究会2021 (2021.10.27)

*¹ 横浜薬科大学

*² 金城大学薬学部

三浦伸彦^{*1}, 宮澤正幸^{*1}, 横田理, 吉岡弘毅^{*2}: 毒性発現強度の時刻差を利用した毒性発現機構解明.

メタルバイオサイエンス研究会2021 (2021.10.27)

*¹ 横浜薬科大学

*² 金城大学薬学部

横田理, 河上強志, 久保田領志, 三浦伸彦*, 北嶋聡: *In vivo*毒性試験のための二酸化チタン分散方法の検討.

メタルバイオサイエンス研究会2021 (2021.10.28)

* 横浜薬科大学

小野竜一: ゲノム編集技術の安全性評価.

第50回日本環境変異原ゲノム学会 (2021.11.1)

Ono R: Novel hepatotoxicity biomarkers of exosomal miRNAs acutely induced by CCl₄.

ASIATOX (2021.11.2)

Ono R: Liquid Biopsy for the Early Detection of Toxicity.
KSOT (2021.11.2)

Taquahashi Y, Yamamoto E, Kuwagata M, Saito H and Kitajima S: Development of an inhalation exposure system of a pressurized metered-dose inhaler formulation for small experimental animal and visualizing the spatial localization of an inhalant in rat lungs by mass spectrometry imaging.
The 37th Annual Meeting of KSOT/KEMS (2021.11.2)

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伝達かく乱作用のダイナミクスに基づく高精度発生毒性スクリーニング法.
第44回日本分子生物学会年会 (2021.12.2)

* 横浜国立大学

大久保佑亮: 新技術を取り入れた毒性試験法のupdate「ラット用ウェアラブルデバイスによるバイタルサイン変化の可視化」と「ヒトiPS細胞を用いたシグナルかく乱作用のダイナミクス測定による発生毒性試験の再構築」.

令和3年度化学物質の安全管理に関するシンポジウム (2021.12.15, オンライン発表)

五十嵐智女, 安彦行人, 小野竜一, 高木篤也, 高橋雄, 栗形麻樹子, 北嶋聡: マウス受精卵のCRISPR/Cas9を用いたゲノム編集によってオンターゲット部位に生じた多様な非意図的変異の次世代伝達.
第4回医薬品毒性機序研究会 (2021.12.16, オンライン発表)

北嶋聡: 食品トキシコゲノミクス.
6大学共同開催フォーラム「未来に向けての食への社会的ニーズ」 (2022.3.3, オンライン発表)

宮澤正幸^{*1}, 宮本航大^{*1}, 照井楓香^{*1}, 桂川真一^{*1}, 横田理, 吉岡弘毅^{*2}, 三浦伸彦^{*1}: 6-メルカプトプリンの毒性強度の時刻差~感受性時刻差の基礎的研究~.
日本臨床腫瘍薬学会学術大会2022 (2022.3.12)

^{*1} 横浜薬科大学

^{*2} 金城大学薬学部

桂川真一^{*1}, 横田黎^{*1}, 宮澤正幸^{*1}, 香川(田中)聡子^{*1},

河村伊久雄^{*1}, 横田理, 吉岡弘毅^{*2}, 三浦伸彦^{*1}: マウスの呼吸器系統におけるTRPチャネル発現の日内変動.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26, オンライン発表)

^{*1} 横浜薬科大学薬学部

^{*2} 金城大学薬学部

Yoshida S, Fukushima M, Kanda Y: Prenatal exposure of valproate and HDAC inhibitors induce hyperplasia of cerebellar lobules and epigenetic change of granule cell precursors.
ISDN2021 (2021.5.27)

* Toyohashi University of Technology

山崎大樹: ヒトiPS心筋細胞から作製した三次元心筋組織による収縮評価系の構築.
第28回HAB研究機構学術年会 (2021.6.3)

辻嘉代子, 山田茂, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来肺胞上皮細胞を用いたCOVID-19治療薬評価.
第144回日本薬理学会関東部会 (2021.6.5)

Shota Yanagida, Ayano Satsuka, Sayo Hayashi, Atsushi Ono*, Yasunari Kanda: Proarrhythmia risk assessment using electro-mechanical window in human iPS cells-derived cardiomyocytes.
The 23rd Korea-Japan Joint Seminar on Pharmacology (2021.6.23)

* Okayama University

Kayoko Tsuji, Shigeru Yamada, Yuri Kato, Motohiro Nishida, Yasunari Kanda: Drug repurposing for SARS-CoV-2 infection via ACE2 internalization in iPSC cardiomyocytes.
ISSCR2021 (2021.6.26)

山田茂, 辻嘉代子, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来の肺胞上皮細胞を用いたSARS-CoV-2感染.
第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

Yasunari Kanda: Human iPS cell-based models for predictive toxicology.
WC11 (2021.8.26)

柳田翔太, 佐塚文乃, 山田茂, 林紗代, 小野敦*, 諫田泰成: SARS-CoV-2感染による心筋障害モデルの開発とCOVID-19治療薬の心毒性リスク評価.

フォーラム2021衛生薬学・環境トキシコロジー (2021.9.10)

* 岡山大学

諫田泰成: 抗がん剤心毒性の評価法の開発と標準化.
第11回レギュラトリーサイエンス学会学術総会 (2021.9.17)

黒川洵子*¹, 山口賢彦*¹, 坂本多穂*¹, 芦原貴司*², 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞の品質評価に対する統合生理学的アプローチ.

第11回レギュラトリーサイエンス学会学術総会 (2021.9.17)

*¹ 静岡県立大学

*² 滋賀医科大学

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慢性収縮毒性評価法の開発.

第11回レギュラトリーサイエンス学会学術総会 (2021.9.17)

* 岡山大学

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64回神経化学学会大会 (2021.9.30)

Inakawa T*, Tiong TKS*, Futagami K*, Nomura Y*, Kanda Y, Yoshida S*: Examining the association between a model of butyrate recovery in glyphosate-treated rats and changes in flora in a single dose of butyrate.

第64回神経化学学会大会 (2021.9.30)

* Toyohashi University of Technology

Haya W*, Matsufusa R*, Kanda Y, Yoshida S*: Effects of fetal exposure to organophosphorus pesticide, chlorpyrifos, on cerebellar development.

第64回神経化学学会大会 (2021.9.30)

* Toyohashi University of Technology

Okada S*, Lee CLM*, Tiong TKS*, Nomura Y*,

Kanda Y, Yoshida S*: Neurotoxicity of neonicotinoid, Acetamiprid and changes in the gut microbiota.
第64回神経化学学会大会 (2021.9.30)

* Toyohashi University of Technology

Matsui S*, Tanaka K*, Adachi A*, Iwanaga M*, Kanda Y, Yoshida S*: Epigenetic alteration and glutamate homeostasis due to prenatal administration of various HDAC inhibitors to developmental rat cerebellum.

第64回神経化学学会大会 (2021.9.30)

* Toyohashi University of Technology

Veloo S*, Ohtsuka H*, Tsunemoto K, Tiong TKS*, Kanda Y, Yoshida S*: Developmental neurotoxicity due to prenatal LPS administration progresses from epigenetic alteration to delayed neuronal cell death.

第64回神経化学学会大会 (2021.9.30)

* Toyohashi University of Technology

Satake S*, Futagami K*, Tiong TKS*, Nomura Y*, Kanda Y, Yoshida S*: Biphasic Neurodevelopmental toxicity of low-dose chronic Glyphosate exposure in utero.

第64回神経化学学会大会 (2021.9.30)

* Toyohashi University of Technology

最上 (重本) 由香里, 佐藤薫: 血液脳関門バリア機能変動要因としてのミクログリア.

第64回日本神経化学学会大会シンポジウム「老化・病態における神経血管ユニットの破綻」(2021.10.1)

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収縮毒性評価法の開発.

第7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 (2021.10.1)

* 岡山大学

Yasunari Kanda: iPSC Model for Safety Testing of COVID Therapies.

Safety Pharmacology Society 2021 annual meeting (2021.10.4)

Shota Yanagida, Ayano Satsuka, Sayo Hayashi, Atsushi Ono*, Yasunari Kanda: Proarrhythmia Risk Assessment by Electro-mechanical Window in Human iPSC Cell-derived Cardiomyocytes.

Safety Pharmacology Society 2021 annual meeting (2021.10.4)

* Okayama University

平田尚也, 山田茂, 諫田泰成: 乳癌患者データベースを用いた癌幹細胞の増殖制御因子の解析.
第145回薬理学会関東部会 (2021.10.9)

諫田泰成: ヒトiPS細胞を活用した抗がん剤心毒性の現状と今後の展望.
第4回日本腫瘍循環器学会学術集会 (2021.10.12)

入江智彦: 細胞体に存在するKv2チャネルは背側蝸牛神経核カートホイール細胞の高頻度発火に重要である.
第68回中部日本生理学会 (2021.10.15-16)

Yoshida S*, Kanda Y, Kobayashi K*, Hozumi N*: Novel assessment for the reactivity of rat-derived microglia with scanning acoustic microscope.
EMBO workshop (2021.10.29)

* Toyohashi University of Technology

加地憲武*¹, 渡邊倫*¹, 山口賢彦*¹, 坂本多穂*¹, 諫田泰成, 西田基宏*², 黒川洵子*¹: ヒトiPS細胞由来分化心筋細胞の細胞特性に対する定電圧刺激の影響.
日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2021 (2021.10.30)

*¹ 静岡県立大学

*² 九州大学

Yasunari Kanda: Current challenge and future perspective of international activities at JSAAE.
日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.12)

諫田泰成: ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いたSARS-CoV-2感染モデルの開発.
生理研心血管研究会, 岡崎 (2021.11.18)

Yasunari Kanda: Human iPSC-based models for COVID-19 therapies.

2nd International Conference Series on 3R's Research & Progress (2021.11.19)

松崎典弥*, KANG Dong-hee*, PIANTINO Marie*, 佐藤薫: 受容体介在性トランスサイトシスRMTの評価が可能な血液脳関門BBBモデルの構築.
第43回日本バイオマテリアル学会 (2021.11.28)

* 大阪大学

諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いた創薬の現状と今後の展望.
再生医療 EXPO (2021.12.9)

佐塚文乃, 山田茂, 柳田翔太, 小野敦*, 朝倉宏, 加藤百合, 西山和宏, 西田基宏, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたCOVID-19治療薬の評価.
筋生理の集い (2021.12.18)

* 岡山大学

北村(中山) 貴美子, 最上(重本) 由香里, 豊田裕子*¹, 三原郁恵*¹, 森口博行*¹, 奈良岡準*¹, 降幡知巳*², 石田誠一*³, 佐藤薫: BBB Microphysiology system (MPS) のBBB機能評価基準の選定とヒト不死化細胞モデルでの検証.
細胞アッセイ研究会シンポジウム2021 (2022.1.25)

*¹ 幹細胞協同組合

*² 東京薬科大学

*³ 崇城大学

山崎大樹, 正木紀隆*, 木村暁*: ヒトiPS心筋細胞を用いた三次元人工心筋組織による薬理的収縮評価.
細胞アッセイ研究会シンポジウム2021 (2022.1.25)

* 国立遺伝研

諫田泰成: Current challenges and future perspectives of safety pharmacology testing using new approach methodologies.
第13回日本安全性薬理研究会学術年会 (2022.2.4)

佐塚文乃, 林紗代, 柳田翔太, 諫田泰成: インピーダンスシグナルを用いたヒトiPS細胞由来心筋細胞における収縮評価.
第95回日本薬理学会年会 (2022.3.7)

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BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬の慢性毒性評価.

第95回日本薬理学会年会 (2022.3.7)

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BMS-986094による慢性収縮毒性.

第95回日本薬理学会年会 (2022.3.7)

* 岡山大学

安彦行人, 町野諭*, 藤井達也*, 石神美和*, 青木政典*, 入江美美*, 吉田緑*, 諫田泰成: 4種のソフトウェアを用いた, 農薬げっ歯類発がん性試験結果を例とするベンチマークドーズ (BMD) 法とNOAEL法の比較.

第95回日本薬理学会年会 (2022.3.7)

* 食品安全委員会

諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を活用したCOVID-19治療薬の薬理評価.

第95回日本薬理学会年会 (2022.3.8)

加藤百合*, 諫田泰成, 西田基宏*: SARS-CoV-2のACE2を介する細胞内侵入に着目したエコファーマ研究.

第95回日本薬理学会年会 (2022.3.8)

* 九州大学

佐藤薫: 中枢神経系におけるIVIVE.

第95回日本薬理学会年会 (2022.3.8)

山崎大樹: *In vitro*収縮評価系のヒト外挿性向上に向けて.

第95回日本薬理学会年会 (2022.3.8)

入江智彦: 細胞体に存在するKv2チャネルは背側蝸牛神経核カートホイール細胞の高頻度発火に重要である.

第99回日本生理学会大会 (2022.3.16-18)

加藤百合*, 西山和宏*, 諫田泰成, 西田基宏*: iPS細胞由来心筋細胞を用いた新型コロナウイルス治療薬の探索.

第21回日本再生医療学会総会 (2022.3.17)

* 九州大学

諫田泰成: ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた新型コロナウイルスの感染モデルの開発.

第21回日本再生医療学会総会 (2022.3.17)

西田基宏*¹, 加藤百合*¹, 西山和宏*¹, 西村明幸*², 諫田泰成: COVID-19重症化・後遺症のリスク因子に着目したドラッグリポジショニング研究.

第99回日本生理学会大会 (2022.3.18)

*¹ 九州大学

*² 生理学研究所

諫田泰成, 安彦行人: ヒトiPS細胞を用いた発達神経毒性評価法の現状と今後の展望.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

佐藤薫, 松崎典弥*: 血液脳関門を再現するMPS.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

* 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細胞由来心筋細胞におけるElectro-mechanical windowを用いた不整脈評価.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

* 岡山大学

渡邊倫*¹, 加地憲武*¹, 山口賢彦*¹, 坂本多穂*¹, 諫田泰成, 西田基宏*², 黒川洵子*¹: ヒトiPS細胞由来分化心筋細胞の細胞特性に対する定電圧刺激の影響.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

*¹ 静岡県立大学

*² 九州大学

南真梨果*¹, 吉原綾菜*¹, 増野弘幸*², 諫田泰成, 平田尚也, 影近弘之*², 棚谷綾*¹: ビタミンD活性を有するリトコール酸カルバメート誘導体の創製.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

*¹ お茶の水女子大学

*² 東京医科歯科大学

山崎大樹: MPSの行政的受け入れに向けて - 心臓安全

性評価を例に－。

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

最上 (重本) 由香里, 北村 (中山) 貴美子, 松崎典弥^{*1}, 降幡知巳^{*2}, 石田誠一^{*3}, 佐藤薫: 血液脳関門 (BBB) 発達時期におけるBBB成熟マーカーの探索およびヒト型 3D *in vitro* BBBモデルでの発現検証。

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

^{*1} 大阪大学

^{*2} 東京薬科大学

^{*3} 崇城大学

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^{*}, 渡辺厚^{*}, 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) モデルの肝線維化におけるSox9の関与に関する研究。

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.10)

* 東京農業大学

小川久美子: リスク評価の潮流と展望。

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

森川朋美, 豊田武士, 松下幸平, 赤根弘敏, 小川久美子: ラットを用いたヘム鉄の90日間亜慢性反復経口投与毒性試験。

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

並木萌香, 石井雄二, 高須伸二, 中村賢志, 小川久美子: ラットを用いたミルラの90日間反復経口投与毒性試験。

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

水田保子, 曹永晩, 赤木純一, 井手鉄哉, 小川久美子: モウソウチク乾留物のSDラットにおける90日間反復投与毒性試験。

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

高須伸二, 石井雄二, 中村賢志, 並木萌香, 能美健彦, 小川久美子: *gpt delta*ラットを用いた1,3-dichloro-2-propanolの*in vivo*変異原性の評価。

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

石井雄二, 中村賢志, 並木萌香, 高須伸二, 小川久美子: 質量分析イメージングを用いたラット腎臓におけるアントラキノン系色素成分の分布解析。

日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.11)

豊田武士, 山田貴宣, 松下幸平, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子: γ -H2AX免疫染色を用いた芳香族アミンのラット膀胱に対する傷害性および発がん性短期評価手法。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

高須伸二, 石井雄二, 中村賢志, 並木萌香, 能美健彦, 小川久美子: *gpt delta*ラットを用いた1,3-dichloro-2-propanolの肝発がん機序の検索。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

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^{*}, 渡辺厚^{*}, 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Sox9の関与に関する研究。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

* 東京農業大学

松下幸平, 豊田武士, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子: シスプラチン誘発急性腎障害から慢性腎臓病への進展におけるCD44の発現。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

石井雄二, 中村賢志, 並木萌香, 高須伸二, 小川久美子: 脱離エレクトロスプレーイオン化-質量分析イメージング (DESI-MSI) による腎発がん物質アカネ色素構成成分のラット腎臓における分布解析。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

赤木純一, 曹永晩, 豊田武士, 水田保子, 曾根瑞季, 小川久美子: 肝発がん物質検出のためのバイオマーカーとしてのEpCAMおよびCD13の有用性検討。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

中村賢志, 石井雄二, 河上強志, 田原麻衣子, 高須伸二, 並木萌香, 渋谷淳^{*}, 小川久美子: Acetamideのラット肝発がん性における系統差に基づいた肝発がん機序に関する検討。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

* 東京農工大学

赤根弘敏, 豊田武士, 水田保子, 小坂忠司^{*}, 田島均^{*},

青山博昭*, 小川久美子: 内分泌攪乱物質による血中ホルモン値変動と病理組織学的・免疫組織化学的評価.
第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

* (財) 残留農薬研究所

松下幸平, 豊田武士, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子: シスプラチン誘発AKI to CKDモデルラットにおけるCD44の病態生理学的役割.
第164回日本獣医学会学術集会 (2021.9.7)

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: 単環芳香族アミン化合物の試験管内反応による二量体形成.
がん予防学術大会2021東京 (2021.9.10)

*¹ 静岡県立大学

*² 神奈川工科大学

*³ 日本大学

豊田武士, 赤根弘敏, 小川久美子: γ -H2AX免疫染色によるラット腎発がん物質早期検出法の開発.
第80回日本癌学会学術総会 (2021.10.1)

赤根弘敏, 豊田武士, 小川久美子: ラット膀胱発がん物質早期検出における γ -H2AX免疫染色の特異性.
第80回日本癌学会学術総会 (2021.10.1)

松下幸平, 高須伸二, 石井雄二, 豊田武士, 山田貴宣, 森川朋美, 小川久美子: *gpt delta*ラットを用いた中期遺伝毒性・発がん性試験法による1,3-dichloro-2-propanolの発がん機序の解明.
日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.1)

石井雄二, 中村賢志, 瀧本憲史, 満元達也, 並木萌香, 渋谷淳*, 小川久美子: F344ラットにおけるacetamide誘発肝腫瘍の全ゲノム解析.
日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.1)

* 東京農工大学

小林琢磨*¹, 豊田武士, 吉岡泰淳*¹, 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: 単環芳香族アミンの遺伝毒性に関わる代謝活性化機構.
日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.1)

*¹ 静岡県立大学

*² 神奈川工科大学

*³ 日本大学

並木萌香, 石井雄二, 中村賢志, 瀧本憲史, 満元達也, 高須伸二, 小川久美子: CHL/IU細胞とRL-34細胞を用いたラット肝発がん物質acetamideの*in vitro*小核試験.
日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.2)

満元達也, 石井雄二, 瀧本憲史, 並木萌香, 高須伸二, 能美健彦, 小川久美子: 腎発がん物質rubiadinのグアニンDNA付加体に対するDNA Polymerase ζ の選択的作用.
日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.2)

田中美咲*, 竹入章*, 松崎香織*, 田中健司*, 小川久美子, 安井学, 杉山圭一, 本間正充, 三島雅之*: Ames試験陽性フォローアップとしてのTK6細胞 γ H2AX評価系の有用性検討: 構造異性体および類縁体からの検証.
日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.2)

* (株) 中外製薬

増田寛喜, 豊田武士, 宮下知治*², 吉田寛*³, 瀬戸泰之*¹, 野村幸世*¹: ラット外科的逆流モデルにおけるバレット食道に対するMEKインヒビターの治療効果の検討.
第32回日本消化器癌発生学会総会 (2021.11.26)

*¹ 東京大学

*² 金沢医科大学

*³ 日本医科大学

赤木純一, 横井雅幸*¹, 曹永晩, 岩井成憲*², 花岡文雄*³, 菅澤薫*¹, 小川久美子: グリシドアミドN7位デオキシグアノシン付加体による点突然変異に寄与する損傷乗り越え型DNAポリメラーゼの解析.
第44回日本分子生物学会年会 (2021.12.1)

*¹ 神戸大学

*³ 大阪大学

*² 国立遺伝学研究所

松下幸平, 豊田武士, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子: 急性腎障害後に発現するCD44は部分的上皮間葉転換を

生じた尿細管において細胞外基質産生を誘導し、慢性腎臓病への移行を促進する。

第4回医薬品毒性機序研究会 (2021.12.16)

石井雄二：脱離エレクトロスプレーイオン化法 (DESI) による質量分析イメージングを用いた組織切片上における化学物質及び代謝物の局在評価。

第38回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2022.1.27)

満元達也, 石井雄二, 瀧本憲史, 並木萌香, 高須伸二, 能美健彦, 小川久美子：Rubiadinの腎臓における局在と病理組織学的変化が示す部位特異的な遺伝毒性。

第38回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2022.1.27)

赤木純一, 水田保子, 赤根弘敏, 豊田武士, 小川久美子：F344ラットを用いたナノサイズ酸化チタン (IV) の28日間反復経口投与毒性試験。

第38回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2022.1.27)

水田保子, 曹永晩, 赤木純一, 井手鉄哉, 小川久美子：マウス腹腔内投与におけるポリビニルピロリドンでコートされた銀ナノ球と銀ナノプレートの急性毒性の差異。

第38回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2022.1.27)

相馬明玲^{*1}, 日比大介^{*2}, 高須伸二, 石井雄二, 梅村隆志：肝発がん物質フランの葉特異的毒性発現。

第38回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2022.1.27)

^{*1} ヤマザキ動物看護大学

^{*2} (株) 小野薬品工業

瀧本憲史, 石井雄二, 満元達也, 並木萌香, 高須伸二, 能美健彦, 渋谷淳^{*}, 小川久美子：細胞質内封入体が示すmethyl carbamateの染色体異常と肝発がんへの関与。

第38回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2022.1.27)

^{*} 東京農工大学

中根冨^{*1}, 煙山紀子^{*1}, 阿部有加里^{*1}, 渡邊颯人^{*1}, 結城恵美^{*2}, 美谷島克宏^{*1}, 梅村隆志, 中江大^{*1}：肝発がん物質フランの葉特異的毒性発現。

第38回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2022.1.27)

^{*1} 東京農業大学

^{*2} (株) アドバンテック

高須伸二, 石井雄二, 並木萌香, 中村賢志, 能美健

彦, 小川久美子：gpt deltaラットを用いた3-acetyl-2,5-dimethylfuranの一般毒性・遺伝毒性・発がん性包括的毒性評価。

第38回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2022.1.27)

豊田武士, 小林琢磨^{*}, 三好規之^{*}, 松下幸平, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子：オルトートルイジンおよびオルトアニシジン代謝物の28日間反復経口投与によるラット膀胱への影響。

第38回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2022.1.27)

^{*} 静岡県立大学

松下幸平, 豊田武士, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子：薬剤性腎障害の慢性化を予測するバイオマーカーとしてのCD44の有用性の検証。

第38回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2022.1.27)

赤根弘敏, 豊田武士, 松下幸平, 森川朋美, 小坂忠司^{*}, 田島均^{*}, 青山博昭^{*}, 小川久美子：ラットにおける化学物質誘発抗甲状腺作用検出における病理組織学的及び免疫組織化学的手法と血中ホルモン値との比較。

第38回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2022.1.27)

^{*} (財) 残留農薬研究所

赤木純一, 横井雅幸^{*1}, 曹永晩, 岩井成憲^{*2}, 花岡文雄^{*3}, 菅澤薫^{*1}, 小川久美子：損傷乗り越え型DNAポリメラーゼPol κ とREV1はグリシドアミドN7位デオキシグアナシン付加体による点突然変異に寄与する。

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

^{*1} 神戸大学

^{*3} 大阪大学

^{*3} 国立遺伝学研究所

古濱彩子, 林岳彦^{*}, 山本裕史^{*}：魚類生活初期段階試験で得られる慢性毒性を予測するモデルの開発と評価。

第23回理論化学討論会 (2021.5.14)

^{*} 国立環境研究所

安井学：TK6細胞を用いる*in vitro*遺伝毒性評価。

日本環境変異原学会・MMS研究会第78回定例会 (2021.6.16)

堀端克良：Pig-aアッセイ。

日本環境変異原学会・MMS研究会第78回定例会
(2021.6.16)

増村健一：HESI GTTC annual meeting報告.

日本環境変異原学会・MMS研究会第78回定例会
(2021.6.16)

増村健一：遺伝毒性試験研究におけるEC-NGSの可能性.

日本環境変異原学会・MMS研究会第78回定例会
(2021.6.16)

堀端克良：IWGTのAmes論文の概説：特にAmes試験
結果の評価について.

日本環境変異原学会・微生物変異原性試験研究会第64回
定例会 (2021.6.24)

杉山圭一：Ames試験を中心とした遺伝毒性試験に関す
る情報提供.

日本環境変異原学会・微生物変異原性試験研究会第64回
定例会 (2021.6.24)

杉山圭一：かび毒を例としたエピジェネティック作用が
誘発するゲノム不安定性.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

古濱彩子, 杉山圭一, 本間正充: Ames/QSARの必要性・
具体例と国内外のインシリコ研究.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

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93回大会 (2021.9.9)

Grúz P, Yasui M, Ukai A, Horibata K, Honma M,
Sugiyama K: Strong Mutagenicity of 3-azido-1,2-
propanediol in Human Cells.

EMGS (2021) Virtual Meeting (2021.9.20)

Horibata K, Hojo M^{*1}, Ando T, Yokota S, Taquahashi Y,
Kobayashi N, Takasawa H^{*2}, Hamada S^{*2,3}, Sugiyama
K, Honma M: *In Vivo* Genotoxicity Assessment of
Multi-Walled Carbon Nanotubes Using the Optimized
Lung Micronucleus Assay.

EMGS (2021) Virtual Meeting (2021.9.22)

^{*1} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*2} LSIM Safety Institute Corporation

^{*3} Bozo Research Center Inc.

Masumura K, Ando T, Ukai A, Fujiwara S^{*}, Yokose
S^{*}, Takagi H^{*}, Nohmi T, Sugiyama K, Honma M:
Mutagenic Response of Newly Developed *gpt* Delta
Transgenic Rat Strain with Homozygous Transgene.
EMGS (2021) Virtual Meeting (2021.9.22)

^{*} Japan SLC, Inc.

Furuhama A: Bigdata Analysis: Outcome of the 2nd
AMES/QSAR International Challenge Project.
11th Annual Global Summit on Regulatory Science
(GSRS21) (2021.10.5)

増村健一：遺伝毒性におけるBMD法の利用について.

日本環境変異原学会・MMS研究会第79回定例会
(2021.10.11)

古濱彩子, 杉山圭一, 本間正充：毒性予測活用への取り
組み：第2回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクト.
CBI学会2021年大会 (2021.10.27)

Suzuki A^{*}, Miyano M^{*}, Miura R^{*}, Yasui M: Dynamics
of Water Molecules around the DNA Lesions.

18th International Conference on Flow Dynamics.
(2021.10.28)

^{*} New Industry Creation Hatchery Center, Tohoku
University

古濱彩子：ケーススタディ概説.

日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会ICH M7/
QSARワークショップ (2021.10.29)

増村健一：生殖細胞突然変異と次世代ゲノムへの影響.

日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.1)

小田切瑞基^{*}, 安井学, 本間正充, 杉山圭一, 浦聖恵^{*},
佐々彰^{*}：ヒトリンパ芽球細胞株TK6を用いたエピ遺伝
毒性試験法の確立.

日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.1)

^{*} 千葉大学大学院理学研究院

三浦康義^{*1}, 福島俊朗^{*1}, 杉山圭一, 加藤雅之^{*2}：
Salmonella typhimurium TA97, TA97a, *Escherichia*

coli WP2 *uvrA*/pKM101の試験データ収集に関する共同研究.

日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.1)

*1 日本たばこ産業株式会社

*2 シミックファーマサイエンス株式会社

堀端克良, 北條幹^{*1}, 安東朋子, 横田理, 高橋祐次, 小林憲弘, 高沢博修^{*2}, 濱田修一^{*3}, 杉山圭一, 本間正充: 最適化肺小核試験法を用いた多層カーボンナノチューブの*in vivo*遺伝毒性評価.

日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.1)

*1 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部

*2 LSIM安全科学研究所

*3 ボゾリサーチセンター

ピーターグループ, 安井学, 鶴飼明子, 堀端克良, 本間正充, 杉山圭一: 培養ヒト細胞における3-アジド-1,2-プロパンジオールの変異原性.

日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.1)

田中美咲*, 竹入章*, 松崎香織*, 田中健司*, 小川久美子, 安井学, 杉山圭一, 本間正充, 三島雅之*: Ames試験陽性フォローアップとしてのTK6細胞γH2AX評価系の有用性検討; 構造異性体および類縁体からの検証.

日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.2)

* 中外製薬 (株)

青木康展^{*1}, 大野みずき^{*2}, 松本みちよ^{*1}, 松本理^{*1}, 増村健一, 能美健彦, 續輝久^{*2}: ミスマッチ修復欠損条件下で*gpt delta*マウス小腸に誘発される特徴的突然変異.

日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.2)

*1 国立環境研究所

*2 九州大学医学研究院

安井学, 佐々彰^{*1}, 鶴飼明子, 足立淳^{*2}, 鈴木孝昌, 本間正充, 杉山圭一: MGMT持続発現型TK6細胞を用いた遺伝毒性試験のための基礎的研究.

日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.2)

*1 千葉大学大学院理学研究院

*2 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

清水雅富^{*1}, 台蔵彩子^{*2}, 川田憲一^{*1}, ピーターグループ: 食事性脂肪酸と活性カルボニル種との関連性. 第94回日本生化学会 (2021.11.3)

*1 東京医療保険大学医療保健学部

*2 聖徳大学人間栄養学科

清水雅富^{*1}, 台蔵彩子^{*2}, 川田憲一^{*1}, ピーターグループ: 脂質酸化ストレスは多価不飽和脂肪酸摂取に依存する.

第44回日本分子生物学会年会 (2021.12.3)

*1 東京医療保険大学医療保健学部

*2 聖徳大学人間栄養学科

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Cabral H^{*2}, Aoyagi K^{*3}, Hirose A, Perkins E^{*4}, Yokozaki H^{*5}, Sasaki H^{*3}: Activity and the Artificial Intelligence prediction modeling of molecular networks in diseases. The 61st Annual Meeting of the Society of Toxicology 2022 (2022.3.29)

*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

小島肇: 化粧品の安全性評価試験法について.

日本薬学会第142年会 (2022.3.28)

伊藤潤*, 安部賀央里*, 足利太可雄, 頭金正博*: ヒト皮膚感受性データを用いた機械学習による*in silico*予測モデルの開発.

日本薬学会第142年会 (2022.3.27)

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

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, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*3}: 分子ネットワークパスウェイ解析によるコロナウイルス感染症治療薬探索.

日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

*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

足利太可雄：THP-1細胞の活性化を指標にしたナノマテリアルの免疫毒性評価の試み。
日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

広瀬明彦, 高橋祐次, 北條幹^{*1}, 足利太可雄, 戸塚ゆ加里^{*2}, 大野彰子：ナノマテリアルの有害性評価と今後の課題。
日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

*1 東京都健康安全研究センター

*2 日本大学薬学部

広瀬明彦：ナノマテリアル曝露に対するリスク評価法における国際動向。
日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

大野彰子：*in silico*手法によるナノマテリアル有害性評価へのアプローチ。
日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

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}：がん幹細胞の分子ネットワーク解析による関連分子パスウェイのRNA制御。
第21回日本再生医療学会総会 (2022.3.18)

*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

福原潔*, 森一憲*, 沖山佳生, 三澤隆史, 水野美麗*, 出水庸介, 柴沼質子*, 大野彰子：アミロイドβの神経毒性を抑制する新規ペプチドの開発。
日本農芸化学会2022年度大会 (2022.3.16)

* 昭和大学薬学部

Tanabe S: Progress in development of AOPs related to coronavirus signaling pathway and gastric cancer. Ist international meeting for methodological approach to evaluate environmental diseases caused by emerging pollutant (2022.3.14)

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}：コロナウイルス関連シグナルパスウェイネットワークの活性プロット予測モデリング。
第95回日本薬理学会年会 (2022.3.9)

*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, 足利太可雄：*in vitro*免疫毒性試験の国際動向：New Approach Methodsに向けて。
第95回日本薬理学会年会 (2022.3.7)

田中利男^{*1,2}, 小島肇, 藤原道夫^{*3}, 森華奈子^{*3}, 森葵泉^{*1,2}, 澤田莉乃^{*1,2}, 山田佳代子^{*1,2}, 山本恭子^{*1,2}, 水谷有香^{*1,2}：次世代ゼブラフィッシュ発生毒性スクリーニングシステムの研究開発。
第95回日本薬理学会年会 (2022.3.7)

*1 三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学

*2 三重大学メディカルゼブラフィッシュ研究センター

*3 アステラス製薬株式会社安全性研究所

Tanabe S, Kim YJ^{*1}, Paini A^{*2}, Mayasich S^{*3}, Amorim MJ^{*4}, Parissis N^{*2}, Nymark P^{*5}, Martens M^{*6}, Jacobson D^{*7}, Gavins FNE^{*8}, Margiotta-Casaluci L^{*8}, Halappanavar S^{*9}, Garcia-Reyero N^{*10}, Edwards SW^{*11}, Ram R^{*12}, Layton A^{*13}, Landesmann B^{*2}, Yepiskoposyan H^{*14}, Sund J^{*2}, Wittwehr C^{*2}, Clerbaux L-A^{*2}: Development of Adverse Outcome Pathway (AOP) from increased susceptibility to viral entry and coronavirus production leading to thrombosis and disseminated intravascular coagulation in international joint research project CIAO.
The 1st AOP Community of Practice (CoP) Symposium (2022.2.22)

*1 Korea Institute of Science and Technology Europe Forschungsgesellschaft mbH, Germany

*2 European Commission, Joint Research Centre, Italy

*3 University of Wisconsin-Madison Aquatic Sciences Center at US EPA, USA

*4 Instituto Gulbenkian de Ciência, Portugal

*5 Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Sweden

*6 Department of Bioinformatics - BiGCaT, NUTRIM,

Maastricht University, The Netherlands

*7 Biosciences, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, USA

*8 The Centre for Inflammation Research and Translational Medicine (CIRTM), Brunel University London, UK

*9 Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada, Canada

*10 US Army Engineer Research and Development Center, USA

*11 RTI International, USA

*12 Safer Medicines Trust, United Kingdom

*13 US Consumer Product Safety Commission, USA

*14 Philip Morris International, Switzerland

Ohno A, Watanabe M*, Hirose A: Application to toxicity evaluation of silicone dioxide nanoparticles based on physicochemical properties using multivariate analysis method.

The international chemical congress of PACIFIC BASIN SOCIETIES 2021 (2021.12.16-21)

* Graduate School of Medicine, Mie University

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制御に関する分子ネットワーク解析.

第4回医薬品毒性機序研究会 (2021.12.16)

*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

田中利男^{*1,2}, 小島肇, 藤原道夫^{*3}, 森華奈子^{*3}, 森葵泉^{*1,2}, 澤田莉乃^{*1,2}, 山田佳代子^{*1,2}, 山本恭子^{*1,2}, 水谷有香^{*1,2}: 次世代ゼブラフィッシュ発生毒性スクリーニングシステムの展開.

第7回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会 (2021.12.3)

*1 三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学

*2 三重大学メディカルゼブラフィッシュ研究センター

*3 アステラス製薬株式会社安全性研究所

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}: びまん型胃がん及び腸型胃がんにおけるがん微小環境ネットワーク.

第44回日本分子生物学会年会 (2021.12.1)

*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

Fukuhara K*, Mori K*, Okiyama Y, Ohno A, Misawa T, Mizuno M*, Demizu Y, Shibamura M*: Rationally designed peptide modulators of Aβ toxicity in Alzheimer's disease.

AIMECS2021 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (2021.11.29-12.2)

* School of Pharmacy, Showa University

足利太可雄: 非動物実験アプローチによる皮膚感作のリスク評価とTTC.

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.13)

大野彰子, 西田明日香*, 飯島一智*, 高橋祐次, 広瀬明彦, 足利太可雄: *in silico*によるTiO₂NPsの物性とTHP-1細胞への活性化の関連性解析.

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.13)

* 横浜国立大学 大学院 理工学府

山口宏之^{*1,2}, 小島肇, 竹澤俊明^{*1}: 改定Vitrigel-EIT法の予測性能.

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.11-13)

*1 農業・食品産業技術総合研究機構 生物機能利用研究部

*2 関東化学株式会社 技術・開発本部

西田明日香^{*1}, 足利太可雄, 大野彰子, 飯島一智^{*2}: THP-1細胞を用いたナノマテリアルによる抗原提示細胞活性化能の評価.

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.11-13)

*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

鈴尾美穂^{*1}, 三浦結美^{*2}, 西田明日香^{*2}, 足利太可雄, 大野彰子, 飯島一智^{*3}: 未分化および分化THP-1細胞を

用いたシリカナノ粒子による抗原提示細胞活性化および MMP-12遺伝子発現の解析.

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.11-13)

*¹ 横浜国立大学理工部

*² 横浜国立大学大学院理工学府

*³ 横浜国立大学大学院工学研究院

水町秀之^{*1,11}, 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^{*5,11}, Eskes C^{*6,11}, Hoffmann S^{*7,11}, Lehmann DM^{*8,11}, 足利太可雄^{*11}, 寒水孝司^{*9,11}, 武吉正博^{*10,11}, 鈴木将^{*1}, 宮澤正明^{*1,11}, 小島肇^{*11}: 皮膚感作性試験代替法Epidermal Sensitization Assay (EpiSensA) の Validation研究.

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.11-13)

*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. Kingswood, UK

*⁶ SeCAM, Magliaso, Switzerland

*⁷ she consulting + service, Paderborn, Germany

*⁸ U.S. EPA, Research Triangle Park, NC, USA

*⁹ 東京理科大学

*¹⁰ 一般財団法人化学物質評価研究機構

*¹¹ Validation運営委員会メンバー

山田隆志: Computational Toxicologyの有効利用の実際と将来展望.

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.11)

山田隆志: New Approach Method (NAM) の活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の構築へ向けた事例研究の開発.

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.11)

Kojima H: Utilization of Endocrine Disrupter Screening for reproductive Toxicity.

6th Asia-Pacific Symposium on Food Safety 2021 (2021.11.11)

小島肇: Computational toxicologyの国際動向.

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.11)

小島肇: 生殖発生毒性評価におけるゼブラフィッシュ試験の課題と挑戦.

日本動物実験代替法学会第34回大会 (2021.11.11)

Ohno A, Okiyama Y, Hirose A, Fukuhara K*: *In silico* analysis of mutagenicity of nitro polycyclic aromatic hydrocarbon.

日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会 (2021.11.1)

* School of Pharmacy, Showa University

広瀬明彦: ニトロソアミン曝露許容値設定の考え方.

日本環境変異原ゲノム学会 (JEMS) 第50回記念大会-ICH M7/QSARワークショップ (2021.10.29)

広瀬明彦: BMD法の基礎, 活用の歴史について.

哺乳動物試験研究会 (JEMS・MMS研究会) 第79回定例会 (2021.10.11)

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Cabral H^{*2}, Aoyagi K^{*3}, Hirose A, Perkins E^{*4}, Yokozaki H^{*5}, Sasaki H^{*3}: INVOLVEMENT OF RNA VIRUS INFECTION PATHWAY IN DIFFUSE- AND INTESTINAL-TYPE GASTRIC CANCER.

ISSCR (International Society for Stem Cell Research) /JSRM 2021 Tokyo International Symposium Virtual (2021.10.27)

*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

Kojima H: Alternative methods for developmental and reproductive toxicity testing regarding ICH S5 (R3).

9th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIA TOX-IX) (2021.10.22)

Yamada T: Development and Improvement of *in silico* approaches for accelerating regulatory chemical risk assessment.

The 9th congress of AsiaToxIV (2021.10.21)

Tanabe S: Response to ROS and coagulation.

The Mystery of ROS (II) (2021.10.8)

Kojima H: Current projects developing new approach methods (NAMs) for systematic toxicology in Japan. 2021 International Symposium on Alternatives to Animal Testing in Taiwan (2021.10.5)

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, 狩野光伸^{*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RNAウイルスネットワークの分子ネットワーク解析. 第80回日本癌学会学術総会 (2021.10.2)

^{*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} 岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域

^{*5} 神戸大学大学院医学研究科

Fukuhara K^{*}, Ohno A: Potent radical-scavenging activities of C-methyl fisetins. 第80回日本癌学会学術総会 (2021.10.2)

^{*} School of Pharmacy, Showa University

Ohno A, Hirose A, Fukuhara K^{*}: The position of nitro group affecting the mutagenicity of nitrated benzo [a] pyrenes. 第80回日本癌学会学術総会 (2021.10.1)

^{*} School of Pharmacy, Showa University

Matsumoto M, Murata Y, Hirose N, Shigeta Y, Iso T, Hirose A: Hazard assessment of disinfection by-products, bromo chloroacetic acid and bromo dichloroacetic acid, in drinking water. EUROTOX 2021 (2021.9.27-10.1)

田邊思帆里, Kim YJ^{*1}, Paini A^{*2}, Mayasich S^{*3}, Amorim MJ^{*4}, Parissis N^{*2}, Nymark P^{*5}, Martens M^{*6}, Jacobson D^{*7}, Gavins FNE^{*8}, Margiotta-Casaluci L^{*8}, Halappanavar S^{*9}, Garcia-Reyero N^{*10}, Filipovska J^{*11}, Edwards SW^{*12}, Ram R^{*13}, Layton A^{*14}, Landesmann B^{*2}, Yepiskoposyan H^{*15}, Sund J^{*2}, Wittwehr C^{*2}, Clerbaux L-A^{*2}: 国際共同研究プロジェクトにおけるコロナウイルス感染感受性増強及びウイルス産生から血栓形成へ至る Adverse Outcome Pathway (AOP) の開発. 第11回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2021.9.17)

^{*1} Korea Institute of Science and Technology Europe Forschungsgesellschaft mbH, Germany

^{*2} European Commission, Joint Research Centre, Italy

^{*3} University of Wisconsin-Madison Aquatic Sciences Center at US EPA, USA

^{*4} Instituto Gulbenkian de Ciência, Portugal

^{*5} Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Sweden

^{*6} Department of Bioinformatics - BiGCaT, NUTRIM, Maastricht University, The Netherlands

^{*7} Biosciences, Oak Ridge National Laboratory, USA

^{*8} The Centre for Inflammation Research and Translational Medicine (CIRTM), Brunel University London, UK

^{*9} Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada, Canada

^{*10} US Army Engineer Research and Development Center, USA

^{*11} Independent scientist, North Macedonia

^{*12} RTI International, USA

^{*13} Safer Medicines Trust, United Kingdom

^{*14} US Consumer Product Safety Commission, USA

^{*15} Philip Morris International, Switzerland

相場節也^{*1,2}, 木村裕^{*1,3}, 足利太可雄, 小島肇: Multi-ImmunoToxicity Assayとガイダンス化状況. 第28回日本免疫毒性学会学術年会 (2021.9.7)

^{*1} 東北大学皮膚科

^{*2} 松田病院

^{*3} 木村眼科

足利太可雄: 皮膚感作性-IATAに基づくOECDガイドライン-. 第28回日本免疫毒性学会学術年会 (2021.9.7)

足利太可雄, 西田明日香^{*1}, 大野彰子, 飯島一智^{*2}: 二酸化ケイ素ナノマテリアル曝露によるTHP-1細胞の活性化に関する研究. 第28回日本免疫毒性学会学術年会 (2021.9.6-7)

^{*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

山口宏之^{*1,2}, 押方歩^{*1}, 小島肇, 竹澤俊明^{*1}: 固体被検物質を適用するために改訂したVitrigel-EIT法. 日本組織培養学会第93回大会 (2021.9.3)

*¹ 農業・食品産業技術総合研究機構 生物機能利用研究部

*² 関東化学株式会社 技術・開発本部

Tanabe S, Kim YJ^{*1}, Paini A^{*2}, Mayasich S^{*3}, Amorim MJ^{*4}, Parissis N^{*2}, Nymark P^{*5}, Martens M^{*6}, Jacobson D^{*7}, Gavins FNE^{*8}, Margiotta-Casaluci L^{*8}, Halappanavar S^{*9}, Garcia-Reyero N^{*10}, Filipovska J^{*11}, Edwards SW^{*12}, Ram R^{*13}, Layton A^{*14}, Landesmann B^{*2}, Yepiskoposyan H^{*15}, Sund J^{*2}, Wittwehr C^{*2}, Clerbaux L-A^{*2}: The status of the development of Adverse Outcome Pathway (AOP) 379.

The CIAO hub-lung working group meeting (2021.9.2)

*¹ Korea Institute of Science and Technology Europe Forschungsgesellschaft mbH, Germany

*² European Commission, Joint Research Centre, Italy

*³ University of Wisconsin-Madison Aquatic Sciences Center at US EPA, USA

*⁴ Instituto Gulbenkian de Ciência, Portugal

*⁵ Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Sweden

*⁶ Department of Bioinformatics - BiGCaT, NUTRIM, Maastricht University, The Netherlands

*⁷ Biosciences, Oak Ridge National Laboratory, USA

*⁸ The Centre for Inflammation Research and Translational Medicine (CIRTM), Brunel University London, UK

*⁹ Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada, Canada

*¹⁰ US Army Engineer Research and Development Center, USA

*¹¹ Independent scientist, North Macedonia

*¹² RTI International, USA

*¹³ Safer Medicines Trust, United Kingdom

*¹⁴ US Consumer Product Safety Commission, USA

*¹⁵ Philip Morris International, Switzerland

Kojima H: 21st-Century Toxicology and Regulatory Testing: An Update from Japan.

11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC11) (2021.9.1)

Kojima H, Akbarsha MA^{*1}, Gunatilake M^{*2}, Kim BH^{*3}: Marching Towards Asian Federation for Alternatives to Animal Testing (AFAAT) through Harmonization

of Asian 3R Centres and Associations for Alternatives. 11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC11) (2021.8.27&31)

*¹ Society for Alternatives to Animal Experiments, Bharathidasan University, India

*² 3Rs Centre in Laboratory Animal Science, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka

*³ Korean Society for Alternatives to Animal Experiments, South Korea

Ashikaga T, Ambe K^{*}, Suzuki M^{*}, Kurimoto M, Yamada T, Tohkin M^{*}: Establishment of a risk assessment method and threshold of toxicological concern (TTC) concept for skin sensitization by non-animal approaches.

11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC11) (2021.8.27&31)

* Nagoya City University

Yamaguchi H^{*1,2}, Oshikata A^{*2}, Watatani H^{*1}, Kojima H, Takezawa T^{*1}: Proposal of a new applicability domain of Vitrigel-EIT (eye irritancy test) method utilizing the pH level and light absorbance of test chemical preparations.

11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC11) (2021.8.27&31)

*¹ National Agriculture and Food Research Organization, Institute of Agrobiological Sciences

*² Kanto Chemical Co., Inc.

Yamada T, Kawamura T, Tsujii S, Ohata H, Matsumoto M, Katsutani N, Hirose A: Development of mechanism-based hematotoxicity categories for read-across assessment using an integrated toxicity database of chemical substances.

11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2021.8.27)

Ashikaga T: Skin Sensitization Testing Strategy for Japan.

11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC11) (2021.8.24)

Kojima H: Asian activities for alternatives to animal

experiments.

11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC11) (2021.8.23)

Ohno A, Okiyama Y, Hirose A, Fukuhara K*: Docking study on the position of nitro groups affecting the mutagenicity of nitroarenes.

262th ACS National Meeting & Exposition (2021.8.22)

* School of Pharmacy, Showa University

Fukuhara K*, Ohno A: C-Methylated fisetins with strong antioxidative activities, 262nd ACS National Meeting & Exposition.

262th ACS National Meeting & Exposition (2021.8.22)

* School of Pharmacy, Showa University

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 エト^{*4}, 横崎宏^{*5}, 佐々木博己^{*3}: 慢性的活性酸素種からヒト治療耐性胃がんへ至る有害性発現経路の開発及び分子ネットワーク解析.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

^{*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

田中利男^{*1,2}, 小島肇, 藤原道夫^{*3}, 森華奈子^{*3}, 山本恭子^{*1,2}, 山田佳代子^{*1,2}, 水谷有香^{*1,2}, 森葵泉^{*1,2}, 加藤由起子^{*1,2}: ゼブラフィッシュ発生毒性試験における品質管理プロトコルの確立.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

^{*1} 三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学

^{*2} 三重大学メディカルゼブラフィッシュ研究センター

^{*3} アステラス製薬株式会社安全性研究所

西田明日香^{*1}, 足利太可雄, 大野彰子, 飯島一智^{*2}: 銀ナノ粒子の抗原提示細胞活性化能の解析.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

^{*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

田邊郁也^{*1}, 石川晋吉^{*1}, 石森かな江^{*1}, 橋爪恒夫^{*1}, 善本隆之^{*2}, 足利太可雄: 呼吸器特異的な免疫応答を再現した*in vitro*呼吸器感作性試験の開発.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7-9)

^{*1} 日本たばこ産業株式会社 R&D グループ 製品評価センター

^{*2} 東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御研究部門

山田隆志, 栗本雅之, 広瀬明彦, Chihae Yang^{*1,2}, James F Rathman^{*1,2}: 化学物質の非発がんエンドポイントのTTCアプローチのための新しいデータベースの開発.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7-9)

^{*1} Molecular Networks GmbH

^{*2} The Ohio State University

川村智子, 山田隆志, 辻井伸治, 大畑秀雄, 勝谷成男, 広瀬明彦: リードアクロス評価のためのメカニズムに基づく血液毒性カテゴリーの開発と精緻化-統合毒性データベースを利用した事例-.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7-9)

村田康允, 重田義之, 磯貴子, 広瀬望, 松本真理子, 広瀬明彦: 水道水要検討項目「プロモジクロ酢酸」の有害性評価.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7-9)

松本真理子, 村田康允, 広瀬望, 重田善之, 磯貴子, 広瀬明彦: 水道水要検討項目「酢酸ビニル」の有害性評価.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7-9)

磯貴子, 村田康允, 重田善之, 広瀬望, 堀端克良, 増村健一, 杉山圭一, 松本真理子, 広瀬明彦: 食品用器具・容器包装のポジティブリスト収載物質「4,4'-オキシビス (ベンゼンスルホノヒドラジド)」の遺伝毒性評価.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7-9)

川島明, 井上薫, 吉崎芳郎, 牛田和夫, 甲斐薫, 鈴木洋, 松本真理子, 山田隆志, 広瀬明彦: ラットを用いた3-メチルペンタン, イソオクタン, イソノナンの反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験.

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7-9)

井上薫, 牛田和夫, 甲斐薫, 鈴木洋, 川島明, 松本真理子, 山田隆志, 広瀬明彦: リスク評価の優先順位付けの

ための発がん性定量評価における各種毒性指標の適用について、

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7-9)

大野彰子, 渡邊昌俊*, 広瀬明彦: ナノマテリアルの物理化学的性状に基づく毒性評価手法への応用。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7-9)

* 三重大学大学院医学研究科

小島肇: 医薬品の安全性評価に用いる動物実験代替法の現状と課題。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.8)

山本直樹^{*1,2}, 平松範子^{*1}, 佐々木洋^{*2}, 近藤征史^{*1}, 小島肇: 医薬品等の生殖毒性試験代替法に有用なヒト由来iPS細胞株の新規開発と応用。

第48回日本毒性学会学術年会 (2021.7.7)

*¹ 藤田医科大学 研究支援推進本部 治験・臨床研究支援センター

*² 金沢医科大学 医学部 眼科学講座

小島肇: 医薬部外品添加物承認申請における動物実験代替法の可能性と問題点。

第46回日本化粧品学会 (2021.6.26)

Ashikaga T: Current Views on the 3Rs Adaptation for the Skin Sensitization Testing.

11th Congress of Toxicology in Developing Countries (CTDC11) (2021.6.16)

田邊思帆里, 小野竜一, カブラル オラシオ^{*1}, カデー ル サビーナ^{*2}, パーキンス エド^{*3}, 広瀬明彦, 狩野光伸^{*4}, 伊地知晋平^{*5}, 結束晃平^{*6}, 横崎宏^{*7}, 佐々木博己^{*8}: The identification of molecular networks on therapeutic responsiveness in AI.

2021年度人工知能学会全国大会 (第35回) (2021.6.9)

*¹ 東京大学大学院工学系研究科

*² ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

*³ USACE ERDC Environ. Lab. USA

*⁴ 岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域

*⁵ DataRobotジャパン株式会社

*⁶ テクノスデータサイエンス・エンジニアリング株式会社

*⁷ 神戸大学大学院医学研究科

*⁸ 国立がん研究センター研究所

Yamada T: Improvement of QSAR and Read-across for Chemical Risk Assessment and Efforts toward Regulatory Acceptance in Japan.

Korean Society of Toxicology (KSOT)/ Korean Environmental Mutagen Society (KEMS) Toxicology Workshop & Spring International Symposium (2021.5.31)

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Cabral H^{*2}, Aoyagi K^{*3}, Hirose A, Perkins E^{*4}, Yokozaki H^{*5}, Sasaki H^{*3}, Kim YJ^{*6}, Paini A^{*7}, Mayasich S^{*8}, Amorim MJ^{*9}, Parissis N^{*7}, Nymark P^{*10}, Martens M^{*11}, Jacobson D^{*12}, Gavins FNE^{*13}, Margiotta-Casaluci L^{*13}, Halappanavar S^{*14}, Garcia-Reyero N^{*4}, Filipovska J^{*15}, Edwards SW^{*16}, Ram R^{*17}, Layton A^{*18}, Landesmann B^{*7}, Yepiskoposyan H^{*19}: KE1753 (chronic ROS) in AOP298 “Chronic reactive oxygen species leading to human treatment-resistant gastric cancer”, and KE1869 (oxidative stress response) in AOP379 “Increased susceptibility to viral entry and coronavirus production leading to thrombosis and disseminated intravascular coagulation”

The Mystery of ROS (I) (2021.5.31)

*¹ Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

*² University of Tokyo

*³ National Cancer Center Research Institute

*⁴ USACE ERDC, USA

*⁵ Kobe University of Graduate School of Medicine

*⁶ Korea Institute of Science and Technology Europe, Germany

*⁷ European Commission, Joint Research Centre, Italy

*⁸ University of Wisconsin-Madison Aquatic Sciences Center at US EPA, USA

*⁹ Instituto Gulbenkian de Ciência, Portugal

*¹⁰ Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Sweden

*¹¹ Maastricht University, The Netherlands

*¹² Biosciences, Oak Ridge National Laboratory, USA

*¹³ The Centre for Inflammation Research and Translational Medicine (CIR TM), Brunel University London, UK

*¹⁴ Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada, Canada

*¹⁵ Independent, North Macedonia

*¹⁶ RTI International, USA

*¹⁷ Safer Medicines Trust, United Kingdom

*¹⁸ US Consumer Product Safety Commission, USA

*¹⁹ Philip Morris International, Switzerland

Kojima H: AI, iPSC and MPS Projects for Systemic Toxicity.

Annual meeting on advancing 21st Century Toxicology, The Center for Alternatives to Animal Testing and the Animal-Free Safety Assessment Collaboration (2021.5.12)

A Amorim MJ^{*1}, Bezemer G^{*2}, Filipovska J^{*3}, Halappanavar S^{*4}, Jacobson D^{*5}, Kim Y^{*6}, Martens M^{*7}, Mei M^{*8}, Mortensen H^{*8}, Sewald K^{*9}, Krebs C^{*10}, Lee YO^{*6}, Mayasich S^{*11}, Nymark P^{*12}, Sørli J^{*13}, Tsaïoun K^{*14}, Edwards SW^{*15}, Gavins FNE^{*16}, Kong H^{*17}, Layton A^{*18}, Margiotta-Casaluci L^{*16}, Sachana M^{*19}, Sund J^{*20}, Tanabe S, Waspe J^{*21}, Yepiskoposyan H^{*22}: The working group's report on hub and lung AOPs in COVID-19.

CIAO (Modelling the Pathogenesis of COVID-19 using the Adverse Outcome Pathway framework) The third AOP Design Workshop (2021.4.28)

*¹ Instituto Gulbenkian de Ciência, Portugal

*² Impact Station, Hilversum, The Netherlands.

*³ Independent, North Macedonia

*⁴ Environmental Health Science and Research Bureau,

Health Canada, Canada

*⁵ Biosciences, Oak Ridge National Laboratory, USA

*⁶ Korea Institute of Science and Technology Europe, Germany

*⁷ Maastricht University, The Netherlands

*⁸ US EPA, USA

*⁹ Fraunhofer ITEM, Germany

*¹⁰ Physicians Committee for Responsible Medicine (PCRM), USA

*¹¹ University of Wisconsin-Madison Aquatic Sciences Center at US EPA, USA

*¹² Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Sweden

*¹³ The National Research Centre for the Working Environment, Denmark

*¹⁴ EPTC at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, USA

*¹⁵ RTI International, USA

*¹⁶ The Centre for Inflammation Research and Translational Medicine (CIRTM), Brunel University London, UK

*¹⁷ University of Illinois at Urbana-Champaign, USA

*¹⁸ US Consumer Product Safety Commission, USA

*¹⁹ Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), France

*²⁰ European Commission, Joint Research Centre, Italy

*²¹ Scheffeld Hospital, United Kingdom

*²² Philip Morris International, Switzerland

レギュラトリーサイエンス関連会議報告

Meeting Reports Related to Regulatory Science

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 Incheon), 2021年5月31日~6月3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, Roszdravnadzor, USPより, 計29名

会議内容: ICH Q2 (R2)/Q14 専門家作業部会の第6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 Incheon), 2021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人

会議内容: ICH M10 (生体試料中薬物濃度分析法バリデーション) の専門家作業部会の対面会合に代わる 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, 再現性確認のための Incurred sample reanalysis, パーシャルバリデーション, クロスバリデーション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, 2021年10月18日~21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国際標準品のロット更新の準備状況等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), 2021年11月15日~19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, Roszdravnadzor, USPより, 計29名

会議内容: ICH Q2 (R2)/Q14 専門家作業部会の第6回目の会合 (Web会議) が開催された。Step 1 サインオフに向けて Q2 (R2) および Q14 それぞれの Technical Document 案の最終化作業を行った。

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 Vancouver), 2021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人

会議内容: ICH M10 (生体試料中薬物濃度分析法バリデーション) の専門家作業部会の対面会合に代わる 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, 内因性物質等に関するその他の留意事項および文書化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 (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4月12日, 5月10日, 10月25日, 2022年3月7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60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: 2021年度生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会 (FHH) 第2分科会

出席者: 生薬部 袴塚高志, 政田さやか

開催場所, 時期: オンライン, 2021年4月27日

参加者内訳, 人数: 日本, 韓国, ベトナムなどの天然物医薬品規制当局関係者とアカデミアの専門家20名程度

会議内容：生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議の第2分科会に参加した。FHHのメンバー国・地域のうち3国の代表と米国、スイスからオブザーバーが参加し、生薬の品質評価法に係る国際共同研究など2021年度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TC249第12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、2021年6月1日、6月2日、6月8日、6月29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 約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：第2回医療・科学目的の大麻の栽培、製造、利用についての国際的な薬物規制要件に関する国連麻薬統制委員会ガイドライン政府間会合

出席者：生薬部 花尻瑠理

開催場所、時期：オンライン、2021年6月30日～7月1日

参加者内訳、人数：国連麻薬統制委員会（INCB）主催、世界各国の大麻に関する規制当局及び専門家100名程度

会議内容：医療・科学目的の大麻の栽培、製造、利用について、関係国の専門家が参加して、国際的な薬物規制要件の変化を踏まえてガイドラインを討議した。

会議名：UNODC NPS早期警戒システム専門家会議

出席者：生薬部 花尻瑠理

開催場所、時期：オンライン、2021年7月12日

参加者内訳、人数：国連薬物犯罪事務所（UNODC）主催、10カ国の国と地域の危険ドラッグの専門家及び米国規制機関関係者12名

会議内容：NPS（新規精神賦活物質）の新規出現及び被害状況の国際的な早期警戒報告システムEarly Warning Advisoryについて、関係国の専門家が参加して情報共有及び討議を行った。

会議名：国連麻薬統制委員会NPSに関する特別作業班

出席者：生薬部 花尻瑠理

開催場所、時期：オンライン、2021年10月5日～7日

参加者内訳、人数：国連麻薬統制委員会（INCB）主催、日本、英国、中国、米国、ドイツ等の専門家、その他国際関係機関及び各国規制当局30名程度

会議内容：NPS（新規精神賦活物質）について、最近問

題となる化合物群、効果的な規制法、分析法等について、関係国の専門家が参加して情報共有及び討議を行った。

会議名：WHO第13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、政田さやか

開催場所、時期：オンライン、2021年11月24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100名程度

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19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、2022年1月20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19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、2021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、2022年2月23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50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：第6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、2022年2月25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 約50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、2021年におけるトピックスが議論された。

会議名：第65会期国連麻薬委員会

出席者：生薬部 花尻瑠理

開催場所、時期：オンライン、2022年3月14日～18日

参加者内訳、人数：麻薬委員会の委員国53カ国（日本を含む）及びその他関係諸国・地域の代表者等

会議内容：プレナリーや決議案審議が行われた。その他、麻薬、覚せい剤、大麻、危険ドラッグ等に関するサイドイベントが開催された。日本からは5省庁及びウィーン国際機関日本政府代表部の関係者が出席した。

会議名：ISO/TC 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、2021年4月14日

参加者内訳、人数：日本、中国、米国、ドイツ、ブラジル、オランダ6ヶ国、約17名

会議内容：MRIを利用した再生軟骨評価技術について、技術仕様書としての発行を目指し、WG回覧時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、修正版をSCに提出し委員会原案として討議を進めるよう依頼することが決議された。

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、2021年4月26日～30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、65名

会議内容：前年度のWeb会議での決議を受けて作成中の「医療機器構成物質の毒性学的リスクアセスメント」文書を委員会原案から次のステージに進めるか否かを問う2回目の投票が実施された際、前回同様700近くのコメが寄せられた。そこで、今回もその中で重要と思われる事項を絞り込んで対応について協議した。最終的に協議結果を踏まえた更なる修正文書を国際標準原案として投票に進めることが決議された。また、今後討議すべき事項に及び対応責任者を決定して、その取りまとめ作業を進めることも決議された。

滅菌後の残留EOGに関する国際標準の改訂方針についても紹介、議論され、次回TC総会前には改訂したWDを回覧して次回会議でコメント処理を行いたい意向と共

に、改訂対象となる主な事項について確認が行われた。

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方式、2021年8月19、26日、9月13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70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-3）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。FISDに進めることで合意した。

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）/SC 1（材料）/WG 5（プラスチック）会議

出席者：中岡竜介、迫田秀行

開催場所、時期：Web方式、2021年9月10日

参加者内訳、人数：ブラジル、中国、フランス、ドイツ、インド、日本、米国、英国の8ヶ国、約30名

会議内容：シリコーンエラストマー、超高分子量ポリエチレン、アクリルセメントに関する規格について討議を行った。迫田は、整形外科インプラントで使用される超高分子量ポリエチレン材料を対象とした、新規デラミネーション試験法に関する新規規格策定の提案説明を行った。しかし、会議時間が不足し、十分な質疑応答ができなかったため、本提案に特化した2時間のWeb会議を別途開催することとなった。また、Web会議に先立ち、書面によるコメント収集を行うこととなった。

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）/SC 7（再生医療機器）会議

出席者：中岡竜介

開催場所、時期：Web形式、2021年9月13日

参加者内訳、人数：日本、中国、米国、ブラジル、サウジアラビア5ヶ国、約30名

会議内容：今回は、投票を実施した中国提案2件の結果を元にした討議が行われた。2件ともに2/3以上の賛成票を得たものの、エキスパート推薦が3ヶ国に留まったことから、成立に向けてもう1ヶ国からエキスパート推薦を得られるよう、中国関係者が各国に依頼することが確認された。なお、会議中にブラジルがエキスパート推薦意向を示したことから、2回目の新規投票を実施することが確認された。

WG 3で討議が進められ委員会原案として提案された

MRIを利用した再生軟骨評価技術の標準化提案文書については、技術仕様書としての発行を目指すことが確認された後、当該提案を了承し技術仕様書原案として投票を実施することが決議された。

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的・臨床評価）WG 6（変異原性、発がん性、生殖毒性）会議

出席者：宮島敦子

開催場所、時期：web方式、2022年2月15、16、17日、3月15、16日

参加者内訳、人数：米国、ドイツ、フランス、日本、韓国、中国、英国、スウェーデン、ノルウェー、オランダ、オーストラリア等11ヶ国以上、約20名

会議内容：ISO/CD 10993-3の改訂文書作成に向けた討議がなされた。当該会議では、各国から寄せられた91コメントについて議論が行われた。Reproductive and Developmental toxicity sectionの更新及びgenotoxicity and risk assessmentに関する議論がなされ、次回までに文章案を作成することになった。USから修正依頼のコメントが出ていたAnnex AのFigureについても、次回の会議で改めて議論することになった。

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的・臨床評価）WG 8（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方式、2022年2月28日

参加者内訳、人数：日本、フランス、スイス、イタリア、スウェーデン、オーストラリア、タイ、中国、韓国、米同等14ヶ国以上、約30名

会議内容：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。当該会議では、ISO/DTS11796の投票で集まったコメント175件について検討された。議長から*In vitro*感作性試験のバリデーション試験において、陽性判定される対照は、スパイク法で作製することの提案があったが、当部で陽性対照材料の研究を進めていることから、次回会議で研究内容を発表することとなった。

会議名：第25回コーデックス食品残留動物用医薬品部会

出席者：食品部 坂井隆敏

開催場所、時期：バーチャル開催、2021年7月12日～7月16日及び7月20日

参加者内訳、人数：72加盟国、1加盟機関（EU）、11オブザーバー組織及び5国際組織

会議内容：フルメトリン（はちみつ）、ジフルベンズロン（サケの皮付き筋肉）、ハルキノール（豚の筋肉、脂肪付き皮膚、肝臓及び腎臓）、イベルメクチン（豚、羊

及び山羊の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓）及びジルパテロール塩酸塩（牛の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓）の最大残留基準値（MRL）案の作成、1つ以上の動物種へのMRLの外挿、動物由来可食臓器の定義と調和、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）と各国間の並行評価など、食品中残留動物用医薬品のリスク管理に関する種々の議題について議論した。

会議名：第92回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）

出席者：食品添加物部 杉本直樹

開催場所、時期：Web形式（Virtual Rome）、2021年6月7日～18日

参加者内訳、人数：毒性等13名、規格等9名、事務局等2名の合計24名

会議内容：安息香酸、その塩及び誘導体、*Streptomyces violaceoruber*由来のコラゲナーゼ、 β -グルカナーゼ及びホスホリパーゼA2、*Penicillium citrinum*由来のリボヌクレアーゼP、*Ashbya gossypii*由来のリボフラビンの安全性評価及び規格作成や更新が行われた。また、加工デンプン（全17種を含む）のモジュール型規格の更新が行われた。

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、2021年6月7日

参加者内訳、人数：CEN/TC463事務局、欧州各国委員、米国側委員および日本側委員等、約60人

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40回国際標準化機構技術委員会34分科会9（40th 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、2021年6月8日～11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120人

会議内容：食品中の微生物検出のための国際標準法であるISO法の改正、バリデーション及び新規試験法に関して討議を行った。

会議名：天然資源の開発利用に関する日米会議（UJNR）有毒微生物専門部会第54回日米合同部会

出席者：食品衛生管理部 朝倉宏、佐々木貴正、衛生微

生物部 工藤由起子, 渡辺麻衣子

開催場所, 時期: オンライン開催, 2021年11月16日~17日

参加者内訳, 人数: UJNR有毒微生物専門部会事務局, 日本側及び米国側委員等, 約20人

会議内容: 食品中の有毒微生物のリスク管理に関する最新の情報や知見について, 意見交換及び討議を行った。

会議名: 国際酪農連盟 (IDF) 国内微生物・衛生専門分科会

出席者: 食品衛生管理部 朝倉宏

開催場所, 時期: オンライン開催, 2022年1月14日

参加者内訳, 人数: IDF日本国内対策委員会事務局及び各委員等, 約20人

会議内容: 乳・乳製品の衛生に関わる国際動向並びに日本からの情報発信等について報告並びに討議を行った。

会議名: 第41回Codex分析・サンプリング法部会

出席者: 安全情報部 渡邊敬浩

開催場所, 時期: バーチャル, 2021年5月17日~5月21日, 及び5月25日

参加者内訳, 人数: 83加盟国, EU及び21国際組織

会議内容: 時間の不足を理由に検討が見送られたものを除き, 多数の分析法が承認された。その一方で, サンプリングの一般ガイドライン (CXG 50) の改訂が検討中であることを理由に, 全てのサンプリング法の承認が見送られた。分析・サンプリング法規格 (CXS 234) の点検と更新の一部として, 乳製品分析法の検討をほぼ完了した。測定値の不確かさの一般ガイド (CXG 54) の改訂を完了し, Codex総会による最終採択に諮ることに合意した他, CXG 50の改訂作業をステップ5に進めることに合意した。

会議名: 第52回Codex残留農薬部会

出席者: 安全情報部 渡邊敬浩, 食品部 中村公亮

開催場所, 時期: バーチャル, 2021年7月26日~7月30日, 及び8月3日

参加者内訳, 人数: 82加盟国, EU及び15国際組織

会議内容: 食品における農薬の最大残留基準値 (MRL) 案及び原案, 食品及び飼料のCodex分類の改定, MRL設定の優先リスト, MRLの設定を免除し得る物質に関するガイドライン原案, 及び国際短期摂取量推定 (IESTI) の方法論の見直し等に関して議論された。本会合で採択された43農薬に係る合計402のMRL案が, 新規設定等に伴う既存MRLの削除とともに, Codex総会における最終採択に諮られた。

会議名: 世界保健機関食品由来疾患疫学リファレンスグループ (WHO FERG) 第1回全体会議

出席者: 安全情報部 窪田邦宏

開催場所, 時期: バーチャル, 2021年7月5日, 8日, 12日, 14日, 15日

参加者内訳, 人数: 世界保健機関 (WHO) 事務局, FERG選出委員, FERG関係専門家, 合計約40名

会議内容: WHOによる世界規模の食品由来感染症被害実態推定におけるこれまでの推定結果や作業手法に関する議論や, 以前の担当専門家による概要説明を行うことで各委員の本プロジェクトへの認識の共有化を行った。その上で本プロジェクトの骨子となる目的や重要性の説明手法や内容についての全体方針の統一議論を行い, さらにその内容の一般への周知方法に関する意見交換等を行った。今後必要とされる作業を議論し, それぞれをタスクフォース (作業部会) として各委員が複数分担することで作業をすすめることを決定した。また各委員を複数のタスクフォースに配置し, 作業部会ごとに会議を定期的に開催して議論を行うこととなった。

会議名: WHO FERG第2回全体会議

出席者: 安全情報部 窪田邦宏

開催場所, 時期: バーチャル, 2021年10月19日, 21日, 26日, 28日, 11月3日

参加者内訳, 人数: WHO事務局, FERG選出委員, FERG関係専門家, 合計約40名

会議内容: WHOによる世界規模の食品由来感染症被害実態推定に関する各手法やその具体的内容についての全体方針に関する議論を行った。各タスクフォースの議長を選出し, 今後は各議長のもとで作業部会ごとに定期的な会議を開催することとなった。各作業部会の情報収集・解析作業に関する内容や, 作業の委託契約等に関する実務的な議論が行われた。WHOは本会議で今後5年間の全体方針の決定を目指すとしていたが, 複数の専門家から, 現時点では必要な情報も不足しており, また議論が不十分であることから次回以降まで議論を続けるべきだとの意見が出たため, 議論を継続することとなった。

会議名: 第51回WHO医薬品統計手法国際会議

出席者: 医薬安全科学部 中村亮介

開催場所, 時期: オンライン, 2022年3月24~25日

参加者内訳, 人数: ワーキンググループ12カ国13名, 3国際機関

会議内容: 事前に用意された医薬品について, 初日にATC (Anatomical Therapeutic Chemical; 解剖治療化学) 分類に関する4つのトピック, 2日目にDDD

(Defined Daily Dose：1日仮想平均維持量)に関する3つのトピックについて討議を行った。

会議名：第35回OECD GLP作業部会 (OECD 35h Meeting of the Working Group on GLP)

出席者：毒性部 山本雅也

開催場所、時期：Web開催, 2021年4月7日～9日

参加者内訳、人数：OECD加盟国, 試験結果相互受け入れ制度参加非加盟国, オブザーバー参加国 約120名

会議内容：2021年以降の現地評価訪問計画, GLP原則及びそれに関連する規定文書等に基づく必要な規定類の整備, 各国のGLP適合施設に係る情報交換, 査察官のトレーニングコースの実施, 計画等について議論を行った。

会議名：第3回OECD小型化エイムス試験専門家会議

出席者：本間正充, 変異遺伝部 杉山圭一

開催場所、時期：オンライン, 2021年11月29～30日

参加者内訳、人数：日本, 欧州, 米国等の専門家 約30名

会議内容：小型化エイムス試験のOECDガイドライン化も視野に, 当該試験に関するDetailed Review Paper (DRP) の策定作業を進めている中での第3回目の専門家会議となる。各種小型化エイムス試験の既存データを解析した結果, 現時点ではいずれの小型化エイムス試験についても, 標準型となる現在用いられているエイムス試験の代替として推奨することは困難との結論に至った。次回Working Group of National Co-ordinators of the TGs programme (WNT) 会議への本DRP提出に向けて, 文書改訂作業を進めることが確認された。

会議名：哺乳動物遺伝子突然変異試験の開発と改良に関するOECD専門家会議

出席者：変異遺伝部 杉山圭一, 増村健一, 堀端克良

開催場所、時期：オンライン, 2021年11月15～16日

参加者内訳、人数：日本, 欧州, 米国等の専門家 約40名

会議内容：*Pig-a*遺伝子突然変異試験のOECDテストガイドライン化およびトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験 (TG488) のOECDテストガイドライン改定を目的とした会議となる。*Pig-a*試験のOECDガイドライン案について出されたコメントへの対応方針, また, TG488のOECDガイドライン改定案についての妥当性等が議論された。両試験に共通する項目についてのハーモナイズが検討された。

会議名：第4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, 2021年4月6日

参加者内訳、人数：オーストリア, 米国, イタリア, スイス, 北マケドニア 9名

会議内容：AOP第一～第四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。チェックリスト及びコーチガイド文書改訂に関して議論され, 適宜改訂されることとなった。

会議名：第33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-33)

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：オンライン, 2021年4月20～23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：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：オンライン, 2021年6月1～3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：前回の会合で設立された各サブチームの進捗と論点が共有されたが, 引き続き議論が必要である状況であることが示された。一方, 新たに各サブグループによるコンテンツ作成後に, 編集グループにて組み立て作業を行うことが合意された。また, ICH-Q9 EWGとのad hoc meetingが設定され, Q9の改訂の動きとの間で情報共有を行った。スコープに関しては, コンビネーション製品と生薬について合意の方向性が示された。

会議名：OECD第14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：安全性予測評価部 田邊思帆里, 山田隆志, 広瀬明彦, 足利太可雄, 小島肇, 安全性生物試験研究センター 平林容子

開催場所、時期：オンライン, 2021年6月21～22日

参加者内訳、人数：ドイツ, オーストラリア, オーストリア, カナダ, 韓国, デンマーク, 米国, フランス, イタリア, オランダ, イギリス, スウェーデン, スイス, EU, NGO等の各種団体, OECD加盟国の代表, OECD

職員 約70名

会議内容：有害性発現経路 (AOP; Adverse Outcome Pathway) 開発に関連し、Mystery of ROS国際会議の開催について報告し、新型コロナウイルス感染症AOP開発プロジェクトによる開発AOPについて説明した。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4 AOPについては適宜endorsementに進むこととなった。また、韓国、ノルウェー、新型コロナウイルス関連AOP開発グループからの新規AOP提案に関して検討され、コーチングに進むこととなった。科学レビューガイダンス文書が承認されることとなった。日本から提案しているAOPの進捗について確認した。AOPを行政的な評価に生かすことを念頭におき、安全性評価の将来を見据えた議論がなされていた。

会議名：OECD第21回工業ナノマテリアル作業委員会 (WPMN) 共同会議

出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦、大野彰子、足利太可雄、毒性部 高橋祐次

開催場所、時期：オンライン、2021年6月22～24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に挙げるための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・評価に関する議論を行っている。デンマークとカナダでは、SG8 (曝露方法と曝露軽減) プロジェクトの進捗と今後の展開について、曝露評価ツール・モデルの審査結果報告書案の提出報告のほか、2020年夏のSG8 アンケートから得られた3プロジェクトに新たな1プロジェクトを追加し、合計4つのプロジェクト提案につき、更なる専門家の推薦に資するようウェブ会議を開催することが了承された。また、デンマークは、製造ナノ材料への職業曝露を評価するための規制モデルおよび非規制モデルの世界的な準備状況の評価で、職業曝露プロジェクトの結果を報告し、[ENV/CBC/NANO (2021) 12] を公表の承認を得るためCBCに上程することが承認された。ナノマテリアルに関する各国の状況が報告され、ナノマテリアル曝露による影響に関する評価モデル等について議論がなされた。各国が進めているナノマテリアル関連プロジェクトの進捗状況や方針等が議論され、適宜関連文書等が改訂されることとなった。

会議名：OECD分子スクリーニング及びトキシコゲノミクス拡大顧問委員会 (EAGMST) 会議及びハザードアセスメント作業委員会 (WPHA) 共同会議

出席者：安全性予測評価部 田邊思帆里、山田隆志、広瀬明彦、足利太可雄、小島肇、安全性生物試験研究センター 平林容子

開催場所、時期：オンライン、2021年6月23日

参加者内訳、人数：ドイツ、オーストラリア、オーストリア、カナダ、韓国、デンマーク、米国、フランス、イタリア、オランダ、イギリス、スウェーデン、スイス、EU、NGO等の各種団体、OECD加盟国の代表、OECD職員 約100名

会議内容：オミクスプロジェクトの状況について、TRF及びMRF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5回ハザードアセスメント作業委員会 (WPHA) 会議

出席者：安全性予測評価部 田邊思帆里、山田隆志、広瀬明彦、安全性生物試験研究センター 平林容子

開催場所、時期：オンライン、2021年6月24～25日

参加者内訳、人数：ドイツ、オーストラリア、オーストリア、カナダ、韓国、デンマーク、米国、フランス、イタリア、オランダ、イギリス、スウェーデン、スイス、ノルウェー、ニュージーランド、ハンガリー、コロンビア、ロシア、EU、NGO等の各種団体、OECD加盟国の代表、OECD職員 約80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改訂、QSAR予測のアセスメント枠組みの開発状況に関して議題がなされ、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。グローバル化学物質知識ベース、IUCLID、QSAR Toolbox、eChemPortal等のOECD関連ITツールに関する議論及び化学物質複合曝露におけるバイオマーカーを用いたAOP活用に関する提案がなされた。

会議名：OECD皮膚／眼刺激試験専門家会議 (OECD meeting of the expert group on skin and eye irritation assay)

出席者：安全性予測評価部 小島肇

開催場所、時期：オンライン，2021年10月12～13日
参加者内訳、人数：OECD加盟国の代表，OECD職員等約30名
会議内容：日本がガイダンスとして提案した光毒性“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）”について議論がなされ，継続審議となった。

会議名：OECD皮膚感作性試験専門家会議（OECD meeting of the expert group on skin sensitisation）
出席者：安全性予測評価部 足利太可雄，小島肇
開催場所、時期：オンライン，2021年10月28～29日
参加者内訳、人数：OECD加盟国の代表，OECD職員等約30名
会議内容：日本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）の再改定および皮膚感作性試験代替法IL-8 Luc アッセイの改定について議論がなされ，ADRAの再改定には合意が得られた。

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：オンライン，2021年4月6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3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：第5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，2021年11月2日
参加者内訳、人数：イタリア，スイス，ドイツ，ノルウェー 7名
会議内容：AOP第一～第五ラウンド及び特別ラウンドの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。コーチガイド文書改訂に関して議論され，適宜改訂された。

会議名：医薬品規制調和国际会議（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：オンライン，2021年12月7日～9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：前回の会議以降でのサブグループ毎の進捗報

告が行われた。適用範囲について殆どが解決してきているが，「Cell and Gene therapy products」について引き続き検討が続けられる。一方，安全性評価（特に閾値関係）について毒性の懸念が高い（遺伝毒性，高感作性，内分泌かく乱性）物質についての閾値設定の困難さやそれに付随する物質同定方法の問題など，議論する論点が数多く残っている状況であることが示された。その為，ステップ1およびステップ2 a/bまでの現在の作業計画を6ヶ月延長（2023年5月まで）することが合意された。

会議名：OECD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：安全性予測評価部 田邊思帆里，小島肇
開催場所、時期：オンライン，2021年12月15日
参加者内訳、人数：ドイツ，オーストリア，カナダ，韓国，デンマーク，米国，フランス，イタリア，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職員等約50名
会議内容：有害性発現経路（AOP; Adverse Outcome Pathway）開発に関連し，外部レビューパートナージャーナル出版編集について説明した。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た。コーチガイド等文書改訂及び外部レビュージャーナルパートナーシップの進め方に関する議論がなされ，ジャーナル向けWebinar及びAOP開発コーチングレビューに関するシンポジウムが案内された。日本から提案された2 AOPを含む3 AOPのOECD iLibrary Seriesにおける出版が報告された。各国提案の各種AOPのレビュー状況について報告され，ベルギー等からの新規AOP提案に関して検討され，コーチングに進むこととなった。

会議名：CORRIGENDUM_OECD WPMN_Nominations to the AdMa and SIA meetings
出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦，大野彰子，毒性部 高橋祐次
開催場所、時期：オンライン，2022年2月7～11日
参加者内訳、人数：OECD加盟国のステアリンググループ（SG），OECD職員等 約25名
会議内容：OECDの工業ナノ作業部会（WPMN）の会議のSafer Innovation Approach（SIA）及びAdvanced Material（AdMa）のjoint meetingとして5日間開催された。SIA ではSafe(r)-by-Design（SbD）の推進のため，現在使用されているリスク評価ツールやフレームワークにSbDを適用した事例から得られた教訓について

のインベントリー作成のためアンケート調査を実施した。AdMaでは、ナノ材料の安全性に関するWPMNの長期にわたる研究に基づき、ナノ材料は先端材料への取り組みの出発点となり、例えばナノ材料を含む若しくはナノ構造を有することでAdMaに位置づけるものであった。また、WPMNに関連するAdMaの分野を明確にし、この分野と代表団のニーズに適切に対処する必要性について議論された。

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：オンライン，2022年2月15～17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：各サブグループからのアウトプットを取り纏めつつある編集グループからの状況の報告があった。安全性評価と閾値に関するセクション以外は進展が見られるが、安全性の閾値の議論はAETの議論とも関連しており、懸念物質群を検出するための分析法の限界との兼ね合いも含めた議論も議題となっていた。今後、編集グループは、討論すべき論点について引き続きコアグループおよび継続中のサブチームと緊密に連携してドラフトの作成を続けることが示された。一方、議論すべきポイントの議論や各種閾値の設定方法等の課題が数多くあることから、解決には対面で会合を行う必要があるという認識も共有された。

○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：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，出水庸介

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

新型コロナワクチン副反応検討部会：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，出水庸介

取扱技術基準等調査会：井上薫

毒物劇物調査会：佐藤薫，井上薫，栗形麻樹子，出水庸介

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，北嶋聡，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：栗形麻樹子

動物用医薬品残留問題調査会：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，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，渡辺麻衣子，栗形麻樹子

農薬・動物用医薬品部会：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

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
清涼飲料水に係るHACCP等に基づく衛生管理に関する評価検討会：朝倉宏，工藤由起子，佐々木貴正，渡辺麻衣子

厚生科学審議会：合田幸広

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

生命科学・医学系研究等における個人情報の取扱い等に関する合同会議／遺伝子治療等臨床研究における個人情報の取扱いの在り方に関する専門委員会：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

食品安全制度懇談会：合田幸広

革新的医療機器・再生医療等製品国際標準獲得推進検討会：合田幸広

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，堀端克良，古濱彩子

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：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，古濱彩子，安井学

化学物質GLP評価会議：平林容子，小川久美子，杉山圭一，北嶋聡，高橋祐次，堀端克良

化審法GLP査察官：松下幸平，山本雅也，増村健一，安井学，堀端克良

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員：合田幸広，平林容子

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会：佐藤陽治，靛島由二

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業審査ワーキンググループ事務局：佐藤陽治，澤田留美，草川森士，平井孝昌，靛島由二，植松美幸，宮島敦子，中岡竜介，迫田秀行，加藤玲子，野村祐介，岡本吉弘

再製造SUD基準策定等事業事務局：靛島由二，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，出水庸介

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：堤智昭，根本了，坂井隆敏

残留農薬等試験法開発連絡会議：堤智昭，根本了，坂井隆敏，志田（齊藤）静夏，菊地博之，田口貴章
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，古濱彩子

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

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：靛島由二

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：靛島由二

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，宮島敦子

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，百瀬愛佳

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

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，朝倉宏

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：合田幸広
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：高須伸二，内山奈穂子

香料ワーキンググループ：高須伸二，杉山圭一
ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ：多田敦子，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，堤智昭，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，大城直雅

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，井上薫
アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ：安達玲子

六価クロムワーキンググループ：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，松本真理子

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

科学技術・イノベーション推進事務局

医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会：蜂須賀暁子

○消費者庁

消費者安全調査委員会：志田（齊藤）静夏

食物アレルギー表示に関するアドバイザー会議：安達玲子

○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3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3年度新規POPs等研究会：広瀬明彦

フッ素系POPs含有廃棄物の適正処理に関するワーキンググループ：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

令和3年度難分解性・高濃縮性化学物質の高次捕食動物への毒性試験法の調査・検討業務に係る小委員会：小島肇

令和3年度環境リスク評価委員会免疫毒性評価ワーキンググループ：中村亮介

○農林水産省

農業資材審議会

飼料分科会：小川久美子，安井学

飼料添加物効果安全性小委員会：高橋祐次，安井学，小川久美子，多田敦子

飼料添加物規格小委員会：多田敦子，安井学

農薬分科会農薬原体部会：増村健一

農薬分科会農薬使用者安全評価部会：相崎健一，石井雄二

獣医事審議会

獣医事審議会専門委員：工藤由起子

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

英国，欧州連合，スイス及びノルウェー向け輸出水産食品の施設認定に関する認定審査委員会：岡田由美子
委託事業・栽培用種苗中の未承認遺伝子組換え体の迅速検査法の開発事業推進委員会委員：曾我慶介

○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：舘島由二
 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
 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
 令和3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

○総務省

令和3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
 科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会ヒト受精卵へのゲノム編集技術等を用いる研究に関する専門委員会：内田恵理子

○独立行政法人医薬品医療機器総合機構

運営評議会：合田幸広
 審査・安全業務委員会：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，坂本知昭，宮崎玉樹，石井明子，袴塚高志，花尻（木倉）瑠理
 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，花尻（木倉）瑠理，石井明子，丸山卓郎
 総合委員会クロマトグラフィーWG：合田幸広，宮崎玉樹，袴塚高志，原園景
 総合委員会天秤WG：小出達夫，宮崎玉樹，内山奈穂子，杉本直樹，合田幸広
 日本薬局方原案審議委員会標準品委員会：坂本知昭，宮崎玉樹，石井明子，内山奈穂子，花尻（木倉）瑠理，出水庸介
 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：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
 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：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，小出達夫
 生物薬品委員会：石井明子，日向昌司，原園景，橋井則貴，柴田寛子，多田稔
 医薬品添加物委員会：宮崎玉樹，阿部康弘，五十嵐良明，佐藤恭子
 医薬品添加物委員会注射用水WG：五十嵐良明，舘島由二
 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，増本直子
 生物試験法委員会：工藤由起子，林克彦，足利太可雄
 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，山本栄一，小出達夫
 医薬品一般名称に係る専門協議：橋井則貴，正田卓司，中野達也，石井明子，出水庸介，吉田徳幸
 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，舘島由二，野村祐介
 専門委員：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，木吉真人，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，花尻（木倉）瑠理，佐藤陽治，三浦巧，澤田留美，安田智，内田恵理子，鈴木孝昌，舘島由二，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：靛島由二

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、河上強志

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員：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・栄養研究所基盤の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・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移植医療技術開発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）、（再生・細胞・遺伝子治療研究開発課題（非臨床PoC取得研究課題））課題評価委員会委員：内田恵理子

日本医療研究開発機構再生医療実現拠点ネットワークプログラム（疾患iPS）評価委員：佐藤薫

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等製品用ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給促進事業プログラムオフィサー：佐藤陽治

日本医療研究開発機構再生・細胞医療・遺伝子治療産

業化促進事業プログラムオフィサー：佐藤陽治

日本医療研究開発機構再生医療の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3年度環境リスク評価委員会曝露評価分科会委員：堤智昭

国立環境研究所令和3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

○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・サンプリング法部会（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、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、山田隆志、田邊思帆里、平林容子

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：WPMN Steering Group on Advanced Materials（AdMa）：広瀬明彦、高橋祐次、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 EAGMST External Review Group co-lead：田邊思帆里

OECD EAGMST Handbook, Guidance, and Gardening Group：田邊思帆里

OECD EDTA AG（Endocrine Disruptors 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 Grouping Guidance Update : 山田隆志
OECD: Expert group on genotoxicity : 本間正充, 杉山圭一
OECD: Expert group on transgenic rodent *in vivo* gene mutation assays : 増村健一, 石井雄二, 本間正充
OECD: Expert group on miniaturized Ames assay : 杉山圭一, 本間正充
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, 杉山圭一, 本間正充
OECD: Expert group on skin irritation testing : 小島肇, 平林容子
OECD: Expert group on eye irritation testing : 小島肇, 平林容子
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 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
WHO飲料水水質ガイドライン改定専門家会合 : 広瀬明彦
WHO 植物薬に関する国際規制調和会議委員 : 袴塚高

志, 政田さやか
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
WHO 食品由来疾患疫学リファレンスグループ (WHO FERG) : 窪田邦宏
WHO 薬物統計法に関する国際作業部会委員 : 中村亮介
IARC / WHO Working Group of the IARC Monographs on the Carcinogenicity of Opium : 花尻(木倉) 瑠理
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 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 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 M10「生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関するガイドライン」専門作業部会 : 石井明子, 齋藤嘉朗
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 Microbiome Joint Working Group : 大屋賢司
FHH Standing Committee : 袴塚高志
FHH Sub-committee II : 袴塚高志
IDF Standing Committee for Microbiological Hygiene : 朝倉宏

○都道府県

東京都食品安全審議会 : 渡邊敬浩, 大城直雅
東京都食品安全情報評価委員会 : 平林容子
東京都薬物情報評価委員会委員 : 合田幸広
東京都化学物質保健対策分科会 : 平林容子
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
 くすりのシリコンバレーTOYAMA創造コンソーシアム検討委員会：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
 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センターバイオセーフティ管理委員会委員：内田恵理子

○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：靄島由二
 ISO/TC106日本委員会・分科会委員：靄島由二
 ISO/TC146/SC6国内対策委員：酒井信夫
 ISO/TC150/SC7委員会マネージャ：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：靄島由二、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：靄島由二
 ISO/TC229/WG3メンバー：広瀬明彦、宮島敦子
 ISO/TC334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：靄島由二
 香港生薬標準国際諮問委員会：合田幸広
 危険物等海上運送国際基準検討委員会危険物UN対応部会：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
 EFSA (European Food Safety Authority) Read-across Working Group専門委員：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、大屋賢司
 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
 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、杉山圭一
 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
一般社団法人日本衛生材料工業連合会 JIS T 9001原案作成委員会：五十嵐良明
一般社団法人日本衛生材料工業連合会 JIS T 9002原案作成委員会：五十嵐良明
一般社団法人日本衛生材料工業連合会 不織布製フェイスマスクの試験法と性能国内検討委員会：五十嵐良明
一般社団法人日本分析機器工業会 JIS K 0133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：安達玲子
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
公益社団法人日本薬学会 環境・衛生部会 試験法出版委員会 環境・衛生部会食品汚染物試験法専門委員：根本了
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：薮島由二
一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム 細胞評価及び製造基盤標準化委員会：澤田留美
一般社団法人産業環境管理協会 AhRアッセイ国際標準化検討委員会：堤智昭

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 (2021.12.8)
- 合田幸広, 「食薬区分」, 星薬科大学 (2021.12.15)
- 山本栄一, 「医薬品の安定性」, 国立保健医療科学院 (2021.5.18)
- 山本栄一, 「医薬品分析技術と物性解析」, 大阪大学大学院薬学研究科機能性製剤学分野 (2021.7.31)
- 山本栄一, 「DDS製剤の物性・特性解析」, 昭和大学薬学部 (2022.1.22)
- 坂本知昭, 「品質管理概論」, 薬事衛生管理コース講義 (2021.5.27)
- 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 (2021.6.9)
- 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 (2021.7.9)
- 日向昌司, 「バイオ医薬品の製造と管理」, 明治薬科大学 (2021.12.16)
- 花尻瑠理, 「医薬品と乱用薬物 1. 乱用薬物について」, 千葉大学薬学部 (2021.5.10)
- 袴塚高志, 「生薬及び漢方製剤等の品質確保について」, 国立保健医療科学院令和元年度薬事衛生管理研修 (2021.5.21)
- 花尻瑠理, 「医薬品と乱用薬物 2. 危険ドラッグはなぜ危険なのか」, 千葉大学薬学部 (2021.5.24)
- 花尻瑠理, 「違法薬物による健康被害を防ぐための薬学」, 星薬科大学 (2021.6.1)
- Hakamatsuka T, 「Overview of Approval Standards for Over-the-Counter Kampo Medicines」, PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Webinar 2020 (2021.6.24)
- 袴塚高志, 「天然物医薬品の標準化と品質確保」, 大阪大
- 学国際共創大学院学位プログラム推進機構卓越大学院生命医学の社会実装教育プログラム (2021.7.16)
- 花尻瑠理, 「欧州における大麻規制」, 厚生労働省第1回大麻規制のあり方勉強会 (2021.9.30)
- 花尻瑠理, 緒方潤, 田中理恵, 「カンナビノイドの化学的性質」, 厚生労働省第3回大麻規制のあり方勉強会 (2021.11.10)
- 花尻(木倉)瑠理, 「医薬品と乱用薬物」, 横浜市立大学大学院生命医学研究科特別講義 (2021.11.12)
- 丸山卓郎, 「生薬の修治」, 漢方薬・生薬認定薬剤師研修講義 (2021.11.21)
- 丸山卓郎, 「薬用植物の多面性～生薬, 健康食品素材から危険ドラッグまで」, 九州保健福祉大学薬学部 (2021.12.17)
- 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 (2021.6.18)
- 佐藤陽治, 「医薬品等レギュラトリーサイエンス概論」, 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学特論 (2021.10.4)
- 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学研究科生命医学特別講義 (2021.11.26)
- 佐藤陽治, 「再生医療に用いられる細胞の品質と安全性の評価ー先端医薬を患者に届けるための科学ー」, 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再生医療特論 (2022.1.31)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と安全性確保に向けた取り組み」, 千葉大学大学院薬学研究院 大学院講義薬物学特論 (2021.6.1)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と安全性確保に向けた取り組み」, 慶應義塾大学大学院薬学研究科 大学院特別講演 (2021.6.7)

- 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と安全性確保に向けた取り組み」, 東京大学大学院薬学系研究科 大学院講義基礎薬科学特論Ⅱ (2021.6.15)
- 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 (2021.7.2)
- 鈴木孝昌, 「診断薬をめぐる話題: COVID-19とがん遺伝子パネル」, 横浜市立大学大学院特別講義 (2021.10.29)
- 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 (2021.11.5)
- 五十嵐良明, 「レギュラトリーサイエンス及び香粧品学」, 千葉大学薬学部衛生薬学Ⅲ講義 (2021.5.14オンデマンド)
- 河上強志, 「衛生化学Ⅰ 家庭用品の安全性に関する法規制等と実際の健康被害事例について」, 名城大学薬学部 (2021.6.14)
- 酒井信夫, 「室内空気中の化学物質に関するレギュラトリーサイエンス研究」, 愛媛大学農学部 (2022.1.29)
- 根本了, 「食品に残留する農薬等の規制とその試験法について」(WEB), 国立保健医療科学院令和3年度短期研修 食肉衛生検査研修 (2021.6.9)
- 山崎由貴, 「薬学への招待～医薬品の副作用を考える～」, 高知県立高知追手前高等学校 (2021.6.26)
- 鈴木美成, 「レギュラトリーサイエンス概論」, 星薬科大学薬学部 (2021.11.10)
- 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 (2021.12.20)
- 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 (2021.12.21)
- 根本了, 「GC/MSの原理と食品の分析」, 千葉県立保健医療大学 (2022.1.11)
- 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 (2022.2.1)
- 佐藤恭子, 「添加物の規格Ⅰ」, 一般財団法人日本食品添加物協会 令和3年度食品衛生管理者登録講習会 (2021.6.1～7.31, eラーニング)
- 多田敦子, 「添加物の規格Ⅱ」, 一般財団法人日本食品添加物協会 令和3年度食品衛生管理者登録講習会 (2021.6.1～7.31, eラーニング)
- 杉本直樹, 「添加物の規格Ⅲ」, 一般財団法人日本食品添加物協会 令和3年度食品衛生管理者登録講習会 (2021.6.1～7.31, eラーニング)
- 六鹿元雄, 「添加物の規格Ⅳ」, 一般財団法人日本食品添加物協会 令和3年度食品衛生管理者登録講習会 (2021.6.1～7.31, eラーニング)
- 久保田浩樹, 「分析法概論Ⅰ」, 一般財団法人日本食品添加物協会 令和3年度食品衛生管理者登録講習会 (2021.6.1～7.31, eラーニング)
- 建部千絵, 「分析法概論Ⅱ」, 一般財団法人日本食品添加物協会 令和3年度食品衛生管理者登録講習会 (2021.6.1～7.31, eラーニング)
- 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 (2021.6.2, 2021.12.16)
- 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 (2021.6.2, 2021.12.16)
- 杉本直樹, 「qNMRを用いた有機化合物の定量法に関する研究」, 星薬科大学 (2021.11.12)
- 増本直子, 「既存添加物の規格基準, 分析法」, 日本大学 (2021.11.12)
- 西崎雄三, 「既存添加物の規格設定」, 東京農工大学 (2021.12.9)
- 阿部裕, 「レギュラトリーサイエンス 食品用器具・容器包装および乳幼児用玩具」, 東京農工大学 (2021.12.16)
- 阿部裕, 「食品添加物論 食品用器具・容器包装, 乳幼児用玩具, 洗浄剤」, 日本大学 (2021.12.24)

- 朝倉宏, 「カンピロバクター食中毒の発生状況と低減に向けた課題」, 国立保健医療科学院令和3年度食肉衛生検査研修 (2021.6.15)
- 岡田由美子, 「リステリアによる食品汚染と食中毒及び微生物試験法の国際整合性」, 国立保健医療科学院令和3年度食肉衛生検査研修 (2021.6.17)
- 上間匡, 「ウイルス性食中毒」, 国立保健医療科学院令和3年度食品衛生危機管理研修 (2021.10.6)
- 大城直雅, 「マリンバイオトキシンによる食中毒」, 国立保健医療科学院令和3年度食品衛生危機管理研修 (2021.10.11)
- 朝倉宏, 「カンピロバクター食中毒の発生状況, 分子疫学並びに制御策について」, 国立保健医療科学院令和3年度食品衛生危機管理研修 (2021.10.13)
- 岡田由美子, 「リステリア・モノサイトゲネスの微生物基準策定と試験法」, 国立保健医療科学院令和3年度食品衛生危機管理研修 (2021.10.18)
- 朝倉宏, 「安全・安心な食品の選定と衛生管理の充実に向けて～特に食品衛生の観点から～」, 文部科学省 全国学校給食研究協議大会 (2021.10.22)
- 朝倉宏, 「多発するカンピロバクター食中毒の疫学及び制御に向けた試み」, 東京農工大学レギュラトリーサイエンス学 (2021.10.28)
- 朝倉宏, 「カンピロバクター総論」, 国立感染症研究所検査機関に対する検査能力・精度管理等の向上を目的とした研修 (2022.1.24)
- 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3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 (2022.2.22, 2022.2.25)
- 吉成知也, 「公衆衛生学講義: 栄養保健」, 東京医科歯科大学 (2021.6.16)
- 工藤由起子, 「病原大腸菌による食中毒と食品の検査法について」, 国立保健医療科学院・令和3年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2021.10.13)
- 渡辺麻衣子, 「食品真菌の検査と制御」, 国立保健医療科学院・令和3年度短期研修 食品衛生危機管理研修 (2021.10.13)
- 大西貴弘, 「魚肉における原因不明食中毒の究明と対策」, 令和3年度食品衛生危機管理講習 (2021.10.15)
- 出水庸介, 「次世代型中分子ペプチド医薬品の開発と規制の動向」, 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科創薬プロセス特論IV (2022.1.24)
- 出水庸介, 「規制科学の活性化と進歩に貢献できる有機化学研究」, 京都府立医科大学大学院特別講義 (2021.11.17)
- 畝山智香子, 「食の安全と薬学」, 東北大学薬学部 (2021.5.28)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価」, 東京農業大学 (2021.9.17, 2021.9.24)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 国立保健医療科学院 (2021.10.11)
- 畝山智香子, 「リスクアナリシスによる食品の安全性確保」, 第52期食品保健指導士養成講習会 (2021.10.21)
- 畝山智香子, 「ほんとうの『食の安全』を考える」, 宮城大学食産業学部 (2021.12.3)
- 渡邊敬浩, 「国際対応に必要な分析の基礎知識」, 厚生労働省2021年度食品安全行政の国際化研修 (2021.9.14)
- 渡邊敬浩, 「分析の目的と実行ーサンプリングー」, 厚生労働省2021年度食品安全行政の国際化研修 (2021.9.15)
- 渡邊敬浩, 「分析の目的と実行ー分析法への要求と分析結果の品質保証ー (業務管理要領の改訂・測定の不確かさ)」, 厚生労働省2021年度食品安全行政の国際化研修 (2021.9.16)
- 窪田邦宏, 「食品安全情報と食品媒介感染症被害実態の推定」, 国立保健医療科学院令和3年度食品衛生危機管理研修 (2021.10.14)
- 登田美桜, 「Food safety risk analysis」, 北海道大学大学院農学研究院 (2021.7.21)

- 登田美桜, 「植物の毒と食中毒について」, 神奈川県立高等学校 (2021.8.20)
- 青木良子, 「新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン開発の最前線-薬学の貢献-」, 東京大学薬学部衛生化学講義 (2021.5.26)
- 齋藤嘉朗, 「国立研究機関におけるレギュラトリーサイエンス」, 慶応義塾大学薬学部 (2021.6.22)
- 青木良子, 「Risk management of pharmaceuticals」, 神奈川県立保健福祉大学大学院ヘルスイノベーション研究科・ヘルスイノベーション専門課程・健康危機管理論 (2021.10.23)
- 齋藤嘉朗, 「ゲノム薬理学の最前線」, 北里大学大学院薬学研究科 (2021.11.9)
- 青木良子, 「医薬品を安全に使うために-海外の市販後安全性報告を活用する(感染症に関連する副作用情報を中心に)」東北大学薬学部薬学科・感染症学講義 (2021.11.18)
- 齋藤嘉朗, 「医薬品の製造販売後の安全性確保に関する行政施策と医療情報データベースを用いた研究」, 東北大学薬学部 (2021.11.29)
- 荒川憲昭, 「医薬品開発とバイオマーカー」, 東北大学薬学部 (2021.12.6)
- 栗形麻樹子, 「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 (2021.7.14)
- 栗形麻樹子, 「ヒトの時間生物学; 心血管系」, 昭和大学医学部2学年講義 (2021.7.14)
- 大久保佑亮, 「細胞のシステム」, 横浜国立大学講義 (2021.10-2022.3)
- 大久保佑亮, 「先端薬学特論」, 岡山大学大学講義 (2021.10.17-18)
- 北嶋聡, 「最先端毒性研究の紹介と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 (2021.12.14)
- 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 (2021.12.23)
- 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 (2021.5.26)
- 諫田泰成, 「ヒトiPS細胞を用いたレギュラトリーサイエンス研究」, 豊橋技術科学大学講義 (2022.01.18)
- 諫田泰成, 「医薬品のレギュラトリーサイエンス研究と今後への期待」, 九州大学第3回創薬産学官連携セミナー 感染症研究拠点WG共催 (2022.03.09)
- 小川久美子, 「環境中化学物質の安全性評価」, 名古屋国立大学大学院医学研究科 毒性病理学特論 (2021.7.22)
- 杉山圭一, 「ゲノム安全学」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2021.8.16)
- 田邊思帆里, 「SOT2021報告 Guidelines for Developing and Implementing Organ-on-a-Chip/Microphysiological Systems for Toxicity Evaluation of Drug Candidates in Drug Development」(録画ビデオ配信), 一般社団法人日本毒性学会第22回生涯教育講習会 (2021.7.7)
- 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 (2021.7.30)
- 小島肇, 「化粧品安全性と評価」, 東京理科大学オープンカレッジ (2021.9.5)

2. 講演

Goda Y. "Introduction of the Japanese Pharmacopoeia" Joint MHLW/PMDA-USP Workshop 'Role of Quality in Pharmaceuticals' (2021.6.15)

合田幸広, 「qNMR研究の進展と製薬企業でのqNMRの利用方法について」, 東薬工研修講習会第18改正日本薬局方について (2021.9.21-30)

合田幸広, 「新規収載医薬品各条エリブリンメシル酸塩について」, 東薬工研修講習会第18改正日本薬局方について (2021.9.21-30)

合田幸広, 「食薬区分の考え方と実際」, 薬用植物フォー

- ラム2021 (2021.10.27)
- 合田幸広, 「天然物由来, 錠剤, カプセル形状食品の品質保証」, 和光純薬セミナー (2021.10.28)
- 合田幸広, 「第18改正日本薬局方の概要と局方に関する最近の話題」, 富山県薬事総合研究開発センター研究成果発表会特別講演 (2020.11.1)
- 合田幸広, 「薬用植物と健康食品～その規制について」, 第36回生薬に関する懇談会 (2021.11.14)
- Goda Y. “Committee for the Development of qNMR Technology in Japan (qNMR-J)”, CST (Shanghai) USP qNMR Symposium (2021.11.18)
- 合田幸広, 「第18改正日本薬局方と局方に関する最近の話題」, JASIS2021 (2020.11.9)
- 合田幸広, 「食薬区分と無承認無許可医薬品」, 漢方薬・生薬研修会 (2021.11.21)
- 合田幸広, 「食薬区分と機能性表示食品」, 和漢研セミナー (2022.1.13)
- 合田幸広, 「食薬区分の考え方と実際」, 医療経済研究・社会保険福祉協会「健康食品フォーラム」オンラインセミナー (2022.3.2)
- 合田幸広, 「生薬・生薬製剤の標準化と多成分系新規天然物医薬品への道」, 富山大学和漢研小松かつ子教授ご退職記念シンポジウム (2022.3.12)
- 合田幸広, 「創薬基盤推進研究事業(合田班)の全体概要」, 令和3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 (2022.3.16)
- 阿部康弘, 「医薬品におけるニトロソアミン類不純物の分析上の留意点～GC-MS分析編～」, 第40回医薬品GQP・GMP研究会 (オンデマンド配信 2021.11.1-25)
- 宮崎玉樹, 「粘着力試験と貼付剤の粘着特性評価」, 令和3年度試験検査センター技術研修会 (2021.12.2)
- 坂本知昭, 「医薬品等に対するテラヘルツ分光を含む光学的な検査方法」, 広帯域極限電磁波生命理工連携研究会シンポジウム (2021.9.7)
- 坂本知昭, 「化成品の原薬及び製剤の規格及び試験方法の合理化記載案について」, 関西医薬品協会技術教育委員会特別講演会 (オンデマンド配信 2021.9.30収録)
- 坂本知昭, 「ICH Q9 (R1) 改定について」, 東京理科大学 薬学部 医療薬学教育研究支援センター セミナー (2021.10.15)
- 坂本知昭, 「レギュラトリーサイエンスにおける近赤外分光法の役割と今後の展望」, 日本分光学会近赤外部会第15回シンポジウム (2022.2.8)
- 坂本知昭, 「GMPにおける品質リスクマネジメント－ICH Q9 (R1) と改正GMP省令に関する話題提供－」, 日本防菌防黴学会 第37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 (2022.3.8)
- 坂本知昭, 「先端的分析法を用いた製剤開発及び製造工程評価法の標準化に関する研究」, AMED創薬基盤推進研究事業研究成果発表会 (2022.3.16)
- 石井明子, 「抗体検査って何? - 感染防御に関わる抗体とその検査法の特徴 -」, 日本薬学会・日本学術会議共同主催 公開シンポジウム くすりのエキスパートが語る“よくわかる新型コロナウイルスワクチン” (2021.4.24)
- Ishii-Watabe A, Shibata H, “Current trends and future perspectives of JP standards for biologics”, Joint MHLW/PMDA-USP Workshop “Role of Quality in Pharmaceuticals” (2021.6.16)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の開発推進と品質安全性確保のためのレギュラトリーサイエンス」, 東京大学大学院工学研究科 次世代医療技術研究会 第2回情報交換会 (2021.7.19)
- 石井明子, 「ICH M10 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関するガイドライン: 現状と今後の課題」, 第25回薬物動態談話会 (2021.8.25)
- 石井明子, 「新型コロナウイルスに対する抗体検査キットの性能評価」, 国立医薬品食品衛生研究所公開シンポジウム 新型コロナウイルスと戦う国立衛研のレギュラトリーサイエンス (2021.8.27)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の品質安全性確保に関する

- 規制科学的展望」, 2021年度大阪大学蛋白研セミナー (2021.8.30)
- 石井明子, 「参考情報 バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方」, 関西医薬品協会 第十八改正日本薬局方・施行通知説明会 (2021.9.14)
- 石井明子, JP18新規収載 参考情報「バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方」, JASISトピックスセミナー (2021.11.9)
- 石井明子, 「レギュラトリーサイエンス研究による創薬と医薬品行政への貢献 ～メディカルイノベーション人材への期待～」, 京都大学メディカルイノベーション大学院プログラム 第4回MIPセミナー (2021.12.10)
- 橋井則貴, 「バイオ医薬品の構造特性評価」, 第6回 Translational and Regulatory Sciences Symposium 「生体機能高分子の構造解析研究が切り開く創薬の未来」 (2022.2.14)
- 木吉真人, 「抗体医薬品の構造, 機能解析」, 第6回 Translational and Regulatory Sciences Symposium 「生体機能高分子の構造解析研究が切り開く創薬の未来」 (2022.2.14)
- 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 2021年度バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座 (2022.3.1)
- 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」, AMED創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2022.3.16)
- 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」, AMED創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2022.3.16)
- 柴田寛子, 「バイオ医薬品の凝集体/不溶性微粒子試験法」, AMED創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2022.3.16)
- 原園景, 「バイオ医薬品の糖鎖試験法」, AMED創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2022.3.16)
- 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」, AMED創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2022.3.16)
- Uchiyama N, 「Implementation of qNMR in the Japanese Pharmacopoeia」, Joint MHLW/PMDA-USP Workshop “Role of Quality in Pharmaceuticals” (2021.6.16)
- Kikura-Hanajiri R, 「Detection Technology and Trends of NPS in Japan」, 2021 APEC International Workshop on Food Adulterated with Drugs and Illegal Products (2021.8.11)
- 内山奈穂子, 「超臨界流体技術を用いたオンライン分析システムによる吸入剤の簡易迅速分析法の検討」, 令和3年度国立衛研公開シンポジウム (2021.8.27)
- Kikura-Hanajiri R, 「Generic scheduling for NPS in Japan」, INCB NPS task forces meeting (2021.8.11)
- 内山奈穂子, 「定量NMR (qNMR法) について」, 第21回若手NMR研究会 (2021.9.21)
- Uchiyama N, 「Utilization of qNMR for assay in Japanese pharmacopoeia」, qNMR summit2021 (2021.10.5)
- 内山奈穂子, 「ガウクルア (プエラリア・ミリフィカ) 由来健康食品の品質評価」, 第36回生薬に関する懇談会 (2021.11.14)
- 袴塚高志, 「生薬・漢方製剤に関する話題～過去・現在・未来」, 日本生薬学会関西支部令和3年度秋期講演会 (2021.11.5)
- Uchiyama N, 「Implementation of qNMR in the Japanese Pharmacopoeia」, USP Quantitative NMR Symposium (2021.11.17)
- 袴塚高志, 「第18改正日本薬局方における生薬関連分野の改正について」, 第49回生薬分析シンポジウム (2021.11.25)
- Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Goda T, Masuda J, Hakamatsuka T, 「Rapid and sensitive analysis of 4 synthetic cannabinoids and their metabolites in human

hair by online SFE-SFC-MS/MS], Pacificchem 2021, Symposium of SFC/SFE session (2021.12.20).

袴塚高志, 「日局・局外生規と漢方・生薬製剤に関する最近の話題とこれから」, 日本家庭薬協会薬事セミナー (2022.1.14)

Hakamatsuka T, 「Recent Topics on Herbal Medicines in Japan (2020-2021)」, Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 19th Standing Committee Meeting (2022.1.20)

Hakamatsuka T, 「Recent Topics in Japanese Pharmacopoeia in 2020-2021」, 6th Conference for Trilateral Communication between East Asian Pharmacopoeia Committees on Natural Medicines (TEAPN) (2022.2.25)

Hakamatsuka T, 「Preliminary study for development of the sharable herbal monographs」, 6th Conference for Trilateral Communication between East Asian Pharmacopoeia Committees on Natural Medicines (TEAPN) (2022.2.25)

袴塚高志, 「配合生薬エキス製剤の実用化推進に資する標準化及び品質評価技術基盤の開発研究」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2022.3.8)

内山奈穂子, 「単味生薬エキス製剤の実用化推進に資する標準化及び品質評価法の開発研究」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2022.3.8)

丸山卓郎, 「原料生薬の遺伝子解析を利用した品質標準化と理化学試験に関する研究」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2022.3.8)

内山奈穂子, 「EFEの品質管理」, 一般シンポジウム「感染初期のCOVID-19患者の重症化を防止するための新規生薬エキス製剤の開発と課題」日本薬学会第142年会 (2022.3.26)

Sato Y, “Japanese Regulatory Perspectives on the Significance of Genomic Mutation Analysis in the Tumorigenicity Evaluation of Pluripotent Stem Cell-Derived Therapeutic Products”, International Society for Stem Cell Research Digital Series (2021.5.10)

佐藤陽治, 「バイオ医薬品のウイルス安全性評価国際ガイドライン (ICH Q5A) の改定作業の現状と方向について」, 第21回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2021.5.17)

佐藤陽治, 「新規モダリティとしての細胞加工製品の品質・安全性試験法の開発」, 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2021.5.28)

Sato Y, “The Regulatory System for the Provision of Regenerative Medicine & Cell Therapy in Japan”, The 2nd Regenerative Medicine & Advanced Biological Products Policy Committee, Republic of Korea (2021.6.4)

Sato Y, “NRMD, National Regenerative Medicine Database A Bridge between Two Legislation Systems in Japan”, The 2021 World Stem Cell Summit (2021.6.16)

佐藤陽治, 「再生医療等臨床データ登録システムNRMD (National Regenerative Medicine Database) のご紹介」, 日本消化器病学会 第2回再生医療セミナー (2021.7.10)

佐藤陽治, 「細胞加工物の品質・安全性確保のための技術要件に関するミニマム・コンセンサス・パッケージ」, 令和3年度AMED再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発交流会 (2021.9.8)

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」, 細胞製造設計エキスパート育成講座 (2021.12.4)

Sato Y, “Japan’s Regulatory System for Cell-Based Therapeutic Products”, The 2021 American Society of Hematology Annual Meeting (2021.12.11)

佐藤陽治, 「～再生医療を細胞バイオテクノロジー+DXという観点で見ると～レギュラトリーサイエンスの立場で」, HVC KYOTO 2021 ポストイベント1 ウェルネスシンポジウム (2021.12.14)

佐藤陽治, 「再生・細胞医療に用いられる細胞加工製品の造腫瘍性評価のための試験法開発」, 第4回医薬品毒性機序研究会 (2021.12.17)

- Sato Y, "Regulatory Perspectives on Good Practices and Guidances that Support Bioassays for Characterization of Cell Therapy Products", USP-APEC Center of Excellence for Advanced Therapies Virtual Training Workshop on "Development and Validation of Bioassays for Advanced Therapies" (2022.1.21)
- 佐藤陽治, 「再生医療等製品(細胞加工製品)の品質・安全性確保のための科学」, 薬学振興会先端創薬化学講座セミナーコース2022 (2022.2.4)
- 佐藤陽治, 「ヒントは酒造りとDXから:再生・細胞医療のレギュラトリーサイエンス!」, RINK FESTIVAL 2022 (2022.2.18)
- 佐藤陽治, 「MEASURE:細胞加工製品の造腫瘍性関連試験の開発とコンセンサス形成のための官民コンソーシアム」, 第13回JBFシンポジウム (2022.3.1)
- 佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療に用いられる細胞加工製品の品質の確保」, レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会 (2022.3.2)
- 佐藤陽治, 「細胞加工製品の開発における品質評価と規制上の課題」, 2021年度神戸再生医療勉強会(第4回) (2022.3.22)
- 井上貴雄, 「新型コロナワクチン:広がるモダリティ」, 公開シンポジウム「くすりのエキスパートが語る“よくわかる新型コロナウイルスワクチン”」 (2021.4.24)
- 築茂由則, 「コンパニオン診断薬の現状と今後の展望」, 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2021.5.27)
- 大岡伸通, 「標的タンパク質分解技術によるがん治療薬の開発と今後の展望」, 第25回日本がん分子標的治療学会共催セミナー (2021.5.28)
- 井上貴雄, 「核酸医薬:毒性の予測と低減」, 第2回PXBマウス・PXB-cellsユーザーズミーティング (2021.8.5)
- 井上貴雄, 「新型コロナウイルス感染症診断用核酸検査薬の性能評価」, 令和3年度国立衛研公開シンポジウム「新型コロナと戦う国立衛研のレギュラトリーサイエンス」 (2021.8.27)
- 井上貴雄, 「RNAレベルで生体を制御するモダリティの開発動向と展望」, Dialogue Webinar 2021 (2021.9.1)
- 井上貴雄, 「核酸医薬の開発動向と今後の展望」, 医工学フォーラム (2021.9.15)
- 井上貴雄, 「核酸・遺伝子医薬の開発動向と今後の展望-治療薬と予防ワクチン-」, 日本動物用医薬品協会第53回学術講習会 (2021.10.14)
- 井上貴雄, 「核酸の視点からコロナ制圧を考える」, CSJ化学フェスタ2021 (2021.10.20)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と今後の展望」, 東京医科歯科大学2021年度医療イノベーション人材養成プログラム (2021.10.26)
- 大岡伸通, 「ユビキチン-プロテアソーム系で標的タンパク質を分解する低分子薬の開発技術」, 第12回スクリーニング学研究会ワークショップ (2021.11.26)
- 井上貴雄, 「注目の次世代モダリティ-核酸医薬品とmRNA医薬-」, 東京医科歯科大学 医歯薬産業技術セミナー (2021.11.30)
- 井上貴雄, 「次世代モダリティの安全性確保に向けた取り組み」, 第18回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2022.1.11)
- 井上貴雄, 「核酸創薬への期待と展望」, 地域イノベーションポジウム (2022.1.18)
- 井上貴雄, 「核酸医薬およびmRNA医薬の規制整備に向けた取り組み」, 第15回次世代アジュバント研究会 (2022.1.25)
- 井上貴雄, 「緊急開発される核酸増幅検査薬の信頼性確保に向けた取り組み」, 第7回日本医療研究開発機構レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム (2022.2.10)
- 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2021年度バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座 (2022.3.2)
- 野村祐介, 加藤玲子, 舘島由二, 「RNAアプタマーを利用した新規機能性材料の創製」, 第125回岡山県医用工学研究会オンラインセミナー「機能的組織再生への挑戦~夢物語から実用化へ~」 (2021.10.22)

- 宮島敦子, 「医療機器の生物学的安全性の評価方法について」, 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所講演会 医歯薬産業技術特論 (2021.10.19)
- 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 (2021.12.1)
- 小林憲弘, 「水道水質検査方法と精度管理に関する最新の話題」, 令和2年度飲料水検査精度管理調査に関する研修会 (2021.4.12)
- 小林憲弘, 「水道水質検査の最新情報: 有機フッ素化合物・農薬・陰イオン界面活性剤」, 水道水質・環境分析ウェビナー2021 (2021.4.20)
- 小林憲弘, 「水道水質検査の基礎知識: 標準検査方法・妥当性評価ガイドライン・精度管理」, 水道水質・環境分析ウェビナー2021 (2021.4.21)
- 五十嵐良明, 「化学物質のリスク評価の立場から: 生活関連製品の安全対策」, 2021年度PMDA新任者研修「心構え研修」(2021.4.28オンデマンド)
- 河上強志, 「医療機器によるアレルギー性接触皮膚炎の原因究明のための分析」, 第120回皮膚科学会総会教育講演9「接触皮膚炎 ～その原因物質の追及」(2021.6.10)
- 小林憲弘, 「水道水質基準の改正に伴う検査方法の改正について」, 環境測定セミナー: 最近の水分析法の動向 (2021.6.25)
- 小林憲弘, 「迅速分析に関する取り組み」, 令和3年度環境研究総合推進費S17セミナー「化学物質事故等に備えた化学物質分析データベースに関するセミナー」(2021.9.2)
- 小林憲弘, 「水道水質基準の改正について」, 第一回ブロック会議(関東甲信越ブロック) (2021.9.9)
- 小林憲弘, 「有機フッ素化合物の水道水質検査方法について」, 2021(令和3)年度第1回極微量物質研究会(UTA研)セミナー-有機フッ素化合物セミナー- (2021.9.17)
- 酒井信夫, 「室内濃度指針値の改定について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)の概要説明と地方衛生研究所の参画の意義」, 第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.26)
- 大嶋直浩, 「室内空気環境汚染に関する全国実態調査」, 第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.26)
- 田原麻衣子, 「室内空気中化学物質の測定マニュアルの改訂」, 第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.26)
- 酒井信夫, 「標準試験法の国内・国際規格化とGC/MSのヘリウム代替キャリアーガスの検討」, 第58回全国衛生化学技術協議会年会 (2021.11.26)
- 五十嵐良明, 「上水試験方法改訂に当たって」, 「上水試験方法2020年版」オンライン説明会 (2022.2.1-28オンデマンド)
- 小林憲弘, 「有機フッ素化合物(PFAS)の国内外の規制状況とバリデーション試験」, 令和3年度飲料水検査技術研修会 (2022.2.7)
- 小林憲弘, 「水道水質検査方法と精度管理に関する最新の話題」, 令和3年度飲料水検査精度管理調査に関する研修会 (2022.3.4)
- 小林憲弘, 「令和4年度の厚生労働省精度管理調査について(実施細則)」, 令和3年度水道水質検査精度管理に関する研修会 (2022.3.11)
- 鈴木美成, 「穀物の有害金属・元素の検出法および、国内外の規格基準について」, 第26回ifia/HFE JAPAN 2021(国際食品素材/添加物展・会議)食の安全・科学フォーラム (2021.5.14)
- 山崎由貴, 「レギュラトリーサイエンスのすすめ」, 国立大学高度薬学人材育成ワークショップ (2021.9.25)
- 堤智昭, 「食品中のダイオキシン類の分析法開発と摂取量推定に関する研究」, 第117回日本食品衛生学会学術講演会学術貢献賞受賞者講演 (2021.10.27)
- 鍋師裕美, 「福島第一原子力発電所事故以降の日本における食品中の放射性物質の規制と現状～事故後10年間の調査研究データを中心に～」, 第58回全国衛生化学技術協議会年会教育講演2 (2021.11.25)
- 田口貴章, 「指定成分等含有食品の製造又は加工の基準

- と分析法の一例], 第58回全国衛生化学技術協議会年會部門別研究会食品部門 (2021.11.25)
- 根本了, 「食品中の残留農薬等の分析法の基礎」, (一社)食品衛生登録検査機関協会令和3年度残留農薬等研修会 (2022.2.4)
- 杉本直樹, 「定量のものさしである標準物質について」, 第69回質量分析総合討論会第 (2021.5.20) (Web)
- 西崎雄三, 「外部標準法定量NMR (EC-qNMR) の紹介」, 第23回春のJAIAANミーティング (2021.5.1)
- 西崎雄三, 「qNMRに基づく相対モル感度を利用したクロマトグラフィーによる定量分析」, 日本食品衛生学会第117回学術講演会 (2021.10.27)
- 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」, 日本ゴム協会 第140回衛生問題研究分科会 (2021.6.14) (Web)
- 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」, JASIS 2021トピックセミナー (2021.11.9)
- 六鹿元雄, 「食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度の運用にあたって」, 第19回食品安全フォーラム (2021.12.10)
- 阿部裕, 「食品用器具・容器包装の分析法に関する基礎的および発展的研究」, 日本食品化学学会第27回総会・学術大会 (2021.6.10)
- 朝倉宏, 「生食用食鳥肉製造の高度衛生管理に関する研究について」, 厚生労働省令和3年度食品安全行政講習会 (2021.5.25)
- 朝倉宏, 「鶏肉等におけるカンピロバクター汚染低減対策とその有効性評価について」, 食の安全を確保するための微生物検査協議会2021年度講演会 (2021.6.2)
- 朝倉宏, 「最近の食中毒の傾向と対策」, 文部科学省学校給食の衛生管理等に関する指導者講習会 (2021.7.1)
- 朝倉宏, 「生食用食鳥肉の製造加工を通じたリスク管理について」, 第58回獣疫学会学術集会シンポジウム (2021.8.28)
- 朝倉宏, 「食肉および食鳥肉の衛生管理における定量的微生物モニタリング」, 第42回日本食品微生物学会学術総会セミナー (2021.9.21)
- 上間匡, 「食品の品質 - ウイルス -」, 食品の品質保証懇話会 (2021.9.22)
- 朝倉宏, 「HACCP制度化に係る経緯と対応について」, 令和3年度品川区食品衛生実務講習会 (2021.10.6-7)
- 朝倉宏, 「HACCPに沿った衛生管理計画策定に向けた検討～特に食鳥肉, 仕出し弁当について～」, 令和3年度静岡県保健所等検査担当者研修会 (2021.11.4)
- 大城直雅, 「話題提供」, 令和3年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会研究発表会 (2021.11.5)
- 朝倉宏, 「*Providencia alcalifaciens*の細菌学的性状, 疫学並びに試験法について」, 令和3年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部細菌部会研究会 (2021.11.19)
- 大城直雅, 「世界最大規模の魚類による自然毒食中毒「シガテラ」」, 日本食品工業倶楽部食品の品質保証懇話会 (2021.12.10)
- 朝倉宏, 「カンピロバクターの試験法について」, 一般社団法人食品衛生登録検査機関協会令和3年度微生物研究会 (2022.1.21)
- 朝倉宏, 「生食用食鳥肉製造加工の高度衛生管理に関する研究について」, 厚生労働省令和3年度食肉及び食鳥肉衛生技術研修並びに研究発表会 (2022.1.25-27)
- 朝倉宏, 「外部検証の微生物試験の分析結果について」, 厚生労働省令和3年度食肉及び食鳥肉衛生技術研修並びに研究発表会 (2022.1.25-27)
- Hiroshi Asakura, 「Microbiological Risk Assessment Framework and Process Flow: JEMRA Approach」, ILSI South East Region Workshop on Microbiological Risk Assessment (2022.3.17)
- 佐々木貴正, 「国産鶏肉のカンピロバクター・サルモネラ汚染状況について」, 一般社団法人宮崎県養鶏協会食鳥衛生向上連絡会研修会 (2022.3.22)
- 上間匡, 「EFEのSARS-CoV-2に対する抗ウイルス作

- 用」,日本薬学会第142回年会一般シンポジウム 感染初期のCOVID-19患者の重症化を防止するための新規生薬エキス製剤の開発と課題 (2022.3.26)
- 工藤由起子,「生活環境表面特性のコロナウイルスに及ぼす影響評価 (食品汚染等による新型コロナウイルス感染防止に関する取り組み)」, 令和3年度国立医薬品食品衛生研究所公開シンポジウム (2021.8.27)
- 吉成知也,「MALDI-ToF/MSを用いた鼻咽頭ぬぐい液中の新型コロナウイルスの検出法の開発 (食品汚染等による新型コロナウイルス感染防止に関する取り組み)」, 令和3年度国立医薬品食品衛生研究所公開シンポジウム (2021.8.27)
- 大西貴弘,「クドア等粘液胞子虫に係る食中毒と検査法について」, 令和3年度アニサキスを中心とした寄生虫性食中毒に関する技術講習会 (2021.10.26)
- 吉成知也,「デオキシニバレノールの基準値の制定と試験法について」, 日本食品衛生学会ブロックイベント食品に関するリスクコミュニケーション公開セミナー (2021.12.10)
- 工藤由起子,「生活環境表面特性による新型コロナウイルス生残への影響評価と検出法の開発」, JEOL MSユーザーズミーティング (2021.12.16, 2022.1.21)
- 出水庸介,「中分子ペプチド医薬品の現状と展望」, 第11回CSJ化学フェスタ: バイオ・食品・健康医療, コロナに負けるな! ワクチン・薬分野からの挑戦 (2021.10.20)
- 出水庸介,「低分子・中分子医薬品開発効率化に資するレギュラトリーサイエンス研究」, 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会: RS教育講演 (2021.5.27)
- 三澤隆史,「次世代中分子ペプチド医薬品創出に向けた基盤技術の開発」, 第65回日本薬学会関東支部大会, web (2021.9.11)
- Takashi Misawa,「Fundamental studies on the development of next-generation medium sized peptide drugs」, 第58回ペプチド討論会, web (2021.10.22)
- 安達玲子,「穀物を中心とした食物アレルギー表示制度の現状」, 食の安全・科学フォーラム第20回セミナー&国際シンポジウム (2021.5.14)
- 安達玲子,「食物アレルギー分析技術の最新動向」, 第17回食品安全シンポジウム (2022.3.11)
- 畝山智香子,「ほんとうの食の安全を考える」, 東京都健康安全研究センター食品GLP講習会 (2021.6.3)
- 畝山智香子,「健康食品とは～食の安全と健康食品～」, 富山県生活協同組合 食の安心学習会 (2021.10.8)
- 畝山智香子,「食品安全と基準の考え方」, 第2回DS495に関する勉強会 (2021.10.20)
- 畝山智香子,「健康食品の安全性～コロナ禍で知っておきたいこと」, 仙台市消費生活講座 (2021.11.25)
- 畝山智香子,「安全な食べもの」ってなんだろう?, 令和3年度むさしの消費者スクール (2021.12.10)
- 畝山智香子,「ジャガイモから考える食の安全」, 化学同人オンラインセミナー (2022.2.10)
- 畝山智香子,「食品中化学物質のリスク評価について」, 和歌山県 令和3年度食の安全シンポジウム (2022.3.6)
- 渡邊敬浩,「食品検査の基本-サンプリングと分析, そして品質保証-」, 令和3年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2021.7.16)
- 渡邊敬浩,「信頼される検査のためにできること-ISO/IEC 17025と業務管理要領改訂-」, 令和3年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2021.7.16)
- 渡邊敬浩,「信頼される検査のためにできること-検査の要素・分析とサンプリング-」, JICA小規模農家の輸出農作物安全性向上プロジェクト (2021.10.27)
- 渡邊敬浩,「信頼される検査のためにできること-分析値の品質保証・分析法の妥当性確認と内部品質管理-」, JICA小規模農家の輸出農作物安全性向上プロジェクト (2021.10.28)
- 渡邊敬浩,「信頼される検査のためにできること-分析値の品質表現・測定の不確かさ-」, JICA小規模農家の輸出農作物安全性向上プロジェクト (2021.10.29)
- 窪田邦宏,「海外の食品安全情報の収集と提供 (輸入食品の安全性確保対策について)」, 厚生労働省: 食品に関

- するリスクコミュニケーション「輸入食品の安全性確保に関する意見交換会」(2022.1.26)
- 登田美桜, 「植物性自然毒に関する最近の話題」, 令和3年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会(2021.11.5)
- 孫雨晨, 「質量分析計を用いた核酸医薬品の定量法の開発並びにその代謝物・類縁体の網羅的同定への応用」, 理研セミナー「核酸分析の最前線」(2021.7.27)
- 佐井君江, 齋藤嘉朗「Scientific insights about ethnic factors」, PMDA-Asia Training Center Multi-Regional Clinical Trial Seminar 2022 (2022.1.18)
- 中村亮介, 齋藤嘉朗, 「アレルゲンの品質管理と力価測定の見直し」日本医療研究開発機構 令和3年度 創薬基盤推進研究事業 公開シンポジウム (2022.3.16)
- 齋藤嘉朗, 「マイクロサンプリングに関する生体試料中濃度分析手法の標準化」日本医療研究開発機構 令和3年度 創薬基盤推進研究事業 公開シンポジウム (2022.3.16)
- 齊藤公亮, 「バイオマーカーに関するバイオアナリシス手法の標準化」日本医療研究開発機構 令和3年度 創薬基盤推進研究事業 公開シンポジウム (2022.3.16)
- 孫雨晨, 「核酸医薬品に関する生体試料中薬物濃度分析手法の標準化」日本医療研究開発機構 令和3年度 創薬基盤推進研究事業 公開シンポジウム (2022.3.16)
- 横田理, 「精子の品質からみた新たなDOHaD研究の試み」, 第35回DOHaD学会寺子屋セミナー 東京 (2021.5.8)
- 小川久美子, 「食品関連物質の毒性評価とコロナ禍における日本食品化学学会の取り組み」, 第26回国際食品素材/添加物展・会議 (2021.5.12)
- 杉山圭一, 「食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度における遺伝毒性評価の概要」, 第19回食品安全フォーラム (2021.12.10)
- 古濱彩子, 「遺伝毒性評価における*in silico*解析について」, 第19回食品安全フォーラム (2021.12.10)
- 増村健一, 「遺伝子突然変異と次世代ゲノム影響」, 日本学術振興会産学協力研究委員会放射線の利用と生体影響第195委員会第1分科会研究会 (2022.03.23)
- 広瀬明彦, 「ニトロソアミン類の許容摂取量の評価方法について」, 第267回レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会(医薬品の不純物管理の最新動向)(WEB開催) (2021.8.5)
- 小島肇, 「動物実験代替法の国内外の最新動向」, 第15回皮膚基礎研究クラスターフォーラム (2021.9.15)
- 広瀬明彦, 「PDE設定総論」, 第2回毒性評価値設定講習会 (WEB開催) (2021.10.1)
- 小島肇, 「ガイドライン化にむけた動き」, 第三回scChemRISC研究会 (2021.10.12)
- 足利太可雄, 「動物実験代替法の国際動向と国内への影響-OECDガイドラインNo.497を中心に-」, 日本安全性試験受託研究機関協議会 第3回定期総会及び講演会 (2021.11.19)
- 松本真理子, 「食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度の毒性評価概論」, 第19回食品安全フォーラム (2021.12.10)
- 広瀬明彦, 「水質事故時の給水継続判断の参考となる亜急性参照値の設定」, 厚生労働科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)「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」公開研究成果発表会 (WEB開催) (2022.1.27)
- 小島肇, 「*in vitro*発熱性物質試験の展望」, 第23回エンドトキシン試験法セミナー (2022.2.18)

令和3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
岩本 愛吉	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 研究開発統括推進室長・理事長特任補佐	タコソボ文化におけるアクセラとプレーキ	2021年11月19日	医薬安全科学部
新藏 礼子	東京大学定量生命科学研究所 免疫・感染制御研究分野 教授	腸内細菌叢制御のための経口IgA抗体医薬の 開発	2021年12月2日	生物薬品部
深見 真紀	国立成育医療研究センター 副所長・分子内分泌研究部部長	性の新知見 - 性スペクトラム -	2022年1月17日	毒性部

国立衛研例会開催状況

講師名	所属	講演名	講演日
足利 太可雄	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評 価部	動物実験代替法の開発とバリテーションの必 要性について	2021年10月25日
瀬川 勝智	国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学 部	国立医薬品食品衛生研究所のコンピュータ ネットワークシステムの現状について	
政田 さやか	国立医薬品食品衛生研究所・生薬部	天然物医薬品の標準化と安全性確保	
山本 武範	国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子医薬部	アデノ随伴ウイルスベクターの品質評価に関 する研究	2022年1月25日
木吉 真人	国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部	抗体医薬品の高次構造多様性が生物活性、安 定性に及ぼす影響	
西崎 雄三	国立医薬品食品衛生研究所・食品添加物部	外部標準法定量 NMR (EC-qNMR) のすす め	

退職者講演会開催状況

講師名	所属	講演名	講演日
袴塚 高志	国立医薬品食品衛生研究所・生薬部	天然医薬品の標準化と安全性確保に資するレ ギュラトリーサイエンス研究	2022年3月31日
靱島 由二	国立医薬品食品衛生研究所・医療機器部	安全性評価から開発研究への展開	
広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評 価部	化学物質のリスク評価における用量反応評価 手法の変遷	

令和3年度に行った主な研究課題

Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2021

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. 日本薬局方新規収載品目及び改正既収載品目原案作成事業（薬品）
Studies on infrared and ultraviolet-visible reference spectra for the Japanese Pharmacopoeia
3. 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
4. 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
5. 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
6. ワクチン等生物製剤品質安全性確保事業（遺医, 薬品, 生物）
Studies on ensuring quality and safety of biological products including vaccines
7. 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
8. 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
9. 再製造SUD基準策定等事業（医療）
Development of guidances for reprocessing single-use medical devices
10. AI・モバイル用アプリケーション等最先端医療機器調査等事業（医療）
Research on innovative software as medical device (SaMD) utilizing artificial intelligence technologies and/or mobile app technologies
11. 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
12. 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
13. 化粧品及び医薬部外品の品質確保のための収去試験（生活）
Survey for quality ascertainment of quasi drugs

- and cosmetics
14. 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研究及び調査（生活, 食管）
Research for development of guidelines for approval of antiseptic drugs
 15. 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
 16. 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
 17. 医薬品等GMP対策事業（収去品の品質確認検査）（衛微）
Studies on Good Manufacturing Practice (GMP) measures for pharmaceuticals (Quality verification inspection of pharmaceuticals)
 18. 医薬品使用実態調査（医安）
Drug utilization study
 19. 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
 20. 欧米の薬事制度等にかかる調査（医安）
Investigation on pharmaceutical regulatory systems and others in Europe and U.S.A.
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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. 未規制化学物質に係る水質検査法検討調査 (生活)
Survey of the analytical methods for unregulated chemical substances in drinking water
5. 食品中の放射性物質の摂取量等調査 (食品)
Estimation of dietary intake of radionuclides
6. 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
7. 食品中の放射性物質実態調査等事業 (食品)
Survey of radioactive materials in foods
8. 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
9. いわゆる昆虫食に係る調査研究 (食品, 生化, 毒性)
Research on insect foods
10. いわゆる「健康食品」関連通知の見直しについて検討 (食品)
Revision of regulations for health foods
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 食品添加物一日摂取量調査 (食添)
Estimation of daily intake of food additives
19. 既存添加物の成分規格の設定 (食添)
Research on specifications of natural food additives
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. ポジティブリスト制度に関する検討および調査 (食添)
Studies and survey for the positive list system
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. 令和3年度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」に関する検証 (消毒用のアルコールと同等の効果を有する方法と判断するための判断材料の検証) (食管)
Evaluation of biocidal efficiency of hand sanitizers for development of hygiene management at large-scale cooking facility
29. 販売等が禁止される病畜等から搾乳された乳に関する検討 (食管)
Studies on safety of milk from diseased ruminants
30. 清涼飲料水の製造基準 (加熱殺菌) との同等性評価に係るガイドラインの検討 (食管)
Evaluation study of bactericidal effects of heat

- sanitation during manufacturing of soft drink
31. 密封包装食品製造業の許可の対象から除外される食品の実態調査 (食管)
Studies on the physiological situation for microbiological safety in sealed-packaging food
32. 遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究 (食管)
Regulatory system survey on processing criteria for genetically modified foods
33. アーモンドにおけるカビが生産するアフラトキシンの産生性に係る研究事業 (衛微)
Study on conditions for aflatoxin-producing molds in almonds
34. 乾燥さ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
35. 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
36. 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, ニバレノール及びオクラトキシンAの含有実態調査) (衛微)
Surveillance and exposure assessment for mycotoxins in foods (deoxynivalenol, nivalenol and ochratoxin A)
37. 安全性未承認GM食品監視対策 (生化)
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
38. 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
39. 主要な国及び地域における, 遺伝子組換え食品及び添加物 (GM食品等) の審査制度等調査事業 (生化)
Regulatory system survey of genetically modified foods and additives in major countries and regions.
40. 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
41. 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
42. 食中毒関連情報調査 (情報, 食管)
Studies on food poisoning information
43. 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
44. 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
45. 食品中の汚染物質に関する調査 (情報)
Studies on risk profiles of contaminants in food
46. 乳・乳製品を対象とした分析法の国際整合に関する研究 (情報)
Studies on the international harmonization of analytical methods for milk and milk products
47. 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
48. 食品中の有害物質に関する分析法の妥当性確認ガイドラインの見直しに関する研究 (情報)
Studies on revision of guidelines for the validation of analytical methods for the determination of hazardous substances in foods
49. 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
50. 指定添加物の安全性に関する試験・二酸化チタンの粒子径等の測定調査 (センター長, 毒性, 評価)
Safety testing of designated additives and particle size measurement research of titanium dioxide
51. 指定添加物の安全性に関する調査検討 (p-サイメン) (毒性)
Studies on safety evaluation of designated food additives (p-Cymene)
52. 既存添加物の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験) (キハダ抽出物, キナ抽出物) (毒性)
Repeated dose toxicity study for safety evaluation of existing food additive (Phellodendron bark extract, Redbark cinchona extract)
53. 新開発食品の食品衛生上の取扱いについての調査研究 (毒性)

Survey and research on regulatory system of newly developed food

54. 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（毒性）

Repeated dose toxicity study for the positive list system of apparatus and containers and packaging

55. 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：オリゴガラクトン酸）（病理）

Safety evaluation of food additives (90-day repeated-dose toxicity study of oligogalacturonic acid)

56. 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)

57. 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)

58. 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（4-ベンジルオキシフェノールの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 4-benzoyloxyphenol in rats)

59. 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（エチル硫酸1-エチル-3-メチルイミダゾリウムの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 1-ethyl-3-methylimidazolium ethyl sulfate in rats)

60. 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

61. 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. 家庭用品に含有される発がん性、生殖発生毒性及び変異原性を有する化学物質に関する調査（生活）

Studies on carcinogenic, reproductive and developmental toxic, and mutagenic chemicals in household products

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. 優先評価化学物質の*in vivo*変異原性に関する解析・評価実施（評価、病理）

Analysis and evaluation of *in vivo* mutagenicity of priority assessment chemical substances

化学物質安全対策費（厚生労働省）

1. 毒劇法に関する実験動物による急性毒性試験等（毒性）

Acute toxicity studies in laboratory animals for the Poisonous and Deleterious Substances Control Law

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. OECDによる化学物質評価のデジタル人工知能化対策としての国際がん研究機関のがん分類と研究に関する国際協力に関する調査研究 (病理)

Survey on the international collaboration for cancer classification and research by the International Agency for Research on Cancer as a measure against digital artificial intelligence in chemical substance evaluation by the OECD

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. 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 (食品, 生化)
Risk Assessment of Foods Containing Allergens Based on Estimation of Probability of Inducing Allergic Symptoms Using Bayesian Statistics
2. ノロウイルスによる健康被害実態及び食品寄与割合の推計に関する研究 (食管)
Study on the exposure assessment and source attribution of Norovirus infection
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 (衛微)
Studies on Anisakis contaminations and methods for Anisakis risk reduction
4. 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
5. 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
6. *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. 機能的表示食品に係る機能的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. 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究 (生薬, 情報)
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
3. 危険ドラッグ等の乱用薬物の迅速識別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
4. 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
5. 若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究 (生薬)
Study on effective enlightenment methods for prevention of drug abuse
6. 室内空気汚染化学物質の標準試験法の開発・規格化および国際規制状況に関する研究 (生活)
Studies on the development and standardization of official test methods for indoor air pollutant and status of international regulations
7. 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
8. 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.
 9. 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
 10. 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
 11. 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（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
 12. 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
 13. 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
 14. 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）
Studies on establishing standards setting methods for expanding exports of processed foods
 15. 新型コロナウイルス感染症対策に取り組む食品事業者における食品防御の推進のための研究（食品，衛微）
Studies on promotion of food defense for food business operators struggling with anti-COVID-19 measures
 16. 食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究（食品，病理）
Studies on novel evaluation management methods for veterinary drugs in 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
 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. 食品分析の信頼性確保に資する外部標準法定量NMR（EC-qNMR）の高度化及び標準化に関する研究（食添）
Studies on accuracy and standardization of external calibration quantitative NMR（EC-qNMR） that contributes to ensuring the reliability of food analysis
 21. 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
 22. 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
 23. 野生鳥獣由来食肉の食中毒発生防止と衛生管理ガイドラインの改良に資する研究（食管）
Studies on the prevention of foodborne illness and improvement of hygienic management guideline associated with wild game meats
 24. 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
 25. ワンヘルスに基づく食品由来薬剤耐性菌のサーベイランス体制の強化のための研究（食管）
Studies for development of the surveillance system of foodborne antimicrobial resistance（AMR） bacteria by one health approach
 26. 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
 27. 自然毒等のリスク管理のための研究（食管，情報）
Studies on the risk management of natural toxins
 28. 小規模事業者等におけるHACCPの検証に資する研究（食管，情報）
Studies on the evaluation of HACCP-based risk management in small-scale food business operator
 29. 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

30. 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
31. 食中毒原因細菌の検査法の整備のための研究 (衛微)
Studies on establishing detection methods for food borne bacterial pathogens
32. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究 (生化, 食品, 情報)
Studies on evaluation method of inspection system of radioactive and harmful materials in food
33. 新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究 (生化)
Safety evaluation of biotechnology products and public acceptance of genetically modified foods
34. ゲノム編集食品の安全性確保に関する取り組みの周知とさらなる安全性確保に寄与する手法の探求 (生化)
Studies on how to confirm the safety of genome-edited foods
35. 食品の安全確保推進研究事業の総合的推進のための研究 (情報, 病理)
Studies on comprehensive promotion of food safety research projects
36. 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.
37. 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.
38. 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
39. 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
40. OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究 (センター長, 毒性, 病理, 変異, 評価)
Research on reflecting outcome of OECD projects in Health and Labour administration
41. 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
42. エクソソームRNAを毒性指標とした次世代型催奇形性評価法の開発に資する研究 (毒性, センター長)
Highly sensitive hazard assessment of chemicals using nucleic acids in blood as biomarkers
43. 食品の安全性評価の迅速化・高度化に資する造精機能障害の新規ハザード評価体系の基盤構築 (毒性)
Studies on development of the efficient evaluation of male reproductive toxicity by food exposure
44. 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
45. 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.
46. 化学物質誘導性の甲状腺機能低下症における次世代影響評価に関する総合研究 (薬理)
Effects of environmental chemical exposure on infants' development via thyroid hormone levels
47. 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
48. 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
49. 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

50. 甲状腺に対する化学物質の影響を評価する手法の研究（病理）

Development of methods to evaluate the effects of chemicals on the thyroid gland

51. 香料を含む食品添加物の遺伝毒性から発がんに至る毒性評価スキーム確立に向けた基盤的研究（変異，病理）

Research for establishing a toxicity evaluation scheme from genotoxicity to carcinogenesis of food additives

52. *in silico*予測手法の高度化とNew Approach Methodologyの活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築に関する研究（評価，変異）

Development of an integrated human health risk assessment system for chemical substances based on the advancement of *in silico* prediction methods and the application of the New Approach Methodology

53. 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）

Studies on development of the efficient evaluation methodology for chronic health effects by exposure of nanomaterials

54. 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

55. 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）

- 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
- 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. 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究（医療，再細，医安）

Studies on post-marketing safety measures for safer and more effective use of new forms of medical devices

2. 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.

3. 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.

4. トキシコゲノミクスとシステムバイオロジーとの融合による新型化学物質有害性評価系の実装研究（毒性）

A study on the implementation of a new chemical hazard assessment system based on the fusion of toxicogenomics and systems biology.

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

3. 革新的医薬品等開発のための次世代安全性評価法の開発・標準化と基盤データ取得（医安，生物，遺医，

有機, 薬理)

Development and standardization of next-generation evaluation methods for innovative medicines

4. 高輝度蛍光標識プローブを用いた二次元から三次元への薬物動態解析による創薬技術支援の基盤構築 (医安)

Study of supporting drug discovery and drug development of a new modality agent by 2-dimensional to 3-dimensional imaging pharmacokinetic analysis using high-intensity fluorescence-labeled probes

5. 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

6. 薬用天然物微生物生産系の利活用による革新的次世代型天然物創薬研究 (薬理)

Innovative research on next-generation natural product drug discovery through the utilization of a microbial production system of medicinal natural products

(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. 先進的な医薬品品質管理・製造工程管理システムにおける品質評価手法の開発及び標準化に関する研究 (薬品, 有機)

Study of development and standardization of quality and process analytical technology for an advanced pharmaceutical quality control and process control system

5. 先進的分析法を用いた広範な医薬品等の微量不純物の管理に関する研究 (薬品, 生薬, 遺医, 有機, 評

価, 変異)

Study of control method for broad trace impurities in pharmaceuticals using advanced analytical techniques

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. 先進的製造・品質管理及び評価手法を反映した医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究 (生物, 薬品)

Regulatory science research on lifecycle management of the pharmaceuticals manufactured, controlled and evaluated by advanced approaches

8. 次世代バイオロジクス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, 医安)

Regulatory science research on quality and safety evaluation of next-generation biologics

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. 生薬及び漢方製剤の品質評価試験法の開発及び標準化に関する研究 (生薬)

Study on the development of quality evaluation methods and standardization of crude drugs and Kampo preparations

12. 細胞加工製品の非臨床安全性評価に関する試験法開発 (再細)

Development of testing methods for non-clinical safety assessment of human cell-processed 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. ヒト幹細胞加工製品の原料としての幹細胞及び最終製品中の加工細胞の品質評価に関する研究 (再細)
Studies on quality assessment for stem cells as raw materials for human stem cell based therapeutic products, and processed cells in the final product
16. *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
17. 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
18. 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
19. 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, 生物)
Study on quality and safety assessment of gene therapy products for either process changes or design changes during the development
20. 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
21. COVID-19等診断用核酸増幅検査薬 (NAT検査薬)の信頼性確保に関する研究 (遺医)
Study to ensure the reliability of nucleic acid amplification tests (NAT) for the diagnosis of COVID-19 and other infectious diseases
22. 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, 病理)
Research on advancement of non-clinical tests for evaluating the safety and efficacy of medical devices.
23. 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.
24. 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 (医療)
Study on evaluation of cleanliness in the washing process of remanufactured single-use medical devices
25. 眼接触型医療機器の品質及び安全性評価手法の高度化に関する研究 (医療)
Study on the advancement of quality and safety evaluation methods for ocular contact medical devices
26. 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
27. 医薬品等の原材料等を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
28. 中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究 (有機, 薬品, 生物, 遺医, 医安, 変異)
Studies on quality and safety evaluation of medium-sized peptides as next-generation therapeutics
29. 医薬品等の含有成分によるアレルギー発症防止のための評価手法開発に関する研究 (生化, 生活)
Research on the development of evaluation methods to prevent the onset of allergies due to ingredients contained in pharmaceutical products, etc
30. 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
31. 医薬品識別情報の国際規格の国内導入及び安全性確保等への活用に関する研究 (医安)
Investigation on issues for domestic implementation and leverage of the International Standards of "Identification of Medicinal Products" to endure drug safety
32. 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.
33. 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
34. 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

35. 医薬品の品質及び安全性確保のための評価手法等に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究 (センター長, 薬品, 生薬, 再生, 生物, 医安, 毒性, 病理, 変異, 評価)

Studies on promotion of domestic infrastructure and international harmonization on evaluation methods to ensure the quality and safety of pharmaceuticals

36. 医薬品開発の迅速化・高度化に資する「次世代型」雄性生殖毒性評価法の開発 (毒性)

Development of safety evaluation of male reproductive toxicity which can contribute to the drug discovery

37. ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた抗がん剤の心毒性評価法の開発と国際標準化 (薬理)

Development and international standardization of cardiac safety assessment caused by anti-cancer agents in human iPSC-derived cardiomyocytes

38. 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

39. 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

40. 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

41. 医薬品等の安全性予測評価に係る分子ネットワークパスウェイ解析に関する研究開発 (評価)

Study of molecular network pathway analysis on prediction and risk assessment of pharmaceuticals

(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. 再生医療等安全性確保法に従い実施される再生医療等臨床研究および再生医療等製品等の開発を目指す医師主導治験等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)

Realization of regenerative medicine national consortium that supports clinical research on regenerative medicine and clinical trials led by doctors aiming at the development of regenerative medical products under the Regenerative Medicine Safety Act

(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

(次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業)

1. 高機能な次世代抗体を「迅速に」創出・生産する「ロボティクス×デジタル」を基盤とした革新技術開発 (生物)

Development of innovative technologies for 'rapid'

creation/production of advanced, high-performing next-generation antibodies based on <Robotics x Digital>

2. 次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究 (生物)

Studies on characterization and quality control strategies of next-generation therapeutic antibodies toward accelerating the product development

3. RNA標的創薬技術開発／核酸医薬品実用化のための製造及び分析基盤技術開発 (核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発-3) (遺医)

Development of basic technologies for manufacturing, purification and analysis 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

2. 脂質ナノ粒子を基盤としたワクチンプラットフォームの構築 (遺医)

Rational design of lipid nanoparticle-based vaccine

(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. 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 (遺医, 食管)

Development of antisense oligonucleotides for the treatment of novel coronavirus disease

2. SARS-CoV-2変異株及び来るべきSARS-CoV-3に対する核酸医薬開発基盤の整備 (遺医)

Development of a platform for the oligonucleotide therapeutics against SARS-CoV-2 mutants and the upcoming SARS-CoV-3

3. 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

4. 多剤耐性菌を標的とした中分子創薬研究 (有機)

Study of middle-size drugs for multi-drug resistance bacteria.

5. 核輸送ダイナミクスに着目した新型コロナウイルスの新規治療薬の開発 (有機, 薬理)

Development of novel therapeutic agents for novel coronaviruses focusing on nuclear transportation dynamics

(ゲノム創薬基盤推進研究事業)

1. 重篤な有害事象と生殖細胞系列の多型との関連の探索・臨床試験に基づいた小児がん治療におけるファーマコゲノミクスの実装 (医安)

(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 (衛徴)
Assessment of preventive benefits on diseases and nursing-cares for organs of brain, circulation, respiration and locomotion in dwelling-environmental effects.

(基盤B)

1. 低振動スペクトルに現れる有機分子結晶中不純物分子の影響解明とその利用 (薬品)
Study on influence of impurity molecules in an organic molecule crystal against low-frequency spectrum and its practical use
2. 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. 細胞周期制御型CRISPR/Casシステム構築のための基盤研究 (生化)
Development of cell-cycle regulated genome editing system using CRISPR/Cas9
6. 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
7. 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
8. 成熟したヒトiPS細胞由来心筋細胞の開発と創薬への展開 (薬理)

Development of mature iPSC-derived cardiomyocytes toward drug development

9. 超瞬間レーザー解凍による次世代細胞凍結保存技術の確立とバイオバンキングへの展開 (薬理)
Development of cryoprotectant-free cryopreservation of mammalian cells by superflash freezing toward cell banking
10. 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. 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 (生物)
Studies on regulation of pharmacological activity and pharmacokinetics of therapeutic antibodies via FcγRIIb
3. MAPPs解析によるFcRn親和性の変化が抗原提示に及ぼす影響の解明 (生物)
MAPPs assay to elucidate the influences of the change of FcRn affinity on the antigen presentation
4. 間葉系幹細胞の細胞老化に伴って破綻する幹細胞恒常性の維持機構の解明 (再細)
Study on the stem cell homeostasis attenuated by cellular senescence in human mesenchymal stem cells
5. GVHD治療用MSCの品質評価を目的とした新規バイオアッセイ法の開発 (再細)
Development of a novel bioassay to evaluate the quality of mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) for the treatment of GVHD
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. アンチセンス医薬品の細胞内送達に關与する分子群の機能解析 (遺医)
Study of molecules involved in incorporation of antisense oligonucleotide into the cells
9. 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
10. 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
11. 医用材料の生体内劣化に対する臨床的対策の構築 (医療, 生活)
Development of clinical countermeasures against *in-vivo* degradation of biomaterials
12. 革新的脳血管治療デバイス：フローダイバーターの省資源非臨床評価システムの構築 (医療)
Development of efficient nonclinical evaluation system for innovative medical equipment flow diverter
13. 管腔組織におけるデバイスからの作用力評価系の構築とデバイス選択指針の検討 (医療)
Construction of evaluation system for force from devices in luminal tissue and consideration of guidelines for device selection
14. アイトラッキングによるカテーテル術者の視線解析と訓練に役立つ視線パターンの解明 (医療)
Eye Tracking for Catheter Operator Eye Analysis and Eye Patterns for Training
15. 医療機器開発における献体使用の基盤構築 (医療)
Establishment of a foundation for the use of donor materials in the development of medical devices
16. 食品に含有・附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. 原因不明アオブダイ食中毒 (横紋筋融解症) の毒物質解明と毒性評価系の構築 (食管)
Elucidation of the principal substance and its toxicity evaluation in parrotfish poisoning (rhabdomyolysis)
20. 室内環境における真菌及びダニの増殖関連性に関する研究 (衛微)
Study on the relationship between growth of fungi and mites in indoor environments
21. 比較ゲノムとプロテオタイピングによる非定型下痢原性大腸菌の系統分類 (衛微)
Comparative genomics and proteotyping of atypical diarrheagenic *E. coli*
22. 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
23. 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.
24. 革新的中分子医薬品創出を目指したペプチドフォルダマー研究 (有機)
Peptide foldamers in drug discovery
25. 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
26. 制御性T細胞による食物アレルギー抑制機構の解明 (生化)
The mechanism for food allergy inhibition by regulatory T cells
27. Cas9タンパク質の制御によるCRISPR/Cas9オフターゲット編集の抑制 (生化)
Suppression of CRISPR/Cas9 off-target editing by regulating Cas9 protein
28. ゲノム編集食品に関する国民の理解を深めるリスクコミュニケーション方法の確立 (生化)
Studies on risk communication to increase public acceptance of genome-edited foods
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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.
33. L-アスパラギナーゼ投与に伴う抗体価評価の有用性と抗体産生に関する個体要因の検討 (医安)
The usefulness of anti-L-asparaginase antibody titer, and individual factors related to antibody production on L-asparaginase treatment
33. 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
34. 酸化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ク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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 次世代に引き継がれるストレス由来雄性生殖障害の分子基盤解析-エピゲノムの観点から (毒性)
Impairment of male germ cell developmental derived from maternal stress and its effects on
- next-generation via sperm epigenome
40. 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
41. 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.
42. 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
43. 臨床予後予測に向けたiPS細胞由来心筋症モデルによる特発性拡張型心筋症の病態解明 (薬理)
Pathophysiology of idiopathic dilated cardiomyopathy using iPS cell-derived cardiomyopathy model for prediction of clinical prognosis.
44. 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
45. 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
46. 胆管発がん過程におけるSOX9発現肝細胞の意義 (病理)
Studies of impact of SOX9 expressing hepatocytes on cholangiocarcinogenesis
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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

52. 透析膜を利用した新しい代謝活性化システムによるDNA付加体の形成と同定 (変異)

Formation and identification of DNA adducts by a new metabolic activation system using dialysis membranes

53. 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 (評価, 毒性)

Elucidation on regulation mechanism of RNA viral infection molecular network in diffuse- and intestinal-type gastric cancer

(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)

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. ブ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

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 (遺医)

Elucidation of sequence characteristics that can be unintentionally edited during genome editing

5. 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

6. 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*

7. 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

8. *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

9. 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.

10. 触媒的にRNAを分解する低分子医薬の開発 (有機)

Development of RNA degradation catalyst for the discovery of small molecule drugs

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 (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測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. 「雌雄差」に着目した化学物質早期ばく露による成熟後中枢影響の評価 (毒性)

Sex differences of the effects on the central nervous system induced by chemical exposure in early life

15. 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

(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

(研究活動スタート支援)

1. 精確性に重点をおいた相対モル感度を用いた天然物の品質評価法の確立 (食添)

Study on quality control methods of natural products using relative molar sensitivity with an emphasis on accuracy

(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. 蛍光X線分析法を用いたICH Q3Dに基づく日本薬局方医薬品の元素不純物管理に関する研究 (薬品)

Study on inorganic impurity control of Japanese Pharmacopoeia pharmaceuticals based on ICH Q3D using X-ray fluorescence analysis

3. 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

4. 日局合成グルカゴン各条定量法等に関する研究 (生物)

Study on assay in the JP monograph for synthetic glucagon

5. LC/MSメタボロームを用いたバクモンドウの品質多様性評価 (生薬)

Quality evaluation of Ophiopogon Root based on LC/MS metabolome

6. 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) 日本食品化学研究振興財団

1. 食品添加物の動物実験を用いない安全性評価のSystematic reviewに関する研究 (評価)

Report on Systematic review without animal testing for food additives

(公財) ホーユー科学財団

1. 機械学習モデルによる動物を用いない皮膚感作性リスク評価法の開発 (評価)

Development of a non-animal skin sensitization potency prediction method using *in silico* models of machine learning

(公財) 飯島藤十郎記念食品科学振興財団

1. 食事による有害物質の暴露量を推定するアンバイアスな食事調査システムの新構築 (食品)

Development of a novel digital dietary survey system for estimating health hazardous material exposure from foods

(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

(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. 天然物医薬品開発のための和漢薬の遺伝子解析及び網羅的精密分析 (生薬)
Genetic analysis and comprehensive exact analysis of Wakan-yaku to develop the natural medicines
2. 高齢者疾患をターゲットとした生薬エキスの品質評価法に関する研究 (生薬)
Research on quality evaluation method of crude drug extract targeting elderly diseases

一般試験研究費 (基盤的研究費等試験研究費)

1. 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
2. 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
3. 医薬品の安全性に関する情報の収集, 解析, 評価および提供に関する研究 (医安)
Studies on drug safety information: research, analysis, assessment and dissemination
4. 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.
5. 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.

6. 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.
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3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	308
	後発医薬品品質情報提供等に係る試験検査等	102
	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	161
	医薬品等GMP対策事業	383
	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	4,034
	危険ドラッグ買上調査における成分分析	306,787
	危険ドラッグ分析法等の調査	36
	危険ドラッグの分析	90
	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	61
	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	4,100
	化学物質に係る試験調査等	8,864
	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
	ワクチン等生物製剤品質安全性確保事業	53
	コロナワクチンの試験検査	3
	新型コロナウイルスの抗体検査に関する標準品の作成等	1
	未規制化学物質に係る水質検査法検討調査	480
食品関係	食品・添加物等の規格基準に関する試験検査等	17,223
	食中毒関連情報調査等	24,550
	食品表示に関する試験検査等	573
	輸出国における農薬等の使用状況等調査	268
	マリントキシン検査外部精度管理事業	16
	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
	大量調理施設マニュアルの手洗いにに関する検証事業	48
	密封包装食品製造業の許可の対象から除外される食品の実態調査等事業	610
	アーモンドにおけるカビが産生するアフラトキシンの産生性に係る研究事業	48
	Kudoa septempunctata検査用陽性コントロールプラスミド溶液配布	1
	富山市食中毒の原因物質究明のための調査研究	2,350
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	106
	指定薬物配布	46
	鑑識用麻薬標品配布	11
	自然毒食中毒に関する情報ネットワーク	3

※ 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3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い、公的試験検査に係る担当者に対する教育訓練を、8月にWeb会議システムを用いて行った。また10月7日に厚生労働省監視指導対策課の公的試験検査機関認定調査を受けた。実地査察はGMP資料・試料保管室、衛生微生物部（高度無菌試験室等）、生薬部（試料保管室等）を対象とし、検体の受け入れ手順、検体の保存・管理の記録、温度記録、装置の定期点検と日常的な点検・使用の記録、データの管理、品質マニュアルや各試験の手順書の管理について調査を受けた。

令和3年10月25日付で、公的認定試験検査機関としての認定要件に適合していることを確認した旨の通知を受けた。同通知とともに、試験に必要な作業の一部に関する手順書（SOP）作成、機器・器具の点検記録、試験方法の妥当性確認の方法についての詳細な記録、保管期間を終了した書類の廃棄などについて、軽微の不備事項として指摘された。

令和3年度は、薬品部、生薬部、生活衛生化学部、および生物薬品部が一斉監視指導収去指定品目（後発医薬品品質確保対策事業）の試験検査を実施した。令和2年度に引き続き化学合成医薬品の試験数が高い水準となった。

化学合成医薬品に関しては、ドネベジル塩酸塩を含有する内服剤、オザグレルナトリウムを含有する注射剤、イリノテカン塩酸塩水和物を含有する注射剤、オフロキサシンを含有する点眼剤、クロモグリク酸ナトリウムを含有する点眼剤、ケトチフェンフマル酸塩を含有する点眼剤、デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウムを含有する点眼剤、プラノプロフェンを含有する点眼剤、プラバスタチンナトリウムを含有する錠剤について定量試験（試験数128）、ガランタミン臭化水素酸塩

を含有する錠剤、セレコキシブを含有する錠剤、ゾルピデム石石酸塩を含有する錠剤、ロピニロール塩酸塩を含有する錠剤・口腔内崩壊錠・徐放錠。について溶出試験（試験数87）、およびプラバスタチンナトリウムを含む錠剤の純度試験（試験数19）を実施した。なお化学合成医薬品の一斉試験については、依頼者である厚生労働省監視指導麻薬対策課と試験の実施方法について協議し、事業の目的に合致するよう収去試験に該当する品目を除き、令和3年度より公的認定試験検査機関としての規定を適用する試験から規定を準用する試験に変更された。令和3年度は新型コロナウイルス感染症の影響もあり、上記品目のうち収去試験は0件であった。

生薬部ではボウフウ12検体について、重金属試験（試験数12）を実施した。生物薬品部では、バイオ後続品に関する試験を行い、エタネルセプト後続品2製剤の生物活性試験、トラスツズマブ後続品の純度試験、及びインフリキシマブ後続品の純度試験（試験数4）を実施した。また本年度から、衛生微生物部において無菌製剤に対する試験検査を開始し、マルトース加酢酸維持液のソフトバッグ製剤1製剤及びインスリンリスプロ（遺伝子組換え）を含むカートリッジ製剤1製剤について、無菌試験（試験数2）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。また医薬部外品・化粧品に関しては、まつげ美容液等まつげ化粧料（マスカラを除く）における緑内障・高眼圧症治療薬ビマトプロストの配合の有無（試験数17）を生活衛生化学部が実施した。検査した全ての製品に違反はなかった。

上記の試験とは別に、新型コロナウイルスワクチンに混入した異物に関する緊急収去試験を生物薬品部、医療機器部、生活衛生化学部、医療機器部、薬品部、生薬部が実施した。

このほか、食品衛生管理課はISO 17025試験所認定（BSL3実験室で行う微生物試験）について、公益財団法人日本適合性認定協会による審査を受け、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3年度衛研報告第140号 人名索引リスト

A

Abe, Yasuhiro (阿部康弘) 31, 143, 237, 238, 271, 283, 284, 346, 348, 357

Abe, Yutaka (阿部裕) 177, 178, 276, 305, 345, 354, 362

Adachi, Reiko (安達玲子) 173, 199, 251, 252, 265, 278, 296, 302, 303, 312, 313, 345, 347, 352, 363

Adachi, Rika (足立利華) 173, 275, 296, 300, 301, 302

Aida, Asako (相田麻子) 279, 280, 282

Aisaki, Ken-ichi (相崎健一) 209, 316, 317, 318, 347, 349

Akagi, Jun-ichi (赤木純一) 281, 282, 323, 324, 325

Akane, Hirotoishi (赤根弘敏) 217, 281, 315, 323, 324, 325

Akiyama, Hiroshi (穠山浩) 171, 172, 173, 174, 175, 194, 252, 296, 300, 301, 302, 303, 310, 313

Akiyama, Takumi (秋山卓美) 273, 298, 299, 300, 346

Amanuma, Hiroshi (天沼宏) 314

Ando, Daisuke (安藤大介) 31, 143, 144, 146, 238, 271, 283, 284

Ando, Tomoko (安東朋子) 222, 223, 326, 327

Aoki, Yoshiko (青木良子) 223, 279, 315, 316, 356

Aoyama, Michihiko (青山道彦) 151, 241, 271, 286, 287

Arai, Ryoko (新井玲子) 153, 154, 155, 289, 290, 291

Arai, Sakura (新井沙倉) 186, 187, 193, 307, 308, 309

Arakawa, Noriaki (荒川憲昭) 200, 201, 253, 255, 279, 315, 356

Asai, Mayumi (浅井麻弓) 174

Asakura, Hiroshi (朝倉宏) 101, 178, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 186, 192, 197, 212, 249, 273, 277, 278,

305, 306, 307, 312, 321, 339, 340, 345, 346, 348, 349, 350, 351, 352, 355, 362

Ashikaga, Takao (足利太可雄) 228, 229, 230, 232, 263, 264, 265, 266, 282, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 341, 342, 343, 348, 349, 350, 351, 364

C

Chiba, Shinji (千葉慎司) 301, 303

D

Demizu, Yosuke (出水庸介) 107, 151, 153, 188, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 239, 243, 246, 251, 269, 282, 284, 291, 294, 309, 310, 311, 312, 313, 316, 328, 329, 345, 346, 348, 350, 355, 363

F

Fujiwara, Yumiko (藤原由美子) 304

Fukui, Chie (福井千恵) 162, 272, 296

Furuhama, Ayako (古濱彩子) 224, 225, 281, 282, 325, 326, 345, 346, 350, 364

Furuta, Birei (古田美玲) 295

G

Goda, Yukihiko (合田幸広) 61, 143, 145, 151, 153, 155, 156, 178, 193, 196, 198, 237, 241, 269, 275, 283, 284, 285, 286, 288, 289, 290, 291, 305,

		311, 343, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 353, 356, 357
Goto, Yuto	(後藤佑斗)	155, 289
Grúz, Petr	(ピーターグルーズ)	219, 220, 221, 326, 327

H

Hachisuka, Akiko	(蜂須賀暁子)	172, 199, 275, 301, 302, 312, 314, 346, 347, 348
Haishima, Yuji	(鮎島由二)	87, 162, 164, 165, 247, 269, 272, 273, 295, 296, 297, 298, 345, 346, 348, 349, 351, 352, 360
Hakamatsuka, Takashi	(袴塚高志)	76, 153, 154, 155, 156, 166, 196, 242, 269, 271, 272, 275, 284, 287, 288, 289, 290, 291, 300, 336, 337, 346, 348, 350, 351, 353, 358, 359
Hara-Kudo, Yukiko	(工藤由起子)	104, 181, 186, 187, 188, 189, 190, 192, 193, 275, 277, 278, 307, 308, 309, 340, 345, 346, 347, 348, 349, 351, 355, 363
Harazono, Akira	(原園景)	149, 150, 285, 287, 348, 351, 358
Harimoto, Masae	(張本雅恵)	175
Haruta, Ichie	(春田一絵)	48
Hashii, Noritaka	(橋井則貴)	149, 150, 240, 269, 271, 286, 287, 348, 351, 358
Hayashi, Katsuhiko	(林克彦)	188, 193, 278, 308, 309, 348, 349
Hayashi, Kyoko	(林恭子)	278
Hayashi, Sayo	(林紗代)	212, 213, 214, 320, 321, 322
Hioki, Fuyuko	(日置冬子)	276, 304
Hirabayashi, Yoko	(平林容子)	118, 207, 208, 240, 256, 266, 279, 284, 341, 342, 343, 345, 346, 347, 348, 349,

		350, 351
Hirai, Takamasa	(平井孝昌)	158, 243, 272, 292, 346
Hirata, Naoya	(平田尚也)	210, 211, 213, 257, 310, 311, 321, 322
Hirose, Akihiko	(広瀬明彦)	134, 199, 225, 226, 233, 234, 235, 261, 267, 279, 281, 282, 312, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 356, 364
Hirose, Nozomu	(広瀬望)	54, 225, 234, 235, 281, 282, 331, 333
Hirose, Shohei	(廣瀬昌平)	187, 193, 276, 277, 307, 308, 309
Hiruta, Yoko	(蛭田葉子)	271
Honma, Masamitsu	(本間正充)	151, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 267, 274, 284, 324, 326, 327, 341, 345, 347, 348, 349, 350, 385
Horibata, Katsuyoshi	(堀端克良)	220, 221, 222, 225, 281, 282, 325, 326, 327, 333, 341, 345, 346, 347, 350
Hosoe, Junko	(細江潤子)	153, 154, 194, 196, 198, 289, 290, 310, 311
Hyuga, Masashi	(日向昌司)	239, 269, 285, 286, 287, 288, 290, 291, 305, 348, 353, 358

I

Igarashi, Toshime	(五十嵐智女)	208, 279, 280, 281, 282, 317, 318, 319
Iida, Motoo	(飯田基雄)	157, 289, 290
Ikarashi, Yoshiaki	(五十嵐良明)	10, 40, 91, 166, 167, 168, 169, 170, 230, 247, 273, 274, 298, 299, 300, 345, 346, 347, 348, 351, 352, 354, 361
Imamura, Masataka	(今村正隆)	172, 302

Imatoh, Takuya	(今任拓也)	315, 348	Kataoka, Kiyoko	(片岡清子)	159, 292
Inoue, Kaoru	(井上薫)	54, 174, 177, 233, 234, 235, 281, 298, 333, 345, 347, 351	Kataoka, Yohei	(片岡洋平)	177, 276, 305
Inoue, Takao	(井上貴雄)	84, 160, 161, 186, 193, 195, 197, 244, 245, 246, 269, 272, 292, 293, 294, 295, 310, 311, 312, 314, 348, 349, 353, 354, 360	Kato, Reiko	(加藤玲子)	164, 247, 269, 272, 295, 296, 297, 339, 346, 348, 351, 360
Inoue, Yoriko	(井上依子)	48, 160, 161, 279	Kato, Reiko	(加藤怜子)	313
Irie, Tomohiko	(入江智彦)	215, 321, 322, 345, 350	Katsuta, Yukiko	(勝田由紀子)	316
Ishii-Watabe, Akiko	(石井明子)	70, 149, 150, 151, 152, 239, 240, 241, 243, 256, 269, 271, 285, 286, 287, 310, 316, 336, 345, 348, 350, 351, 353, 357, 358	Katsutani, Naruo	(勝谷成男)	233, 332, 333
Ishii, Yuji	(石井雄二)	216, 217, 219, 258, 281, 282, 323, 324, 325, 347, 350	Kawa, Keiko	(河恵子)	48
Ishikawa, Rika	(石川リカ)	201	Kawakami, Tsuyoshi	(河上強志)	164, 167, 168, 169, 170, 227, 248, 273, 274, 296, 298, 299, 300, 318, 323, 345, 346, 349, 354, 361
Ishiwata, Hajimu	(石綿肇)	276	Kawamura, Maiko	(河村麻衣子)	287, 288, 289, 290, 291, 358
Ishizuki, Kyoko	(石附京子)	153, 176, 276, 289, 304, 305	Kawamura, Tomoko	(川村智子)	233, 281, 332, 333
Iso, Takako	(磯貴子)	54, 225, 234, 235, 281, 282, 331, 333	Kawashima, Akira	(川島明)	281, 302, 303, 333
Izutsu, Ken-ich	(伊豆津健一)	31, 67, 143, 144, 146, 148, 196, 237, 238, 239, 271, 283, 284, 285, 346, 348	Kikuchi, Hiroyuki	(菊地博之)	274, 275, 302, 346
	K		Kikura-Hanajiri, Ruri	(花尻(木倉)瑠理)	157, 269, 271, 272, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 337, 338, 346, 348, 350, 353, 358
Kai, Kaoru	(甲斐薫)	281, 333	Kimura, Yoshie	(木村美恵)	201
Kamakura, Hiroyuki	(鎌倉浩之)	271	Kinoshita, Mawo	(木下麻緒)	219
Kan-no, Hitomi	(菅野仁美)	31, 144, 271, 284	Kitajima, Satoshi	(北嶋聡)	120, 207, 208, 209, 210, 264, 279, 280, 281, 282, 284, 316, 317, 318, 319, 345, 346, 347, 348, 356
Kanda, Yasunari	(諫田泰成)	124, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 257, 279, 310, 311, 319, 320, 321, 322, 346, 350, 356	Kitamura-Nakayama, Kimoko	(北村(中山)貴美子)	211, 321, 323
Kasamatsu, Toshio	(笠松俊夫)	222, 264	Kitayama, Ikuko	(北山育子)	164, 175, 300, 301, 302
Kashiwabara, Nao	(柏原奈央)	171, 301, 303	Kitazawa, Airi	(北澤愛莉)	222
			Kiuchi, Takashi	(木内隆)	303
			Kiyoshi, Masato	(木吉真人)	150, 269, 285, 286, 287, 310, 348, 358
			Kobayashi, Norihiro	(小林憲弘)	166, 167, 247, 248, 273, 299, 326, 327, 345, 347, 351, 352, 361
			Kobayashi, Tetsu	(小林哲)	286, 287
			Koide, Tatsuo	(小出達夫)	143, 146, 147, 153, 238, 271, 284, 285, 346, 348
			Kojima, Hajime	(小島肇)	169, 227, 228, 229,

		230, 231, 232, 258, 264, 266, 267, 282, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 341, 342, 343, 347, 348, 349, 350, 351, 356, 364			
Kondo, Kazunari	(近藤一成)	21, 109, 175, 199, 278, 312, 313, 345, 346, 347, 351		Masumoto, Naoko	(増本直子) 176, 177, 276, 304, 305, 348, 354
Kondo, Midori	(近藤翠)	164, 175, 300, 301, 302, 303, 305		Masumura, Kenichi	(増村健一) 54, 134, 219, 221, 222, 223, 225, 281, 326, 327, 333, 341, 345, 346, 347, 348, 350, 364
Kono, Ken	(河野健)	158, 159, 243, 292		Matsuda, Rieko	(松田りえ子) 278, 314
Kubosaki, Atsutaka	(窪崎敦隆)	276, 277, 304, 309, 349		Matsumoto, Mariko	(松本真理子) 54, 223, 225, 234, 235, 281, 282, 331, 332, 333, 347, 350, 364
Kubota, Hiroki	(久保田浩樹)	249, 276, 304, 354		Matsushita, Kohei	(松下幸平) 216, 217, 281, 284, 323, 324, 325, 346, 348
Kubota, Kunihiro	(窪田邦宏)	270, 278, 279, 314, 340, 346, 350, 355, 363		Matsuyama, Satoko	(松山さと子) 158, 292
Kubota, Reiji	(久保田領志)	170, 273, 298, 299, 300, 318		Meiseki, Yuriko	(明関由里子) 226
Kuniyoshi, Kyoko	(國吉杏子)	183, 184, 185, 307		Misawa, Takashi	(三澤隆史) 188, 194, 195, 251, 282, 291, 309, 310, 311, 312, 328, 329, 348, 363
Kurimoto, Masayuki	(栗本雅之)	228, 233, 332, 333		Mitsumoto, Tatsuya	(満元達也) 217, 219, 281, 324, 325
Kuroda, Takuya	(黒田拓也)	158, 292		Miura, Minoru	(三浦稔) 203, 233, 281
Kurohara, Takashi	(黒原崇)	194, 195, 291, 310, 311		Miura, Takumi	(三浦巧) 242, 292, 348, 351
Kusakawa, Shinji	(草川森士)	159, 272, 292, 346		Miyajima, Atsuko	(宮島敦子) 164, 247, 273, 296, 297, 338, 339, 345, 346, 347, 348, 351, 361
Kuwagata, Makiko	(榎形麻樹子)	207, 208, 209, 233, 279, 280, 281, 282, 284, 317, 318, 319, 345, 346, 347, 348, 350, 356		Miyama, Chizuru	(宮間ちづる) 286, 287
M				Miyamoto, Yuko	(宮本優子) 296, 297
Maeda, Tomomi	(前田朋美)	172, 275, 296, 302		Miyazaki, Tamaki	(宮崎玉樹) 31, 143, 144, 145, 146, 269, 271, 283, 284, 346, 348, 351, 357
Maruyama, Taeko	(丸山多恵子)	152, 233		Mizuta, Yasuko	(水田保子) 281, 282, 323, 325
Maruyama, Takuro	(丸山卓郎)	152, 155, 233, 271, 288, 289, 290, 291, 337, 346, 348, 351, 353, 359		Mizutani, Sakumi	(水谷佐久美) 288, 290, 291
Maruyama, Wakae	(丸山若重)	277		Mogami, Tomoko	(最上知子) 200
Masada, Sayaka	(政田さやか)	153, 154, 155, 196, 275, 284, 288, 290, 336, 337, 348, 350, 351		Momose, Yoshika	(百瀬愛佳) 181, 182, 186, 277, 306, 307, 346
Masuda, Hiroki	(増田寛喜)	324		Morikawa, Tomomi	(森川朋美) 216, 217, 281, 323, 324, 325
				Morimoto, Kazushige	(森本和滋) 177, 286
				Morita, Takeshi	(森田健) 224
				Murata, Yasumasa	(村田康允) 54, 225, 234, 235, 281, 282, 331, 333
				Mutsuga, Motoh	(六鹿元雄) 177, 249, 269, 276,

S

		351	Sato, Kyoko	(佐藤恭子)	99, 176, 177, 275, 276, 277, 279, 304, 305, 308, 345, 347, 348, 351, 354
Sai, Kimie	(佐井君江)	202, 279, 315, 316, 364	Sato, Yoji	(佐藤陽治)	80, 158, 159, 242, 243, 269, 272, 292, 345, 346, 348, 349, 350, 351, 353, 359, 360
Saisho, Kazuhiro	(最所和宏)	271, 272, 290	Satsuka, Ayano	(佐塚文乃)	212, 213, 214, 319, 320, 321, 322
Saito-Shida, Shizuka	(志田(齊藤)静夏)	171, 249, 275, 301, 303, 346, 347, 348	Sawada, Rumi	(澤田留美)	158, 272, 292, 345, 346, 348, 351, 352
Saito, Akiko	(齊藤亮子)	281	Shibata, Hiroko	(柴田寛子)	149, 150, 151, 152, 239, 241, 269, 271, 285, 286, 287, 336, 345, 346, 348, 350, 351, 357, 358
Saito, Hirokatsu	(齊藤洋克)	205, 207, 280, 284, 317, 319	Shibata, Norihito	(柴田識人)	194, 198, 243, 278, 310, 311, 312, 313
Saito, Kosuke	(齊藤公亮)	201, 202, 252, 253, 254, 270, 314, 315, 316, 364	Shigemoto-Mogami, Yukari	(最上(最上)由香里)	211, 320, 321, 323
Saito, Yoshiro	(齋藤嘉朗)	115, 151, 193, 200, 201, 202, 203, 204, 253, 254, 279, 286, 314, 315, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 356, 364	Shigeta, Yoshiyuki	(重田善之)	54, 225, 234, 235, 281, 282, 331, 333
Sakai, Mayumi	(酒井真由美)	314	Shiono, Koji	(塩野弘二)	172, 301
Sakai, Shinobu	(酒井信夫)	40, 166, 269, 273, 298, 299, 300, 346, 351, 354, 361	Shoda, Takuji	(正田卓司)	194, 195, 197, 282, 310, 311, 348
Sakai, Takatoshi	(坂井隆敏)	194, 248, 274, 301, 302, 310, 339, 346, 349	Soga, Keisuke	(曾我慶介)	199, 278, 312, 313, 347
Sakamoto, Koji	(阪本康司)	162, 214, 316	Sugimoto, Naoki	(杉本直樹)	99, 153, 176, 177, 275, 276, 277, 289, 304, 305, 308, 339, 345, 347, 348, 349, 351, 354, 362
Sakamoto, Tomoaki	(坂本知昭)	147, 148, 238, 239, 271, 284, 285, 346, 348, 349, 350, 351, 353, 357	Sugiyama, Kei-ichi	(杉山圭一)	131, 219, 220, 221, 222, 225, 279, 281, 282, 294, 324, 326, 327, 333, 341, 345, 346, 347, 348, 350, 351, 356, 364
Sakata, Kozue	(坂田こずえ)	313	Sun, Yuchen	(孫雨晨)	203, 314, 315, 316, 364
Sakoda, Hideyuki	(迫田秀行)	164, 165, 247, 273, 295, 296, 297, 298, 338, 346, 351	Suzuki, Hiroshi	(鈴木洋)	186, 281, 333
Sasaki, Kiyomi	(佐々木澄美)	161, 245, 293, 294, 295	Suzuki, Jyunya	(鈴木淳也)	269
Sasaki, Yoshimasa	(佐々木貴正)	178, 179, 181, 182, 192, 249, 250, 277, 306, 307, 339, 345, 351, 355, 362	Suzuki, Mika	(鈴木美佳)	228, 232, 332
Sassa, Akira	(佐々彰)	220, 221, 326, 327	Suzuki, Nao	(鈴木菜穂)	224
Sato, Kaoru	(佐藤薫)	211, 213, 219, 258, 320, 321, 322, 323, 345, 348, 349, 350	Suzuki, Takayoshi	(鈴木孝昌)	1, 159, 222, 269, 293, 294, 295, 327,

Suzuki, Takuo (鈴木琢雄) 348, 354
 Suzuki, Yoshinari (鈴木美成) 149, 271, 348
 164, 174, 175, 276,
 300, 301, 302, 303,
 313, 354, 361

T

Tabata, Setsuko (田端節子) 277
 Tada, Atsuko (多田敦子) 249, 276, 277, 304,
 308, 347, 348, 349,
 351, 354
 Tada, Minoru (多田稔) 149, 151, 241, 271,
 286, 287, 348
 Taguchi, Chie (田口千恵) 278, 313
 Taguchi, Takaaki (田口貴章) 173, 174, 271, 275,
 276, 301, 302, 346,
 361
 Tahara, Maiko (田原麻衣子) 40, 166, 168, 169,
 273, 274, 298, 299,
 300, 323, 361
 Takabayashi, Michiyo (高林三千代) 276
 Takagi, Atsuya (高木篤也) 208, 317, 318, 319,
 347, 348
 Takagi, Mihono (高木規峰野) 298, 299, 300
 Takahashi, Yu (高橋雄) 208, 317, 318, 319
 Takano, Megumi (高野慈美) 292
 Takasu, Shinji (高須伸二) 216, 217, 219, 281,
 323, 324, 325, 345,
 347
 Takatsuki, Satoshi (高附巧) 275, 296, 300, 302
 Takechi-Haraya, Yuki (原矢佑樹) 148, 239, 285
 Takimoto, Norifumi (瀧本憲史) 217, 324, 325
 Tamehiro, Norimasa (爲廣紀正) 199, 251, 278, 312
 Tamura, Masaru (田村克) 278, 279, 314
 Tanabe, Shihori (田邊思帆里) 225, 234, 259, 260,
 261, 262, 263, 270,
 282, 327, 328, 329,
 330, 331, 332, 333,
 334, 335, 341, 342,
 343, 349, 350, 351,
 356
 Tanaka, Rie (田中理恵) 157, 272, 287, 289,
 290, 291, 292, 345,
 346, 353
 Tanaka, Seiji (田中誠司) 154, 155, 288, 290
 Tanaka, Yoichi (田中庸一) 253, 254, 279, 315,

316
 Tani, Izumi (谷泉美) 303
 Tano, Keiko (田埜慶子) 269
 Taquahashi, Yuhji (高橋祐次) 207, 209, 255, 279,
 280, 282, 284, 316,
 317, 319, 326, 327,
 328, 329, 343, 345,
 346, 347, 348, 349
 Tatebe, Chiye (建部千絵) 249, 276, 304, 354
 Terami, Shoko (寺見祥子) 276, 304
 Toda, Miou (登田美桜) 48, 279, 314, 355,
 356, 364
 Tokumoto, Hiroko (徳本廣子) 155, 289, 290, 291,
 337
 Tomita, Naomi (富田奈緒美) 144, 271, 283
 Tousaka, Yoshiko (東阪嘉子) 286, 287
 Toyoda-Hokaiwado, Naomi (豊田尚美) 223
 Toyoda, Takeshi (豊田武士) 216, 217, 258, 281,
 284, 315, 323, 324,
 325, 345, 347, 348
 Tsubota, Minako (坪田美奈子) 278
 Tsuji, Genichiro (辻巖一郎) 193, 194, 195, 196,
 197, 198, 243, 282,
 284, 294, 310, 311,
 312
 Tsuji, Kayoko (辻嘉代子) 212, 319
 Tsukagoshi, Eri (塚越絵里) 314, 316
 Tsukumo, Yoshinori (築茂由則) 243, 269, 293, 294,
 295, 360
 Tsunemoto, Kazunobu (常本和伸) 320
 Tsutsumi, Tomoaki (堤智昭) 95, 172, 173, 271,
 274, 275, 276, 296,
 300, 301, 302, 303,
 346, 347, 349, 352,
 354, 361

U

Uchida, Eriko (内田恵理子) 160, 244, 245, 246,
 269, 272, 293, 294,
 295, 345, 348, 349,
 351, 354, 360
 Uchino, Tadashi (内野正) 273, 299, 345, 352
 Uchiyama, Nahoko (内山奈穂子) 153, 154, 155, 156,
 194, 196, 198, 241,
 269, 271, 275, 285,
 286, 288, 289, 290,

		291, 305, 310, 311, 336, 337, 346, 347, 348, 349, 351, 358, 359			284, 289, 290, 291, 319, 348, 353
Uema, Masashi	(上間匡)	181, 182, 186, 197, 250, 273, 278, 285, 286, 305, 306, 307, 312, 345, 346, 347, 349, 355, 362		Yamamoto, Mariko (山本真梨子)	295
Uematsu, Miyuki	(植松美幸)	164, 165, 247, 273, 295, 296, 297, 346, 348, 351		Yamamoto, Masaya (山本雅也)	280, 341, 345, 346
Ukai, Akiko	(鵜飼明子)	220, 222, 223, 294, 326, 327		Yamamoto, Shiori (山本詩織)	178, 181, 182, 277, 305, 306
Umano, Takaaki	(馬野高昭)	54, 225, 281, 282		Yamamoto, Takenori (山本武範)	245, 246, 272, 293, 294, 295, 348
Uneyama, Chikako	(畝山智香子)	48, 112, 270, 278, 279, 314, 345, 346, 347, 355, 363		Yamasaki, Yuki (山崎由貴)	248, 249, 275, 276, 301, 303, 354, 361
Ushida, Kazuo	(牛田和夫)	233, 281, 333		Yamashita, LuciaSatiko(山下ルシア幸子)	281
W				Yamashita, Takuma (山下拓真)	245, 246, 293, 295
Watanabe, Hidetoshi	(渡邊英俊)	276		Yamazaki, Daiju (山崎大樹)	319, 321, 322, 356
Watanabe, Maiko	(渡辺麻衣子)	185, 188, 190, 191, 193, 250, 276, 277, 278, 307, 308, 309, 340, 345, 347, 351, 355		Yanagida, Shota (柳田翔太)	210, 212, 213, 214, 319, 320, 321, 322
Watanabe, Takahiro	(渡邊敬浩)	252, 278, 314, 340, 349, 350, 355, 363		Yanagimoto, Tokiko (柳本登紀子)	304
Y				Yasuda, Satoshi (安田智)	158, 242, 243, 292, 348, 349
Yamada, Masami	(山田雅巳)	221, 222, 279, 294		Yasuhara, Kazuo (安原加壽雄)	276
Yamada, Shigeru	(山田茂)	210, 212, 213, 215, 257, 319, 320, 321		Yasuhiko, Yukuto (安彦行人)	207, 208, 210, 317, 318, 319, 322
Yamada, Takashi	(山田隆)	276		Yasui, Manabu (安井学)	220, 221, 222, 281, 282, 294, 324, 325, 326, 327, 345, 346, 347
Yamada, Takashi	(山田隆志)	54, 224, 226, 228, 232, 233, 261, 281, 282, 330, 332, 333, 334, 341, 342, 345, 347, 349, 350, 351		Yokota, Satoshi (横田理)	204, 206, 255, 256, 257, 316, 317, 318, 319, 326, 327, 348, 356, 364
Yamaguchi, Miku	(山口未来)	177, 305		Yonaha, Hitomi (與那覇ひとみ)	48, 314
Yamakage, Kohji	(山影康次)	269, 294		Yoshiba, Satoko (吉場聡子)	278, 312, 313
Yamamoto, Eiichi	(山本栄一)	31, 87, 143, 144, 145, 146, 155, 196, 238, 269, 271, 283,		Yoshida, Hiroyuki (吉田寛幸)	31, 143, 237, 238, 271, 283, 284, 348, 350
				Yoshida, Kikuo (吉田喜久雄)	226, 254
				Yoshida, Tokuyuki (吉田徳幸)	160, 161, 245, 272, 293, 294, 295, 314, 348
				Yoshinari, Tomoya (吉成知也)	189, 192, 193, 277, 278, 308, 309, 345, 347, 355, 363
				Yoshizaki, Yoshihiro (吉崎芳郎)	152, 333
				Yotsuyanagi, Michiyo (四柳道代)	305

国立医薬品食品衛生研究所報告第140号キーワード索引 (アルファベット順)

A

A64FX 253
absolute purity 154
acetamide 217
acetochlor 172
acetylcholinesterase 157
actinorhodin 174
acute *Daphnia magna* toxicity 225
acute kidney injury 217
adenolipoma 218
adenovirus 158
adhesive strength 31
adipose tissue-derived stem cell 216
ADRA 227, 228
ADRA (amino acid derivative reactivity assay) 169
ADRA-FL 228
ADRA-UV 228
adult asthma 191
adverse drug reaction 204, 253
adverse outcome pathway 260
adverse outcome pathway (AOP) 259, 262
aggregation 151
Agonist 194
Agricultural product 21
albendazole 171
ALDH 214
algal toxicity 233
allergen avoidance 191
allergic contact dermatitis 168, 169
allergic rhinitis 192
allopurinol 202
Alluaudiopsis marnieriana 178
alternative 229
alternative method 266
alveolar epithelial cell 212
amaryllidaceae alkaloid 157
Ames test 221, 222
amide 212
AmpC/ESBL-producing bacteria 182
Amphipathicity 196
analytical method 10
analytical QbD 241
animal assay 258
annual report 266

anterior segment dysmorphogenesis 186
anti-PEG antibody 152
anti-SARS-CoV-2 antibody test 151
antibody titer 151
antibody-drug conjugate 151
antimicrobial peptide 188
antimicrobial resistance 181, 192
Antimicrobialpeptides 196
antisense oligonucleotide 160, 161
antitumor activity 247
Antler Velvet 156
apoptosis 198
Arcobacter 190
arginine-rich peptide 149
arrhythmias 214
artificial intelligence 214, 263
artificial joint 165
Asp. luchuensis 188
Aspergillus 251
Aspergillus fumigatus 191
Aspergillus oryzae 153
assay validation 254
asthma 192
astrocyte 213
atomic force microscopy 149
azidoglycerol 221

B

Bacillus cereus 183
bacterial distribution 179
balloon 165
barrier 215
base excision repair 220
Bayesian model 175
BDBPP and TDBPP 170
beef 164
beef cattle liver 179
behavioural analysis 205
beige adipocytes 156
benchmark dose method 236
benzo[a]pyrene 219
benzoisochromane 174
bicarbonate 143
bio-reactivity 165

biodistribution 243
biofilm 181
Biofilm formation inhibitor 195
biogenic amines 173
biomarker 253, 254
biomarker assay 201
biomaterials 165
biopotential measurements 210
biosensor 184
biosynthesis 174
biotechnological product 240
biotransformation 189
bleomycin 212
blood-brain barrier 211
brain abscess 186
BRG1 201

C

C-glycosylation 174
c-Myc 162
Ca²⁺ channel 216
cAMP 216
Campylobacter 179, 180, 190
Campylobacter jejuni 178, 181
cancer 198, 244
cancer gene therapy 203
cancer malignancy 234
cancer stem cell 262
cancer stem cells 211, 214
carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae*
complex 182
carbon nanotube 199
carbon-nanotube 210
carcinogenicity 258
cardiomyocyte 213
cartwheel cells 215
case study 236
catheter 165
cationic modified monolith 145
CD44 217
cell death 247
cell differentiation 212
cell therapy product 243
cellular impurities 159
cellular senescence 171
cerebrospinal fluid 202

chemical interaction 166
chemical risk assessment 224
chemical substances control law 235
chicken 183
chicken gut microbiota 178
Chicken meat 187
chicken product 192
chicken sashimi 180
chiral solvating agent 157
chronic cardiotoxicity 213
ciclesonide 197, 208
ciclesonide metered-dose inhaler 155
ciguatoxin 184, 185
cinnamon bark 152
citrus 154
cleanliness evaluation 247
cliniatine A 157
club cell 212
coagulation 262
Codex 252
colophonium 168
commercially-available foods 172
computational biology 214
concentration of radioactive cesium 172
conformation of Fc 149
coniferin 178
continuous manufacturing 147, 240
contractility 213, 215
control strategy 240
copigmentation 176
coumarin 152
COVID-19 186, 193, 197, 200, 215, 244, 245, 260, 262
CRISPR/Cas9 system 208
Cronobacter malonaticus 186
crystal form 144
crystallization 31
CTX1B 185
cullin-RING ligase 198
cumulative skin irritation test 230
curcumin 177
cut-off value 151
cyclophosphamide hydrate 154

D

d-type trichothecene 189
DART database 234

decoy 194
 deep learning 159, 214
 degradation 244
 deodorizer and air fresher 169
 derivatization-assisted ELISA 158
Dermatophagoides 191
Dermatophagoides farina 192
 design space 147
 desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging 217
 detection 176, 252
 deubiquitination 162
 developmental and reproductive toxicity 234
 developmental toxicants 210
 diastereoselective reduction 174
 dibutyltin compound 178
 dieldrin and DTTB 168
 dietary exposure 175
 dissolution test 143
 dissolved gas 143
 dissolving microneedles 147
 divaricamine A 156
 DNA 176
 DNA methylation 220, 257
 DNA polymerase ζ 221
 dorsal cochlear nucleus 215
 DRG development 207
 dried fruit 176
 dried water extract 154
 drug crystal 146
 Drug quantitation 254
 drug repositioning 214
 DSP toxins 183
 DST 229

E

early exposure and delayed effect 205
 ecotoxicity 224
 EHEC 188
 elastic modulus 165
 electromechanical window 215
 ELISA 252
 emerging technologies 267
 Endonuclease 197
 endoplasmic reticulum-associated degradation 150
 endotoxin inactivation 162

epidermolysis bullosa 203
 epigenetics 198, 256
 epithelial-mesenchymal transition 225, 262
 epithelial-mesenchymal transition (EMT) 234
 equol 200
 ER degradation enhancing α -mannosidase-like protein 150
Escherichia albertii 187, 190
 estrogen receptor 194, 247, 265
 estrogen receptors 195
 ETEC 188
 Ethnic difference 203
 ethyl tert-butyl ether 227
 eutherian placenta evolution 207
 existing chemical substance 54
 exosome 239
 eye 186
 eyeglass frames 169

F

FcRn 149
 Fc γ receptor 151
 Fc γ R 149
 FGF-SRF signaling 210
 FGFR3-TACC3 199
 fish 184
 fish ELS toxicity 225
 flavoring agent 218, 219
 FLO assay 220
 floating lid 143
 flow imaging 151
 flow-through cell dissolution test 143
 fluid velocity 143
 fluorescence 156
 fluorescence immunochromatography (FIC) 179
 FMO 253
 food additive 218, 219
 food allergy 252
 food chemical 48
 food flavor 222
 Food safety information 48
 food with health claims 237
 food worker 181, 192
 food-borne disease 190
 Foods with Functional Claims 155
 formaldehyde 258
 freeze-drying 238

friction 165
 FTIR 166
 FTY720 214
 Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident 172
 fumonisin B 188
 fumonisin B1 220
Fusarium graminearum 189
Fusarium toxins 189

G

game meats 180
 gapmer 161
 gardenia blue 177
Gardenia jasminoides Ellis 174
 gas sterilization 162
 gastric cancer 225
 gastrointestinal disease 263
 gastrointestinal stromal tumors 204
 GC-MS 153, 168, 170, 178
 GC-MS/MS 173
 GC/MS 167
 gene expression regulation 209
 genetic polymorphism 204
 geniposide 174
 genome editing 1, 208
 Genome editing technology 21
 genotoxicity 171, 193
 genotyping 190
 genital 176
 germline mutation 224
 glass transition 238
 glucosylation 189
 glucosyltransferase 176
 glutamate transporter 213
 glycan engineering 150
 glycogen 163
gpt delta mouse 219
gpt delta rat 216
gpt delta transgenic mouse 224
gpt delta transgenic rat 222
 Gram-positive bacteria 195
 Great East Japan Earthquake 191, 192
 guangxitoxin-1E 215
 guideline values for indoor air concentrations 40

H

H-antigen 190
 h-CLAT 230
 H-PGDS 194, 251
 HACCP 249, 252
 hardness 165
 harmful substance 10
 harmless ingredients 230
 health food product 155, 237
 helical peptide 195
 Helical structures 196
 Helium Saver injector 173
 hemophagocytic 209
 hepatocarcinogenesis 217
 herbal-pair theory 166
 high shear granulation 147
 high-throughput sequencing 159
 highly crosslinked UHMWPE 166
 hiPSC-CMs 215
 histone deacetylase (HDAC) 262
 histone deacetylase inhibitor (HDI) 262
 honeybee larvae 163
 Hormone-like activity 194
 household products 10
 HPLC 197, 198
 human 214
 human cell-processed therapeutic products 159
 human iPS cell 212, 213
 human iPS cells 215
 hydrodeoxygenation 195

I

ICH 259
 ICH E17 203
 ICH Q14 241
 ICH Q5A 243
 ICP-MS 163
 IgA 206
 IL-8 266
 ileitis 206
 imaging 243
 imaging analysis 218
 Imaging mass spectrometry 254
 immune evasion 158
 immunomodulatory activity 163

imported fisheries products 182
 impurity 197, 198
 impurity test 155
in silico 259
in silico approaches 233
in silico methods 224
in silico study 226
in vitro genotoxicity 224
in vitro model 211
in vitro screening 210
in vitro skin irritation test (SIT) 232
in vivo genotoxicity 224
in vivo mutagenicity 216, 226
 indentation test 166
 indole alkaloid 156
 indoor air 166
 induced pluripotent stem cells 158
 industrial chemical 234
 inflammasome 199
 inflammation 206
 inhalation exposure system 208
 INN 244, 245, 246
 inorganic arsenic 175
 insoluble particulate matter test 151
 integrated approaches to testing and assessment 232
 interdisciplinarity 261
 interlaboratory reproducibility 201
 international harmonization 196, 198
 intestine 215
 iPS cell 213
 IRE-1 160
 isothaizolinone preservatives 169

J

JaCVAM 229, 264, 266
 JECDB 54

K

ketoprofen tape 31
 Koji mold 188
 König reaction 163
 Kv2 channels 215

L

labeling 252
 Labor and Welfare 21
 laser ablation 218
 lateral inhibition 207
 LC-MS/MS 171, 173
 LC-MS/MS analysis 184
 LC/MS 201
 lead acetate 171
 left-censored data 175
 levofloxacin 239
 light obscuration 151
 linear free energy relationship 144
 Linker histone 201
 lipid nanoparticle 160
 lipid profiling 202
 lipidome 178
 lipidomics 202, 253
 lipopolysaccharides 209
 liquid chromatography-tandem mass spectrometry 164
 liquid chromatography/mass spectrometry 241
Listeria monocytogenes 181
 lithocholic acid 212
 liver X receptor 197
 livestock products 171
 lorazepam 197, 198
 low temperature 181
 lung cancer metastasis 262
 lysophosphatidic acid 211

M

machine learning 214, 232, 264
 madder color 217
 magic mushrooms 158
 malaria 156
 MALDI-ToF MS 193
 mammary gland 218
 mannose trimming 150
 manufacturing methods 238
Massa Medicata Fermentata 153
 medermycin 174
 melanocyte toxicity 200
 membrane perturbation 149
 meningitis 186
 metabolism 224

metabolomics 154
 methamphetamine 157
 MG-W gerbils 186
 microbial community 179
 microenvironment 263
 microneedle 238
 micronucleus test 217
 microRNA 262
 microscopic examination 156
 Ministry of Health 21
 mismatch repair 223
 modified mycotoxins 189
 molecular network 234
 molecular network analysis 225
 Monte Carlo simulation 227
 motion vector 213
 mouse strain differences 206
 MPS 258
 MRL 252
 mRNA 245
 MRSA 195
 multi-attribute method 241
 Multi-regional clinical trial 203
 multielectrode array 213
 mutagenicity 226
 mutant frequency 222
 mutation 1
 mutation spectrum 222
Mycoplasma pneumoniae 188

N

N-nitrosodimethylamine 145
 NAC 228
 NAL 228
 NaN₃ 221
 nanomaterial 256
 nanomedicine 145
 nanoparticle 164, 218
 nanoparticle tracking analysis 239
 napkin 168
 nasal cavity 258
 nationwide survey 40
 Nested PCR 187
 network 263
 neural progenitor cells 158
 neuronal differentiation 216

neuronal induction 216
 neutralizing antibody 158
 next generation risk assessment 231
 next-generation sequencer 1
 nickel 195
 nitroarene 226
 nitrogen carrier gas 178
 NMR 157
 non-animal approaches 231
 Non-proteinogenic amino acid 195
 nondetects 175
 Norgestomet 194
 Notch-Delta signaling 207
 Nrf2 160
 nuclear factor of activated T cells 211
 nuclear receptor 212
 nuclear trafficking 156
 nucleic acid 197
 nucleotide analogue 213
 nucleotide excision repair 220

O

OA equivalent 183
 OECD 265
 OECD TG 442C 169
 off-target effects 161
 ointment 147
 on-line SFE/SFC/quadrupole TOF-MS 155
 oncogenic fusion protein 199
 organochlorine pesticides 173
 organoid 215
 ortho-quinone 200
 Ovarian cancer 200, 201
 oxidative stress 193, 223
 Oyster 187

P

Pacific ciguatoxins (P-CTXs) 184
 paraformaldehyde 235
 paternal origins of health and disease 257
 pathological finding 236
 PBK modeling 227
 PBPK modeling 209
 Peg10 207
 PEGylation 152

performance based test guideline 265
pharmaceutical education 174
pharmaceuticals 233
pharmaceutics 237
pharmacogenomics 204
pharmacology 214
phase II xenobiotic metabolism 189
photo-DPRA 231
photoallergy 231
physicochemical property 144
piperine 155
polymerase zeta 219
polymorphs 144
polyoxymethylene 235
population difference 202
porcine circovirus 161
porcine endogenous retrovirus 159
Post-column 163
post-modification 251
post-translational modification 241
potassium bromate 223
PP2A 214
PP2A inhibition assay 183
precision medicine 204
preQ1 197
pressure 165
primary skin irritation 230
prion 161
prior consultation 21
proarrhythmia 215
process analytical technology 147, 238
process hygiene 179
Progesterone 164
Progesterone receptor 194
prostaglandin D2 194
PROTAC 194, 197, 251
protein degradation 197
protein function 262
protein knockdown 194, 195
protein-protein interaction 195
proteoglycan 164
proteomics 160
Providencia alcalifaciens 249
psilocin 158
Pueraria mirifica 153
purification 145
pyrogen inactivation 162

pyrolysis GC-MS 177

Q

QSAAR 225
qualitative analysis 239
quality attributes 238
quality evaluation method 147
quantification 153
quantitative ³¹P-NMR 154
quantitative NMR 197, 198
quantitative structure-activity relationship 221
quantitative structure-activity relationship (QSAR) 222
quaternary ammonium compound 235
questionnaire survey 204

R

Raman spectroscopy 147, 238
rapid determination 173
reactive oxygen species (ROS) 259, 262
read-across 233
receptor-mediated transcytosis 211
reconstructed human epidermis (RHE) 232
reduction 195
reference material 1
reference spectra 239
regenerative medicine 214
regulation 10
regulatory acceptance 229, 233
regulatory science 258, 267
regulatory T cell 146
relative molar sensitivity 153
relative molar sensitivity (RMS) 177
removal 161
Residual drugs in food 194
residual endotoxin 162, 247
residual protein 247
respiratory sensitization 230
retrovirus test 243
reusable medical device 162
REV3L 221
ring study 227
ring-study 169
risk assessment 252, 267
RNA 245, 263
RNA signaling 263

ROS assay 231
rosolic acid 160
Rtl1 207
rubiadin 217

S

Salmon nasal cartilage 164
Salmonella 181, 190, 192
salt stress 178
sample preparations 145
sampling bag method 166
Sarcosine 196
SARS-CoV-2 186, 193, 197, 200, 212
SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain 150
SARS-like virus vaccine 150
seasonal human coronavirus 200
seminal plasma 209
sertoli cells 256
Serum tumor marker 200
severe cutaneous adverse reactions 202
sex differences 205
Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) 180
sick house syndrome 40
signal transduction 262
signaling pathway 263
single-reference HPLC 177
siRNA 160
SIRT1 156
skin sensitization 227, 228, 229, 232, 264, 266
small experimental animals 208
SNIPER 199, 244
solid-phase extraction 145, 169
solid-state NMR 177
Solvent Orange 60 and Solvent Red 179 169
sorption mechanism 144
SOX9 217
spectral library 239
sperm morphology 206
spermatogenesis 205, 256
spermatogenic cells 256
SphK1 214
spontaneous tumor 218
stability 238
standard 10
statin 199
stem 244, 245, 246

stem cells 214
sterigmatocystin 193
Strand invasion 197
subchronic toxicity 218, 219
subvisible particle 152
sugar fatty acid ester 164
surface burning 180
surfactant 235
Survey 254
sustained firing 215
synaptic plasticity 193
systems biology 214

T

Takifugu flavipterus 184
Takifugu poecilonotus 184
tape formulation 31
targeted protein degradation 198
temporary housing 191
terahertz spectroscopy 239
teratogenic toxicity 210
test battery 230
test guideline 266
tetrodotoxin 184
textile 168, 170
TFPI2 200, 253
the Japanese Pharmacopoeia 196, 198
thin-layer chromatography 166
THP-1 164
threshold of toxicological concern 264
tiamulin 171
tight junction 215
tiling 213
TK6 221
TK6 cells 220
TNF- α mutant 146
TNFR2 146
total diet study 175
toxicity prediction 233
toxicological assessment 54
toxicology 205
trans-splicing 203
transcription factors 194
transdermal patch 146
transgenerational effects 256, 257
transgenic rodent gene mutation assay 221, 226

transient receptor potential cation channel subfamily C member 3 211
 translesion DNA synthesis 221
 translocation 1
 transmission 238
 transmission Raman spectroscopy 147
 triple-negative breast cancer 211
 TTC 229

U

ubiquitin-proteasome system 197
 ubiquitin 198
 ubiquitin-proteasome system 194
 ubROTAC 198
 unfolded protein response 160
 USP17 162

V

validation 184
 validation study 232
 valproic acid 216
Variola louti 185
 vegetable 188, 190
 Vietnam 183
 Viral growth inhibition 197
 viral vector 158
 virus test 243
 visible light responsive photocatalyst 186
 vital signs 210
 vitamin A 205
 vitamin D 212
 volatile organic compounds 166
 von Hippel-Lindau 197

W

wet market 190
 wheat 189
 white paper 254
 whole genome sequencing 224
 whole genome sequencing (WGS) 180
 wild boar and deer 180
 without packaging 31

X

X-ray diffraction measurement 146
 X-ray micro-computed tomography 144
 XBP1 160
 xenotransplantation 159

Z

Zinc oxide 164
 zygote electroporation 208

1,3-dichloro-2-propanol 216
¹H NMR metabolomics 152
 2-(1-hydroxyethyl)-6-methylaniline 172
 2-ethyl-6-methylaniline 172
 4,4'-oxybis(benzenesulfonohydrazide) 226
 5-Hydroxythalidomide 209
 8 α -hydroxymutilin 171

AAVベクター 246
 Codex残留農薬部会 252
 Codex分析・サンプリング法部会 252
 Codex文書 252
 COVID-19診断用核酸検査薬 237
 Fc γ 受容体 241
 GCTP省令 242
 ICHガイドライン 255
 mRNAワクチン 244
 mRNA医薬 244, 246
 PCR型別法 181
 Penner血清型別法 181
 siRNA医薬 246
 α 線核医学治療 (TAT) 256

アルカリ溶出試験 238
 アンチセンス医薬 246
 遺伝子治療 245, 246
 遺伝的不安定性 242
 イメージング 259
 医薬品 259

- 医療機器 247
 医療系薬学 241
 陰イオン 167
 ウイルス不活化 250
 ウイルスベクター 245
 衛生管理 252
 衛生指標菌 250
 衛生対策 250
 疫学 249
 液体クロマトグラフィー／質量分析 240
 液体クロマトグラフィー／質量分析 (LC/MS) 167
 エリブリンメシル酸塩 237
 小笠原群島 185
 海外規制動向 246
 ガイダンス 267
 開発動向 244, 246
 界面活性剤 250
 化学薬品委員会 237
 核医学治療 240
 核酸医薬 244, 245, 246
 加水分解 167
 家庭用品規制法 248
 加熱式たばこ 258
 カラシ抽出物 176
 カルタヘナ法 245
 簡易分析 248
 がん幹細胞 258
 がん原性 264
 がん原性試験 259
 カンピロバクター 182, 249, 250
 規制 245, 247
 機能性表示食品 242
 凝集体 241
 血液脳関門 258
 血清型 193
 ゲノム薬理学 255
 ケミカルバイオロジー 251
 健康被害 248
 検査 250
 顕微鏡法 149
 抗菌性物質 250
 抗菌ペプチド 251
 交差汚染 182
 厚生労働省 267
 構造解析 251
 構造多様性 251
 酵素阻害薬 244, 246
 抗体医薬品 240, 241
 抗体検査 241
 抗体薬物複合体 240, 241
 コーデックス 248
 国際標準 247
 国際調和 238
 国際調和委員会 237
 コロナワクチン 237
 再生医療等製品 242
 細胞加工製品 242
 細胞形質転換試験 264
 細胞膜透過性 251
 サルモネラ 182, 250
 残留農薬 249
 シガトキシン 185
 試験方法 247
 試験法 249
 脂質ナノ粒子 246
 次世代型がん分子標的薬 244
 室内真菌汚染 251
 質保証 237
 質量分析 249
 指定成分 242
 重要品質特性 240
 種鶏場 182
 受動喫煙 258
 上水 247
 小児医薬品開発 255
 食中毒 193, 250
 食中毒菌 250
 食鳥処理場 250
 食品安全 249
 食品残留動物用医薬品部会 248
 食品中の食品添加物分析法 249
 食品添加物 249
 食品表示 252
 食品用器具・容器包装 249
 食物アレルギー 252
 食物アレルギー検査法 252
 食薬区分 242
 試料調製 249
 新型コロナウイルス 245, 250
 新型コロナウイルス感染症 241
 シングルリファレンス 176
 水産食品 250
 水質基準 248
 水質検査 247, 248

- 水質事故 248
水道水 167
スーパーコンピュータ 253
スクリーニング分析 248
生活 250
生物学的同等性 238
赤外マトリックス支援レーザー脱離エレクトロスプレー
イオン化 249
繊維製品 248
造腫瘍性関連試験 242
相対モル感度 176
第18改正日本薬局方 237
代替法 267
注射剤 149
注射剤用ガラス容器 238
中分子ペプチド 251
中分子ペプチド医薬品 251
腸管凝集性大腸菌 193
治療薬 241
手洗い 250
転写因子 251
テンプレート 251
テンプレートペプチド 251
凍結粉碎 249
同等性／同質性 242
トキシコキネティクス 253
と畜・食鳥処理場 249
鶏 250
鶏肉 182, 249
ナノメディシン 256
日本学術会議 241
日本薬局方 239
乳及び乳製品 250
農薬 167
ノックダウン 244
ノロウイルス 250
バイオ医薬品 239
バイオウェーバー 238
バイオマーカー 253, 255, 259
ハイスルーブットスクリーニング 249
発がん性物質 258
バラハタ 185
東日本大震災 251
微生物ハザード 249
ヒト型モデル 258
ヒト細胞 258
評価法 247
標準物質 248
非臨床試験 255
非臨床評価 253
品質安全性 246
品質確保 239
品質評価 251
品質保証 241
品質保証学 237
ファージディスプレイ法 256
フォルダマー 251
不純物管理 237
不溶性微粒子 149
プログラム 247
文書 245
分析法 241, 252
ペプチド 251
ヘリカル構造 251
ヘリカルペプチド 251
放射性薬剤院内製造 256
放射線 240
ポジティブリスト制度 249
マイクロサンプリング 253
マリンバイオトキシン 250
ミニマム・コンセンサス・パッケージ 242
免疫組織化学 259
免疫反応 246
モダリティ 245
薬学教育 237
薬剤耐性 182, 250
薬物性肝障害 255
薬局方 238
卵巣癌 253
リアルワールドデータ 243
リガンド薬剤結合評価法 256
臨床検査 249
臨床データ登録システム 242
レギュラトリーサイエンス 237
ワクチン 241

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 Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2005;234:456-67.

5) 河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信, 大嶋智子, 土屋利江, 松岡厚子: *薬学雑誌* 2010;130:223-35.

8.7. 図：本文とは別にA4用紙に作成する。図には通し番号を付ける (Fig. 1, Fig. 2,...)。図番号、表題、説明をまとめて別のA4用紙に、原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ、最後に「.」を付けない。また、説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）。

例：Fig. 1. IR spectra of silicon dioxide separated from silicone resin

図中の文章は、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。図に写真（カラー写真可）を用いる場合には、鮮明なものを使用する。印刷原稿の裏には、論文のタイトル、著者名、図番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に図の挿入位置を記入する。

8.8. 表：本文とは別にA4用紙に作成する。表には通し番号を付ける (Table 1, Table 2,...)。表番号、表題、説明をまとめて別のA4用紙に、原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ最後に「.」を付けない。また、説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）。

例：Table 1. Refractive index and kinetic viscosity of intact and extracted silicone oil

表中の文章は、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。印刷原稿の裏には、論文のタイトル、著者名、表番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に表の挿入位置を記入する。

9. ステートメントの執筆上の注意：投稿内容が、レギュラトリーサイエンス関連学会などで既に発表したものである場合には、脚注に例として「本ステートメントは、日本薬学会第7回レギュラトリーサイエンスフォーラム学術集会（2010.12, 東京）にて発表した内容をまとめたものである」との説明を加える。

10. 誌上発表などの記載要領：誌上発表、単行本、行政報告、学会発表については、別に定める記載要領及び例示に従う。

校 正

初校は著者が行う。人名、化学名、数値、文献などは特に綿密に校正する。内容の追加、行数の増加は認めない。

令和4年4月27日

国立医薬品食品衛生研究所図書委員会

国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（用語例）

注：送りがなについて__アンダーラインは注意して送るもの，□印は送らないもの。

* 印は特定のものを指すときは漢字でよいもの。

分類	用語	使う字	使わない字 備考	分類	用語	使う字	使わない字 備考	
ア	あかるい あきらかに あげる あたためる あたらしい あたる あつかう あつめる あてる あらかじめ あらたに あらためる あらゆる あらかわす	明 <u>る</u> い 明 <u>ら</u> かに 上 <u>げ</u> る →加温する 新 <u>し</u> い 当 <u>た</u> る 扱 <u>う</u> 集 <u>め</u> る 当 <u>て</u> る あ <u>ら</u> かじめ 新 <u>た</u> に 改 <u>め</u> る あ <u>ら</u> ゆる 表（現） <u>す</u>	明 <u>い</u> 明 <u>か</u> に 上 <u>る</u> 新 <u>し</u> い 当 <u>る</u> 扱 <u>う</u> 集 <u>る</u> 当 <u>る</u> 予 <u>め</u> 新 <u>た</u> に 全 <u>る</u> 表（現） <u>わ</u> す 表→表面に出し 示 <u>す</u> 。著 <u>わ</u> す 現→かくさ <u>ず</u> に 示 <u>す</u> 在 <u>る</u> ，有 <u>る</u> 或 <u>は</u> 泡 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 <u>い</u> 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	越 <u>え</u> る 焦 <u>げ</u> る こ <u>こ</u> 試 <u>み</u> る 答 <u>え</u> こ <u>た</u> える こ <u>と</u> ご <u>と</u> 異 <u>な</u> る 殊 <u>に</u> こ <u>の</u>	越 <u>え</u> る 此 <u>処</u> 試 <u>る</u> 答(表中) 応 <u>え</u> る 事* 毎 異 <u>る</u> 此 <u>の</u>
オ	おいて おおう おおきい おおむね おこなう おこる	お <u>い</u> て 覆 <u>う</u> 大 <u>き</u> い お <u>お</u> むね 行 <u>う</u> 起 <u>こ</u> る	於 <u>い</u> て 被 <u>う</u> 大 <u>い</u> 概 <u>ね</u> 行 <u>う</u> 起 <u>る</u>					

分類	用語	使う字	使わない字 備考
コ	こまかい (洗い) こむ これ これら	細かい (洗い) 込む これ これら	細い 之 此等, これ等
サ	さきに さける さげる さしこむ さしつかえない さまざま さら さらに	先に 避ける 下げる さし込む 差し支えない 様々 皿 更に	さきに 避る 下る 挿し込む (挿入) 差支えない さら
シ	しかし しがたい しげき したがう したがって したのち (に) しばしば しぶい しまう しめす しめる しゃこう しやすい じゅうぶん しゅうまつてん しょうじる じょうりゅう じょじょに しらべる	しかし し難い 刺激 従う したがって(接続詞) 従って (動詞) した後 (に) しばしば 渋い しまう 示す 湿る 遮光 しやすい 充分, 十分 →終点 生じる 蒸溜 徐々に 調べる	然し, 併し, 而し 刺戟 したがう 屢々 しぶい 終う, 了う 湿 _ぬ る しゃ光 し易い, 仕易い じゅうぶん 終末点 生ずる 蒸溜 調る
ス	すくない ずつ すでに すてる すなわち すべて すみやかに	少ない ずつ 既に 捨てる すなわち すべて 速やかに	少い 宛 すでに 捨る 即ち 総て, 凡て, 全て すみやかに
セ	せん せんじょう	栓 洗淨	せん, セン 洗滌
ソ	そう そうにゅう そこ その そのほか それぞれ	沿う 挿入 そこ その そのほか それぞれ	そう入 其処 其の 其の他 夫々
タ	だいたい たいてい たえず たがいに たしかめる だす ただ ただし ただちに たとえば ために	大体 大抵 絶えず 互いに 確かめる だす ただ ただし 直ちに 例えば ために	だいたい たいてい 絶ず たがいに 確める 出す 唯, 只 但し 直に たとえば 為に
チ	ちいさい ちかづく ちようど	小さい 近づく ちようど	小い 近付く, 近づく 丁度

分類	用語	使う字	使わない字 備考
チ	ちょっと	ちょっと	一寸
ツ	ついて ついで つぎに つくる つける づつ つねに つめる	ついて 次いで 次に 作る 付ける ずつ 常に 詰める	就いて, 付いて つぎに 宛
テ	ていする できる	呈する できる	出来る
ト	とおり とき ときどき とくに どこ ところ ともせん ともなう ともに とりあつかい	とおり とき 時々 特に どこ ところ 共栓 伴う 共に 取扱い (名詞) 取り扱い (動詞)	通り 時* ときどき 何処 所* 共せん 伴 _い う
ナ	ないし なお なかば ながら なづける など ならびに なるべく	ないし なお なかば ながら 名付ける など 並びに なるべく	乃至 尚 中ば 乍ら 名づける 等 成べく, 成る可く
ニ	にかわじょう にごる にそう にゅうばち	にかわ状 濁る 二層 乳鉢	膠状 2層 乳鉢
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4年度図書委員

本間正充	畝山智香子	*北嶋聡	*原矢佑樹
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	*片岡洋平
渡邊敬浩	荒川憲昭	*齊藤洋克	*安彦行人
*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140号

令和4年11月10日 印刷

令和4年11月21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