

国立医薬品食品衛生研究所報告

令和 5 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.141

2023



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 5 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.141 2023

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141号第一部

特論

食品安全情報発行20周年を振り返って	畝山智香子	1
2003～2022年度の20年間に「食品安全情報」で紹介した 微生物に起因する重要な海外大規模食中毒アウトブレイク事例	窪田邦宏	5
2003～2022年度の20年間に「食品安全情報」で紹介した化学物質のトピックス	登田美桜	15
東アジア地域における国際的な医薬品開発及び安全性監視活動の推進に向けた民族的要因の検討	佐井君江	33
NIHS「医薬品安全性情報」— 20年の歩み	青木良子	47

研究に関する資料

「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて —令和4年度（2022）—	登田美桜, 市川範夫, 井上依子, 河恵子, 春田一絵, 與那覇ひとみ, 畝山智香子	53
Summary of human health hazard assessment of existing chemical substances (IX)	広瀬望, 馬野高昭, 村田康允, 磯貴子, 長谷川彩由香, 井上薫, 山田隆志, 増村健一, 松本真理子	61

国立医薬品食品衛生研究所報告第141号第二部

業務報告	69
令和4年度所外研究員等の受け入れ名簿	147
誌上発表（原著論文）	151
誌上発表（総説・解説）	250
単行本	285
行政報告	287
学会発表	298
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	366
各審議会, 委員会等について	375
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	383
特別講演会・国立衛研例会	396
令和4年度に行った主な研究課題	397
令和4年度行政試験等の処理状況	418
公的認定試験検査機関の活動報告	419
国立医薬品食品衛生研究所報告第141号人名索引	420
国立医薬品食品衛生研究所報告第141号キーワード索引	429

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.141, Part 1

Special Reports

Overview of 20 years of Food Safety Information	Chikako Uneyama	1
Large scale microbial foodborne outbreaks covered by the “Food safety information bulletin” in the last twenty years (2003-2022).	Kunihiro Kubota	5
Topics from “Food safety information (Chemical)” in the last twenty years (FY2003-2022)	Miou Toda	15
Research on ethnic factors for promoting global drug development and pharmacovigilance in East Asia	Kimie Sai	33
20 Years of NIHS “Drug Safety Information”	Yoshiko Aoki	47

Technical Data

Topics from “Food safety information (Chemical)” in 2022	Miou Toda, Norio Ichikawa, Yoriko Inoue, Keiko Kawa, Ichie Haruta, Hitomi Yonaha, Chikako Uneyama	53
Summary of human health hazard assessment of existing chemical substances (IX)	Nozomu Hirose, Takaaki Umami, Yasumasa Murata, Takako Iso, Sayuka Hasegawa, Kaoru Inoue, Takashi Yamada, Kenichi Masumura, Mariko Matsumoto	61

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.141, Part 2

Annual Reports of Divisions	69
Researchers List in Fiscal Year 2022	147
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	151
Summaries of Papers Published in Other Journals (Reviews and Articles)	250
Title of Scientific Books	285
Scientific Reports to Governmental Agencies	287
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.	298
Meeting Reports Related to Regulatory Science	366
Committee Members List in Fiscal Year 2022	375
Other Relative Activities	383
Special Seminars	396
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2022	397
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2022	418
Annual Report of Official Medicines Control Laboratory	419
Author Index	420
Subject Index	429

食品安全情報発行20周年を振り返って

畝山智香子, 窪田邦宏, 登田美桜

Overview of 20 years of Food Safety Information

Chikako Uneyama, Kunihiro Kubota, Miou Toda

Division of Food Safety Information, National Institute of Health Sciences, has been publishing "Food Safety Information" bi-weekly for 20 years as a research project for "scientific and systematic collection, analysis, evaluation, and provision of information on food safety". This paper describes an overview of the project and its history. The contents of the information provided in Food Safety Information will be introduced in the subsequent articles as Microbiology and Chemicals.

Keywords: Food safety information, research project

1. はじめに

安全情報部は平成15年(2003年*注)4月に化学物質情報部の改組により設置され, その際に医薬品情報を扱う第1室, 食品微生物情報を扱う第2室, 食品中化学物質情報を扱う第3室が新たに設置された。以降医薬品安全性情報及び食品安全情報を発行し続け, 令和5年(2023年)3月までで20年続いたことになる。何度かの組織再編を経て現在の安全情報部は食品に特化した情報を扱っている。この機会に, 食品安全情報を発行し続けた20年を振り返ってみたい。この原稿では衛研の事業としての状況を記述し, 続く原稿で微生物と化学物質のそれぞれの分野での話題を扱う。

*注 この原稿では行政の施策と海外情報を扱うため, 年号はわかりやすいようにできるだけ併記する

2. 成り立ち

安全情報部が設置される2003年前後の世界の重要な出来事として, 2002年の欧州食品安全機関(EFSA)及びドイツ連邦リスクアセスメント研究所(BfR)の設立がある。EFSAは, EUの食品一般法(通称General Food Law)と呼ばれている欧州議会・理事会規則178/2002の

制定により設立された。我が国でも, 翌2003年に食品安全基本法の制定により内閣府食品安全委員会(Food Safety Commission)が設立されたが, それら機関設立には, 食品安全政策の意思決定にリスクアナリシス(リスク評価, リスク管理, リスクコミュニケーション)の概念が取り入れられたことが背景にある。食品安全分野でリスクアナリシスが利用され始めたのは1993年であるが, コーデックス委員会が作業原則として2003年に「Working Principles for Risk Analysis for Application in the Framework of the Codex Alimentarius」を, 2007年にWorking Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Government(CXG 62-2007)を採択¹⁾したこともあり, 各国でリスクアナリシスの導入が急速に進んだ。その取り組みの1つが, EFSAやBfR, 内閣府食品安全委員会といった, リスク管理機関と機能的に分離した独立したリスク評価機関の設立であった。

一方日本では, 平成13年(2001年)9月, 国内において初めて牛海綿状脳症(BSE)の発生を確認, 平成14年(2002年)フェロシアン塩やアセトアルデヒド等の国際的には使われていたものの日本では食品衛生法上認められていない指定外添加物を含む食品が多数みつかる, さらに同年中国産冷凍ほうれん草から残留基準に違反するクロルピリホスの検出事例が相次ぐ, といった食の安全に関わる問題が噴出した。平成15年(2003年)7月1日に食品安全基本法が施行され, 内閣府に新たに食品安全委員会が設置されるとともに厚生労働省でも組織再編が行われた。そうした状況下で国立医薬品食品衛生研究所に海外の食品の安全性や規制に関する情報を速やかに収

To whom correspondence should be addressed:
Chikako Uneyama; 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: uneyama@nihs.go.jp

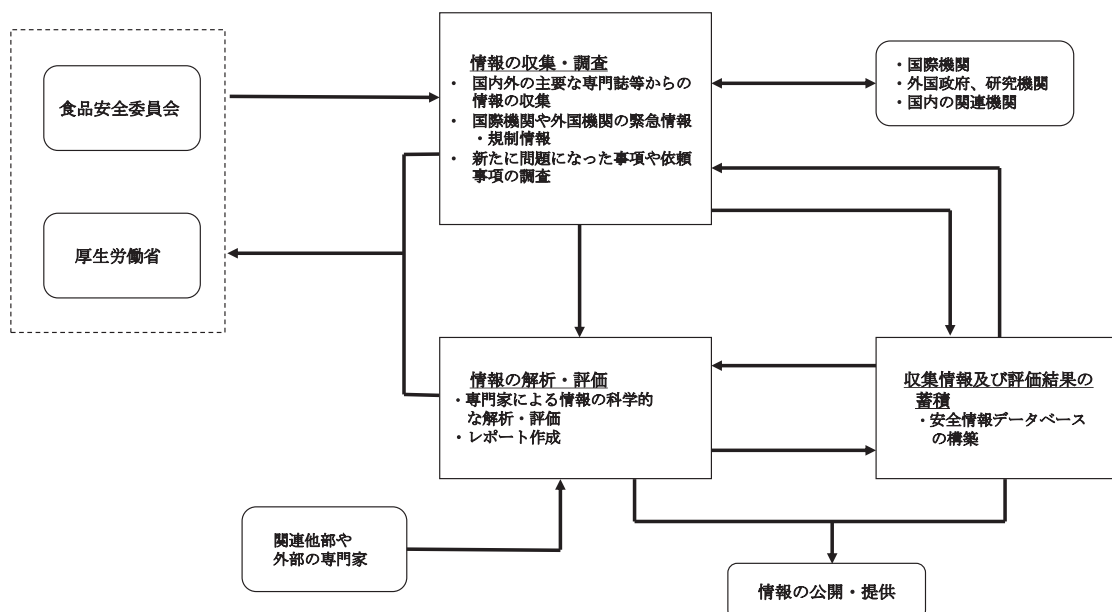


図1 食品の安全性に関する情報収集、解析、評価

集、解析、評価し、行政担当者に提供するための組織として安全情報部第2室及び第3室が設置され、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が提供された。食品安全情報の発行はこの事業による。食品安全委員会の発足の3ヶ月前から開始されている。

このことについては2003年の衛研報告の特論で説明されている²⁾が、事業開始時の業務の概要として示された図をここに再掲する。

20年を経て、関係省庁として平成21年（2009年）9月1日に消費者庁が発足したり、独自のデータベースサーバの運用を終了した、等の変化はあるものの、基本的には現在も業務内容は同じである。

3. 予算の推移

これまで衛研報告の業務報告において予算額として報告されてきた「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」の推移を図に示す。

事業開始の平成15年（2003年）度は44,294千円だったが、令和5年（2023年）度は10,071千円となっている。主な減額は査定によるものであるが、平成29年（2017年）から平成30年（2018年）にかけての減はデータベースの専用サーバの運用を停止したためである。その後は食品安全情報を含むデータの提供はNIHSの基盤システムの中で継続している。事業単独での規模は縮小しているようにみえるが、この事業をベースにして他の研究・調査事業を各種行っているため、基盤としての重要性はむしろ増えているといえる。目玉となる新規事業から、他の

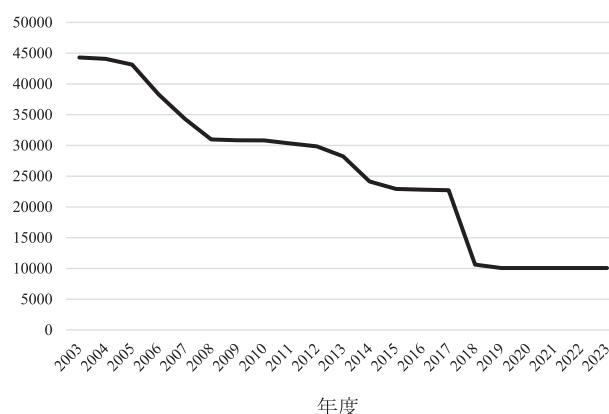


図2 予算額推移（単位：千円）

事業の基礎となる必須の事業へと、徐々に性質が変わっていった。

4. 食品安全情報について

食品安全情報（隔週刊）は平成15年（2003年）4月9日に第一号が発行された。最初の数号は海外機関によるウェブサイト上での発表が少ないうえに緊急情報を伝えることを重視していたこともあり、比較的短く、「緊急情報なし」といった記載もあった。形式についても手探りの状態だった。やがて人員も着任し取り上げる記事も徐々に増加していった。食品安全情報は、関係者にはメールでワード版を送付し、後日衛研HPにPDF版を掲載³⁾することになっているが、そのPDFの年間ページ数の推移を図に示した。

平成22年（2010年）4月からは微生物と化学物質を別ファイルとするようになっている。また比較的雑多な記

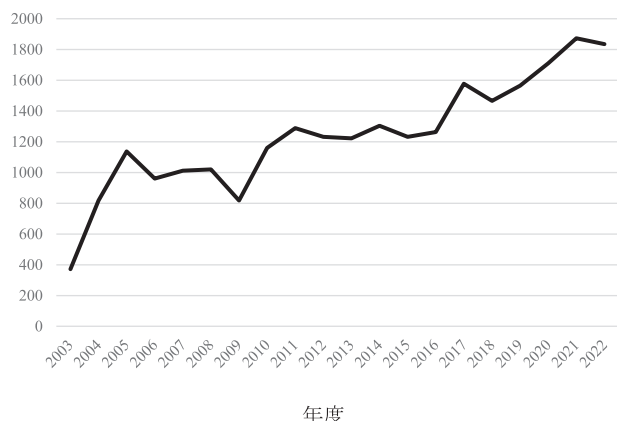


図3 食品安全情報年間ページ数

事が多数紹介されることが多い化学物質については、平成24年（2012年）5月（10号）より「注目記事」の掲載を開始した。「注目記事」は、その号で紹介した記事の簡単な解説であり、健康被害の発生や大規模回収などの食品安全の問題として重要な記事、規制改革や新規の取組みなど我が国の食品安全行政の改善に資する記事、食

品の輸出入業者にとって参考になる記事、一般消費者への注意喚起となる記事、そして著者が興味深いと感じた記事などを選択している。これまでの「注目記事」は全て登田が担当している。

これまで食品安全情報の発行に関与してきたのは以下の職員・非常勤職員である。

森川馨・春日文子・畝山智香子・窪田邦宏・山本都・登田美桜・豊福肇・田邊思帆里・田村克・杉田たき子・田中敬子・酒井真由美・荻原恵美子・佐々木史歩・天沼宏・春田一絵・與那覇ひとみ・河恵子・井上依子・市川範夫。

他にも所内外の多くの方々に情報提供や照会等で協力して頂いてきた。この場を借りて改めて感謝したい。

5. 食品安全情報の成果

食品安全情報の提供には、隔週刊の週報の発行以外に学会発表や総説の執筆も含まれる。これまで発表してきたもののうち、衛研報告で発表してきたものを表に示す。

表1 国立医薬品食品衛生研究所報告での報告

年	タイトル	著者
2003	医薬品、食品、化学物質の安全性情報への取り組み	森川馨、山本美智子、中野達也、春日文子、山本都
2005	「食品安全情報」から－海外における食品化学物質情報の動向	山本都、畝山智香子、登田美桜、森川馨
2005	食品中のアクリルアミドに関する最近の動き－JECFAによる新しいリスク評価を中心に－	登田美桜、畝山智香子、山本都、森川馨
2006	諸外国のCodex活動における透明かつ積極的なステークホルダーの関与を促進するためのInternet活用の動向	豊福肇、窪田邦宏、森川馨
2006	食品添加物、農薬及び動物用医薬品のADI及び関連情報データベースの構築	杉田たき子、佐々木史歩、田中敬子、登田美桜、畝山智香子、山本都、森川馨
2006	乳児用調製粉乳（Powdered Infant Formula）の摂取による乳児のSalmonella アウトブレイク	豊福肇、窪田邦宏、森川馨
2007	各国の農薬の使用状況に関する調査	山本都、登田美桜、田中敬子、杉田たき子、佐々木史歩、畝山智香子、森川馨
2007	各国の食品中残留農薬の検出状況に関する調査	登田美桜、杉田たき子、田中敬子、佐々木史歩、畝山智香子、山本都、森川馨
2009	国内外におけるヒスタミン食中毒	登田美桜、山本都、畝山智香子、森川馨
2009	わが国及び各国における畜水産食品中の残留動物用医薬品の検出状況について	山本都、登田美桜、杉田たき子、田中敬子、畝山智香子、森川馨
2017	「食品安全情報（化学物質）」から最近のトピックスについて	登田美桜、畝山智香子
2018	「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて－平成29年度（2017）－	登田美桜、畝山智香子
2019	「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて－平成30年度（2018）－	登田美桜、畝山智香子
2020	「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて－令和元年度（2019）－	登田美桜、畝山智香子
2021	「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて－令和2年度（2020）－	登田美桜、井上依子、河恵子、春田一絵、與那覇ひとみ、畝山智香子
2022	「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

2017年からは前年度に発行した食品安全情報（化学物質）をもとに、その1年に起きた出来事のうち記録として残しておくべき出来事を年間トピックスとして選択して解説を加えた資料を国立医薬品食品衛生研究所報告に毎年投稿することになっている。

また厚生労働省の施策は平成20年（2008年）度から行政事業レビューで評価されており、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も評価対象で、結果は公開されている⁴⁾。その成果目標及び成果実績としてWebページでの情報提供（トップページと「食品安全情報」）へのアクセス数を指標に掲げている。平成20年度から24年度までは年間30万アクセス、平成25年度以降は50-70万アクセス程度となっている。行政事業レビュー推進チームの所見はここ数年「現状通り：食品の安全性に関する国際機関や各国機関の最新情報等を調査・分析し、広く提供することを目的とし、健康被害防止や安全性確保に必要な事業であるため、引き続き、必要な予算額を確保し、適正な執行に努めること。」となっている。

6. 今後の展望

食品安全情報を発行してきたこの20年の間に、日本におけるインターネットの状況としては2000年代初期のブロードバンドの急速な普及、スマートフォンの普及とパソコンからモバイル端末への移行と移り変わってきた⁵⁾。一般の人々も含めて情報の入手が容易になり情報量が増え、情報のやりとりに関する物理的コストは格段に下がった。それにあわせて施策の透明性確保のため各国の情報公開も進み、食品安全に関連する情報量は増加の一途をたどり、それが「食品安全情報」のページ数の

増加にもつながっている。しかし新型コロナウイルス感染症のパンデミックに際しWHOが大量の情報が氾濫し不正確な情報や誤った情報が急速に拡散し正確な情報がわからなくなるインフォデミック⁶⁾も同時に起こっていると警告したように、信頼できる情報源が必要な情報をタイムリーに届けることの価値はむしろ高まっている。安全情報部ではこれまでも環境の変化に対応した情報提供を行ってきたが、今後も新たな技術や研究のニーズに対応して「信頼できる情報源からの有用な情報の提供」を目指す。

引用文献

- 1) Guidelines Codex Alimentarius
<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/guidelines/en/>
- 2) Kaoru Morikawa, Michiko Yamamoto, Tatsuya Nakano, Fumiko Kasuga, Miyako Yamamoto, Bull. Natl. Inst. Health Sci.2003; 121, 1-11
- 3) 「食品安全情報」
<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>
- 4) 行政事業レビュー 厚生労働省
https://www.mhlw.go.jp/jigyo_shiwake/
- 5) 「令和元年版情報通信白書」（総務省）<https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/r01/html/nd111120.html>
- 6) Infodemic
<https://www.who.int/health-topics/infodemic>

（最終アクセス：2023年6月30日）

2003～2022年度の20年間に「食品安全情報」で紹介した 微生物に起因する重要な海外大規模食中毒アウトブレイク事例

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏, 荻原恵美子, 酒井真由美, 畝山智香子

Large scale microbial foodborne outbreaks covered by the “Food safety information bulletin” in the last twenty years (2003–2022).

Kunihiro Kubota, Masaru Tamura, Hiroshi Amanuma, Emiko Ogihara, Mayumi Sakai, Chikako Uneyama

Division of Food Safety Information was established in April 2003, and has been publishing a bi-weekly bulletin “Food Safety Information Bulletin” since then. The bulletin includes information on food safety collected from abroad, summarized and translated into Japanese. It covers foodborne outbreak information, surveillance, food recalls, changes in regulation, scientific reports and publications mainly from international regulatory bodies, food safety authorities, national scientific institutes, etc. The bulletin is delivered to government officials, stakeholders and the public in Japan, through our listserv and our website. We also provide information from our website which need to be delivered quickly, by providing special websites.

In this article, we introduce largescale foodborne outbreaks due to microbial contamination, which we think should be noted for their severity, large number of patients, contamination which is likely to occur in the future, investigation results and measures taken by the authorities and companies to resolve the situation. We also chose ones which were related to foods were or might be imported to Japan, and also the ones which might also happen in Japan for similar food production or handling methods.

Looking back on these outbreaks, we noticed the changes in foodborne investigation methods such as use of PFGE (pulsed-field gel electrophoresis) to WGS (Whole Genome Sequencing) methods in estimating the strain of the causative agent to identify the responsible food for the outbreak. We also confirmed that collecting the latest information on outbreaks and food recalls abroad is crucial in swift introduction of control measures to prevent or minimize the burden of foodborne illness.

We will continue to provide accurate and important food safety information from abroad to notify the authorities, stakeholders and the public to minimize the risk of foodborne outbreaks.

Keywords: Food safety information bulletin, microbial, foodborne outbreaks

1. はじめに

微生物に起因する大規模食中毒として、1996年の腸管

To whom correspondence should be addressed:
Kunihiro Kubota; 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.2520; Fax: +81-44-
270-6591; E-mail: kubotak@nihs.go.jp

出血性大腸菌O157集団感染、2000年の低脂肪乳の黄色ブドウ球菌毒素による食中毒事件、2001年の牛海綿状脳症（BSE）の国内での発生等、食の安全に係る問題が相次ぎ、同様に食品の化学物質汚染の問題も多く報告されたことから、それらへの対応として2003年に食品安全基本法の制定、食品衛生法等の改正が行われた。食品安全委員会も設置され、厚生労働省医薬食品局食品安全部への組織改変も行われた。国立医薬品食品衛生研究所でも2003年4月に化学物質情報部を再編し、安全情報部が医

薬品及び食品の安全に係る情報を集約する部として発足した。第二室・第三室は国内外の食品安全に係る情報を収集・解析・提供するとともに、「食品安全情報」を安全情報部発足時から隔週にて継続して発行してきた¹⁾。また、国際機関、海外規制機関によるWebページ上の提供情報をはじめ、研究論文、大規模食中毒アウトブレイクやアウトブレイク調査結果、食品回収に関する最新情報等を紹介してきた。

最近では食品の流通範囲の拡大及び国際化により、食品汚染による食中毒アウトブレイクが発生した場合にはその被害が広範囲にわたることが多い。また、食品の原材料が海外で汚染されて輸入されるケースも増えており、特に加熱工程を経ずに喫食される食品の場合には、被害が遠く離れた国々で発生する可能性もある。海外の食中毒アウトブレイクや食品回収の最新の情報の入手は、多くの食品を輸入している我が国において、問題発生時に迅速な対応をとるうえで重要である。過去には安全情報部による「食品安全情報」発行に関連した情報提供により、海外からの輸入食品回収の早期対応につながった事例もあり、早期情報収集の重要性が示されている。隔週の「食品安全情報」による情報提供以外にも、厚労省食品総合システムのメーリングリストによる全国自治体への国内外の食品安全関連情報の毎日の提供や、国民や関係者に向けての「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に関する食品安全関連情報」特設Webページをはじめとした当所Webページからの重要情報の提供を行ってきた²⁾。

本稿では2003年4月～2023年3月まで「食品安全情報」にて情報提供してきた微生物に起因する海外の食中毒アウトブレイクのうち、特に患者数や死者数が多いもの、日本にも関連性が考えられ重要と思われるものとして以下の8事例を紹介する。

- A. 米国及びカナダで発生したピーナッツバター及びピーナッツバター含有製品によるサルモネラアウトブレイク (2008～2009)^{3,4)}
【食品安全情報 (微生物) No.6 / 2009 (2009.03.11) US CDC記事, 他】
- B. 米国で発生した輸入農産物を原因食品とするサルモネラアウトブレイク (2008)^{5,6)}
【食品安全情報 (微生物) No.19 / 2008 (2008.09.10) CDC MMWR記事, 他】
- C. ドイツ及びフランスで発生したスプラウトの喫食による志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) O104:H4感染アウトブレイク (2011)^{7,8)}
【食品安全情報 (微生物) No.21 / 2011 (2011.10.19) EFSA記事, 他】

- D. カンタロープメロンに関連して米国で発生したリステリア症アウトブレイク (2011)^{9,10)}
【食品安全情報 (微生物) No.25 / 2011 (2011.12.14) US CDC記事, 他】
- E. イタリアから輸入されたアーモンド詰めオリーブ製品によりフィンランドで発生したボツリヌス食中毒アウトブレイク (2011年)^{11,12)}
【食品安全情報 (微生物) No.26 / 2011 (2011.12.26) Eurosurveillance記事】
- F. 米国で発生した輸入冷凍マグロ中落ち削ぎ落とし製品によるサルモネラ感染アウトブレイク (2012)^{13,14)}
【食品安全情報 (微生物) No.16 / 2012 (2012.08.08) US CDC記事, 他】
- G. 米国及びカナダにおいて発生したロメインレタスに関連した大腸菌O157:H7感染アウトブレイク (2018年)^{15,16)}
【食品安全情報 (微生物) No.15 / 2018 (2018.07.18) US CDC記事, 他】
- H. 欧州の複数国にわたり発生し、冷凍コーン及びその他の冷凍野菜との関連の可能性が高いリステリア感染アウトブレイク (2018年)^{16,17)}
【食品安全情報 (微生物) No.15 / 2018 (2018.07.18) ECDC/EFSA記事, 他】

2. 過去20年間 (2003年4月～2023年3月) に紹介した食品衛生管理上重要と考えられる海外大規模食中毒アウトブレイク事例

A. 米国及びカナダで発生したピーナッツバター及びピーナッツバター含有製品によるサルモネラアウトブレイク (2008～2009)^{3,4)}

2008年9月から2009年4月にかけて、全米46州及びカナダで700人以上が発症する大規模なサルモネラアウトブレイクが発生した。米国疾病予防管理センター (CDC), 米国食品医薬品局 (FDA), 米国各州と各地域の公衆衛生機関の調査により、原因食品として疑われたA社の未開封ピーナッツバター製品及びその含有製品に *Salmonella* Typhimurium のアウトブレイク株が確認された。

患者への聞き取り調査から、多くの患者がピーナッツバターを喫食していたわけではなく、そのかわりピーナッツバターを含む様々な食品を喫食していたことがわかった。A社の工場はピーナッツバターのほかにピーナッツペースト (ローストピーナッツを挽いて製造する) などのピーナッツ加工品を製造し、ピーナッツバター含有食品の原材料として多くの食品会社に販売していた。A社は販売形態として、ピーナッツバターは5～1,700ポンドの大量容器入りで、ピーナッツペーストは

35ポンド入り容器からタンク車単位で販売していた。また、ピーナッツ粉、ピーナッツ粒、オイルローストピーナッツ及び乾燥ローストピーナッツを様々なサイズ的大量容器で、場合によっては小売サイズの容器で販売していた。FDAの調査により、A社は汚染の可能性のあるこれら製品を300以上の会社に販売していたことが明らかになった。これらの会社の多くは購入したA社製品をクッキー、クラッカー、シリアル、チョコレート菓子、アイスクリームなどの製品の原材料として使用し、さらに出荷、販売していた。このようなピーナッツバター含有製品は米国内に広く出荷され、また米国外の少なくとも23の国や地域に出荷されていた。最終的に200社以上の企業が17カテゴリー、2,100種類以上の製品を自主回収するという米国史上最大規模の回収となった。発症したペットの犬からサルモネラ菌が検出され、犬用ビスケットからアウトブレイク株が分離された例もあった。

本アウトブレイクでは原材料の供給元企業のピーナッツ加工品が汚染されており、その供給先が多岐にわたっていたため、影響を受けた製品の種類、量ともに膨大なものとなった。FDAは通常の対応とは異なり、CDCや各州の公衆衛生機関により特定食品との強い疫学的関連が確認されるより先に、疫学調査への協力及び事前調査を開始した。この対応がアウトブレイクの全体像を早期に把握し、情報を国民に周知させ、製品の回収等の対応を適宜行うことを可能とした。

本事例では開封済及び未開封の製品や、工場で採集された製品検体からアウトブレイク株が分離されたものの、それらの汚染の経緯は明らかにされなかった。FDAによるA社原材料製造工場の調査では生産現場における衛生管理上の問題が複数指摘されており、これら生産工程における諸問題が今回の汚染の原因となった可能性が考えられた。

またA社は、連邦倒産法第7章（清算手続き）による倒産申請を行い、今後の回収対応が不可能であると発表したため、FDAは地域別対応窓口を設置し、それ以降の問い合わせ、及び回収への対応等を行った。さらにFDAはWebサイトからA社の回収に関する最新情報を随時提供した。

回収対象製品の一部は日本にも輸入されており、それらの販売中止・回収等が行われた。厚生労働省は1月18日より、既に輸入されていた製品に関して米国でのアウトブレイクとの関連性の調査、及び関連製品の輸入中止指示等の対応を開始した。調査から、米国でのアウトブレイク関連製品に該当するピーナッツバター1件(79 kg)、ポップコーン（ピーナッツバター&チョコ）437ケース（542.64 kg）、シリアル食品（グラノーラバー）190ケース（2,870 kg）、ローストピーナッツ（缶入り、

340 g）384カートン、（1,566.72 kg）、ピーナッツロカ（チョコレート類）（11,888 kg）の日本への輸入が確認され、各管轄自治体を通じて、販売中止・回収等の指示を行った。

B. 米国で発生した輸入農産物を原因食品とするサルモネラアウトブレイク（2008）^{5,6)}

2008年に米国で輸入野菜に起因する大規模なサルモネラ（*Salmonella Saintpaul*）アウトブレイクが発生した。CDC、FDA、及び各州と地域の公衆衛生当局の調査により、メキシコ産の複数の農産物がそれぞれS. Saintpaulに汚染されていたことが確認された。メキシコ産の農産物によるこのアウトブレイクは全米で患者数が約1,400人に達した大規模なものであった。

2008年5月22日、ニューメキシコ州保健局（NMDOH）は、PFGE（パルスフィールドゲル電気泳動）パターンが同一のS. Saintpaul感染患者4人と詳細がまだ不明のサルモネラ感染患者15人が確認されたことをCDCに報告した。その後も患者の報告が続き、アウトブレイクは米国43州、ワシントンDC及びカナダに拡大した。

2008年8月25日時点で、アウトブレイク株に感染した患者は1,442人であり、少なくとも286人が入院し、この株が2人の死亡に関与している可能性があった。アウトブレイクは2008年4月中旬に始まり、ほとんどの患者は5月または6月に発症した。初期の疫学調査と微生物学検査の結果は、ハラペーニョ唐辛子（Jalapeno Pepper）及びセラノ唐辛子（Serrano Pepper）が感染源であり、ハラペーニョが主な原因であった可能性が高いという説を裏付けていた。トマトもアウトブレイクの初期に感染源であった可能性が高かった。本アウトブレイクの感染源を特定するために7件の症例対照研究が実施された。

CDCは通知があった5月22日以降、複数州にわたる調査を複数回行った（5月26日開始）。6月3日以降、CDC、FDA及び各州の公衆衛生担当部局は一部の農産物の喫食を避けるよう促す内容の勧告を何度か発表した。6月3日にニューメキシコ州及びテキサス州向けに限定的に発表された一部のトマトの喫食を避ける内容の勧告は、6月7日に全米向けのものに拡大された。また2回目の複数州にわたる調査（6月26日開始）の結果から、感染とハラペーニョ及びセラノ唐辛子の喫食との関連が確認されたことを受けて、CDC及びFDAはメキシコ産のハラペーニョ及びセラノ唐辛子の喫食を控えるよう、数回にわたり勧告を発表した。最初に全米向けにハラペーニョの喫食を避けるよう勧告したのは7月9日であった。7月17日、トマトの喫食を避ける勧告が解除され、ハラペーニョ及びセラノ唐辛子の喫食に関する勧告も8月28日に解除された。

広範囲に製品が出荷されたことから、被害地域及び感染者数が多い大規模アウトブレイクになった。米国では他にも2006年の生ホウレンソウの喫食に起因する大腸菌O157:H7アウトブレイク（26州で感染199人、入院102人、溶血性尿毒症症候群（HUS）発症31人、死亡3人）、2008年のカンタロープメロン喫食による*Salmonella* Litchfieldアウトブレイク（16州で感染51人、入院16人以上、カナダでの感染9人）等、野菜製品による広域にわたるアウトブレイクが複数確認されている。本事例においては、原因であることが疑われた複数の農産物が同時に喫食されていたことや、農産物の流通経路が複雑であり、さらに農場での環境調査が国外（メキシコ）であったため原因農産物の特定に時間がかかった。日本においても2006～2008年に*S. Saintpaul*感染の患者10人以上の集団発生が各年2～3件（劇場、飲食店、福祉・養護施設、宴会場、家庭、サッカー場等）発生しており、今後、本事例のような大規模アウトブレイクの可能性があることから、注意が必要である。

C. ドイツ及びフランスで発生したスプラウトの喫食による志賀毒素産生性大腸菌（STEC）O104:H4感染アウトブレイク（2011）^{7,8)}

2011年5～7月にかけてドイツで、エジプト産のフェヌグreek種子のスプラウトの喫食により志賀毒素産生性大腸菌（STEC）O104:H4アウトブレイクが発生し、4,000人近い患者と46人の死亡者が生じた。患者の中にはドイツを訪問中にスプラウトを喫食し、自国へ帰国した後に発症した者も多く見られた。本事例で分離されたアウトブレイク株はSTEC及び腸管凝集付着性大腸菌（EAggEC）の両方の病原因子を持つ株であった。アウトブレイク株はEAggECに特徴的な*aggR*遺伝子をはじめとして、他にも*aatA*、*aap*、*aggC*及び*aggA*の各遺伝子も陽性であった。すなわちアウトブレイク株は、志賀毒素（Stx）をコードするバクテリオファージを取り込んだ典型的なEAggEC株であり、Stxをコードする遺伝子は*stx2a*であることが確認された。

本アウトブレイクでは、2011年7月27日までに3,126人のSTEC O104:H4感染によるHUS非発症下痢症患者（高度疑い及び確定）が欧州13カ国から欧州疾病予防管理センター（ECDC）に報告された。このうち死亡者は17人であった。またHUS発症患者773人（うち死亡者29人）も報告された。これら以外に119人の疑い患者（うち死亡者4人）も報告された。ドイツ以外の各国の患者はドイツ北部への旅行者もしくは感染時に居住していた人であった。また、IHR（国際保健規則）情報を通じ、STEC患者8人及びHUS患者5人（うち死亡者1人）が米国、カナダ及びスイスから報告され、これら全員が発

症前にドイツに旅行していた。

フランス当局は、ボルドー近郊のBèglesでの行事（6月8日）参加後に出血性下痢症を発症した患者集団について、6月24日に「食品及び飼料に関する早期警告システム（RASFF）」に報告を行った。7月27日時点で、STECの確定患者2人とHUS患者9人がECDCに報告され、HUSを発症していない疑い患者が他に4人存在した。これらのうち11人はこの同じ行事に参加していた。患者15人中12人で大腸菌O104:H4感染が確認された。このフランスのアウトブレイクでも、疫学調査により原因食品としてスプラウトの関与が指摘された。

ドイツとフランスのアウトブレイクで分離された大腸菌O104:H4株は、表現型及び遺伝子型が同じであった。このため、両国のアウトブレイクの原因株は同じで、汚染源が共通であると考えられた。両国のアウトブレイクの追跡調査により、フェヌグreek種子が2つのアウトブレイクにおいて共通であることが判明した。種子に関する追跡情報の比較により、エジプトから輸入された特定のロットのフェヌグreek種子がアウトブレイクと最も関連が強いとの結論に至った。しかし、同じ業者が輸入した他のロットが関与していた可能性も除外できなかった。7月5日に欧州連合（EU）はエジプトから輸入された発芽用種子類の市場からの回収及び10月31日までの一時的な輸入禁止措置をとった。ロベルト・コッホ研究所（RKI）はアウトブレイク関連の最新の患者発生報告が2011年7月4日で、その後3週間新規報告がないことから、アウトブレイクは終息したと考えられると7月26日に発表した。

種子の汚染源や汚染経路は不明であったが、疫学調査、微生物調査、過去のスプラウト関連のアウトブレイクの調査結果によれば、種子の生産時に汚染が発生した可能性が高いため、調査をEUへの輸入後だけでなく生産地域へ拡大する必要が考えられた。疑われたフェヌグreek種子のいずれのバッチからも大腸菌O104:H4は分離されなかったが、これは汚染された種子が検体採取時に残っていなかったか、低レベルでの汚染であったために検出不可能であった可能性が考えられた。食品中で病因物質が不均一に分布して汚染が低レベルの部分がある場合があり、検査機関での検査結果が陰性となっても病因物質が存在しないことの証明にはならず、種子のように粒子状の食品の場合、汚染された種子が大量のロット中に拡散することもあるため特に重要である。また、病因物質の生残または増殖に有利な条件が食品中で均一でない場合も多い。生鮮スプラウトは通常、菌が死滅するような工程をほとんど含まない調理方法がとられる。病因物質が検出されない可能性があることを考慮すると、種子の生産段階における適正な生産や取り扱い規範の遵

守が重要である。日本においてももやし等の発芽野菜が一般的に喫食されており、発芽用の種子は海外からも輸入していることから、今回の事例を参考に対策を行う必要があると考えられた。

D. カンタロープメロンに関連して米国で発生したリステリア症アウトブレイク (2011)^{9, 10)}

2011年9月に米国の複数州で147人が感染、33人が死亡、1人の妊婦が流産する、まるごとの生鮮カンタロープメロンの喫食に関連した大規模なリステリア症アウトブレイクが発生した。CDCは迅速に対応し、9月6日に複数州にわたる大規模アウトブレイクであると認識してから、12日までの約1週間で感染源であるカンタロープメロンの生産元を確認し、全米に対して注意喚起を行うことで更なる患者発生を抑えることに成功した。

CDCは、複数州の公衆衛生当局及びFDAと協力して調査を行った。リステリア症患者と本アウトブレイクとの関連を調べるために、患者から分離されたリステリア株のDNA解析が行われた。また調査には、食品由来感染症の分子サーベイランスを実施している州・地域の公衆衛生検査機関及び連邦の食品規制検査機関により構成されるPulseNet（食品由来疾患サーベイランスのための分子生物学的サブタイピングネットワーク）のデータが使用された。

地域、州及び連邦政府の公衆衛生・規制当局による共同調査により、本アウトブレイクの感染源はカンタロープメロンであったことが示された。喫食に関する情報が得られた患者140人のうち131人（94%）が発症前の1カ月間にカンタロープメロンを喫食していた。調査の初期段階で、複数の患者が喫食したカンタロープメロンの種類を記憶しており、コロラド州南東部地域由来のカンタロープメロンを喫食したと報告した。追跡調査により、患者が喫食したカンタロープメロンは、コロラド州のA社が生産し、特定地域産として販売していたものであることが示唆された。これらのカンタロープメロンは、7月29日～9月10日に少なくとも24州で販売され、さらに他の地域でも販売された可能性があった。

FDAの検査機関により、コロラド州にあるA社の包装施設の装置とカンタロープメロンの検体から*L. monocytogenes*が検出された。FDAは、CDC、関連業者及び各州の公衆衛生当局と協力し、汚染源の調査を行った。

FDAは2011年9月初め、CDC及び各州の保健当局と協力し、複数州にわたるリステリア症アウトブレイクの調査を開始した。FDAは、9月10日にコロラド州当局とともにA社の査察を行い、まるごとのカンタロープメロンや環境検体など多数の検体を施設内から採取して、

検査機関で*L. monocytogenes*の検査を行った。39の環境スワブ検体のうち13検体で、患者から採取されたアウトブレイク株4株のうちの3株とPFGEパターンが同一の*L. monocytogenes*が検出された。陽性となった環境スワブ13検体は、12検体が製造ライン（等級付けベルトのスワブ9検体、コンベヤーのスワブ2検体及びフェルトローラーのスワブ1検体）、1検体が包装区域（コンベヤーベルトのスワブ）から採取されたものであった。査察中に同社の低温貯蔵庫から採取されたカンタロープメロン1検体からも、アウトブレイク株2株とPFGEパターンが同一の*L. monocytogenes*が検出された。

A社は、リステリア症アウトブレイクの発生を受け、2011年9月14日にまるごとのカンタロープメロン製品の自主回収を開始した。FDAは同社の直接及び間接的な取引先のほぼ全てを調査した。回収対象のカンタロープメロンは2011年7月末～9月10日に収穫されたものであった。FDAは、回収対象のカンタロープメロンが同社から米国内24州に出荷されていたことを確認している。国外への輸出は確認されなかった。

生鮮果物等は一般的に、喫食する前に加熱過程がないことから、汚染が起きるとそれがそのまま感染へと繋がってしまう危険性が高い。加工段階での汚染による、カット野菜やカット果物等に関連するアウトブレイクも数多く報告されているが、今回紹介したアウトブレイクはまるごとの生鮮果物によるアウトブレイクであり、農場での生産段階の衛生管理も重要であることが改めて示された。33人もの患者が亡くなっており、食品流通の拡大により被害が拡大することを示している。生鮮果物は免疫機能が低下している人、高齢者や子ども等も喫食する可能性が高く、汚染を防ぐことが特に重要である。

日本は世界各国から生鮮果物等を多種類輸入しており、今回紹介したようなアウトブレイクを未然に防ぐためには、原産国の生産農場、加工場等について衛生状態の確認などの対策が必要であると思われる。原産国の関連機関との関係はアウトブレイクの原因究明の迅速化に不可欠である。

E. イタリアから輸入されたアーモンド詰めオリーブ製品によりフィンランドで発生したボツリヌス食中毒アウトブレイク (2011年)^{11, 12)}

2011年10月中旬、フィンランド国立健康福祉研究所に食品由来ボツリヌス症の疑い患者1人が報告された。この患者は高齢者で、先行した胃腸炎症状は示さなかったが、めまい、視覚障害、嚥下障害及び発語障害の急性症状を呈したため届け出の3日前にヘルシンキの病院に入院していた。入院1～2日目に、下行性麻痺が急激に進行し、四肢麻痺及び呼吸筋不全に陥り、人工呼吸器を必

要とした。この初発患者は多臓器不全を起こし、入院14日目に死亡した。初発患者が入院した4日後、同一世帯の若年成人1人も複視、嚥下障害及び発語障害を呈した。この2人の患者及びその家族2人への聞き取り調査から、2人の患者は10月中旬に、未開封のガラス瓶に入っていたアーモンド詰めオリーブ製品を互いに3日違いで喫食していたことが明らかになった。この食品が原因食品である可能性が最も高かったため、患者の家庭から採集した食品の中でこの食品の検査を最初に行った。患者の家族2人のうち1人は下痢を発症していたが、2人とも神経症状は呈していなかった。この2人のうち1人は少量の当該オリーブ製品を味見しており、もう1人は全く口にしていなかった。患者2人から血清、胃内容物及び検便検体が採取され、ボツリヌス毒素及びボツリヌス菌の検査を行った。初発患者からは発症後3日目に、2人目の患者からは入院日の三価抗毒素投与後に、それぞれ各種検体が採取された。血清と胃内容物の検体については標準的なマウスバイオアッセイ法による検査が、胃内容物と検便検体についてはマルチプレックスPCR法による検査が行われた。患者の家庭の冷蔵庫から採取した様々な食品検体（ドライトマト、ブラックオリーブ、多種類の魚加工品を含む食品20品目）はPCR法による検査が行われ、患者2人が喫食したオリーブ製品の残り物についてはマウスバイオアッセイ法による検査も行われた。マウスバイオアッセイの結果、初発患者の血清検体は弱い陽性を示し、検出限界に近い量のボツリヌス神経毒を含んでいることが示唆された。しかし、2人の患者から得られたその他の臨床検体はすべて毒素陰性であった。両患者の胃内容物と検便検体及び当該オリーブ製品の残り物からB型ボツリヌス毒素の遺伝子が検出され、これらの検体にB型ボツリヌス菌が存在することが示唆された。オリーブ検体はB型ボツリヌス毒素が強陽性であった。

この低温殺菌済みのアーモンド詰めオリーブ製品は、イタリアで製造・包装されたものであった。2010年に314 mLガラス瓶入り製品900本がフィンランドに輸入されていた。当該製品には、2012年8月または9月の賞味期限が表示された2つの異なるバッチが特定された。これらの製品は、3都市のスーパーマーケット3店で販売されていた。上記の患者2人が喫食したオリーブ製品は、贈り物として受け取ったものであった。店に残っていた当該製品の在庫は、地域当局及び輸入業者によって初発患者の届け出の翌日にすべて撤去された。2011年10月21日に、RASFF及び欧州早期警告・対応システム(EWRS)の通知が発出された。販売に関わったスーパーマーケットチェーンは、顧客カードの記録を用いて当該製品の購入者を特定した。患者の家庭で発見された

オリーブ製品は、賞味期限が2012年9月のバッチのものであった。検査機関の検査では、これらの瓶からボツリヌス毒素やボツリヌス菌は検出されなかった。イタリアのRASFF当局は、当該製品が、EU内ではチェコ共和国、フランス、ドイツ、アイルランド、オランダ、スペイン、及び英国、EU外では、アルメニア、バルバドス、ブラジル、日本、ロシア、サウジアラビア、スイス、台湾及び米国に輸出されていたことを確認した。

消費者には、2011年10月21日にフィンランド食品安全局(Evira)やヘルシンキ大学及びヘルシンキ市等による共同記者発表で、これらの患者に関する情報が伝えられた。記者発表では対象製品の当該バッチの瓶が写真で示され、疑いのあるオリーブ製品の喫食後に症状が見られた場合は緊急に医師の診察を受けるよう助言が行われた。

本事例の原因食品は市販用に製造され広く流通している食品であった。本事例で患者が発生したのは1家庭のみであった。このアーモンド詰めオリーブ製品は欧州内外の多くの国に輸出されており、当該バッチはフィンランドに輸出された900本の一部であった。本事例は、最新の工業生産方式や流通方式を用いていてもボツリヌス毒素による汚染が生じる場合があることを示している。

F. 米国で発生した輸入冷凍マグロ中落ち削ぎ落とし製品によるサルモネラ感染アウトブレイク (2012)^{13, 14)}

2012年1月から7月にかけて、全米28州及びワシントンDCで、寿司の喫食により425人が発症する大規模なサルモネラ感染アウトブレイクが発生した。CDC, FDA, 各州と各地域の公衆衛生機関の調査により、原因食品としてインドから輸入された生の冷凍マグロ中落ち削ぎ落とし製品が確認された。

2012年3月1日、ニューヨーク州保健局は同一の稀なPFGEパターンを示す*Salmonella* Bareilly感染患者4人の発生をCDCのアウトブレイク対応チーム(ORT)に報告した。翌日、PulseNetは、これと同一のPFGEパターンの株の感染患者が全米7州から11人報告されていたと発表した。CDCは直ちに複数州にわたるアウトブレイクとして調査を開始した。本アウトブレイクの患者は最終的に全米28州及びワシントンDCから計425人が報告され、*S. Bareilly*及び*Salmonella* Nchangaの各アウトブレイク株への感染者はそれぞれ410人及び15人であった。患者の発症日は2012年1月1日～7月7日であった。

CDCの初期の疫学調査で互いに関係のない患者2人以上が発症前1週間以内での喫食を報告したレストランまたは食料品店の計7つの患者クラスターが確認され、各クラスターでは少なくとも1人の患者が当該レストラ

ンまたは食料品店で寿司を喫食したと報告した。これらのクラスターは5州に分布していた。寿司に最もよく使用される材料はマグロであるが、他の魚や魚以外の食材（タレなど）も使用されており、これらも含めて感染源調査の対象とした。4月11日までに聞き取り調査を終了した患者53人のうち43人（81%）が発症の前週に寿司を喫食したと報告した。また、寿司を喫食した患者43人のうち、39人（91%）がマグロの寿司を、36人（84%）がspicy tuna寿司を喫食したと報告した。一方、4月9日に発表された患者クラスターのレストラン（食料品店）4店での寿司の種類ごとの注文率の調査の結果では、マグロ寿司の注文率は61%、またspicy tuna寿司の注文率は37%であった。これらの結果から特にspicy tuna寿司が原因食品であると疑われた。

2012年4月26日、FDAは未開封包装のキハダマグロの中落ち削ぎ落とし製品2検体から、S. Bareillyアウトブレイク株とPFGEパターンの区別がつかないサルモネラを検出した。1検体からは、別のサルモネラ菌も検出され、そのPFGEパターンはS. Nchanga感染クラスター由来の株と区別がつかなかった。ウィスコンシン州農務・通商・消費者保護局の検査機関は、回収対象のマグロ製品1検体及び回収対象のマグロ製品を使用したspicy tuna寿司の1検体からS. Bareillyアウトブレイク株を分離した。CDCは、S. Bareillyアウトブレイク調査とS. Nchangaアウトブレイク調査を統合し、この2種類のPFGEパターンのどちらかを示す株をあわせて「アウトブレイク株」とした。コネチカット、メリーランド、マサチューセッツ、ペンシルバニア、サウスカロライナ、ウィスコンシン各州の公衆衛生当局の検査機関が行った検査により、回収対象であるキハダマグロの中落ち削ぎ落とし冷凍製品の未開封品及び当該製品を用いて製造された寿司の合計55検体のうち53検体（96%）からサルモネラが分離された。このうち41検体に由来する分離株についてPFGEパターンが明らかになった。その結果、36検体からS. Bareillyアウトブレイク株、12検体からS. Nchangaアウトブレイク株、また7検体から両アウトブレイク株が分離されたことが判明した。

この冷凍マグロ製品（中落ち削ぎ落とし）は米国の会社がインドから輸入したものであった。4月13日、同社はFDAから汚染の可能性の通知を受け、当該製品約58,000ポンド（約26トン）の回収を開始した。4月19日よりFDAのニューデリー事務所（インド）は、キハダマグロの中落ち削ぎ落とし製品の製造業者であるインドの会社に対し、海産物HACCP監査を開始し、4月24日にその結果を発表した。監査の際にFDAは、インド洋におけるマグロ漁の漁期の関係で4月12日が当該施設におけるマグロ製品の2012年度の最終加工日であったと知らされ

た。米国の会社は4月13日に、生のキハダマグロの冷凍製品58,828ポンド（約26.7トン）の自主回収を開始した。FDAはそれをWebページで公表し、その後小さいロットに分割された可能性があることから、小売業者や消費者には社名や製品名が分からない可能性があるとして注意を呼びかけた。また同製品は個人消費者への直接販売ではなく、レストランや食料品店で寿司、刺身、セビーチェなどの食品の製造に使われた可能性があるとした。5月10日には回収対象製品の製造業者であるインドの会社が、サルモネラ汚染の可能性があると、インド産マグロの切り身（tuna strips）の22ポンド（約10 kg）入り箱詰め冷凍製品の追加回収を発表した。当該製品は卸売用であり、消費者への直接販売は行われていなかった。FDAは4月13～14日に予防策としてインドの会社の生鮮及び冷凍マグロに対して輸入警告を発した。

本アウトブレイクでは米国で喫食された一部の寿司に原材料としてインド産の冷凍マグロ中落ち削ぎ落とし製品が使用され、これが出荷元のインドの加工場においてサルモネラに汚染されていたと考えられる。米国に輸入された未開封包装の当該製品からサルモネラアウトブレイク株が検出されている。寿司として非加熱で喫食されることと、米国での近年の日本食（寿司）の流行により大規模なアウトブレイクへとつながった。

日本もアジアを初めとする世界各国から多くの冷凍海産物を輸入している。本事例においては幸い当該製品の日本への輸入はなかったものの、同様の事例が発生する可能性が考えられる。海外の加工施設の衛生状態を輸入業者が確認することなどが必要であるが、それらに起因する被害を最小限に抑えるためには、諸外国における最新のアウトブレイク情報を注視し、リスク管理に必要な情報を収集し、それをもとに迅速な安全対策を行うことが重要である。

G. ロメインレタスに関連して米国及びカナダにおいて発生した大腸菌O157:H7感染アウトブレイク（2018年）^{15, 16)}

米国では2018年6月27日までに、大腸菌O157:H7アウトブレイク株の感染患者が全米36州から計210人報告された。情報が得られた患者201人のうち96人（48%）が入院し、そのうち27人がHUSを発症した。計5人の死亡者が報告された。カナダでは、米国で発生した本アウトブレイクの原因株と遺伝学的に近縁な大腸菌O157株に感染した患者が計8人報告された。患者1人が入院したが死亡者は報告されなかった。疫学調査において、患者8人全員が発症前にロメインレタスを喫食したことを報告した。患者は、自宅で、または、食料品店、レスト

ランもしくはファストフード店で購入した調理済みサラダとしてロメインレタスを喫食していた。患者2人が、発症前に米国に旅行し滞米中にロメインレタスを喫食したと報告した。

FDA及び州・地域の食品規制当局は追跡調査を行い、患者が喫食したロメインレタスが米国アリゾナ州ユマ栽培地域の多数の農場に由来することを明らかにした。FDAはCDC及び各州当局と協力してユマ栽培地域の環境調査を開始し、灌漑水、土壌及び堆肥の検体を採取し、ユマ栽培地域の用水路の水検体から大腸菌O157:H7アウトブレイク株を検出した。全ゲノムシーケンシング(WGS)解析により、この水検体から検出した株は患者由来株と遺伝学的に近縁であることが示された。

最近多くの国において野菜に関連したアウトブレイクが発生している。それらの野菜の汚染原因や場所は様々であり、洗浄・冷蔵・加熱といった食品衛生における基本的な対応によって防ぐことができる場合が多い。最近健康志向によりサラダが好まれることもあり、非加熱野菜の喫食が多く見られることから、日本においてもその取り扱いには十分な注意が必要であると考えられた。

H. 欧州の複数国にわたり発生し、冷凍コーン及びその他の冷凍野菜との関連の可能性が高いリステリア感染アウトブレイク (2018年)^{16, 17)}

2015年以降、EU加盟5カ国（オーストリア、デンマーク、フィンランド、スウェーデン、英国）において、WGS解析で定義され、冷凍コーン及びその他の冷凍野菜との関連の可能性がある侵襲性リステリア (*Listeria monocytogenes*) 感染アウトブレイクが発生した。2018年6月15日までに患者47人が報告され、このうち9人がリステリア感染が原因で、もしくはリステリア感染中に他の疾患が原因で死亡した（致死率19%）。

WGS解析により、ヒト以外の検体から分離された *L. monocytogenes* 株のうち29株が本アウトブレイクの原因株である *L. monocytogenes* 血清群IVb MLST型6 (ST6) と遺伝学的に近縁であることが判明した。これら29株のうち23株は2017年に製造された製品の検体由来で、内訳は、冷凍コーン13検体、コーン入り冷凍ミックスベジタブル8検体、冷凍ホウレンソウ1検体及び冷凍サヤインゲン1検体であった。2016年に製造された製品の検体由来する分離株は冷凍ミックスベジタブルからの1株のみで、2018年の場合は冷凍ホウレンソウから3株が得られている。また、2株は冷凍野菜製造工場環境検体由来で、1株はフランスの工場2017年の製造期に、他の1株はハンガリーの工場2018年の製造期にそれぞれ採取された検体より分離された。

WGS解析により、ヒト由来分離株とヒト以外に由来

する分離株との間に強い微生物学的関連が示され、冷凍コーンと冷凍ミックスベジタブル（コーンを含む）に関連した共通感染源がフードチェーンに継続して存在していることが示唆される。汚染食品の追跡調査の結果は、ハンガリーの1カ所の冷凍工場（A社）に汚染源が存在することを示している。この工場で採取された冷凍ホウレンソウ及び冷凍サヤインゲン検体からアウトブレイク株と同一の *L. monocytogenes* IVb ST6株が分離されたことから、この工場加工されたコーン以外の冷凍野菜も本アウトブレイクの原因食品である可能性がある。

2016、2017及び2018年の製造期にハンガリーのA社の工場で製造された冷凍コーン及びその他の冷凍野菜から、アウトブレイク株と同一の *L. monocytogenes* IVb ST6が検出されたことは、A社の工場非稼働時及び加工製品の変更時に標準的な洗浄及び消毒が行われた後も、工場環境中にこの株が存在し続けていることを示唆している。また、汚染された製造ラインを複数種の食品の製造に使用すると、工場加工される様々な最終製品に交差汚染のリスクが生じる。これまでに得られた情報から、ハンガリーの当該加工工場内に *L. monocytogenes* 汚染が確認されているが、汚染が発生した正確な場所や製造工程はまだ特定されていない。当該加工工場における汚染源の特定には、徹底的な検体採取及び検査を含む詳細な調査が必要である。

デンマーク、フィンランド、スウェーデン及び英国での聞き取り調査に回答した患者計26人のうち、11人が冷凍または冷凍ではないコーンの喫食を報告した。コーンの喫食を報告しなかった15人のうち、2人は冷凍ではないミックスベジタブルの喫食を回答し、3人はコーンもミックスベジタブルも喫食しなかったと報告し、6人はコーン及びミックスベジタブルの喫食の有無を覚えておらず、4人はコーンを喫食しなかった可能性があり、このうちの1人は冷凍ミックスベジタブルを喫食した可能性があった。

2016年には米国で発生したリステリア症アウトブレイクと関連して、*L. monocytogenes* に汚染されている可能性がある冷凍野菜が原料として使われた製造委託製品（コーン、ミックスベジタブル、オニオン、グリーンピース等）が日本に輸入されており、厚生労働省が通知を发出し、関連各社が回収を行った^{18, 19)}。今後も日本に汚染された冷凍野菜が輸入される可能性があり、リステリアに汚染されていた場合には本事例のように長期にわたり患者感染が継続する可能性もある。日頃から海外での患者発生動向や食品回収情報に注視し、迅速に対応することが重要である。

3. おわりに

2003～2022年度の20年間にわたる「食品安全情報」で紹介した、特に食品衛生上重要で日本にも関連が考えられる、微生物に起因する大規模食中毒アウトブレイク事例を概説した。食中毒アウトブレイクの調査においても、この20年で食中毒原因菌のアウトブレイク株特定の方法がPFGEからWGS解析へと変化してきていること等がわかる。また、これらのアウトブレイク事例では発生原因はそれぞれ別であるものの、共通点として、食品流通の拡大により、原因食品が広い範囲に短時間で供給されていることが挙げられる。日本は多くの食品を輸入しており、海外の食中毒アウトブレイクに関連する製品が日本にも輸入される可能性がある。海外におけるアウトブレイク発生情報、食品回収情報等を継続して幅広く収集することで状況をいち早く探知し、それらの情報をもとに汚染食品及び汚染原材料の日本への輸入の確認と対応を行うことが、被害を短期間かつ最小限にとどめるために重要であると考えられる。同時に海外における食中毒調査の内容、食中毒対策、規格基準、法律、そして新たな技術の情報収集もこれらに組み合わせることが重要である。

情報提供においては、提供先が行政関係者、食品事業者、国民と多岐にわたることから、「食品安全情報」では情報の選択、内容の詳細、情報提供の速度（隔週刊）などの要素の影響を受けている可能性がある。そこで、我々は速度が必要な情報の提供のために、「食品安全情報」で紹介する前でも、関係者のメーリングリスト等の活用や当所Webページに特設紹介ページを作成することで迅速に情報提供するように努めている。これまでに、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に関する食品安全関連情報」、「欧米で発生しているA型肝炎ウイルス（HAV）感染アウトブレイクに関する食品関連情報」、「ドイツの大腸菌O104アウトブレイク関連情報」、「新型インフルエンザに関する食品関連情報」、「鳥インフルエンザA（H7N9）ウイルスに関する食品関連情報」等、日本における情報が少ない時期から、特設Webサイトにて日本語による情報提供を行っており、アクセス数から多くの方に活用されていることが示唆される^{2, 20-23}。特に情報提供直後のアクセス数の急激な上昇から、各事例発生初期の日本国内での情報が少ない時期より、求められている情報が提供できていると考えられる。また海外の情報を入手しやすくするため、すでに「食品安全情報」で紹介した情報を「食品関連情報（食品中の微生物に関する情報）」内にて、「カンピロバクター関連情報」、「ノロウイルス関連情報」、「海外における*Enterobacter sakazakii* 関連情報」等の情報集約ページとして再度提供している²⁴⁻²⁷。

今回紙面の都合上紹介しなかったが、「食品安全情報」では海外の食中毒調査結果の詳細、新しい食品安全対策に関する文献、各国における感染症患者数、食品汚染等のサーベイランスの情報等も紹介しており、それらも有用に活用していただいているとの評価を得ている。今後も内容の正確性を最も重視しつつ、上記で紹介したような迅速な提供が可能な方法を選択して情報提供を続けていく。

引用文献

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所：「食品安全情報」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所：「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に関する食品安全関連情報」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/microbial/2019-nCoVindex.html>
- 3) 「食品安全情報（微生物）No.6 / 2009（2009.03.11）US CDC記事，他」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2009/foodinfo200906.pdf>
- 4) 窪田邦宏，天沼宏，森川馨：食品衛生研究，59（12），7-15（2009）「2008-2009年に米国及びカナダで発生したピーナッツバター及びその含有製品による*Salmonella* Typhimuriumアウトブレイク」
- 5) 「食品安全情報（微生物）No.19 / 2008（2008.09.10）CDC MMWR記事，他」
<https://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2008/foodinfo200819.pdf>
- 6) 窪田邦宏，天沼宏，森川馨：食品衛生研究，60（5），19-29（2010）「2008-09年に米国で発生した生鮮野菜及び発芽野菜に起因する2件の*Salmonella* Saintpaul大規模アウトブレイク」
- 7) 「食品安全情報（微生物）No.21 / 2011（2011.10.19）EFSA記事，他」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2011/foodinfo201121m.pdf>
- 8) 窪田邦宏，天沼宏，森川馨：食品衛生研究，62（1），21-32（2012）「ドイツなどで発生した志賀毒素産生性大腸菌（STEC）O104:H4感染アウトブレイク」
- 9) 「食品安全情報（微生物）No.25 / 2011（2011.12.14）US CDC記事，他」
<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2011/foodinfo201125m.pdf>
- 10) 窪田邦宏，天沼宏，春日文子：食品衛生研究，62（6），7-16（2012）「米国で2011年に発生した生鮮果物関連の大規模食中毒アウトブレイク」

- 11) 「食品安全情報（微生物）No.26 / 2011（2011.12.26）Eurosurveillance記事，他」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2011/foodinfo201126m.pdf>
- 12) 窪田邦宏，天沼宏，春日文子：食品衛生研究，63（12），21-33（2013）「海外におけるボツリヌス食中毒アウトブレイク」
- 13) 「食品安全情報（微生物）No.16 / 2012（2012.08.08）US CDC記事，他」
<https://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2012/foodinfo201216m.pdf>
- 14) 窪田邦宏，天沼宏，春日文子：食品衛生研究，62（11），7-13（2012）「2012年に米国で発生した生の冷凍マグロ中落ち削ぎ落とし製品によるサルモネラ（*Salmonella* Bareilly, *Salmonella* Nchanga）感染アウトブレイク」
- 15) 「食品安全情報（微生物）No.15 / 2018（2018.07.18）US CDC記事，他」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2018/foodinfo201815m.pdf>
- 16) 窪田邦宏，田村克，天沼宏：食品衛生研究，68（12），21-32（2018）「海外で野菜の喫食に関連して最近発生した食中毒アウトブレイク事例」
- 17) 「食品安全情報（微生物）No.15 / 2018（2018.07.18）ECDC/EFSA記事，他」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2018/foodinfo201815m.pdf>
- 18) 「食品安全情報（微生物）No.10 / 2016（2016.05.11）US CDC記事，他」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2016/foodinfo201610m.pdf>
- 19) 厚生労働省：「米国産冷凍野菜等について（依頼）」平成28年5月9日
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000124858.pdf>
- 20) 国立医薬品食品衛生研究所：「欧米で発生しているA型肝炎ウイルス（HAV）感染アウトブレイクに関する食品関連情報」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/microbial/HAVindex.html>
- 21) 国立医薬品食品衛生研究所：「ドイツの大腸菌O104アウトブレイク関連情報」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/microbial/O104.html>
- 22) 国立医薬品食品衛生研究所：「新型インフルエンザに関する食品関連情報」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/microbial/h1n1flu.html>
- 23) 国立医薬品食品衛生研究所：「鳥インフルエンザA（H7N9）ウイルスに関する食品関連情報」
<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/microbial/h7n9index.html>
- 24) 国立医薬品食品衛生研究所：「食品関連情報（食品中の微生物に関する情報）」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/microbial/index.html>
- 25) 国立医薬品食品衛生研究所：「カンピロバクター関連情報」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/microbial/campyindex.html>
- 26) 国立医薬品食品衛生研究所：「ノロウイルス関連情報」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/microbial/noroinde.html>
- 27) 国立医薬品食品衛生研究所：「海外における *Enterobacter sakazakii* 関連情報」
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/microbial/esaka.html>

（最終アクセス：2023年6月30日）

2003～2022年度の20年間に「食品安全情報」で紹介した化学物質のトピックス

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

登田美桜, 市川範夫, 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 the last twenty years (FY2003-2022)

Miou Toda, Norio Ichikawa, Yoriko Inoue, Keiko Kawa, Ichie Haruta, Hitomi Yonaha, Chikako Uneyama

Division of Food Safety Information publishes biweekly bulletins named “Food safety information (FSI)” which introduce the latest food safety news released from international organizations and food safety authorities in foreign countries. The present paper reviews the history (2003-2020) of the chemical part of FSI and introduce representative topics.

In this time, it was a good opportunity to reconsider the meaning and the points for improvement of FSI. It is significant that information on food safety from reliable sources have timely and continuously been collected and provided to risk managers and public. On the other hand, there is a weak point that it is difficult for readers to prioritize the issues published in the chemical part of FSI, because chemicals related to food safety cover a wide range of types including contaminants, pesticides, veterinary drugs, food additives, food contact materials, nutrients and dietary supplements, and a lot of kinds of issues are introduced. As it is expected that various issues related to food safety and chemicals will continue to occur in the future, our division routinely continue to research and provide information on food safety, and also should consider how to provide effectively its information.

Keywords: Food safety information, chemical

1. はじめに

食品の安全性にかかわる化学物質のテーマは、汚染物質、農薬及び動物用医薬品、食品添加物、容器・包装の食品接触物質、栄養素、いわゆる健康食品など多岐にわたり、食品安全情報でも様々な事案に関する海外情報を紹介してきた¹⁾。本稿では、初刊から20年間（2003～2022年）の食品安全情報の化学物質編に紹介した記事をもとに、その歴史を振り返り、5年ごとに時代を追いながら代表的なトピックスを簡単に紹介する。トピックスについては、主に、大規模な健康被害の発生や回収が行われた事案、影響が拡大し複数国が対応した事案、国連食糧農業機関（FAO）及び世界保健機関（WHO）の勧

告や評価など国際的に重要度の高いものをピックアップした（表1）。ただし、ある化学物質についての注意喚起や警告、リスク評価、回収や販売禁止などの措置については、各国が五月雨式に実施する場合が多いことから、代表して先駆けとなったと思われる国や事案についてのみ記載した。また、個々の事案の詳細や化学物質の詳しい特性などを逐一説明すると文章量が膨大になるため、“いつ頃にどのようなことが起きていたのか”に的を絞り、詳細は割愛させていただいた。引用文献については可能な限り示した。しかし、過去の多くの記事でリンク先が削除されており、現在の引用が不可能なことから、それらの記事については過去の食品安全情報と、2017年より国立医薬品食品衛生研究所報告に毎年投稿している年間トピックスのまとめ、さらに過去の記事を化学物質ベースで地域ごとに経時的にまとめたファイルを安全情報部のホームページ上に「食品安全情報（化学物質）のトピックス」として掲載しているので、それらをご参照いただきたい^{1,2)}。

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

2. 2003年（初刊）から2007年

2003年4月に食品安全情報の第1号を発行した。第1号の化学物質編では、オーストラリア・ニュージーランド食品基準局（FSANZ）がトロピカルフルーツへのX線照射を認可した記事や食品中のアクリルアミド関連文献などを紹介した。その頃、我が国では2003年にアマメシバ加工品による閉塞性細気管支炎などの健康被害が報告され、同年9月に食品衛生法の下で、「サウロパス・アンドロジナス（別名アマメシバ）を含む粉末剤、錠剤等の剤型の加工食品」の販売が禁止されたほか、2004年7月に既存添加物名簿からアカネ色素を削除、2005年2月に特定保健用食品の見直しにより「条件付き特定保健用食品」、「疾病リスク低減表示」、「規格基準型」を設置、2004年にシンフィツム（いわゆるコンフリー）及びこれを含む食品の販売を禁止、2006年5月に食品中に残留する農薬や動物用医薬品等についてポジティブリスト制度及び一律基準（0.01 ppm）の施行、2007年には大手菓子メーカーを含む多くの消費期限の改ざんの発覚などがあった³⁻⁷⁾。

食品中のアクリルアミドの発見

2002年、スウェーデン政府とストックホルム大学が食品にアクリルアミドが含まれることを発表した。その発見につながったのが建築材にアクリルアミドを使用したトンネル工事の労働者を対象にした調査である。この調査においてアクリルアミドに暴露されていない対照者の血中からもアクリルアミド-ヘモグロビン付加体が検出されたことから、原因の追求が行われ、暴露源として食品が特定された。当時、アクリルアミドに遺伝毒性や発がん性、神経毒性などがあることはよく知られていた。そのため、この発表は世界的に重く受け止められ、食品中の生成機構や汚染実態を解明するための様々な研究やプロジェクトが直ちに開始された。後に、食品に含まれるアミノ酸の一種であるアスパラギンと還元糖（グルコースやフルクトース）が高温（120℃以上）で加熱調理される過程でアクリルアミドが生成することが明らかにされた。

さらに食品中のアクリルアミドの発見は、食品に含まれる化学物質のリスク評価にとってのマイルストーンにもなっている。発見から3年後に開催された第64回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA：2005年）においてアクリルアミドが評価対象となり、食品中の遺伝毒性発がん物質に関するJECFAのリスク評価に新たにベンチマーク用量や暴露マージンが利用された。それまで閾値がない物質として一括りに扱われていた物質について、毒性と暴露実態を考慮した上でリスク管理上の優先順位をつけられるという画期的なアプローチが

この時から導入されるようになった⁸⁾。

ハーブ製品による健康被害

当時、健康の維持・増進や何らかの生理機能増強を目的とした様々なハーブ製品（例：カバ、コンフリー、ブラックコホシュ、エフェドラ）による健康被害が多数報告された。その中でも特記すべきは米国でのエフェドラ製品であろう。メジャーリーグベースボールのSteven Scott Bechler投手が2003年2月に熱射病による多臓器不全で死亡し、その死因としてエフェドラを含むサプリメントが疑われたことが発端となり、エフェドラ製品による健康被害（心臓発作、脳卒中など）が注目されるようになった。エフェドラ製品は減量や運動能力増強などの目的で広く使用されていたが、米国食品医薬品食品局（FDA）の調査により多数の健康被害が発生していることが判明した。そのためFDAは、2004年2月、エフェドラ成分であるエフェドリンアルカロイドを含むダイエットサプリメントの販売を禁止する最終規則を発表した⁹⁾。この発表を受けて他国でもエフェドラ製品に関する警告が相次いで出された。その後、エフェドリンに類似した化学構造をもち同様の活性があるとの理由から、代替成分としてシネフリン（ビターオレンジ成分）を使用した製品も登場したが、エフェドリンと同様に心血管系の健康被害が報告され、その摂取についても注意が呼びかけられた。

また、同時期に我が国でも減量を目的にした製品による過去最大の健康被害が発生したので記しておく。2002年7月、中国製ダイエット用健康食品による肝障害と死亡者の発生が報道されたことを契機として、それらの製品による健康被害が全国的な問題となった。厚生労働省の発表によると、健康被害の半数以上は「御芝堂減肥こう囊（オンシドウゲンピコウノウ）」、「せん之素こう囊（センノモトコウノウ）」、「茶素減肥（チャソゲンビ）」の3製品の摂取が関係しており、肝障害の発症に関与する成分としてN-ニトロソフェンフルラミンが同定された^{10, 11)}。これらの製品は未承認医薬品として扱われ、2006年7月12日時点で厚生労働省には上記3製品を含めて同様の未承認医薬品による健康被害として796名（うち死者4名）の症例が報告されている。

Sudan Redの不正使用

2003年5月、フランスにおいて、英国で製造されたインド産の粉末唐辛子及びその製品に、工業用色素のSudan red Iが検出された。粉末唐辛子は色に応じて価格が変動するため、製品の色をよくするために不正に使用されたことが原因であった。当初は粉末唐辛子のみの問題であったが、2005年2月に英国の検査で、汚染され

た唐辛子を使用したウスターソースやそれを使用した製品からもSudan red Iが検出されて汚染の対象が非常に広範囲に及ぶことが発覚し、EU加盟国のみならず世界規模の回収につながった。2006年には、中国で黄身の色を赤くするための不正使用によりアヒルの卵からSudan Red IVが検出されて問題になった。

瓶詰め食品からセミカルバジド検出

2003年7月、EFSAが瓶詰め食品に微量のセミカルバジド（SEM）が検出されたと発表した。原因は、金属蓋のパッキンに発泡剤として使用されたアゾジカルボンアミド（ADC）からSEMが生成し食品へ移行したことだった。生地改良剤としてADCを添加した小麦粉からもSEMが検出されている。SEMは、合成抗菌剤ニトロフラン類の1つニトロフラゾンの代謝物として知られ、養殖水産物へのニトロフラゾンの不正使用を検出する指標とされてきた。しかし、ADCをはじめニトロフラゾン以外のSEM発生源が次々と明らかとなり、不正使用の指標として適当なのか疑問の声が生じることとなった。

ヒジキと無機ヒ素

2004年7月、英国食品基準庁（FSA）が無機ヒ素の含有を理由にヒジキを食べないよう勧告した。これは、カナダ食品検査庁（CFIA）が2001年にヒジキは他の海藻よりも無機ヒ素の濃度が高いとして摂取を控えるよう助言したことを受けての対応だった。その後、オーストラリアやニュージーランドでも同様の勧告が出されている。これらの発表は日常的にヒジキを食している我が国にとっては衝撃的であり、ただちに関係省庁からQ&Aなどが発表され、乾燥ヒジキについては水戻しなどの処理をすることが無機ヒ素の摂取量を減らすのに有効であるとの助言が出された。

魚食指導（メチル水銀）

第61回JECFA（2003年）において、メチル水銀の暫定耐容週間摂取量（PTWI）が3.3 µg/kg体重から1.6 µg/kg体重へ引き下げられた¹²⁾。この発表を受けて、欧米諸国ではJECFAの新しいPTWIと自国の食生活の実態を踏まえたリスク評価が実施され、メチル水銀の濃度が高い魚の摂取についての助言が相次いで発表された。我が国でも、内閣府食品安全委員会が魚介類等に含まれるメチル水銀に関する食品健康影響評価を実施し、その結果を2005年8月に報告している。各国の魚食指導は、以前はメチル水銀によるリスクにのみ着目した内容が大半であったが、2010年にFAO/WHOが魚食のリスクとベネ

に、近年は多くの国が魚食のリスクとベネフィットとのバランスを考慮した内容へと改訂している¹³⁾。

トランス脂肪酸への取組み

食品中のトランス脂肪酸（trans fatty acids）^{註1}の摂取が冠動脈疾患のリスクの上昇に関連するとして注目され始めたのは1990年代であるが、2002年に開催されたWHO/FAO専門家会合で慢性疾患を予防するための目標として1日のトランス脂肪酸の摂取量を総エネルギー摂取量の1%未満とすることが提言されたのを機に、各国の取組みが前進した¹⁴⁾。その先駆けとなったのが、2003年のデンマーク政府による食品中のトランス脂肪酸の規制値（最終製品の油脂100 gあたり2 g未満）の設定と、米国FDAによるトランス脂肪酸の表示を義務づける新規則の発表であった¹⁵⁾。

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

飼料のダイオキシン汚染

EUでは飼料のダイオキシン汚染がたびたび発生し、その飼料を餌として食べたことによる食肉や乳、鶏卵へのダイオキシンの移行が問題となり、そのつど関連製品の回収が行われている。例として、2004年にオランダで牛乳からダイオキシンが検出されたことがきっかけとなり、追跡調査によって飼料用のジャガイモ副産物のダイオキシン汚染が確認された。汚染源は、ジャガイモ選別工程に使用されたカオリナイト粘土であった。EUでは動物性食品を対象にダイオキシンの最大基準値が設定されているため、オランダの牛乳の汚染は定期検査で見られた。飼料のダイオキシン汚染は、その後もベルギー（2006年）、アイルランド（2008年）、ドイツ（2010年）などで発生している。

ソフトドリンク中のベンゼンの生成

ソフトドリンク中に安息香酸塩とビタミンCが存在すると、pH、他の成分、保存温度、紫外線など様々な因子が絡み合ってベンゼンが生成することがある。そのことを米国FDAは1990年代にすでに業界と研究していた。しかし2005年に民間検査機関が安息香酸塩とアスコルビン酸を含むいくつかのソフトドリンクから低濃度のベンゼンが検出されたとFDAへ報告したことで、この問題が再び注目の的になった。その後、米国以外の国でも含有実態の調査が実施され、ソフトドリンク中の濃度については指標となる値がなかったことから飲料水の水質基準を代用して超過した場合には回収等の措置が講じられ

た。ただし、当時検出された濃度はいずれも微量で健康に影響のあるレベルではなく、その後の飲料業界の努力によりソフトドリンク中のベンゼン濃度は低減している。

精米中のカドミウム

2006年7月、コーデックス委員会の第29回総会において精米中のカドミウムに対する最大基準値 (0.4 mg/kg) が採択された。これを受け、米を主食とする我が国では国際的な調和の観点から米の成分規格が見直されることになり、内閣府食品安全委員会による食品健康影響評価を経て、カドミウムの基準値を「玄米中1.0 mg/kg未満」から「玄米及び精米中0.4 mg/kg以下」に改正し、2011年2月28日に施行された¹⁶⁾。

ペットフードのメラミン汚染

恐らく21世紀最大と言える食品による健康被害の先触れとなった事件が2007年に米国で起きた。それが、あるペットフードによるペット (イヌ及びネコ) の腎障害の大規模な発生である。原因はペットフードの原料として使用された中国産の小麦グルテンや米タンパク濃縮物等のメラミン及びメラミン関連物質 (シアヌル酸など) による汚染であった。被害を受けたペットは尿細管に結石が生じて閉塞性腎障害を起こしており、結石からはメラミンとシアヌル酸が検出された。製品のタンパク質の含量測定では窒素の含量を指標にすることから、見かけ上のタンパク質含量を多く見せて品質を偽装するために窒素を多く含むメラミン ($C_3H_6N_6$) を意図的に加えるという不正行為であった。

3. 2008年から2012年

この時期には、中国で30万人近い乳児の被害者を出した乳児用ミルクのメラミン汚染と、我が国の東日本大震災及び東京電力株式会社福島第一原子力発電所の災害という世界の歴史に残る2つの重大な出来事があった。そのほか我が国では、2008年1月に中国産冷凍ギョウザが原因と疑われる健康被害が発生し当該製品から有機リン系殺虫剤のメタミドホスが検出されたこと、2009年9月1日には消費者庁の発足などがあった。食品安全情報 (化学物質) については、2012年5月 (10号) より「注目記事」の掲載を開始した。

メラミンに汚染された乳児用粉ミルクによる大規模アウトブレイク

米国でペットフードのメラミン汚染の問題が発覚した翌年の2008年、北京オリンピック閉幕後の9月に中国で乳児の腎障害の大規模アウトブレイクが報告された¹⁷⁾。

原因は、乳児が摂取していた乳児用粉ミルクへのメラミンの不正な添加であった。同年12月2日時点の中国政府の発表によると、尿路結石の生成などの泌尿器系の異常が見つかった患者数は約29万4千人、関連があるとみられる死亡者が6人という歴史に残る甚大な被害であった。中国に比べると例数は少ないものの、香港、台湾、マカオからも被害が報告された。さらに、乳児用粉ミルク以外の様々な食品にもメラミンが検出されることが明らかとなり、我が国も含め世界中で回収などの迅速な対応を迫られることとなった。

前年の米国におけるペットフード事件の発生時には、よもやこのような痛ましい事件につながるとは想像しておらず、驚きと不正行為への憤りを強く感じたことをよく憶えている。

クローン動物に由来する食品のリスク評価

2008年1月、米国FDAがクローン動物に由来する食品のリスク評価を実施し、牛、豚、ヤギのクローン及びその子孫に由来する肉と乳は従来の交配技術を用いた動物由来の食品の安全性と差異がないとの結論を発表した。この発表を受けて、我が国も含め各国でリスク評価が相次いで実施された。いずれも従来の交配動物との同等性及び安全性については米国FDAと同様の結論であったが、EUでは倫理面と動物福祉への懸念が繰り返して示された。

食品中の無機ヒ素

2008年に、ライスマイルクと米を原料に用いたベビーフード中の無機ヒ素の濃度を調べた研究結果が報告されたのを機に、無機ヒ素の暴露源としてヒジキに次いで米が注目されるようになった^{18, 19)}。その後、第72回JECFA (2010年) において無機ヒ素のPTWIが取り下げられたことも影響して、米に含まれる無機ヒ素による健康影響への懸念がますます高まり、欧米諸国ではライスマイルクやライスシリアルのみを乳幼児に継続的に与えるのではなく、リスクを分散させるために米以外の原料を使用した多彩な製品を取り入れるよう呼び掛けられた。さらに米中の無機ヒ素については、コーデックス委員会第37回総会 (2014年) において精米中に対する最大基準値 (0.2 mg/kg)、第39回総会 (2016年) において玄米中に対する最大基準値 (0.35 mg/kg) が採択された。現在は、ヒジキや米に限らず、食品の無機ヒ素による汚染は食品安全上の重大な問題の1つと認識されており、その暴露量を低減するための対策が各国で講じられている。

ビスフェノールA

2008年4月、カナダ保健省が世界で初めてビスフェ

ノールAの評価を完了し、ビスフェノールAを含むポリカーボネート製哺乳瓶の製造、輸入、販売、宣伝を禁止する規制案を発表した。この発表を機にビスフェノールAが再び注目を浴びようになり、以降、哺乳瓶の素材へのビスフェノールAの使用については各国で禁止又は排除されるようになった。ビスフェノールAによるヒトへの健康リスクについては国際的なコンセンサスが得られておらず、現在も議論が続けられている。

コチニール

コチニールは、エンジムシ (*Dactylopius coccus* Costa) から得られる赤色の着色料で主成分としてカルミン酸を含む。2009年1月、アナフィラキシーを含む重大なアレルギー反応の報告を受けて、米国FDAが全ての食品及び化粧品のラベルにコチニール抽出物とカルミンの表示を義務づけるよう規則を改訂した²⁰⁾。我が国でも2012年、コチニール色素（既存添加物）を含む飲料の摂取による急性アレルギー反応とされる事例が確認され、消費者庁が注意喚起を行うとともに、食品の既存添加物コチニール色素の成分規格に「たん白質」の基準が追加された。一方、医薬品、医薬部外品及び化粧品については、添付文書や外箱等にコチニール等の成分の名称と使用上の注意を記載することなどの表示の整備が行われた。

カフェインの過剰摂取

当時、欧米を中心にカフェインを意図的に添加したエネルギードリンク（又はエナジードリンク）や、より高濃度にカフェインを添加したエナジーショットが市場に登場し大流行となった。しかし、製品に含まれるカフェインの濃度が高くソフトドリンクのように飲みやすいことから、カフェインの過剰摂取による健康への影響が懸念された。そのため各国では2010年頃をピークに相次いで注意喚起や警告が出されるとともに、安全に摂取できる1日又は1回あたりのカフェイン量に関する助言、製品中のカフェイン量に関する最大基準値の設定、表示制度の整備、カフェイン添加製品の監視などが実施された。行政対応として先駆けとなったのは、2009年11月の米国FDAによるカフェイン入りアルコール飲料の販売に対する警告である。エネルギードリンクとアルコールを混合することが大学生の間で流行しており、カフェインの覚醒作用によりアルコールの酔いを感じにくくなるため、多量飲酒や暴力行為につながりやすいことが問題になった。その後、アルコール飲料へのカフェインの添加は安全ではないとして、米国でのカフェイン入りアルコール飲料の販売は違法と見なされている。

我が国においても、2015年に20代男性のカフェイン中

毒による死亡がメディアで大きく取り上げられたのを契機に、カフェインの過剰摂取やエネルギードリンクが注目されるようになった。

抗肥満薬Meridia（シブトラミン）の回収

2010年10月、Abbott Laboratories社は、臨床試験のデータが心臓発作や脳梗塞のリスクの増加を示唆しているとして抗肥満薬Meridia（シブトラミン）を自主回収することを米国FDAと合意し販売を停止した。この報告を受けてシブトラミンを医薬品として承認していた国では、製品の回収が行われるとともに相次いで認可が取り下げられた。その後が多発したのが、減量用として販売されたハーブ製品やサプリメントなどからのシブトラミンの検出と、それらの違法製品の摂取による健康被害の発生である。現在も各国でシブトラミンを含む違法製品の販売が絶えず、継続的に警告が発せられている。

食品安全に関する法律の改正

米国FDAが2010年12月に「Food Safety Modernization Act (FSMA)」を発表し、翌年1月4日に施行された。日本語では「食品安全近代化法」や「食品安全強化法」と訳されることが多いようである。FSMAは、食品由来疾患への対応を事後対応から予防的な管理にシフトすることで国の食品安全システムを向上させることを目指し、その実現のためにフードチェーン全体にわたりFDAの権限を強化した法律である。現在、FSMAを実践するための9つの規則も策定されている。同じく予防的な管理に重点をおいた法律改正が同年代に相次ぎ、2012年にカナダのSafe Food for Canadians Act (SFCA)、2014年にはニュージーランドのFood Act 2014が発表された。我が国でも、2018年に食品衛生法が改正されて食品事業者によるHACCPの原則的な実施、指定成分を含む食品による健康被害情報の届出の義務化、食品用器具・容器包装へのポジティブリスト制度などが導入された。

東日本大震災及び福島第一原子力発電所事故

2011年3月11日、東日本大震災が起き、震災に起因して東京電力株式会社福島第一原子力発電所の事故が発生した。事故を受けて各国は日本からの食品の輸入規制や監視を強化するとともに、自国民に向けて現状を伝えるための声明やQ&Aなどを適宜発表した。

日本から輸入される食品への各国の対応については、農林水産省のウェブサイト「東京電力福島第一原子力発電所事故に伴う諸外国・地域の輸入規制への対応」に詳しく記されており参考になるので、そちらをご参照いただきたい²¹⁾。

4. 2013年から2017年

現在の様々な活動の基盤になっている持続可能な開発目標（SDGs）が2015年9月に採択されたほか、EFSAによるネオニコチノイド3農薬の評価や国際がん研究機関（IARC）によるグリホサートの評価など、その後、世界的に多大な影響を与えている出来事が報告された時期である。我が国では、2015年4月に機能性表示食品制度の導入、2017年7月には後の食品衛生法の改正にも関係するプエラリア・ミリフィカによる複数の健康被害の報告などがあった²²⁾。食品安全情報（化学物質）については、「注目記事」に次ぐ新たな取組みとして、2017年より前年の年間トピックスを国立医薬品食品衛生研究所報告（衛研報告）に資料として毎年投稿することにした。

EUで牛肉製品から馬DNAが検出

EUで食品偽装の監視体制の改革につながった大事件が「馬肉スキャンダル（horse meat scandal）」である。2013年1月、アイルランド食品安全局（FSAI）が、国内の小売店で販売されていた牛肉製品（ビーフバーガーなど）から馬と豚のDNAを検出したと発表した。馬DNAが検出された製品が、馬肉を食すことを忌避するアイルランドと英国の工場で製造され、Tescoなど複数の大手チェーンストアで販売されていたことから大スキャンダルとなり、後に欧州規模の問題へと拡大した。牛肉製品への馬肉の混入量は、大部分の製品では痕跡程度であったが、中には60%を超えて意図的な不正混入が疑われた製品もあった。さらに馬肉の混入だけでなく、イスラム教の信仰者用のハラール製品に豚DNAが検出されて宗教上の問題にも拡大した。これらの混入は安全上のリスクは低いものの、EUにおける食品製造への信頼を大きく揺るがすこととなった。この事件を受けてEUでは、2013年に加盟国、スイス、ノルウェー及びアイスランドによる食品偽装の情報連携をはかるためのEU Food Fraud Networkが開始された。さらに2017年には、食品と飼料に関する規則及び動物の衛生福祉・植物衛生・植物保護製品に関する規則の遵守のための公的管理とその他の活動を定めた欧州議会・理事会規則（EU）2017/625が制定され、EU域内での農業・食料チェーンの監視体制が強化された。

ニュージーランドの粉乳からジシアンジアミドが検出

2013年1月、ニュージーランド政府が国産の粉乳からジシアンジアミド（DCD）が極微量検出されたと発表した。DCDは硝酸化成抑制剤で、温室効果ガスでもあるNO₂の排出量削減と水系への窒素流出の低減を目的に国内の一部の酪農場で使用されていた。DCDは毒性が低く、粉乳に検出された濃度も極微量であったため安全

上の問題はなかったが、残留基準値は設定されておらず規制されていない物質であったため汚染物質と見なされた。そのうえ、当該製品が他国にも輸出されており、国際的な残留基準値も設定されていなかったことから、輸入拒否などの貿易上の問題にも発展した。本事例のほかにも、以前であれば濃度の低さのために検出されなかった化学物質が機器分析技術の向上に伴い検出されることが増え、それらのリスクをどのように評価し、どのようなリスク管理措置を選択すべきなのか判断に困る状況が生じている。粉乳中のDCD検出の事態を重くみたニュージーランドは、コーデックス委員会において、食品から規制値のない化学汚染物質が検出された場合の対応を国際的に調和させることの必要性を訴え、そのためのガイドラインの作成を提案した。結果的に、食品汚染物質部会での検討をもとに「規制値のない食品汚染物質の検出事例後における迅速なリスクアナリシスに関するガイドライン（CXG 92-2019）」が作成された²³⁾。

EUがネオニコチノイド3農薬の使用制限を採択

2013年1月、EFSAがネオニコチノイド殺虫剤3農薬（クロチアニジン、イミダクロプリド、チアメトキサム）の使用による蜜蜂への影響に関するリスク評価を実施した²⁴⁾。評価では、蜜蜂に対する、植物の花蜜や花粉を介した暴露、農薬で処理された種子を蒔くときや顆粒剤を散布するときのダストを介した暴露、植物の溢液を介した暴露に焦点が当てられた。その結果、蜜蜂へ急性リスクとなりうる暴露経路が特定されたとして、2013年5月に欧州委員会は温室内での使用、開花後の一部の作物の処理、冬期穀物への使用を除き、蜜蜂にとって魅力的な作物へのネオニコチノイド3農薬の使用と処理済み種子を制限し、さらに2018年には3農薬の屋外での全ての使用を禁止した²⁵⁾。その後、EUでは3農薬の認可更新の申請が取り下げられたため、クロチアニジンは2019年1月（委員会実施規則（EU）2018/784）、チアメトキサムは2019年4月（委員会実施規則（EU）2018/785）、イミダクロプリドは2020年12月（委員会実施規則（EU）2018/783）に失効している。EUの対応を受けて、米国環境保護庁（EPA）、カナダ保健省病虫害管理規制局（PMRA）、オーストラリア農薬・動物用医薬品局（APVMA）などでも、これら3農薬の評価を実施しているところである。

OxyElite Proによる急性肝炎及び肝障害の集団発生

2012年4月、米国FDAは、1,3-ジメチルアミルアミン（通称DMAA）を含むダイエットサプリメントに関する有害事象（心疾患、神経系疾患、精神疾患、死亡など）が多数報告されたとして、販売事業者に対し警告を発し

た。DMAAには中枢神経興奮作用があり、運動前のスポーツ用サプリメントや脂肪燃焼サプリメントとして世界中で販売されていたことから、米国の発表を受けて我が国も含めた各国で関連製品を摂取しないよう警告が出された。FDAの警告に応じてほとんどの事業者はDMAA含有製品の販売を中止したが、再三の警告にもかかわらずUSPLabs社のみは製品（OxyElite Pro, Jack3d）の販売を2013年にFDAにより差し押さえられるまで継続した。そのうえUSPLabs社は、DMAAの使用を中止後、直ちに代替物質としてaegelineを添加した製品を名称は変更せずにOxyElite Proのまま販売し、後に、ハワイ州を中心に当該製品の摂取が共通する急性肝障害や肝炎の症例が多数報告された。FDAの報告によると、その症例数は2013年10月末時点で56例に及んだ。aegelineはアジアのbaelの木（*Agele marmelos*）の葉から抽出されるアルカロイドである。米国のダイエタリーサプリメントの規制では、新しい成分を使用する場合にはFDAへの事前通知が必要だが、USPLabs社はDMAAとaegelineの2成分とも事前通知を行っておらず、先のDMAA製品が複数の死者を出したにもかかわらず、再び安全性が確認されていない他の成分を添加して同名の製品として販売した。ダイエタリーサプリメントなどに不正添加された有害成分による健康被害はたびたび報告されているが、著者が知る中で最も悪質な事例として記憶に残っている。

昆虫が食料・飼料不足の解決策の1つに

2013年11月、FAOが将来的な食料・飼料不足の問題の解決に昆虫の利用を推奨する報告書を発表したことにより、昆虫の食品としての利用に関心が持たれるようになった²⁶⁾。その後、国や地域、業界レベルで多様な取り組みが行われているが、伝統的に昆虫を食べてきた国がある一方で、EUのように新規食品として扱う国があり、食品としての昆虫に対する認識は国際的に統一されていないのが現状である。その後もFAOは昆虫を食用として利用することの恩恵を述べ推奨してきたが、養殖産業が急速に拡大したため、食用とする上で重要な課題となる安全性に関する報告書を2021年に発表し、様々な生物学的、化学的、物理的ハザードを特定した²⁷⁾。化学的ハザードとしては、カビ毒、農薬、有害な金属類、微量元素、臭素化難燃剤、ダイオキシン類、ミネラルオイル、ヒスタミン、生産工程や加工により生じるその他の汚染物質（容器包装からの移行も含む）、抗菌剤、アレルゲン性物質、などを挙げており、うち有害な金属類については、昆虫種ごとにカドミウム、鉛、水銀、ヒ素の汚染を評価するよう述べている。

国際がん研究機関（IARC）がグリホサートを評価

2015年、WHOの一機関であるIARCが、世界で広く使用されている除草剤の成分であるグリホサートの発がん性をGroup 2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類した²⁸⁾。それまでグリホサートに発がん性はないと認識されていたためIARCの発表の反響は大きく、国際的な論争に発展した。フランスやルクセンブルクはIARCの結論に追隨してグリホサートの使用制限を決定したが、米国FDAやカナダ保健省、APVMAはレビューを行った上でヒトへの発がん性の根拠はないと真っ向から反論し、2016年5月に開催されたFAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）の特別部会でも、食事由来暴露に限定した上で、グリホサートには遺伝毒性及び発がんリスクの可能性はありそうにないと結論している²⁹⁾。この論争はEUのグリホサートの認可更新に多大な影響を与えており、当初2022年12月が認可更新の期限であったが、欧州委員会では結論に至らず、EFSAの評価結果を待つために2023年12月まで1年延長された。さらに、グリホサートの認可更新に関連して、農薬の承認申請及びリスク評価のために企業から提出された資料（動物試験データなど）の透明性について懸念があるとの請願書が市民から欧州委員会へ提出されたことが引き金となり、欧州議会及び理事会規則（EU）2019/1381（通称：透明性規則）が2019年6月13日に採択され、2021年3月27日に施行された。透明性規則は、EFSAによるリスク評価と、評価のために提出された資料の信頼性と透明性を高めることを目的としており、リスク評価の手続きの各段階において、一般の人々も含めた関係者がこれまで以上に関連情報を入手しやすくするための規定、情報や意見を交換しやすくするための規定、そして企業が資料を提出することを踏まえ機密保持のための規定などが明瞭にされている。

持続可能な開発目標（SDGs）の採択

2015年9月、第70回国連総会で持続可能な開発目標（SDGs）が採択された。その後、食品分野でも「持続可能な食品（サステナブルフード）」、「持続可能な食品システム」、「持続可能な食料生産」といったように、「持続可能な（sustainable）」が1つのキーワードとして用いられるようになり、食品安全や食料安全保障の取り組みもSDGs達成と絡めて語られるようになった。

米国でAquAdvantageサーモンを認可

2015年11月、米国FDAが食用として販売できる最初の遺伝子組換え動物としてAquAdvantageサーモンを認可した。このサーモンは、遺伝子組換えでない養殖大西洋サーモンよりも短期間で市販できる重量に達するのが

特徴で、卵の流出やサーモンが逃げないように整備されたカナダとパナマの内陸にある2つの特定施設でのみ養殖されている。しかし、販売は認可されたものの表示にかかわる規制環境が整備されていないことを理由に、販売を許可しないようFDAへ指示が出されていた。その後、2018年12月の米国農務省（USDA）がバイオ工学食品に関する表示基準（National Bioengineered Food Disclosure Standard）の最終規則を発表したのを受けて、FDAが2019年3月8日にAquAdvantageサーモンについての輸入警告を解除したことにより、その卵の輸入が可能となりインディアナ州にある認可施設で食用として養殖されるようになった^{30, 31)}。

卵のフィプロニル汚染

2017年、オランダからベルギーへ輸入された卵からフィプロニルが検出された。フィプロニルはイヌやネコのノミ、ダニなどの対策用として使用される動物用医薬品の有効成分であり、EUでは食用動物への使用は禁止されている。汚染の原因は、産卵鶏農場において外部寄生虫であるワクモ（*Dermanyssus gallinae*）対策としてフィプロニルが違法に使用されたためであった。オランダ以外にもベルギー、フランス及びドイツなどほかの加盟国の農場で生産された卵、鶏肉及びその加工品からもフィプロニルが検出されることが判明し、EUの貿易相手国を中心に45カ国以上を巻き込む大騒動に発展した。

更に、EUの騒動が発端となり、韓国において国内の複数の農場で生産された卵のフィプロニルやビフェントリン等の汚染が発覚して大騒ぎになった。直ちに関連農場の閉鎖や卵の大規模な回収・廃棄が行われ、後日、卵の検査法や検査項目が大幅に改訂された。

5. 2018年から2022年

直近5年間の最大のトピックは、やはりCOVID-19パンデミックである。2020年1月末に、WHOがパンデミック（国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態：PHEIC）を宣言し、世界中で行動制限を余儀なくされ、日常生活も激変した。突然のことであったため、食品のサプライチェーンにも混乱が生じて食料安全保障が大きな問題となり、さらに2022年のロシアによるウクライナ侵攻が追い打ちをかけたことにより、現在、食料安全保障の問題は益々深刻な状況になっている。また、英国が2020年1月31日をもってEUを離脱したことも歴史的な出来事であった。そのほか、WHOが世界食品安全戦略2022-2030を発表したこと、並びに食品安全の取組みにおいて世界を牽引する米国FDAが今後10年間の行動計画「New Era of Smarter Food Safety」を示したことは、今後の我が国における食品安全の取組みの方針を考える

上で非常に重要な事案と言えるだろう。

トランス脂肪酸への取組みが加速

トランス脂肪酸への取組みが本格化したのは先に紹介した通り2002年頃であるが、さらなる発展には、2018年にWHOが第13次総合事業計画2019-2023年（GPW13）の一環として「2023年までに工業的に生産されるトランス脂肪をフードサプライから排除する」目標を掲げ、各国の政府機関に向けた戦略的行動「REPLACE」を発表したことが貢献している³²⁾。「REPLACE」は、REview（検討）、Promote（促進）、Legislate（法規制）、Assess（評価）、Create awareness（認識させる）、Enforce（執行）の頭文字からなる名称で、2023年の工業的に生産されたトランス脂肪酸の完全排除に向けて各国政府が取り組むべき方向性を提示している。政府機関による具体的政策の導入例として、同年6月には米国で部分水素添加油の食品製造への使用を「一般的に安全と認められる（generally recognized as safe: GRAS）」の対象外とする規制が施行し、カナダでも食品への部分水素添加油の使用が禁止された^{33, 34)}。一方EUでは、動物脂肪に天然に存在するトランス脂肪を除き、消費者に提供される及び小売りされる食品に含まれるトランス脂肪は、脂肪100 gあたり2 gを超えてはならないとする委員会規則（EU）2019/649を、2019年4月24日に採択した。

内分泌攪乱物質の同定規準

EUは、1999年に環境とヒトの健康を保護するための予防原則に従った「内分泌攪乱物質戦略」を発表している。その活動の一環として、2018年4月、世界で初めて内分泌攪乱物質を同定するための法的拘束力のある規準を委員会規則（EU）2018/605の下で策定した。当該規準では、WHOの定義を基本にして、1）ヒトの健康に有害な影響がある、2）作用機序が内分泌攪乱である、3）有害影響と作用機序に因果関係がある、という性質があるものを内分泌攪乱物質と定義している。これは主に植物保護製品の制度下で内分泌攪乱物質を同定することを目的とした規準であり、2018年11月10日から新規及び進行中の申請に対して適用されている。

米国FDAがヘンプ種子製品をGRAS認定

海外では、アサ（*Cannabis sativa* L.；大麻草）に関する規制緩和が進められている。食品に関連することとして、アサのうちカンナビノイド含量が少なく産業用に栽培されるものを「ヘンプ（hemp）」という名称で区別した上で、精神活性成分であるデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール（THC）が含まれていない種子の食品への使用を認める国が相次いでいる。例として、2018年

11月ニュージーランドでヘンプ種子及び種子製品の販売が承認され、2018年12月には米国において、Fresh Hemp Foods社からFDAへ提出された3種のヘンプ種子製品（外皮を除去したヘンプ種子、ヘンプ種子プロテインパウダー、ヘンプ種子オイル）がGRASに該当するとの通知をFDAが容認した^{35,36)}。一方、カナダでは嗜好目的での摂取を国が管理することを目的に、ヘンプに限定せずに食用大麻、大麻抽出物及び大麻局所製品の合法販売を大麻法（Cannabis Act）のもと認める大麻規則（Cannabis Regulations）の改正を2019年6月に発表した³⁷⁾。そのためカナダでは、スナックやキャンディなど子供が興味を持ちやすい食品に似せて包装された違法な大麻製品が流通するようになり、子供やペットが誤って食べる可能性があるとしてカナダ政府が警告を発している。

New Era of Smarter Food Safety

2019年4月、米国FDAが、新しい技術やツールの活用とデジタル化された追跡可能な食品安全システムの構築により、食品の安全性を強化するための革新的アプローチ「New Era of Smarter Food Safety（よりスマートな食品安全の新時代）」を発表し、その青写真を2020年7月に発表した³⁸⁾。この青写真は、2011年1月に施行されたFSMAの理念である「科学とリスクに基づく予防」の実現に向けて、FDAが今後10年にわたり取り組む予定の具体的な作業計画である。FDAは主な達成目標として、トレーサビリティの強化、アウトブレイクの予防解析と迅速対応の強化、新しいビジネスモデル（例：電子商取引など新しい方法による食品配達、細胞培養製品などの新規食品の製造）への対応強化、食品の汚染の低減化、より揺るぎない食品安全文化の構築などを掲げている。

World Food Safety Day

2018年12月に開催された国際連合総会において、毎年6月7日を「World Food Safety Day」とすることが決議され、2019年から国連本部のあるニューヨークや世界各地で記念イベントが開催されている。「World Food Safety Day」は、食品安全なくして食料安全保障はなく、食品安全はヒトの健康や栄養に直接的に影響を与えるものであるという考えのもと、世界中の全ての人が食品安全のことを考え、学び、実行するための機会とするために設置された。「Food safety, everyone's business（食品安全はみんなの仕事）」をテーマとして、食品の安全性を確保するためには全ての人にそれぞれの役割があることを認識しようと呼びかけている。

クロルピリホスの食用作物への使用認可の取消し

クロルピリホスは様々な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、世界的にその利用が制限される方向に向かっている。EUでは、植物保護製品（農薬）の有効成分としての認可が期限を迎えるのにあたり実施されたEFSAの評価において、遺伝毒性及び発達神経毒性の可能性が指摘されたため認可は更新されず、2020年1月に委員会規則（EU）2020/1085の下で、食用作物への使用の認可が取り消された。米国でも2000年以降クロルピリホスの使用が段階的に制限されており、2021年8月30日に米国EPAが食品中のクロルピリホスの残留に関する全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³⁹⁾。先に述べた通り、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みは行われているものの、現在も使用を継続している国があることから、EUや米国の決定は当該地域へ食用作物やその製品を輸出する国に多大な影響を与えるだろう。

COVID-19パンデミック

2020年1月30日、WHOがCOVID-19パンデミックを宣言した。2020年上半期に国内外で発信された食品安全に関する情報も、大半はCOVID-19パンデミック関連であった。特に、ロックダウンなどの移動制限の影響により食料生産の停滞や物流の混乱が生じたため、食品のサプライチェーンの維持が最優先課題となり、貧困地域や収入の大部分を食料の一次生産とその販売に依存している途上国にとっては食料安全保障が深刻な問題となった。そのほか、科学的な根拠はなくCOVID-19の予防や治療ができると謳った違法製品が多数流通したことも大きな問題となった。また、規制当局への各種登録申請や食品施設の監査、食品の輸出入認証の手続きなどが対面でできなくなり、各国の政府機関でデジタル化が急速に進んだこともCOVID-19を契機とした変化の1つであった。

Farm to Fork Strategy

欧州委員会は、2050年までに温室効果ガスの排出を実質ゼロにして最初の「気候中立な大陸」になることを目標に掲げた気候変動対策「欧州グリーンディール（European Green Deal）」に取り組んでいる。その中核となる「Farm to Fork Strategy（農場から食卓まで戦略）」が、2020年5月に発表された⁴⁰⁾。この戦略は、食品に係わる全ての関係者が協力して、より健康的でより持続可能なEU食品システムへの移行を目指しており、「持続可能な食料生産」、「持続可能な食品加工と流通」、「持続可能な食品消費」、「食品ロスと廃棄の防止」の4

分野における取組みからなるEUの将来構想である。

食品のエチレンオキシド汚染

2020年9月、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を欧州委員会へ報告した。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EUを含めて多くの国が食品への使用を禁止している。当初の対象はゴマ種子とそれを原料にした製品のみであったが、事業者による大規模な検査の実施により、ローカストビーンガムなどの食品添加物や、ハーブ、スパイス及びそれらを使用した加工食品からもエチレンオキシドが検出され、監視の対象食品の範囲が大幅に拡大してEU全域で大問題となった。その後、エチレンオキシドが使用された形跡のない食品から代謝物の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が存在する可能性が指摘されるなど、エチレンオキシド汚染の問題は現在も終息していない。

シンガポールでEat Just社の培養鶏肉を認可

2020年12月、細胞培養技術を用いて製造された動物性の食品として、世界で初めてEat Just社の培養鶏肉がシンガポール食品庁（SFA）により認可された。シンガポールは食品の大部分を輸入に依存していることから、持続可能な食料生産を目指して政府が革新的な技術の導入を推進し、そのための規制整備を急速に進めてきた。シンガポールでは食経験のない食品は「新規食品」と見なされ、ヒトが摂取することによる毒性やアレルギー性などを製造業者が確認し、その提出された資料をもとに科学的な評価によって安全であると判断された製品のみ上市を認める制度を取り入れている。Eat Just社の培養鶏肉についても新規食品制度の下で、認可された。その後、米国FDAが2022年11月にUPSIDE Foods社の製品、次いで2023年3月にGOOD Meat社の製品について、事業者との市販前協議が完了したことを発表した。両者とも鶏の細胞株に由来する細胞培養製品である。FDAはシンガポールのような認可制は導入せず、製造・販売業者の責任として、市販前の協議や検査の要請に応じて適用される規制要件を全て満たすことを求めている。

Closer to Zero計画

2021年2月、米国下院の経済及び消費者政策に関する小委員会が、国内の大手メーカーから提供されたベビーフードに関する検査結果と社内文書の検証結果をまとめたスタッフ報告書を発表し、乳幼児に有害な元素を高濃

度を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した。メディアによる報道が世間の波紋を呼んだことも影響して、この件はFDAにとって喫緊の課題となり、FDAは乳幼児における食品由来の有害元素（ヒ素、鉛、カドミウム、水銀）への暴露量の低減を目標にした行動計画「Closer to Zero（よりゼロに近づける）」を2021年4月に発表した⁴¹⁾。行動計画では、乳幼児向けの食品に含まれるそれら有害元素4種の濃度についてアクションレベルを設定することを目指しており、まず鉛のアクションレベル案が2023年1月に提示された。米国のアクションレベルに強制力はないが、その濃度を超えた場合にはFDAが食品に適していないと判断し、何らかの執行措置を講じる可能性がある指標値である。

脱プラスチックの推進に伴う問題

近年、脱プラスチックへの取組みが急速に進められているが、その反面、代替素材の違法な使用や、代替素材を用いた場合の食品への有害物質の移行の可能性が指摘され問題になっている。2021年から2022年にかけて、欧州21カ国が参加して、食品接触物質（食品用の包装や容器など）としてEU市場に流通した竹の粉末を含むプラスチック製品を取り締まるための大規模調査が実施された⁴²⁾。EUでは、委員会規則（EU）10/2011の下、プラスチック製の食品接触物質に添加できる物質は指定されており、竹の粉末のように、認可されていない物質を添加したプラスチック製の食品接触物質の販売は違法となる。それらの違法な製品の中には、「天然」、「エコフレンドリー」、「肥料になる」、「リサイクル可能」と謳って、あたかも環境に良い製品であるかのように消費者の誤解を招く不当な表示をしているものもあった。今後もプラスチック製の食品接触物質の新しい代替品が登場することが予測されることから、その安全性の確認と市場の監視が課題となっている。

EUが食品添加物としての二酸化チタンを禁止

2021年4月、EFSAが二酸化チタン（TiO₂）について遺伝毒性の懸念が排除できないため、もはや食品添加物として安全とは考えられないとの評価結果を発表した⁴³⁾。二酸化チタンは、白色色素として食品、医薬品、化粧品をはじめとする多様な製品に広く使用されており、食品ではお菓子のコーティング剤などに添加されている。先のEFSAの評価結果を受けて欧州委員会は2022年1月、EU域内での二酸化チタンの食品添加物としての使用の認可を取り消す委員会規則（EU）2022/63を採択し、2022年8月8日に施行された。この発表は大きな反響を呼び、カナダ保健省やFSANZなどが直ちにレ

ビューを開始したが、食品グレードの二酸化チタンへの食事を介した暴露がヒトの健康に懸念となることを示唆する根拠はないと結論しており、現時点で食品添加物としての二酸化チタンの使用について安全上の懸念があると結論しているのはEFSAのみの状況である。

ロシアによるウクライナ侵攻

2022年2月24日、ロシアがウクライナへの侵攻を開始した。それまでのCOVID-19パンデミックや自然災害に加えて、この侵攻が世界的な食品や飼料、燃料のサプライチェーンの混乱や価格高騰を招き、世界の食料安全保障の問題がさらに深刻な状況に陥ることとなった。

パー及びポリフルオロアルキル化合物

パー及びポリフルオロアルキル化合物（PFAS）は、撥水・撥油性などの特殊な特性をもち、多種多様な用途に広く使用されてきた人工のフッ素化合物である。しかし難分解性で環境中やヒトの体内に残留することが確認されたため、2009年にパーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）及びその塩が、残留性有機汚染物質（POPs）の製造及び使用の廃絶・制限などを規定する国際条約「ストックホルム条約」の付属書B（制限）に、2019年にはパーフルオロオクタン酸（PFOA）及びその塩、2022年にはパーフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）とその塩及びPFHxS関連物質が付属書A（廃絶）へ追加された。

PFASの暴露源として特に水源の汚染が懸念されており、各国では飲料水について監視の指標となる濃度を独自に設定してきた。そのような状況の中、2022年9月にWHOが飲料水水質ガイドライン作成のための背景文書の中で、飲料水中のPFOS、PFOA及び総PFASの暫定ガイドライン値を提案した⁴⁴⁾。寄せられた意見を踏まえて最終化された場合には、飲料水中の濃度に関する初の国際的な指標となる。食品については、2022年12月、EUが他国に先だって委員会規則（EU）2022/2388の下で、動物性食品を対象にPFOS、PFOA、PFHxS及びPFNA（パーフルオロノナン酸）の各濃度と4種の合計濃度について最大基準値を設定した。

WHO Global Strategy for Food Safety 2022-2030

2022年10月17日、WHOが「WHO Global Strategy for Food Safety 2022-2030（食品安全のためのWHO世界戦略2022-2030）」を公表した⁴⁵⁾。これまでのWHO世界戦略では、WHO自身が実施すべき戦略や目標を掲げていたが、今回の世界戦略では各国の政府機関が食品安全システムの強化に向けて積極的に取り組むよう呼びかけているのが特徴である。そのため、我が国もこのWHO世

界戦略に従って自国の食品安全システムの強化に向けて取り組むことが求められている。

6. おわりに

以上、これまで食品安全情報で紹介してきた化学物質にかかわる海外情報から代表的なトピックスを簡単に紹介した。過去20年間の発行数は全部で515号に及ぶため、ここに紹介しきれなかったトピックスも沢山あり、紹介したものについても食品安全の問題として注目を浴びるきっかけとなった国や出来事しか記載できず、全容を伝えきれないのが残念である。

本稿の執筆は、食品安全情報を発行することの意義や現状の問題点を改めて考える機会となった。先の「食品安全情報の20年」に述べられている通り、食品安全の問題について信頼できる情報源の情報をタイムリーに、そして動向を把握する上で継続的に収集・提供していることの意義は大きい。さらに、1つの事案について複数国の情報を同時に知ることができる点も価値のあることである。例えば、グリホサートや二酸化チタンのように国によって評価の結論や執行措置が異なる場合には、複数国の情報を知ることによって偏らずに広い視点で捉えられることができる。いわゆる健康食品による健康被害の情報については、複数国で警告が発出されていることを知ることによって問題の深刻さと緊急性を強く認識し、厚生労働省の担当部局と協力して速やかに国内への注意喚起につなげることができた。一方、問題点としては、化学物質編では韓国政府の記事も紹介してはいるものの語学上の限界により英語圏の情報が中心となってしまうこと、隔週発行のため最新情報としての発信の遅れや進行中の話が途切れてしまうことなどがある。また、本稿のはじめに記した通り、食品中の化学物質に関連するテーマは多岐にわたり紹介記事も大幅に増加したため、様々な食品安全の問題を知ることができるのは利点だが、読者が各記事の重要度の高低を判断しにくいほか、1つのトピックに焦点をあてて動向を知りたい場合には過去の食品安全情報から関連記事を逐一検索しなければならないという煩わしさもある。その改善策として、これまで「注目記事」や「年間トピックス」の紹介、安全情報部のホームページ上への「食品安全情報（化学物質）のトピックス」の掲載といった取組みを行ってきた^{1,2)}。

今後も食品安全と化学物質にかかわる様々な問題が絶え間なく生じると予想される。それらの情報を迅速に把握して我が国の対応に資するためにも、継続的に海外の関連情報を調査して専門的な視点で紹介するとともに、食品安全情報の定期発行だけでなく、収集した情報をより有効活用できるよう情報の提供方法についても常に検討していきたい。

謝辞

食品安全情報の化学物質編の初刊から2010年7号までの発行にご尽力され、ご指導を賜りました元安全情報部第三室長の山本都博士に深謝申し上げます。食品安全情

報の発行にご協力を頂きました安全情報部の元職員の皆様、そして韓国政府の情報の収集にあたり多大なご支援を頂きました曹永晩博士、呉秀美氏に謹んで感謝を申し上げます。

表1 食品安全情報（化学物質編）トピックス年表

国／機関	海外のトピックス	日本のトピックス
2002年		2002年
FAO／WHO	トランス脂肪酸の一日の摂取量を総エネルギー摂取量の1%未満とするよう提言	BSE感染疑いの牛を国内初確認（2001年）
EU	欧州食品安全機関（EFSA）設立	中国産冷凍ホウレンソウからクロロピリホスが発見され問題になる
ドイツ	ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR）設立	中国製ダイエット用健康食品による健康被害が発生
スウェーデン	政府とストックホルム大学が食品にアクリルアミドが含まれることを発表	
各国	カバ製品の販売を禁止	
2003年		2003年
デンマーク	食品中のトランス脂肪の上限量を最終製品の油脂100 gあたり2 gに規制	食品安全基本法施行、内閣府食品安全委員会設立
EU	ゼリーへのコンニャクの使用を禁止	アマメシバによる健康被害が発生し、販売を禁止
EU	インド産粉末唐辛子から違法色素Sudan red Iが発見され問題になる	
FAO／WHO	第61回JECFAでメチル水銀のPTWIを引き下げる	
EU	瓶詰め食品からセミカルバジドが発見され問題になる	
米国	FDAがトランス脂肪酸の表示を義務付ける新規則を発表（2006年1月1日施行）	
北米	コンフリー製品による肝障害について警告	
2004年		2004年
米国	FDAがエフェドリンアルカロイドを含むダイエットサプリメントの販売を禁止（2004年4月12日施行）	コンフリー製品の販売を禁止
各国	第61回JECFAによるメチル水銀の評価を受けて魚食に関する助言を発表・更新	食物アレルギーの表示義務の対象追加（特定原材料に準ずるもの：バナナ）
EU	海藻やガム由来の食品添加物を含むゼリーミニカップの販売を禁止	既存添加物名簿からアカネ色素を削除
ケニア	トウモロコシのアフラトキシン汚染による大規模な中毒が発生	
英国	FSAが無機ヒ素を含むためヒジキを食べないよう勧告	
EU	オランダ産の飼料用ジャガイモ副産物のダイオキシン汚染が発生	
2005年		2005年
米国	シンジェンタ社が開発した遺伝子組換えトウモロコシBt10が誤って未承認のまま栽培され海外にも流出したため各国が対応	特定保健用食品の見直し：「条件付き特定保健用食品」「疾病リスク低減表示」「規格基準型」を設置
FAO／WHO	第64回JECFAでアクリルアミド等を評価	
各国	国産・輸入品の養殖魚でマラカイトグリーンの検出が相次ぐ	
EU	液体乳児用ミルクの包装材料から内容物へのインク成分（イソプロピルチオキサントン）の移行が問題になる	
2006年		2006年
米国	Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act 2004の下、FDAが食品ラベルへの主要アレルギー8種の表示を要請（2006年1月1日施行）	残留農薬の新制度の施行：ポジティブリスト制度、一律基準の導入
EU	ベルギー産の飼料のダイオキシン汚染が発生	
米国	FDAがソフトドリンク中のベンゼンについて再調査	

国／機関		海外のトピックス	日本のトピックス
各国		ブラックコホシュによる肝障害について警告	
EU		アスパルテームに関するイタリアRamazzini研究所の報告が話題になる	
FAO／WHO		Codexが精米中のカドミウムの最大基準値（ML）を採択	
米国		米国で市販されていた長粒米からバイエルクロップサイエンス社が開発した未審査の遺伝子組換えLL RICE 601が検出されたため各国が対応	
パナマ		官営工場で製造した医薬品のジエチレングリコール混入による中毒が発生	
2007年			2007年
米国		ペットフードのメラミン汚染によりペットの腎障害が発生	多数の賞味期限改ざんや食肉偽装が発覚
EU		インド産グァーガムからダイオキシン類及びペンタクロロフェノールが検出され問題になる	
英国		FSAがサウサンプトン大学へ委託した一部の食用着色料と子供の行動に関する研究結果を発表	
2008年			2008年
各国		クローン動物に対する見解を発表	コンニャクゼリーの窒息事故が発生
論文		ライスマイルと米が原料のベビーフード中の無機ヒ素を調べた報告が注目を浴びる	食物アレルギーの表示義務の対象追加（特定原材料：えび・かに）
カナダ		カナダ保健省がビスフェノールAの評価を完了し、ビスフェノールAを含むポリカーボネート製哺乳瓶の製造、輸入、販売、宣伝を禁止する規制案を発表	中国産冷凍ギョウザへのメタミドホス混入事件が発生
セネガル		鉛バッテリーの非公式なりサイクルによる地域汚染により子供の大規模な鉛中毒が発生	中国産冷凍インゲンからジクロロボスが検出され問題になる
中国		メラミンに汚染された乳児用ミルクを摂取した乳児で腎障害の大規模アウトブレイクが発生	中国における乳のメラミン汚染が波及（国内回収）
EU		アイルランド産の飼料のダイオキシン汚染が発生	
2009年			2009年
米国		FDAが全ての食品及び化粧品のラベルに着色料のコチニール抽出物とカルミンの表示を義務化	消費者庁設立
EU		朝食用シリアル包装材から内容物へのインク成分（4-メチルベンゾフェノンなど）の移行が問題になる	成型肉による腸管出血性大腸菌O157食中毒が発生
ドイツ		BfRが精製植物油中のグリシドール脂肪酸エステル摂取による健康リスクに関する初期評価を実施	
米国		FDAがダイエットサプリメントのハイドロキシカットについて警告	
米国		FDAがカフェイン入りアルコール飲料について警告	
豪州		FSANZが昆布成分の添加により高濃度のヨウ素を含むBonsoy豆乳について警告	
UN		PFOS及びその塩を、残留性有機汚染物質（POPs）の製造及び使用の廃絶・制限などを規定する国際条約「ストックホルム条約」の付属書B（制限）に追加	
2010年			2010年
FAO／WHO		魚食のリスクとベネフィットに関する専門家会合を開催	
FAO／WHO		第72回JECFAで無機ヒ素のPTWIを取り下げる	
WHO／各国		2010年代に減塩への取組みが進展	
各国		ミラクルミネラル溶液（28%亜塩素酸ナトリウム溶液）について警告	
FAO／WHO		Codexが食品及び飼料中と粉末乳児用調製乳中のメラミンのMLを採択（液体乳児用調製乳中のMLは2012年採択）	
FAO／WHO		第73回JECFAで鉛のPTWIを取り下げる	
ナイジェリア		ザムファラ州で違法な金採掘による汚染で大規模な鉛中毒が発生	
米国		Abbott Laboratoriesが抗肥満薬Meridia（シブトラミン）を回収	

国／機関		海外のトピックス	日本のトピックス
米国		EPAが資源保全回収法（RCRA）及び包括的環境対処補償責任法（CERCLA）の有害物質リストからサッカリンを削除	
米国		FDAが「Food Safety Modernization Act (FSMA)」を発表（2011年1月4日施行）	
ドイツ		飼料のダイオキシン汚染が発生	
2011年			2011年
各国		福島第一原子力発電所事故を受け日本産の一部の食品の輸入を禁止	東日本大震災及び福島第一原子力発電所事故が発生
WHO		健康的でない食品（飽和脂肪、トランス脂肪酸、遊離糖類、塩の多い食品）の子ども向け宣伝を減らすよう勧告	食品中の放射性物質に関する暫定規制値を設定
カナダ		食物アレルギー及びグルテン源などの表示規制を強化（2012年8月4日施行）	米中のカドミウムの基準値を改定
台湾		医薬品や食品のフタル酸ジエチルヘキシル混入が問題になる	生食用食肉によるO157食中毒事件が発生
			生食用牛肉（内臓を除く）の規格基準を設定
			アフラトキシン（AF）の規制対象をAFB ₁ から総AF（AFB ₁ , AFB ₂ , AFG ₁ , AFG ₂ の総和）へ改定
2012年			2012年
カナダ		「Safe Food for Canadians Act」を発表（2019年1月15日施行）	食品中の放射性物質に関する基準値を設定
米国		FDAが1,3-ジメチルアミルアミン（DMAA）を含む製品について警告	牛レバーの生食用の販売を禁止
FAO／WHO		Codexがラクトパミンの最大残留基準値（MRL）を投票で採択	浅漬けによるO157食中毒事件が発生
韓国		ベンゾピレンの検出による即席麺の回収騒動	
EU		食物アレルギーの表示をレストランや持ち帰りの食品にも義務化（2014年12月13日施行）	
2013年			2013年
UN		水銀に関する水俣条約を採択（2017年8月16日施行）	多数のメニュー（食材）偽装表示が発覚
WHO		新ガイダンスを発表し成人のナトリウム摂取量を2g/日（塩5g/日）未満とするよう強く勧告	食物アレルギーの表示義務の対象追加（特定原材料に準ずるもの：カシューナッツ・ごま）
NZ		大手乳業メーカーが輸出した乳製品から極微量のジシアンジアミドが検出され問題になる	冷凍食品へのマラチオン混入事件が発生
EU		FSAIの検査で一部のビーフバーガー製品から馬DNAが検出され問題になる	
EU		EFSAがネオニコチノイド3種による蜜蜂への影響について評価	
EU		EU全域でのネオニコチノイド3種の使用制限を採択（2013年12月1日施行）	
米国		オレゴンの一つの農場で遺伝子組換え小麦MON71800の自生が問題になる	
台湾		デンプン製品への無水マレイン酸加工デンプンの違法使用が発覚	
英国		FSAが2,4-ジニトロフェノール含有製品について警告	
米国		FDAがグルテンフリー表示に関する最終規則を発表	
米国		ハワイ州でOxyElite Proによる急性肝炎及び肝障害が集団発生	
EU		EFSAがアスパルテームの完全リスク評価を完了	
FAO		昆虫の食用利用を推進する報告書を発表	
2014年			2014年
EU		塩化ジデシルジメチルアンモニウム及び塩化ベンザルコニウムのMRLを設定	給食パンによるノロウイルス集団食中毒が発生
米国		FDAが甲殻類へのイオン化放射線を認可	
EU		EFSAが新規則に基づく食品用酵素の最初の評価を発表	
米国		FDAが高強度甘味料アドバンテームを認可	

国／機関	海外のトピックス	日本のトピックス
NZ	「Food Act 2014」を発表（2016年3月1日施行）	
FAO／WHO	Codexが精米中の無機ヒ素のMLを採択	
米国	FDAがクラトム製品について警告	
台湾	地溝油の食用油への違法使用が発覚	
2015年		2015年
WHO	砂糖の摂取に関するガイドラインを発表	食品表示法施行
米国／EU	ハーブやスパイスから表示に記載のないアーモンドやピーナッツが検出され各国で回収	下痢性貝毒の規制値改正に伴い試験法をマウス毒性試験から機器分析法へ変更
WHO	IARCがグリホサートをGroup 2Aに分類	機能性表示食品制度を開始
インド	鉛の検出による即席麺「マギー」の回収騒動	
米国	FDAが部分水素添加油のGRAS取り消しを最終決定（2018年6月18日施行）	
UN	第70回国連総会で持続可能な開発目標（SDGs）採択	
WHO	IARCが赤肉（レッドミート）をGroup 2A、加工肉をGroup 1に分類	
米国	FDAが食用の遺伝子組換え動物としてAquAdvantageサーモンを初認可	
WHO	「WHO estimates of the global burden of foodborne diseases」を発表	
2016年		2016年
WHO／EFSA	毒性学的懸念の閾値（TTC）に関するワークショップ報告書を発表	食品廃棄物の不正転売が発覚
英国	FSA助成研究がアレルギー誘発食品の早期導入がアレルギー予防につながる可能性があるを発表	
FAO／WHO	JMPR特別会合でグリホサートを評価	
米国	FDAが栄養成分表示の規則を改訂	
FAO／WHO	Codexが玄米中の無機ヒ素のMLを採択	
韓国	Codexの薬剤耐性に関する特別部会のホスト国に選出される	
米国	FDAがGRAS物質に関する最終規則を発表（2016年10月17日施行）	
UN	第71回国連総会で薬剤耐性に関するハイレベル会合を開催	
2017年		2017年
各国	未承認の遺伝子組換えベチュニア品種が広範囲に流通していることが発覚	プエラリア・ミリフィカを含む健康食品による健康被害が多数報告される
EU	農業・食料チェーンの公的管理に関する欧州議会・理事会規則（EU）2017/625を発表	
EU／韓国	鶏卵でフィブロンルの違法残留が問題になる	
米国	米国衛生研究所（NIH）助成専門家パネルがピーナッツアレルギー予防のための臨床ガイドラインを発表	
EU	グリホサートの認可を5年延期	
EU	食品中のアクリルアミドの指標としてベンチマーク濃度を設定	
2018年		2018年
WHO	トランス脂肪酸に関する戦略的行動「REPLACE」を発表	食品衛生法の改正
EU	欧州委員会が植物保護製品の内分泌攪乱物質の同定規準を採択	東京都中央卸売市場が築地から豊洲へ移転
米国	FDAが「Plant and Animal Biotechnology Innovation Action Plan」を発表	
米国	FDAがヘンプ種子製品をGRAS認定	
2019年		2019年
米国	「New Era of Smarter Food Safety」を発表	食物アレルギーの表示義務の対象追加（特定原材料に準ずるもの：アーモンド）
UN	第1回 World Food Safety Day	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を策定

国／機関	海外のトピックス	日本のトピックス
WHO	飲料水中のマイクロプラスチックに関する評価を報告	韓国による日本産食品の輸入規制措置に関して日本がWTO敗訴
フランス	行政裁判所がRoundup Pro 360のプロ向けの販売を禁止	食品ロスの削減の推進に関する法律施行
米国	電子タバコ又はベイピング製品による肺損傷アウトブレイクが発生	
UN	PFOA及びその塩を、「ストックホルム条約」の附属書A（廃絶）へ追加	
2020年		2020年
EU	クロルピリホスの食用作物への使用認可を取り消す	新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく緊急事態宣言が発出され、飲食店への休業要請などを実施
EU	「Farm to Fork Strategy」を発表	
FAO	気候変動による食品安全への影響に関する報告書を発表	
EU	インド産ゴマ種子からエチレンオキシドが検出され問題になる	
シンガポール	SFAがEat Just社の培養鶏肉を認可	
2021年		2021年
EU	欧州議会及び理事会規則（EU）2019/1381（透明性規則）が発効	2020年東京オリンピック開催
米国	「Closer to Zero」計画を発表	
EU	EFSAが食品添加物としての二酸化チタンを評価	
EU	新規食品として最初の食用昆虫（乾燥イエローミールワーム）を認可	
UN	国連食料システムサミット2021開催	
2022年		2022年
EU	二酸化チタン（E171）の食品添加物としての使用の認可を取り消す（2022年8月8日施行）	食物アレルギーの表示義務の対象の追加を決定（特定原材料：くるみ）（2023年3月9日食品表示基準改正）
米国	Abbott Nutrition社製の乳児用調製乳の <i>Cronobacter</i> 汚染による大規模リコールの影響で深刻な乳児用調製乳の供給不足に陥る	食品メーカーが各種製品の値上げを相次いで発表
米国	EPAが食品中の残留クロルピリホスに関するトレランスの取り消しを決定（2022年2月28日完全失効）	消費者庁が「食品添加物の不使用表示ガイドライン」を策定
WHO	ナノ及びマイクロプラスチック粒子の食事及び吸入暴露によるヒトの健康への影響に関する報告書を発表	
WHO	飲料水中のPFOS、PFOA及び総PFASについて暫定ガイドライン値を提案	
WHO	WHO Global Strategy for Food Safety 2022-2030を発表	
EU	動物性食品を対象に4種のPFAS及びそれらの総量についてMLを設定	
EU	グリホサートの認可を1年間延長	
フィリピン	商用のゴールデンライス「Malusog Rice」を収穫	
UN	パーフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）とその塩及びPFHxS関連物質を「ストックホルム条約」の附属書A（廃絶）へ追加	

引用文献

- Food safety information (in Japanese)
<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>
- 「食品安全情報（化学物質）」のトピックス
<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/chemical/index-topics.html>
- 厚生労働省：食品衛生法第4条の2第2項の規定に基づく「サウロパス・アンドロジナス（別名アマメシバ）」を含む粉末剤、錠剤等の剤型の加工食品」の販売禁止について（食安発第0912001号、平成15年9月12日）
<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/09/dl/h0905-1a.pdf>
- 厚生労働省：既存添加物名簿の一部を改正する件について（食安発第0709001号、平成16年7月9日）
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syokuten/dl/040709-1.pdf>

- 5) 厚生労働省：「健康食品」に係る制度の見直しについて（薬食発第0201001号，平成17年2月1日）
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/topics/050131/dl/tuuchi01.pdf>
- 6) 厚生労働省：食品中の残留する農薬等の基準に係るポジティブリスト制度について
<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/11/h1129-2.html>
- 7) 厚生労働省：シンフィツム（いわゆるコンフリー）及びこれを含む食品の取扱いについて（食安発第0618002号，平成16年6月18日）
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/hokenkinou/dl/anzenkakuho-1a.pdf>
- 8) Toda M, Uneyama M, Yamamoto M, Morikawa K: *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2005;123:63-67.
- 9) FDA: 21 CFR 119: Final Rule Declaring Dietary Supplements Containing Ephedrine Alkaloids Adulterated Because They Present an Unreasonable Risk (11 Feb. 2004)
<https://www.federalregister.gov/documents/2004/02/11/04-2912/final-rule-declaring-dietary-supplements-containing-ephedrine-alkaloids-adulterated-because-they>
- 10) 厚生労働省：N-ニトロソフェンフルラミンの検出等について（平成14年7月22日）
<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/07/h0722-3.html>
- 11) 厚生労働省：中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）による健康被害事例等（平成18年7月12日）
<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/07/h0719-3.html>
- 12) FAO/WHO: Evaluation of certain food additives and contaminants : sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2004 (WHO technical report series, No.922)
- 13) FAO/WHO: Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization; 2011 (FAO Fisheries and Aquaculture Report 978)
- 14) WHO: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation; 2002 (WHO technical report series 916)
- 15) FDA: 21 CFR 101: Food Labeling: Trans (11 Jul. 2003)
<https://www.federalregister.gov/documents/2003/07/11/03-17525/food-labeling-trans>
- 16) 厚生労働省：食品，添加物等の規格基準の一部を改正する件について（食安発0408第2号，平成22年4月8日）
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/cadmium/pdf/kikakukijun100408-01.pdf>
- 17) Toda M, Uneyama M, Yamamoto M, Morikawa K: *Food Hygiene and Safety Science* 2009;50 (3):J231-J235.
- 18) Meharg AA, Deacon C, Campbell RCJ, Carey AM, Williams PN, Feldmann J, Raab A: *J Environ Monit.* 2008;10(4):428-31. doi: 10.1039/b800981c
- 19) Meharg AA, Sun G, Williams PN, Adomako E, Deacon C, Zhu YG, Feldmann J, Raab A: *Environ Pollut.* 2008;152(3):746-9. doi: 10.1016/j.envpol.2008.01.043
- 20) FDA: 21 CFR 73, 21 CFR 101: Listing of Color Additives Exempt From Certification; Food, Drug, and Cosmetic Labeling: Cochineal Extract and Carmine Declaration (5 Jan. 2009)
<https://www.federalregister.gov/documents/2009/01/05/E8-31253/listing-of-color-additives-exempt-from-certification-food-drug-and-cosmetic-labeling-cochineal>
- 21) 農林水産省：東京電力福島第一原子力発電所事故に伴う諸外国・地域の輸入規制への対応
https://www.maff.go.jp/j/export/e_info/hukushima_kakukokukensa.html
- 22) 厚生労働省：プエラリア・ミリフィカを原材料に含む「健康食品」の取扱いについて（薬生食基発0922第1号，薬生食監発0922第1号，消食表第457号，平成29年9月22日）
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenbu/pueraria0922.pdf>
- 23) FAO/WHO: Guidelines for Rapid Risk Analysis Following Instances of Detection of Contaminants in Food where there is No Regulatory Level (CXG 92-2019)
- 24) EFSA: EFSA identifies risks to bees from neonicotinoids
<https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/130116>

- 25) European Commission: Bee Health: EU-wide restrictions on Pesticide use to enter into force on 1 December
https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_13_457
- 26) FAO: Edible insects Future prospects for food and feed security. Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2013 (FAO forestry paper 171)
- 27) FAO: Looking at edible insects from a food safety perspective. Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2021. doi.org/10.4060/cb4094en
- 28) WHO: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 112: Some Organophosphate Insecticides and Herbicides
- 29) FAO/WHO: Pesticide residues in food 2016: Special Session of the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (FAO Plant Production and Protection Paper 227)
- 30) USDA: 7 CFR 66: National Bioengineered Food Disclosure Standard (21 Dec. 2018)
<https://www.federalregister.gov/documents/2018/12/21/2018-27283/national-bioengineered-food-disclosure-standard>
- 31) FDA: AquAdvantage Salmon
<https://www.fda.gov/animal-veterinary/animals-intentional-genomic-alterations/aquadvantage-salmon>
- 32) WHO: REPLACE trans fat
<https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/replace-trans-fat>
- 33) FDA: Final Determination Regarding Partially Hydrogenated Oils (Removing Trans Fat)
<https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/final-determination-regarding-partially-hydrogenated-oils-removing-trans-fat>
- 34) Health Canada: Canadian Ban on Trans Fats Comes into Force Today (17 Sep. 2018)
<https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2018/09/canadian-ban-on-trans-fats-comes-into-force-today.html>
- 35) Ministry for Primary Industries: Hemp seed can be sold as food (12 Nov. 2018)
<https://www.mpi.govt.nz/news-and-resources/media-releases/hemp-seed-can-be-sold-as-food/>
- 36) FDA: FDA Responds to Three GRAS Notices for Hemp Seed-Derived Ingredients for Use in Human Food (20 Dec. 2018)
<https://www.fda.gov/Food/NewsEvents/ConstituentUpdates/ucm628910.htm>
- 37) Health Canada: Health Canada finalizes regulations for the production and sale of edible cannabis, cannabis extracts and cannabis topicals (14 June 2019)
<https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2019/06/health-canada-finalizes-regulations-for-the-production-and-sale-of-edible-cannabis-cannabis-extracts-and-cannabis-topicals.html>
- 38) FDA: New Era of Smarter Food Safety
<https://www.fda.gov/food/new-era-smarter-food-safety>
- 39) EPA: 40 CFR 180: Chlorpyrifos; Tolerance Revocations (30 Aug. 2021)
<https://www.federalregister.gov/documents/2021/08/30/2021-18091/chlorpyrifos-tolerance-revocations>
- 40) European Commission: Farm to Fork strategy
https://ec.europa.eu/food/farm2fork_en
- 41) FDA: Closer to Zero: Reducing Childhood Exposure to Contaminants from Foods
<https://www.fda.gov/food/environmental-contaminants-food/closer-zero-reducing-childhood-exposure-contaminants-foods>
- 42) European Commission: Bamboo-zling
https://food.ec.europa.eu/safety/eu-agri-food-fraud-network/eu-coordinated-actions/bamboo-zling_en
- 43) EFSA: *EFSA Journal* 2021;19(5):6585.
- 44) WHO: PFOS and PFOA in Drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality (19 Jan. 2023)
<https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/chemical-hazards-in-drinking-water/per-and-polyfluoroalkyl-substances>
- 45) WHO: WHO global strategy for food safety 2022-2030: towards stronger food safety systems and global cooperation
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240057685>

(最終アクセス : 2023年 6 月26日)

東アジア地域における国際的な医薬品開発及び 安全性監視活動の推進に向けた民族的要因の検討

佐井君江

Research on ethnic factors for promoting global drug development and pharmacovigilance in East Asia

Kimie Sai

In recent years, the number of global clinical trials for simultaneous drug development has been rapidly increasing worldwide in an effort to eliminate the drug lag. In June 2018, the guideline “General principles for planning and design of multi-regional clinical trials” with the aim of increasing the acceptability of multi-regional clinical trials (MRCTs) in global regulatory submissions has been issued based on the agreement of the International Conference on Harmonization of Pharmaceutical Regulations (ICH). This guideline (ICH E17 guideline) introduces the concept of pooling strategy, which is highly expected to be applied to the East Asian populations due to their ethnic similarities. For applying the ICH E17 guideline to MRCTs in East Asia, it is important to clarify whether or not there are ethnic differences in drug response in East Asian populations and the factors that contribute to such differences. In addition, it is also important to consider the post-marketing risk management of drugs in each country, and to study ethnic differences in the risk of serious adverse drug reactions. This paper reviews several case studies of the analysis of population differences in drug efficacy and safety in Asian populations using multiple data sources, and discusses the issues and points to be considered to promote efficient global drug development and pharmacovigilance in East Asia, for which Japan is expected to play a leading role in the future.

Keywords: ethnic factor, East Asia, multi-regional clinical trial, pharmacovigilance, real world data

1. はじめに

近年、ドラッグ・ラグ（欧米で承認されている医薬品が我が国では未承認であって国民に提供されない状況）の解消に向けて、国内と海外の同時開発に向けた国際共同治験の実施が世界的にも急増してきた。本邦においても、2007年に「国際共同治験に関する基本的考え方」¹⁾が発出され、さらに2012年に「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）について」²⁾、2014年には「国際共同治験開始前の日本人での第Ⅰ相試験の実施に関する基本的考え方について」³⁾の発出に伴い、医薬品のグ

ローバル開発が急速に進展してきた。また、2018年6月には、医薬品規制調和会議（ICH）の合意に基づき「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドライン」⁴⁾（以下、ICH E17ガイドライン）が発出された。本ガイドラインは、「世界各地域での承認申請において国際共同治験の受け入れ可能性を高めるため、国際共同治験の計画及びデザインの一般原則を示すこと」を目的としている。また、本ガイドラインには、民族的要因の類似性の高い地域を併合する併合戦略の考え方も記されている。特に、東アジア地域集団は、その民族的類似性から本ガイドラインの適用可能性が注目されており、併合戦略による医薬品共同開発の促進及び効率化への期待が高まっている。一方、本ガイドラインの適用においては、東アジア地域集団の薬物応答性における民族差の有無や、その要因を明らかとし、東アジア地域を含む国際共同治験の実施における留意点を示すことが重要である。

To whom correspondence should be addressed:
Kimie Sai; Division of Medicinal safety Science,
National Institute of Health Sciences, 3-25-26,
Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-
9501, Japan; Tel: +81-44-270-6600 ext.2613; Fax: +81-44-
270-6627; E-mail: sai@nihs.go.jp

また、医薬品の国際同時開発を推進する上では、各国の市販後の医薬品リスク管理の在り方についても十分に考慮する必要がある。実際、当該医薬品が各国で同時期に販売承認を得たとしても、国ごとに医療環境や併用される医薬品の種類も異なることから、リアルワールドにおける副作用発現リスクやその要因の地域間差に関する情報の蓄積も必要である。

筆者らは、特に東アジア地域を中心とした国際的な医薬品開発ならびに安全性監視活動の推進に向けて、薬物応答性の民族差に関する課題を、これまでの知見を踏まえ、複数のデータソースを用いたアプローチにより検討してきた。本稿では、関連のICHガイドラインの趣旨及び先行研究の知見にも触れながら、筆者らの取り組んだ民族差に関する解析事例について概説し、今後、日本の先導が期待される東アジア地域を含む国際的な医薬品開発ならびに安全性監視活動における課題や留意点について考察する。

2. ICH E17ガイドラインにおける民族的要因と併合戦略の考え方

1) 治療効果に影響する民族的要因

ICH E17ガイドライン⁴⁾における民族的要因は、既発出の「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」⁵⁾(以下、ICH E5 ガイドライン)に記されている治療効果に影響する民族的要因に準じており、大きく内因性民族的要因と外因性民族的要因に分けられる。内因性民族的要因は、さらに遺伝的要因(性別、人種、薬物代謝に関わる遺伝子多型、遺伝病など)と、生理的および病理的要因(年齢、肝臓、腎臓、心血管機能、疾患など)に分けられる。外因性民族的要因(または環境要因)には、気候、環境汚染、社会経済的要因、教育水準、医療習慣、疾病の定義、治療法、服薬順守の程度、規制、臨床試験の実施方法等、様々な要因が含まれる(ICH E5ガイドライン補遺A:内因性及び外因性民族的要因の分類)。ICH E17ガイドラインには、「本ガイドラインに準じて実施される国際共同治験では、全体集団において、安全性評価を含む医薬品の治療効果を評価することが可能となるだけでなく、内因性及び外因性民族的要因が治療効果に及ぼす潜在的な影響を検討することも可能となる」と記述されている。また、「医薬品開発プログラムにおいて重要な内因性・外因性民族的要因は早期に特定されるべきであり、これらの要因に関する情報は、治療効果への影響を評価できるように、検証的国際共同治験においても収集されるべきである」旨が記されており、全体集団の結果と異なる治療効果を示す地域の特定において、特に考慮すべき要因として、「疾患の定義、診断法、医療習慣及び治療法、食事・環

境要因、文化的または社会経済的要因、被験者の医薬品に対する反応性」などが挙げられている。

2) 併合された地域と併合された属性別集団地域

ICH E17ガイドラインでは、新たに「併合された地域と併合された属性別集団地域」という概念が導入された。「併合された地域」とは、いくつかの地理的な地域、国又は規制上の地域における被験者集団が対象疾患や治験薬に関連する内因性・外因性民族的要因の観点から十分に類似していると考えられる場合に、これらを併合した地域をいう。また、「併合された属性別集団」とは、複数の内因性・外因性民族的要因が、ある地域の被験者の部分集団と他の地域の被験者の部分集団で類似している場合に、これらを併合した部分集団をいう(ICH E17ガイドライン:用語集より)。本ガイドラインによると、民族性は通常、地域の境界を超えて存在し、疾患あるいは治療効果に関連する重要なリスク因子となる可能性があること、例えば、遺伝子型に基づいて地域を超えて属性別集団を併合する場合も想定されている。

薬物代謝酵素などの遺伝子型は、主要な内因性民族的要因の一つであるが、近年の薬理ゲノム学の進展により、薬物応答性関連の遺伝子多型アレル頻度の民族差に関する知見も蓄積されてきた。次節では、東アジア民族における薬物応答関連の遺伝的要因の民族差に関するこれまでの知見について概説する。

3. 遺伝的要因の民族差

近年の国際的な薬理ゲノム学の進展により、東アジア民族における薬物応答関連遺伝子多型の特徴が明らかとなってきたが⁶⁻⁸⁾、概して、主要な薬物代謝酵素やトランスポーターの機能変化に関わる遺伝子多型のアレル頻度は、日本人と他の東アジア民族(韓国人や中国漢民族)の間で大きな違いは無いこと(アレル頻度比で2倍未満)が示唆されている。一方で、ヒト白血球抗原(HLA)分子の遺伝子型の中には、重篤な副作用(重症薬疹や薬物性肝障害等)の発現との関連が知られているものがあり、それらの遺伝子型の頻度に大きな民族差が認められる場合がある。以下に、代表的な薬物代謝酵素やHLA遺伝子型のアレル頻度について、東アジア人(主として日本人、韓国人ならびに中国漢民族)と欧州人(東西南北4地域の白人)との比較の例⁶⁻⁸⁾を記す。

1) Cytochrom P450 (CYP) 2C9

CYP2C9は、経口糖尿病薬(スルフォニルウレア)、非ステロイド性抗炎症剤、抗てんかん薬(フェニトイン)、抗凝固薬(ワルファリン)等の代謝に関わる主要なシトクロムP450酵素であり、CYP2C9*2(430C>T、

Arg144Cys) 及び*3 (1075A>C, Ile359Leu) は活性低下をもたらす。CYP2C9*2のマイナーアレル頻度(MAF)は、欧州人(0.112~0.143)では比較的高いが、東アジア人は非常に低く(0.000~0.001)、CYP2C9*3に関しても、欧州人(0.064~0.086)よりも東アジア人(0.029~0.037)では低い。2種の何れの多型に関しても、東アジア民族の間でMAFに大きな差は認められない(1.5倍未満)^{6,7)}。

2) CYP2C19

CYP2C19は、プロトンポンプ阻害剤や抗血小板薬(クロピドグレル)等の代謝に関わり、CYP2C19*2(681G>A)はスプライシング異常により活性が消失し、CYP2C19*3(636G>A, Trp212X)は活性低下をもたらす。CYP2C19*2のMAFは、欧州人(0.122~0.161)より東アジア人(0.275~0.293)で高く、CYP2C19*3に関しても、欧州人(≤0.002)では殆ど認められないが、東アジア人(0.042~0.124)では比較的高い。CYP2C19*2及び*3を併せた活性低下型に関して、東アジア民族間でMAFに大きな差は見られない(1.5倍未満)^{6,7)}。

3) CYP2D6

CYP2D6は、抗不整脈薬(βブロッカー)、抗精神病薬、抗うつ薬、抗腫瘍薬(タモキシフェン)等の代謝に関わり、CYP2D6*4(1846G>A)はスプライシング異常により活性が消失し、CYP2D6*5は遺伝子欠損型で、CYP2D6*10(100C>T, Pro34Ser)は活性低下をもたらす。CYP2D6*4のMAFは欧州人(0.160~0.236)と比較し、東アジア人(0.002~0.004)では非常に低い。CYP2D6*5のMAFは、欧州人(0.021~0.037)よりも東アジア人(0.058~0.060)が高い傾向にあるが、CYP2D6*10のMAFは、欧州人(0.015~0.042)と比較して、東アジア人(0.379~0.526)では高い。CYP2D6*4、*5及び*10を併せた場合には、東アジア民族間でMAFに大きな差は認められない(1.5倍未満)^{6,7)}。

4) UDP-glucuronosyl transferase (UGT) 1A1

UGT1A1は、抗腫瘍薬(イリノテカン)の活性代謝物(SN-38)や、骨粗鬆症薬(ラロキシフェン)等のグルクロン酸抱合に関わり、UGT1A1*6(211G>A, Gly71Arg)は活性低下をもたらす。UGT1A1*28[A(TA)₆TAA>A(TA)₇TAA]は発現低下をもたらす。UGT1A1*6は、欧州人では殆ど認められず、東アジア人ではMAF(0.155~0.220)が高いのが特徴である。UGT1A1*28は、東アジア人(0.110~0.127)よりも欧州人(0.318~0.344)で比較的高い。UGT1A1*6及び

*28を併せた場合に、東アジア民族間でMAFに大きな差は認められない(1.5倍未満)^{6,7)}。

5) HLA-A*31:01

クラスI型のHLAに属するHLA-A分子の遺伝子型であり、日本人において抗てんかん薬カルバマゼピン誘因性の薬疹との関連が知られている⁹⁾。欧州人のアレル頻度(0.022~0.032)は比較的低いが、日本人のアレル頻度(0.087)は、韓国人(0.050)及び中国漢民族(0.022)より高く、日本人と中国漢民族の間で約4倍の差が見られる⁶⁾。なお、中国人ではカルバマゼピン誘因性の重症薬疹(スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症)の発症と、HLA-B*15:02との関連、及び同じセロタイプB75に属するHLA-B*15:11、B*15:21、B*15:08との関連も示唆されている¹⁰⁻¹²⁾。(後述6. 参照)

6) HLA-B*58:01

クラスI型のHLAに属するHLA-B分子の遺伝子型であり、高尿酸血症薬アロプリノール誘因性の重症薬疹(スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症及び薬剤性過敏症症候群)発症との関連が知られている¹³⁾。欧州人のアレル頻度(0.005~0.012)ならびに日本人のアレル頻度(0.004)は、他のアジア民族より非常に低く、韓国人(0.061)及び中国漢民族(0.074)との間で、それぞれ15倍及び18倍以上の差が認められている^{6,7)}。

4. アジア地域を含む国際共同治験データを用いたレトロスペクティブ解析

本邦における医薬品開発の効率化のためには、民族的類似性の高い東アジア地域を対象とした国際共同治験の実施や臨床データの相互活用が重要となる。筆者らは、日本と東アジア諸地域との薬物応答性(有効性)の民族差の有無や、民族差に影響を及ぼす可能性のある要因について探索するため、開発企業との連携にて、国内既承認薬を対象に、東アジア地域を含む国際共同治験データを用いたレトロスペクティブ解析を実施した。まず先行研究として、日本や他のアジア民族(東、東南、南アジア人を含む)が参画した国際共同治験から3種の薬効群(糖尿病薬、呼吸器病薬、精神・神経薬)の8品目を対象に、日本人と他のアジア民族集団との有効性(評価項目の本剤群と対照群との投与群間差)の差の有無を解析した¹⁴⁾。その結果、計17の有効性評価項目のうち、日本との有効性の差が示唆されたものは糖尿病薬の一項目であり、全般的に日本と他のアジア地域間において有効性は大きく異なることを示唆する知見を得

た。また、国・地域差をもたらす要因として、特に比較対照とする患者群の背景（病態の重症度）や投薬条件（併用薬等）の違いが影響する可能性も示唆された。なお、本研究に用いた各国際共同治験は、地域差・民族差を調べることを目的にデザインされた試験ではなく、これらのデータの二次利用による解析であるため、各国・地域別のアジア人の症例数は少ない中での分析であり、さらなる事例の蓄積が必要と考えられた。そこで後続の研究として、さらに東アジア国際共同治験データを用いたレトロスペクティブ解析を行った¹⁵⁾。以下に結果の一部を紹介する。

1) 解析対象の東アジア国際共同治験

本研究では、東アジア諸国（日本・韓国・台湾）で実施された統合失調症薬「シクレスト[®]舌下錠（一般名：アセナピンマレイン酸）」（以下、ASN）ならびに前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬「ザルティア[®]錠（一般名：タダラフィル）」（以下、TDL）に関するアジア共同第Ⅲ相試験データを用いて、有効性の国間差の有無ならびに有効性に影響する要因の探索を目的としたレトロスペクティブ解析を行った。本解析における有効性指標は、アジア国際共同治験で実施された主要評価項目及び副次評価項目から全2項目を選択した（表1. 有効性評価項目（本解析用）参照）。

2) 評価方法

本研究では、解析対象製品を開発した製薬会社とは独立に解析計画を立て、解析はその製薬会社の統計家に依頼して実施し、集計後の解析結果のみを弊所で受領し

た。予め、投与群間で差の見られる背景因子、評価項目に強く影響を与える（治療効果の予測に役立つ）予測因子、ならびに有効性に影響を与える（異なる治療効果をもたらす）効果修飾因子を探索した。有効性の国間差の評価は、国、投与群、及び国と投与群との交互作用項に、評価項目のベースライン、投与群間で有意差の見られた因子、ならびに予測因子を加えた多変量回帰モデルにて、交互作用項の有意差検定にて判定した。なお、効果修飾因子が認められた場合は、該当の因子で層に分けて、同様の解析を実施した（図1）。

3) 解析結果

「ASN 10」（表1. 投与群参照）

主要評価項目の「PANSS（Positive and Negative Syndrome Scale：陽性・陰性症状評価尺度）総スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量」の予測因子として、発症年齢、罹病期間、前治療薬（定型抗精神病薬のみ）及び併用薬（睡眠薬のみ）との有意な関連が認められた。副次評価項目の「CGI-S（Clinical Global Impressions - severity of illness：臨床全般印象評価尺度－重症度）スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量」の予測因子として、発症年齢、罹病期間、CGI-Sスコアベースライン、前治療薬（定型抗精神病薬のみ）及び併用薬（抗不安薬のみ）との関連も認められた。何れの評価項目においても、国以外の効果修飾因子は認められず、多変量回帰モデルによる解析の結果、国と投与群の交互作用項に有意差は無く、国間における有効性（投与群間差）に差が無いことが示唆された（表2、図2）。

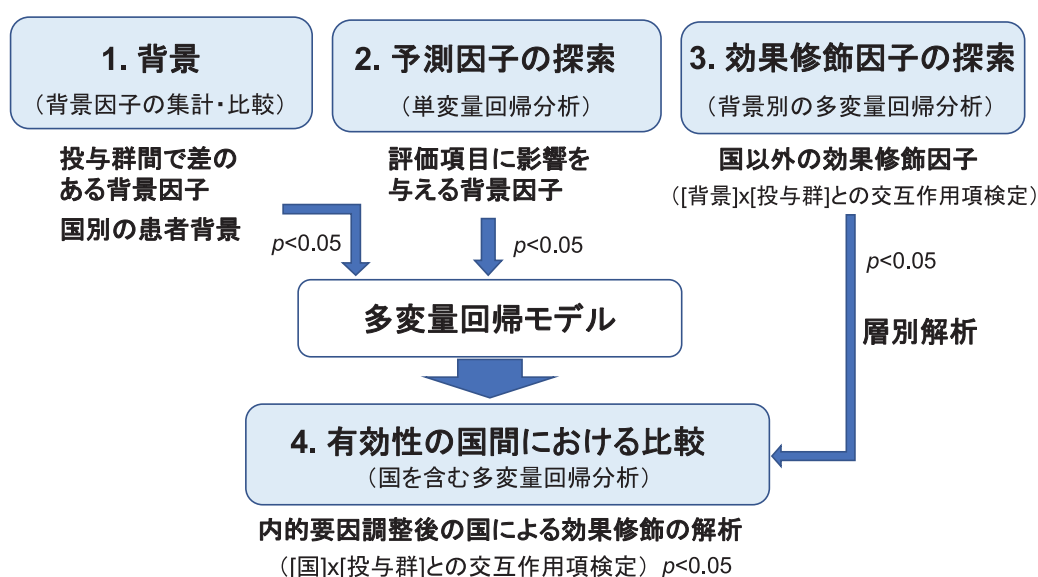


図1 国際共同治験データを用いた有効性の民族差に関する解析の流れ

表1 解析対象のアジア国際共同試験の概要

対象医薬品（一般名）	アセナピンマレイン酸塩（ASN）	タダラフィル（TDL）
ブランド名	シクレスト舌下錠	ザルティア錠
効能・効果	統合失調症	前立腺肥大症に伴う排尿障害
製造販売会社名	Meiji Seikaファルマ（株）	日本イーライリリー（株）
対象試験	国際共同第Ⅲ相試験「P06124」	アジア共同第Ⅲ相試験「LVHB」
試験目的	急性増悪期の統合失調症患者を対象に、本剤の有効性・安全性をプラセボと比較し評価する。	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有したアジア人患者の本薬の有効性・安全性評価
国別被験者数：試験開始時（終了時）	Japan： 186（110） Korea： 63（32） Taiwan： 98（52）	Japan： 173（160） Korea： 91（81） Taiwan： 45（41）
投与群；用法・用量	Placebo： placebo 2回/日 ASN 10： ASN 5 mg 2回/日 ASN 20： ASN 5 mg 2回/日（1日目） ASN 10 mg 2回/日（2日目以降）	Placebo： placebo 1回/日 TDL 5： TDL 5 mg 1回/日
投与期間	6週間	12週間
有効性評価項目（本解析用）		
主要評価項目	PANSS総スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量	IPSS総スコアのベースラインからの変化量
副次評価項目	CGI-Sスコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量	IPSSQOLスコアの変化量

CGI-S: Clinical Global Impressions - severity of illness, IPSS: International Prostate Symptom Score, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, QOL: Quality of Life

表2 アセナピン（ASN 10）治療による有効性の東アジア人集団における予測・効果修飾因子及び国間差

評価項目	PANSS総スコア変化量	CGI-Sスコア変化量
予測因子 ^{*1}	罹病期間 ↑ 前治療（定型抗精神病薬） ↑ 併用薬（睡眠薬） ↑ 発症年齢 ↓	罹病期間 ↑ 前治療（定型抗精神病薬） ↑ 併用薬（抗不安薬） ↓ 発症年齢 ↓ CGI-Sスコアベースライン ↓
効果修飾因子（国以外）	無	無
国×投与群 交互作用項のP値		
モデル：調整無	P = 0.5568 ^{*2}	P = 0.4460 ^{*2}
調整有	P = 0.4712 ^{*3}	P = 0.2806 ^{*4}

*1：単変量解析の傾き（↑正、↓負）

*2：国、投与群、国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

*3：国、投与群、ベースライン値、発症年齢（25歳）、罹病期間（5年）、前治療（定型抗精神病薬）、併用薬（睡眠薬）、国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

*4：国、投与群、ベースライン値、発症年齢（25歳）、罹病期間（5年）、前治療（定型抗精神病薬）、併用薬（抗不安薬）、国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

「TDL 5」（表1. 投与群参照）

主要評価項目の「IPSS（International Prostate Symptom Score：国際前立腺症状スコア）総スコアのベースラインからの変化量」の予測因子として、年齢、腎機能異常、前立腺特異抗原（Prostate Specific Antigen：PSA）、体重及びIPSS総スコアベースラインとの有意な関連が見られたが、国以外の効果修飾因子は認められなかった。多変量回帰モデルによる解析の結果、

国と投与群の交互作用項に有意差は無く、国間における有効性（投与群間差）に差が無いことが示された。副次評価項目「IPSS QOL（IPSS Quality Of Life：IPSS生活の質）スコアの変化量」の予測因子として、年齢、肝機能異常、IPSS QOLスコアベースラインとの関連が認められた。なお、国以外の効果修飾因子として、心血管疾患併発、高血圧併発が認められ、これらの要因の有無により、有効性（投与群間差）に差が認められた。そ

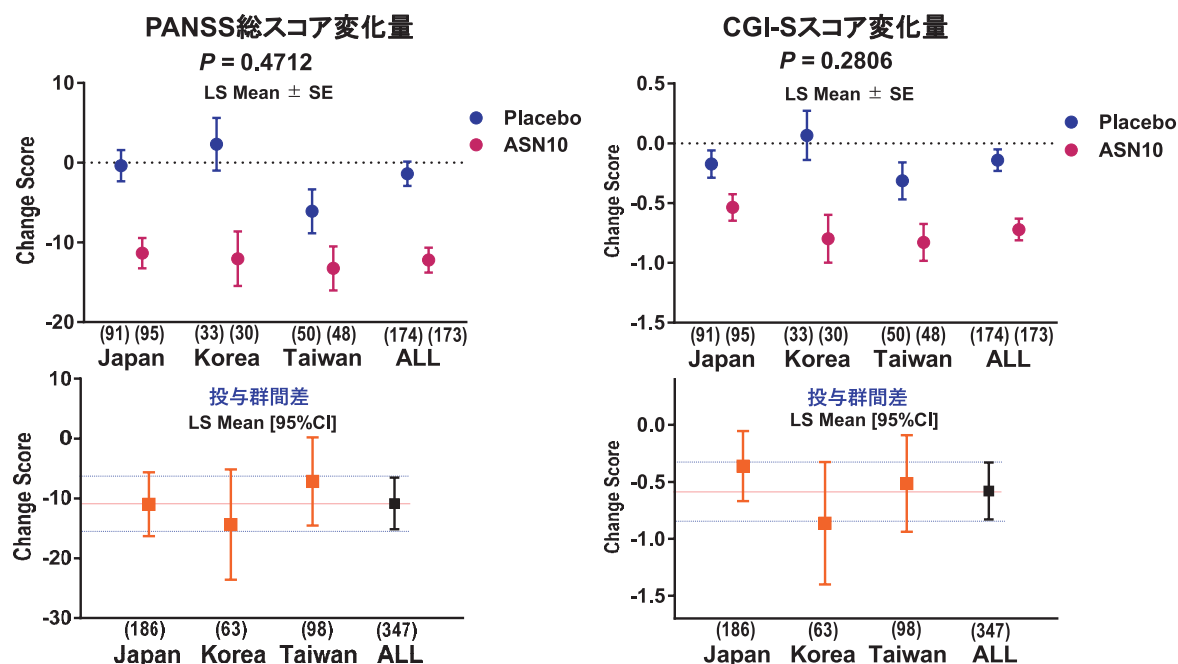


図2 アセナピン (ASN 10) 治療による有効性の東アジア人集団における比較

P: 回帰モデルの [国] x [投与群] の交互作用項のP値, 括弧内の数値: 各群の症例数

ASN10: Asenapine 10 mg/day, CGI-S: Clinical Global Impressions - Severity of Illness, CI: confidence interval, LS: least square, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, SE: standard error

のため、これらの要因の有無により層別化し、多変量回帰モデルを用いて解析を行った結果、何れの層別化集団でも国と投与群の交互作用項に有意差は無く、国間における有効性（投与群間差）に有意な差が無いことが示唆された（表3、図3）。

4) 考察：東アジア地域の有効性の比較

本解析から、統合失調症薬及び排尿障害改善薬の有効性評価項目に影響する因子ならびに効果修飾因子も明らかとなり、これらの影響因子で調整した多変量モデル解析の結果から、何れの有効性指標に関しても、日・韓・台における有意な国間差は認められなかった。また、効果修飾因子についても、本事例では各国に共通していたが、今後の同効薬の開発においては、効果修飾要因の検討とともに、プラセボ群の要因の国間差にも留意が必要であることが示唆された。なお、本研究に関しても、解析対象の国際共同試験プロトコルは、民族差の解析を目的とした試験設計を承認時の要件とされていないため、有効性の国間差の評価において検出力の問題が残るが、少なくとも、殆どの有効性評価指標において、各国の平均値は全併合集団の平均値のばらつき（95%信頼区間）の範囲内であることから、意味のある国間差は無いものと推察された。

5. グローバルの副作用報告データベースを用いた各国の副作用報告の特性比較

副作用自発報告のデータの利用においては、報告バイアスや投薬症例数（母数）の情報は得られない点など、定量的なリスク評価には適していない点を踏まえる必要がある。しかしながら、グローバルの副作用報告の情報から、国・地域ごとの報告症例の背景、報告の多い副作用の特徴や、既承認の同効薬による副作用発現状況を把握することは、東アジア地域を含む国際共同治験のデザインやリスク管理計画の作成時において有用な情報となり得る。本研究では、世界保健機関（WHO）の医薬品モニタリング協力センター（Uppsala Monitoring Centre: UMC）にて管理されているVigiBase (<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>) を用いて、東アジア各国（日本、韓国、中国）及び非アジアとして米国の副作用報告の実態を比較した。また、副作用報告制度や承認薬等、国ごとに条件が異なることを踏まえ、各国共通の評価対象薬と比較対照薬を選択し、それぞれの報告件数割合や、比較対照薬に対する報告オッズ比（Reporting Odds Ratio: ROR）について国間で比較し、その共通性や評価上の留意点について考察した。

1) 東アジア各国の副作用報告の特性

以下は、2020年10月4日付のVigiBaseデータセットを

表3 タダラフィル（TDL 5）治療による有効性の東アジア人集団における予測・効果修飾因子及び国間差

解析項目	IPSS総スコア変化量	IPSS QOLスコア変化量			
予測因子*1	年齢↑ 腎機能異常↑ PSA↑ 体重↓ IPSS総スコア↓	年齢↑ 肝機能異常↑ IPSS QOLスコア↓			
効果修飾因子（国以外）	無	心血管疾患併発 高血圧併発			
国×投与群 交互作用項のP値					
層別化の要因	無	心血管疾患併発 「無」 「有」		高血圧併発 「無」 「有」	
モデル：調整無	P = 0.733*2	P = 0.223*2	P = 0.415*2	P = 0.237*2	P = 0.425*2
調整有	P = 0.760*3	P = 0.529*4	P = 0.201*4	P = 0.526*4	P = 0.235*4

* 1：単変量解析の傾き（↑正，↓負）

* 2：国，投与群，国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

* 3：国，投与群，年齢（65歳），体重（67 kg），腎機能異常，PSA，IPSSトータルスコア（20），IPSS QOLスコア（4.0），国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

* 4：国，投与群，年齢（65歳），肝機能異常，IPSS QOLスコア（4.0），国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

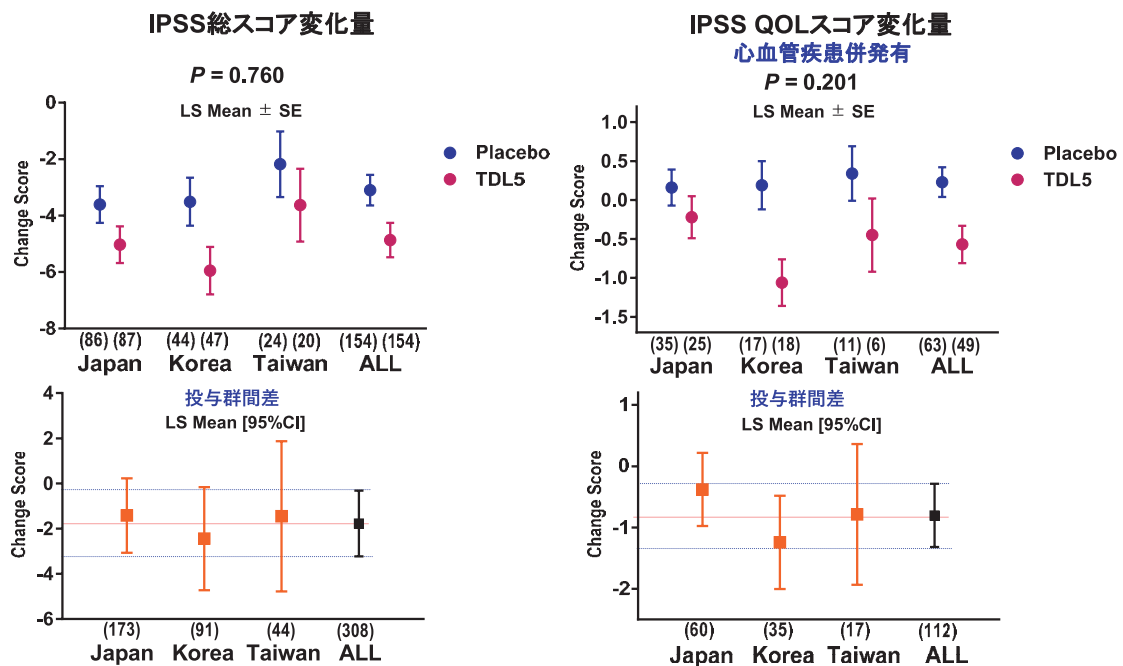


図3 タダラフィル（TDL 5）治療による有効性の東アジア人集団における比較

P：回帰モデルの「国」×「投与群」の交互作用項のP値，括弧内の数値：各群の症例数

CI: confidence interval, IPSS: International Prostate Symptom Score, LS: least square,

SE: standard error, QOL: Quality of Life, TDL 5: Tadalafil 5 mg/day

用いた集計結果である。全医薬品による副作用報告症例件数は、米国（11,616,083）が最も多いが、東アジアでは韓国（1,782,014）の件数が多く、次いで中国（1,314,473）、日本（448,416）の順であった。そのうち、重篤症例の割合は、日本が86%で最も高く、中国は

33%、韓国では8%、米国は35%であった。性別では、日本以外では女性がやや多いが、年齢層では、何れの国も45-64歳の報告が多い傾向にあった。報告者のタイプは、中国では情報が登録されていないが、日本は医師の割合が80%で最も高く、韓国では医療従事者と非医療従

事者が併記される割合が高く、米国では非医療従事者の方が多かった。被疑薬の種類は、日本と米国では抗悪性腫瘍薬（解剖治療化学（ATC）分類：L）による報告が最も多く、韓国では神経系薬（N），中国では全身用抗感染薬（J）の報告が最も多かった。副作用のカテゴリー（器官別大分類）は、日本では著しい特徴はないが「神経系障害」等の報告割合が比較的高い傾向にあり、韓国では「胃腸障害（GI）」，中国では「一般・全身障害および投薬部位の状態（GE）」及び「皮膚および皮下組織障害（S）」，米国では「一般・全身障害および投薬部位の状態（GE）」の割合が特に高かった（図4）。

2) 糖尿病薬に特徴的な副作用の比較

糖尿病薬（ATC分類：A10）のうち、複数国で報告件数の多い4種の被疑薬（インスリン、インスリングルゲン、シタグリプチン、メトホルミン）を対象として、副作用カテゴリー（器官別大分類）ごとの報告件数の全報告症例件数に対する割合、及びインスリンを比較対照薬とした各薬剤のRORを算出した。インスリンによる各副作用カテゴリーの報告割合は、日本では「代謝および栄養障害」が最も高く、インスリンに対するRORも有意に高かったが、この傾向は、米国を除いて、韓国、中国でも同様であった。シタグリプチンに関しては（韓国からの報告は無く）日本、中国、米国では

「胃腸障害」の報告割合が比較的高く、インスリンに対するRORも有意に高かった。メトホルミンによる「胃腸障害」は、日本での報告割合は比較的低いが、他の国々では割合が高く、RORは全ての国で有意に高かった（図5）。

3) 考察：副作用報告データの分析

副作用報告データの限界を踏まえつつ、本研究では、同一国内における報告基準は概ね同等と仮定して、各国共通の比較対照薬を用いて、評価対象薬の副作用特性をRORで比較する方法を、糖尿病薬を事例として検討した。その結果、重篤副作用の報告の割合、報告者のタイプ、被疑薬や副作用のプロファイルについて、国ごとの特徴もみられたが、糖尿病薬に関し、インスリンを比較対照薬とした解析から、日本で認められる薬剤ごとに特徴的な副作用は、東アジア各国でも共通に有意に検出されることが確認された。なお、副作用報告の限界や特性を考慮し、リアルワールドにおける副作用リスクの国・地域間差について、より定量的な評価を行うためには、レセプト（診療報酬明細書）等の処方人数を把握できるデータソースを用いた薬剤疫学的解析による検討が望まれる。次節では、東アジア各国のレセプトデータベースを用いた共同研究事例について紹介する。

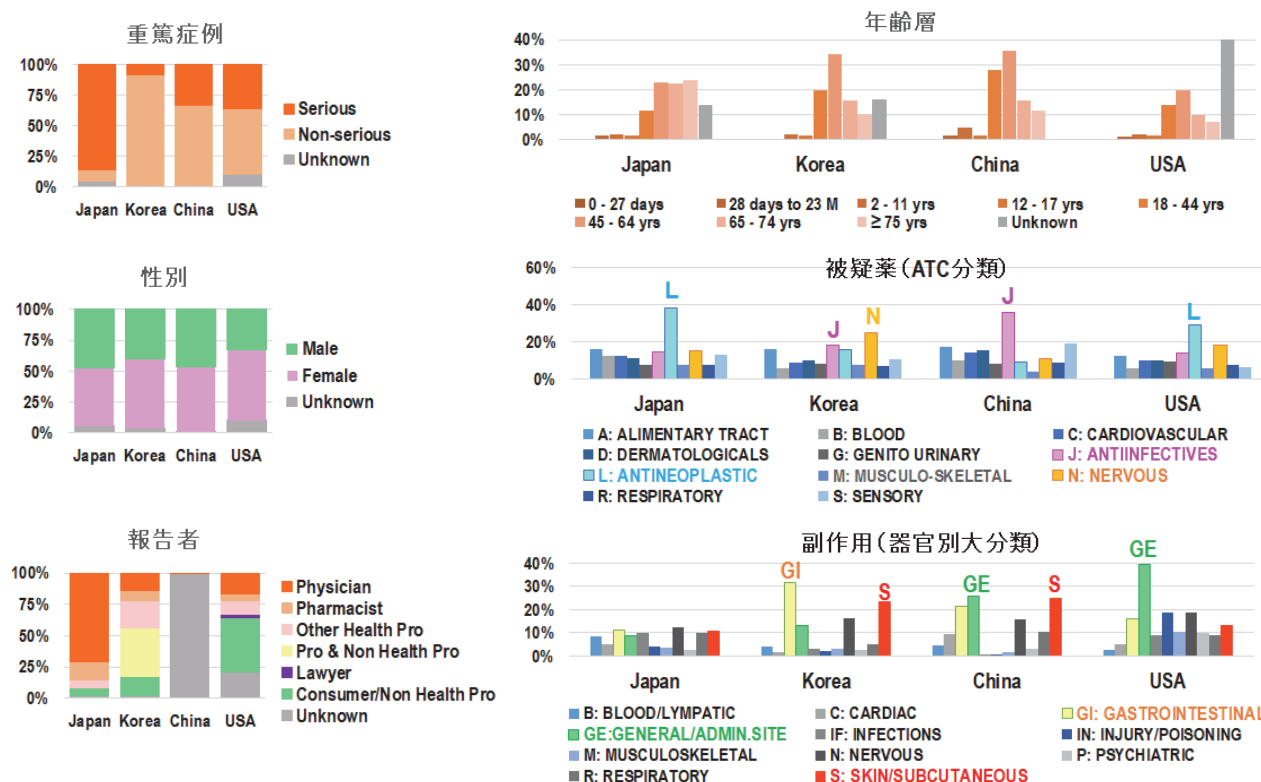


図4 Vigibaseを用いた東アジア各国及び米国の副作用報告の特性

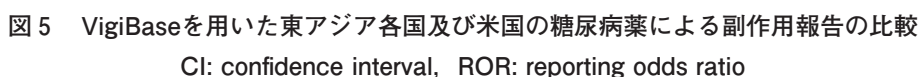


図5 VigiBaseを用いた東アジア各国及び米国の糖尿病薬による副作用報告の比較
CI: confidence interval, ROR: reporting odds ratio

本研究で用いたVigiBaseは、各国の個別症例安全性報告に基づいたWHOのグローバルデータベースである。本データベースにおける情報は、種々のデータソースに由来するものであり、有害事象と医薬品との因果関係の確からしきは、必ずしも同等ではない。また、本情報は、UMCならびにWHOの見解を代表するものではない。

近年は、欧米をはじめアジア各国でも、リアルワールドデータを用いた市販後の医薬品安全対策や医薬品開発に活用するための基盤整備や取り組みが進展し、リアルワールドエビデンスに基づく適正なリスク管理や臨床開発の実現への期待感が高まっている。特に、東アジア各国では、全国規模のレセプトデータベースを用いた安全性評価研究も可能となり、各国共通のプロトコールにて、自国のデータを用いた解析を実施する国際共同研究も進展している。前述のように、これまでの研究から、薬物動態に関連する主要な遺伝子多型のアレル頻度に関しては、日本人と東アジア人との間で大きな差は無いことが示唆されているが^{6,7)}、副作用の中には、その発現が薬物動態と必ずしも相関せず、発現頻度が非常に低い

そこで、本研究では、発症に $HLA-B^*58:01$ との関連が知られ、そのアレル頻度がアジア民族間で異なるアロプリノール誘因性の重症薬疹を対象として、日本、韓国及び台湾のレセプトデータベースを用いて、リアルワールドにおける発症リスクの民族差の有無、特に遺伝的要因の民族差との関連性、ならびに他の要因について評価を行うことを目的に、以下の共同研究を実施した¹⁶⁾。

韓国のソウル大学及び台湾の成功大学と連携し、各国のレセプトデータベースを用いた重症薬疹発症頻度の解析プロトコルを開発した。データソースとして、日本では株式会社JMDCのレセプトデータベース、台湾では、National Health Insurance Research Database (NHIRD)、韓国ではHealth Insurance Review and Assessment Service (HIRA)を用いた。

2) アウトカム及び解析対象医薬品

本研究の重症薬疹は、スティーブンス・ジョンソン症候群／皮膚粘膜眼症候群，中毒性表皮壊死融解症，及び薬剤性過敏症症候群とし，アウトカムの定義として，レセプトデータベースに入院を伴う重症薬疹の傷病名の記録があり，退院後の対象薬剤（評価対象薬及び比較対照薬）の処方無しとした．評価対象薬はアロプリノールとし，比較対照薬としては，重症薬疹発症に関連する遺伝子多型アレル頻度の東アジア民族間差が比較的小さいフェニトインならびにカルバマゼピンとした．

3) 評価指標及び比較方法

リアルワールドにおける副作用リスクの民族差評価においては，国ごとに医療環境，診断基準や病名附与の実態が異なる可能性があるが，本研究では，同じ副作用に関する病名の附与条件は，同一国内では同じ条件であると仮定し，国ごとに，評価対象薬と比較対照薬との相対的な頻度比として発症率比（incidence rate ratio：IRR），及び年齢層，性別，併用薬，病歴で調整したハザード比（adjusted hazard ratio: aHR）を主要な評価指標として解析し，重症薬疹発症に関連する遺伝子型のアレル頻度比（図6）の民族差との関連を考察した．また，副次解析として，遺伝的要因以外の影響因子に関する検討も行った．

4) 結果：重症薬疹発症リスクの比較

フェニトインまたはカルバマゼピンを比較対照としたアロプリノール誘因性重症薬疹のIRRならびにaHRは，いずれも値の高い順に，台湾，韓国，日本であり，日本と他の2か国との差が大きかった．これらの国間差（順序，差の程度）の傾向は，薬剤別の重症薬疹発症と関連する遺伝子多型アレル頻度比の民族差と一致していた（図7）．性別ならびに慢性腎不全併発による重症薬疹発症への影響は，アロプリノール誘因性の発症への影響が最も大きく，カルバマゼピン誘因性の発症に対しては有意な影響は無いことが，各国共通に認められ，その結果，アロプリノール誘因性重症薬疹のIRRは，何れの国も女性ならびに慢性腎不全有の集団で高く（日本では慢性腎不全有の症例は非常に少なく，重症薬疹発症例は認められなかった），各層別集団（男性，女性，腎不全無）でのIRRの順は，遺伝子多型のアレル頻度比の順（台湾＞韓国＞日本）と概ね一致していた（図8）．腎機能と関連して，高年齢層ではアロプリノール誘因性重症薬疹の発症率が高かったが，フェニトインではその傾向は小さく，カルバマゼピンでは年齢の影響は殆ど認められなかった．年齢層別でのそれぞれのIRRの順は，何れも遺伝子多型のアレル頻度比の順と同じ傾向（台湾＞韓国＞日本）であった（data not shown）．

重症薬疹発症と関連する遺伝子多型アレル頻度の東アジア人における民族差

	Allopurinol (A)		Phenytoin (P)		Carbamazepine (C)		AF ratio	
	HLA-B*58:01		CYP2C9*3+ HLA-B*		HLA-B75 ^b + HLA-A*31:01		AF(A)/AF(P)	AF(A)/AF(C)
	AF(A) ^c	Ratio	AF(P) ^{c,d}	Ratio	AF(C) ^{c,d}	Ratio		
Japan	0.004	Reference	0.127	Reference	0.094	Reference	0.032	0.043
Korea	0.061	15.3	0.16	1.3	0.071	0.76	0.381	0.859
Taiwan	0.101	25.3	0.193	1.5	0.073	0.78	0.523	1.384

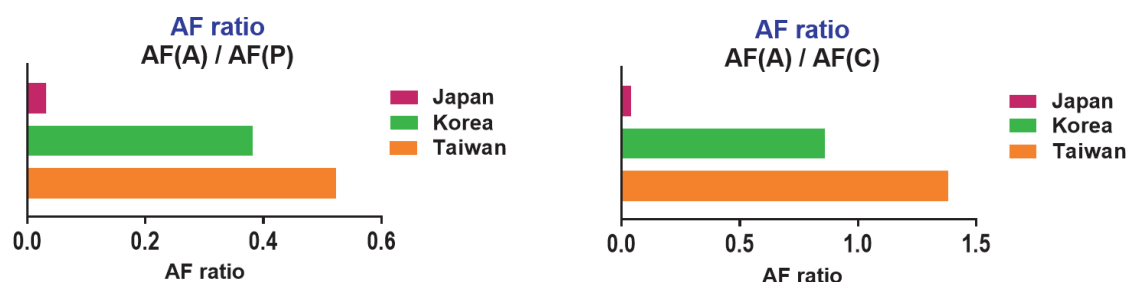


図6 アロプリノール，フェニトイン及びカルバマゼピン誘因性の重症薬疹発症と関連する遺伝子多型アレル頻度の東アジア人における民族差

a: HLA-B*13:01, HLA-B*15:02, or HLA-B*51:01

b: HLA-B*15:02, HLA-B*15:08, HLA-B*15:11, or HLA-B*15:21

c: Kurose, K., Sugiyama, E. & Saito Y. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 27, 9–54 (2012).

d: <http://www.allele frequencies.net/hla6006a.asp> (for HLA-B75)

AF: allele frequency

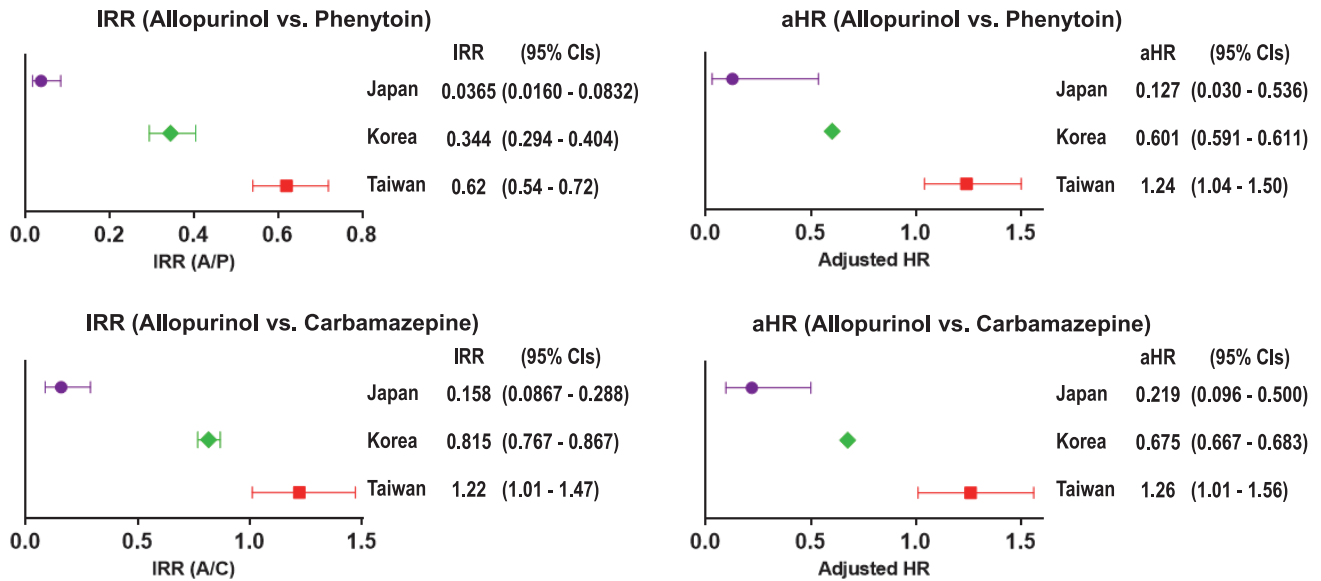
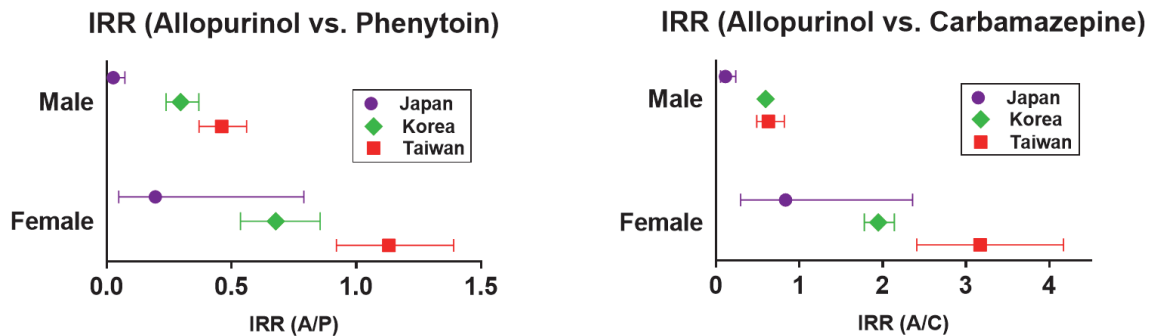


図7 アロプリノール誘因性重症薬疹の発症率比及び調整ハザード比の東アジア民族間差
aHR: adjusted hazard ratio, CI: confidence interval, IRR: incidence rate ratio

性別



慢性腎不全

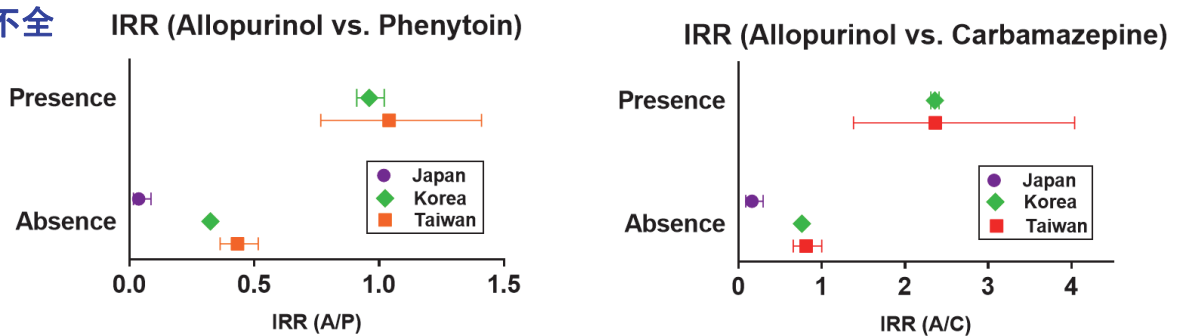


図8 アロプリノール誘因性重症薬疹の発症率比への東アジア民族における性別及び慢性腎不全の影響
IRR: incidence rate ratio

5) 考察：重症薬疹発症の民族差及び要因

各国のレセプトデータベースを用いた解析から、アロプリノール誘因性の重症薬疹発症リスクに民族差があり、この傾向は、重症薬疹関連の遺伝子多型アレル頻度の民族差の傾向と一致していることが示された。さらに、各国共通のリスク要因（女性、慢性腎不全、高齢）

も明らかとなった。このことから、重症薬疹発症の民族差をもたらす要因としては、遺伝的要因とともに、それぞれの薬剤特異的なリスク要因の保有割合の国・地域差が、相加的または相乗的に寄与することが示唆された。なお、様々な外因性民族的要因の影響の可能性についても、以下の検討を行った。まず、各国の重症薬疹の診断

基準（オリジナルの基準）は同じであることを確認した。また、遺伝子診断の臨床適用の状況については、アロプリノール誘因性重症薬疹に関連するHLA-A*58:01は、各国ともに保険適用外であり、実質的な普及に至っていないこと、台湾で保険適用とされているカルバマゼピン投薬前のHLA-B*15:02の遺伝子診断に関しては、本解析集団での実施率は低率であり、今回のIRRを用いた民族差評価において実質的な影響はないことを確認した。また、投薬量や併用薬の違いに関しても、各層別化解析や多変量解析による評価、また年齢層の違いに関しても、日本の年齢層分布に標準化した解析により、同様の民族差が見られることを確認した。なお、日本の症例数は他国より少ないという限界があったが、副作用報告データベースやナショナルデータベースオープンデータによる処方総数の情報から、アロプリノール誘因性の重症薬疹は、比較対照薬よりも発症頻度は非常に少ないことが示唆され、本解析結果は、これらの情報とも矛盾しないことを確認した。このような外因性民族的要因に関する検討は、東アジア地域間での臨床試験データの相互活用や、アジア共同治験計画及びリスク管理計画の作成においても考慮すべき点と考えられる。

7. 国際的な医薬品開発及び安全性監視活動の推進のためのアジア地域の連携について

上述の複数のデータベースを用いた民族差の解析事例を基に、アジア地域における国際共同開発ならびに安全性監視活動推進のための連携の有用性について考察する。

1) 東アジア地域を含む国際共同治験計画における留意点

東アジア国際共同治験データを用いたレトロスペクティブ解析から得られた知見は、薬効群ごとにそれぞれ一事例に限られているものの、東アジア民族間で有効性に大きな差は認められないこと、また、効果修飾因子についても各国で共通していることが示唆されたことから、ICH E17ガイドラインに準じて、東アジア地域を併合した評価や、効果修飾因子を基に層別化した併合部分集団による評価の実施可能性について、さらなる検証を推進する上で、有用な情報となると考えられる。ICH E17ガイドラインを活用し、適切な国際共同治験を実施するためには、予め有効性に影響を及ぼす可能性のある内因性・外因性民族的要因を特定し、それらの影響を評価できるよう試験計画を立案することが重要とされている。すなわち、臨床開発の早期の探索的な段階から、本事例のような解析を実施し、東アジアだけではなく、どのような民族的要因が効果に影響するのかを理解してお

くことで、後期の検証試験での成功確率を上昇させ、効率的な医薬品開発につなげられる可能性がある。こうした解析事例を集積することで、併合された集団での評価の妥当性を示すことができれば、これは臨床試験の成功確率の向上とともに無駄な資源投入の抑制にもつながるものと考えられる。

2) 各国のリアルワールドデータを活用した連携の有用性と留意点

日・韓・台の共同研究事例から、各国のレセプトデータベースを用いた民族差の評価研究は、リアルワールドにおける各国の医薬品使用実態の比較とともに、副作用の民族差評価、その要因の特定・考察に有用であることが示唆された。一方で、解析プロトコル作成の際の留意点としては、医療習慣の違い、特に国ごとの傷病名（用語）の違いや、診断基準、レセプトデータへの反映のルール、保険適用の有無、併用薬の違い等の予備調査、比較対照群を用いた相対リスクによる評価方法、共通のアウトカムの定義、層別化解析による要因分析等を十分に検討することが必要となる。なお、今回の事例で得られた知見（内因性及び外因性民族的要因の寄与）に関する一般化可能性については、さらに様々な薬効群と副作用の組合せに関する事例研究が必要と考えられる。

今後もこのような国際的な連携をもとに、リアルワールドデータに基づいた副作用発現リスクの民族差やその要因に関するエビデンスを蓄積し、アジア地域で相互に情報を共有することで、各国の安全性監視活動の推進につなげていくことが望まれる。

8. 最後に

昨今のパンデミック制圧に向けた各国の迅速な医薬品開発への取り組みや情報発信に見られるように、今後もグローバルでの医薬品開発や安全対策のための国際連携が益々重要となると考えられる。特に、民族的に類似性の高い東アジア地域における共同開発や、安全性評価研究のための連携への期待が高まる中、その有用性を示唆するエビデンスや課題に関し、さらなる情報の蓄積が必要と考えられる。本稿では、種々のデータソースを用いた民族差研究の実施可能性を示唆する一事例を紹介したが、昨今は医薬品開発においても、レジストリ等を含むリアルワールドデータの利活用や、さらに、データトランスフォーメーション技術の導入が進むことにより、国際的にも医薬品規制業務に活用されるデータソースの種類も拡大されるものと予想される。しかしながら、リアルワールドデータを用いた民族差の評価においては、内因性民族的要因とともに、利用するデータソースの特性や、医療習慣、医薬品規制等の違い等、様々な外因性民

民族的要因を考慮した解析・評価手法の検討とともに、診断基準や用語の統一化等の国際調和の議論も必要となると考えられる、こうした国際的な連携・議論を通じて、さらに民族差の要因に関するエビデンスを蓄積することで、東アジアにおける効率的な医薬品開発やリスク管理計画の実施が推進されることを期待したい。

謝辞

本稿で紹介した研究の遂行にあたり、国立医薬品食品衛生研究所との共同研究としてご参画頂き、多大なるご協力とご指導を賜りました共同研究者及び協力企業の関係各位、ならびに国立衛研 医薬安全科学部の先生各位に、深く感謝申し上げます。なお、本稿の解析事例は、AMED 補助金 (JP18mk0101052, JP19mk0101083) 及び厚生労働行政推進調査事業費補助金 (20KC2010) の支援を得て実施した研究成果の一部である。

引用文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「国際共同治験に関する基本的考え方」(薬食審査発第0928010号:平成19年9月28日). <https://www.pmda.go.jp/files/000157000.pdf>
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(事務連絡:平成24年9月5日). <https://www.pmda.go.jp/files/000157901.pdf>
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理. 国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について(事務連絡:平成26年10月27日). <https://www.pmda.go.jp/files/000157480.pdf>
- 4) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて(薬生薬審発 0612 第1号:平成30年6月12日). <https://www.pmda.go.jp/files/000224557.pdf>
- 5) ICH E5 guideline; Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data, 1998. <https://www.pmda.go.jp/files/000156836.pdf>
- 6) Kurose K, Sugiyama E, Saito Y: Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27:9-54.
- 7) 斎藤嘉朗, 宇山佳明, 佐井君江, 頭金正博: 国際共同治験の現状と東アジア治験の推進のための民族差研究. *レギュラトリーサイエンス学会誌*. 2017;7: 61-9.
- 8) Allele frequencies in Worldwide Populations: <http://www.allelefrequencies.net/hla6006a.asp>
- 9) Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, Yamamoto Y, Kamei T, Hoshida T, Takeuchi K, Otsuka K, Okazaki M, Watanabe M, Kanemoto K, Oshima T, Watanabe A, Minami S, Saito K, Tanii H, Shimo Y, Hara M, Saitoh S, Kinoshita T, Kato M, Yamada N, Akamatsu N, Fukuchi T, Ishida S, Yasumoto S, Takahashi A, Ozeki T, Furuta T, Saito Y, Izumida N, Kano Y, Shiohara T, Kubo M; GENCAT Study Group: Association of HLA-A*31:01 screening with the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in a Japanese population. *JAMA Neurol*. 2018;75:842-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0278.
- 10) Chung WH, Wang CW, Dao RL: Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2016;43:758-66. doi: 10.1111/1346-8138.13430.
- 11) Yuliwulandari R, Kristin E, Prayuni K, Sachrowardi Q, Suyatna FD, Menaldi SL, Wichukchinda N, Mahasirimongkol S, Cavallari LH: Association of the HLA-B alleles with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in the Javanese and Sundanese population of Indonesia: the important role of the HLA-B75 serotype. *Pharmacogenomics*. 2017;18:1643-8. doi: 10.2217/pgs-2017-0103.
- 12) Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, Joshi CG, Sheth JJ, Patel DB, Dave DM, Goyal RK: Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75:579-82.
- 13) Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:4134-9. doi: 10.1073/pnas.0307837102.
- 14) Sai K, Yoshida A, Hanatani T, Imatoh T, Takeuchi M, Narukawa M, Watanabe H, Uyama Y, Saito Y: Population/regional differences in efficacy of three drug categories (antidiabetic, respiratory, and

- psychotropic agents) among East Asians: A retrospective study based on multi-regional clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:1270-82. doi: 10.1111/bcp.13893.
- 15) Sai K, Nakatani E, Iwama Y, Hiraoka S, Tohkin M, Uyama Y, 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: 55:523-38. doi: 10.1007/s43441-020-00246-9.
- 16) Sato T, Cheng CL, Park HW, Kao Yang YH, Yang MS, Fujita M, Kumagai Y, Tohkin M, 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;14:1002-14. doi: 10.1111/cts.12964.

NIHS「医薬品安全性情報」— 20年の歩み

青木良子

20 Years of NIHS “Drug Safety Information”

Yoshiko Aoki

The National Institute of Health Sciences (NIHS) has been engaged in the “Research Project for the Scientific and Systematic Collection, Analysis, Evaluation and Provision of Information on Drug Safety” for 20 years since 2003. In this project, information on drug safety collected from overseas regulatory agencies and major medical journals is summarized in Japanese in the NIHS Drug Safety Information, which is published bi-weekly on the NIHS website. The information is collected by full-time researchers who analyze and evaluate whether the information is important and reliable for Japan before providing it to the public. To date, we have published information on 3,202 articles from overseas regulatory agencies and 867 articles from the literature, covering 1,002 types of pharmaceuticals. All published information is stored in a database to facilitate retrievals and subsequent studies, and is used for future research on safety information. One of the advantages of having the same researchers continuously collecting information over a long period of time is that they become aware of qualitative and quantitative changes in safety information, such as overseas regulatory trends and drug risk management concepts, and their effects. In this paper, we would like to introduce the recent 20-year trend of the drug risk management system that can be read from the NIHS “Drug Safety Information”.

Keywords: drug safety information, adverse drug reaction, post-marketing

1. はじめに

国立医薬品食品衛生研究所（以下「国立衛研」または「NIHS」と略す）では、2003年度から20年間にわたり『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』に取り組んでいる。本事業では、海外規制機関及び主要医学誌から収集した医薬品の安全性に関する情報を日本語の要約としてNIHS「医薬品安全性情報」にまとめ、国立衛研のウェブサイトにて隔週発行している。情報の収集は専任の研究員が行い、我が国にとって重要で信頼できる情報かどうかを解析・評価した上で一般に提供している。これまでに発行した情報は、海外規制機関からの情報3,202件、文献からの情報867件であり、取り扱った医薬品の種類は1,002種類に及ぶ。発行した情報はすべてデータベースに格納し、検索や追跡調査を容易にした上で、以後の安全性情報の調査研究に役立てている。長期にわたり同じ研究員が継続して情報収集していることのメリットとして、海外の規制動向や医薬品リスク管理の考え方、またその効果について、安全性情報の質的・量的変化から気

付くことがある。本稿では、NIHS「医薬品安全性情報」から読み取れる医薬品リスク管理システムの最近20年の動向について紹介したい。

2. 国立衛研における医薬品安全性情報への取組み

2-1. NIHS「医薬品安全性情報」発行の経緯・目的

血液製剤によるウイルス感染（HIV、HCV）及びBSE（牛海綿状脳症）やヒト乾燥硬膜によるクロイツフェルト・ヤコブ病の教訓から、医薬品の安全性に係る情報を収集することの重要性が指摘され、2002年改正薬事法及び医薬品の安全対策推進の一環として、2003年に国立衛研・安全情報部に医薬品情報を扱う部門が設置された^A。

本事業は、厚生労働行政における医薬品の安全確保に役立てるため、専任の研究員が継続して海外の医薬品の安全性に関する情報を収集し、信頼性を評価した上で提供している。情報の公平性・中立性を保つため、情報ソースは海外の医薬品規制当局及び公的機関がウェブサイト上で公開している情報を用いている。日々チェック

医薬品に関する情報

National Institute of Health Sciences

国立医薬品食品衛生研究所

● 海外規制機関 医薬品安全性情報

▶ NIHS 医薬品安全性情報 (隔週報)

過去の情報はこちらへ

Vol.21 No.13 2023/06/22 (最新号) ← クリック

*下記のタイトルをクリックしても開きます

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 医薬品の安全性モニタリングおよびreferral手続き—2022年EMA年次報告書より
- シグナル検出—2022年EudraVigilance報告書より

COVID-19治療薬等の情報を特設サイトに掲載しています (文庫/海外規制機関)
↑ クリック

<NIHS 医薬品安全性情報サイトの利用ガイドはこちら> ← クリック

● 海外規制機関の医薬品安全性情報サイト

- 米国 FDA (U. S. Food and Drug Administration) : FDA News, Drug Safety Communications, Press Announcements, MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program, Drugs@FDA, Information for Healthcare Professionals, FAERS signals, Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers, Vaccines, Blood & Biologics
- 欧州 EMA (European Medicines Agency) : What's New, News & Events, Healthcare Professionals, PRAC signals, Side effects reports, EPARs of human medicines
- 英国 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) : Drug and device alerts, Drug Safety Update
- カナダ Health Canada : Advisories, Warnings and Recalls, What's New, Recalls and safety alerts, Health Product InfoWatch, Drug Product Database Online Query
- オーストラリア TGA (Therapeutic Goods Administration) : Latest news & updates, Safety updates
- ニュージーランド MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority) : Recent Media Releases, Prescriber Update
- WHO (World Health Organization) : Headlines, WHO Regulation and Prequalification
- オランダ Lareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre) : News updates
- アイルランド HPRA (Health Products Regulatory Authority) : Newsletters and Reports, Safety Notices
- スイス Swissmedic (Swiss Agency for Therapeutic Products) : New on this website
- デンマーク DKMA (Danish Medicines Agency) : News
- シンガポール HSA (Health Sciences Authority) : Adverse Drug Reaction News Bulletin
- マレーシア NPRA (National Pharmaceutical Regulatory Agency) : MADRAC Bulletin

図1 NIHS「医薬品安全性情報」のホームページ (<https://www.nihs.go.jp/dig/jindex.html>)

している海外規制機関のサイトは、米国FDA、EU EMA、英国MHRAなどである。図1にNIHS「医薬品安全性情報」のホームページを示しており、画面右側の海外規制機関の各ウェブサイトへのリンクから、安全性情報を提供している各ページに跳ぶことができる。定期的に安全性情報を発行している情報サイトとしては、米国FDAの“Drug Safety Communications” (不定期)、英国MHRAの“Drug Safety Update” (毎月)、Health Canadaの“Health Product InfoWatch” (毎月)、オーストラリアTGAの“Medicine safety updates” (不定期)、ニュージーランドMEDSAFEの“Prescriber Update” (3カ月に1度)、WHOの“Pharmaceuticals Newsletter” (年6回程度)、アイルランドHPRAの“Drug Safety Newsletter” (年5回程度)、Swissmedicの“Vigilance-News” (年2回程度)、シンガポールHASの“Adverse Drug Reaction News Bulletins” (年3回程度)、マレーシアNPRAの“MADRAC Bulletin” (年3回程度) 等があり、情報源として有用である^B。

2-2. NIHS「医薬品安全性情報」に掲載している内容

調査対象としている医薬品は、日本で販売承認済みまたは後期開発段階、あるいは承認申請中である処方箋薬またはOTC薬であり、ワクチン、体外診断薬は調査対象外としている^C。

情報の種類では、医薬品の副作用に関する新たな情報 (日本の添付文書に未記載のもの)、副作用シグナルとして検出・評価されたもの、規制措置 (添付文書改訂、適応制限、販売停止、製造販売承認取消等)、規制機関が行った安全性レビュー、DHPCレター、根拠となるエビ

デンス (公表論文、規制機関が独自に解析したデータ等)、医薬品安全性確保のため各国が構築しているリスク管理システム、新たな制度等を取り上げている。

2003年の発行開始から2023年3月末までの20年間に計536号を発行し (規制機関の記事数としては約3,200件)、各号は、当研究所のウェブサイト^Dで閲覧可能である。Googleのサイト内検索機能を用いて、発行済みのすべてのNIHS「医薬品安全性情報」について検索が可能である^E。各号へのアクセス数の合計は月平均で約2~5万件、年間で約20~60万件程である。

2-3. 海外の医薬品安全性情報を利用する上での注意点

海外と日本とでは以下のように事情が異なるため、情報の利用には注意が必要である。そのためNIHS「医薬品安全性情報」には、必要に応じて訳注として説明を付している。薬の使われ方 (適応症、用法・用量、対象年齢、剤型等)、疾患の特徴 (有病率、重病率、日本にない風土病等)、生物学的人種、生活習慣、医療制度等。また医薬品名についても、販売名のみならず一般名が海外と日本で異なる場合があるので注意が必要である。1例を挙げると、日本一般名 (JAN) 及び米国一般名 (USAN) ではアセトアミノフェン (Acetaminophen) であるが、国際一般名 (INN) 及び英国一般名 (BAN) ではParacetamolと呼称される。安全性情報とともに、多くの背景情報 (科学的エビデンス等) も併せて調査し、必要な場合には関連する原著論文、治療ガイドライン、臨床試験登録サイトなどの確認も行っている。他の規制機関等で同様の安全性情報が出ていた場合には、「参考情報」として記事の末尾で説明し、特に紹介した規制機

関記事と異なる（相反する）内容を含む場合は、その内容について説明を記載している。同じ規制機関から同じ安全性問題について繰り返しアラートが発せられる場合があるが、以前の通知からアップデートされている部分があれば（安全性レビューを実施した、規制措置を講じた、適応制限・使用制限、添付文書改訂等）、記事として採用している。その場合には、先行して発出された通知を参照できるよう、「◆関連するNIHS医薬品安全性情報」へのリンクを記事の末尾に付けている。

2-4. 安全性確保のための施策・新たな医薬品リスク管理体制などの情報提供

個々の医薬品の副作用情報だけでなく、規制機関が安全性確保のための施策や医薬品リスク管理体制を新たに構築した場合には、我が国における安全対策の参考になると考え、紹介している。2012年7月にEUで新ファーマコビジランス法が施行され、医薬品安全性監視の基準（GVP）に関するガイドラインが数回にわたり発出された折にはその都度取り上げ解説記事とした（「医薬品安全性情報」Vol.10 No.05（2012/03/01）、「医薬品安全性情報」Vol.10 No.07（2012/03/27）、医薬品安全性情報Vol.10 No.15（2012/07/19）、医薬品安全性情報Vol.10 No.16（2012/08/02）、医薬品安全性情報Vol.10 No.17（2012/08/16）、医薬品安全性情報Vol.11 No.11（2013/05/23））。また、EU EMAについては毎年の活動を総括した年次報告書が発行されるので、市販後安全性に関する部分を抜粋して紹介している。

3. NIHS「医薬品安全性情報」から読み解く市販後安全性監視の考え方の変遷

3-1. 安全性問題が生じてから対処するのではなく、先回りして対策しリスクに備えるproactiveな施策への転換

2010年より以前はNIHS「医薬品安全性情報」の記事の中に、承認取消、販売停止、有害事象による市場からの回収等、重大な規制措置が講じられた安全性問題が時折散見されていた（図2）。しかしながら、それ以降今日に至るまで、世界中でこのような大きな安全問題は起きていない。

これは例えば米国FDAの迅速承認審査プログラム（accelerated approval program）等の医薬品審査を迅速化する制度によって、開発中の有望な医薬品が市場に出るスピードが以前よりも早くなったことと関連があると思われる^F。Accelerated approval programは、重篤もしくは生命を脅かす疾病に対し、長期の臨床的ベネフィット以上に、有意により早期に見られる医薬品の優れた作用にもとづいて承認を与えることで、開発段階で一早く利用可能とする制度である。抗がん薬の真のベネフィットはがん患者の治療もしくは生存期間の延長であるが、臨床試験で有効性を証明するには多くの時間と大規模な試験が必要となるため、より早く結果の得られる奏効率（腫瘍の縮退効果）等を代替エンドポイントとして用い、その結果を根拠として早期承認を得ることが多く行われた。しかしながら、多くの患者に使われて初めて明らかになる有害反応もある。問題は、市販後に非常

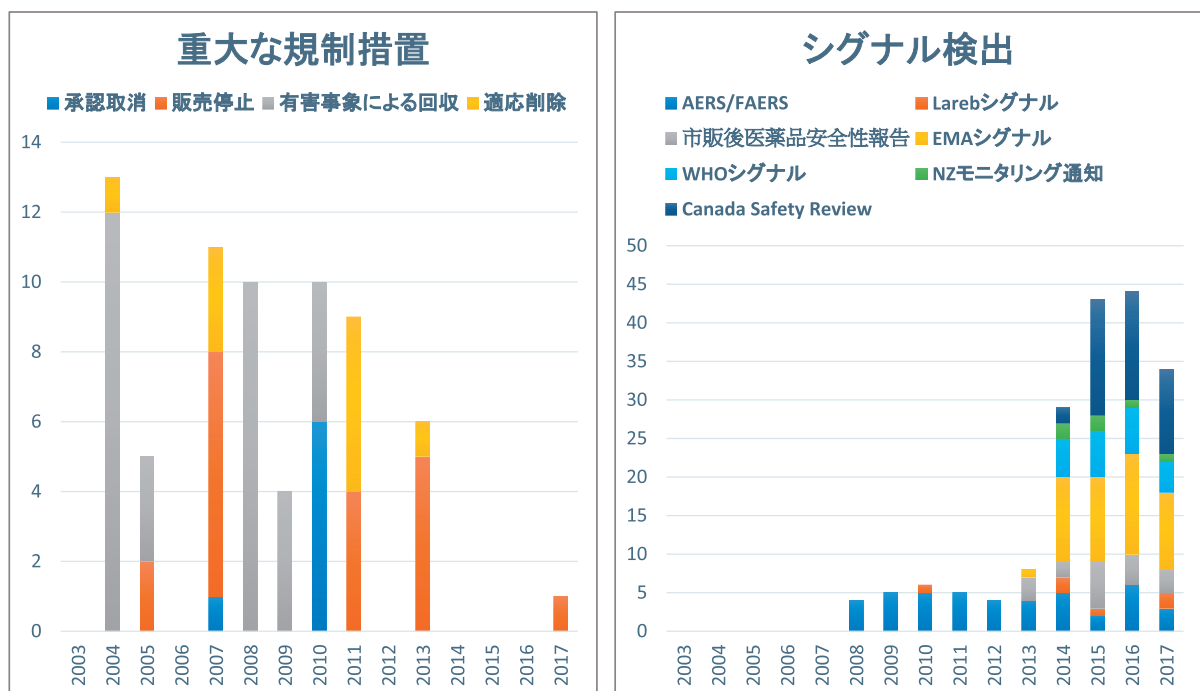


図2 「医薬品安全性情報」に取り上げた記事の15年間の推移

に多くの人々に使われた結果、予期されなかった重大な副作用が起こってしまうことである。1999年に発売された2004年に心血管死のリスクが明らかになって販売停止されたCOX-2阻害薬のロフェコキシブ、2000年に発売され、やはり心血管リスクのために2010年に販売停止（EU）または厳しい使用制限（FDA）を課された糖尿病治療薬のロシグリタゾン等の例がある。

これらの反省を踏まえ、医薬品の開発から市販後まで一貫したリスク管理を行うため、日欧では全医薬品についてリスク管理計画（RMP）の作成が義務付けられている⁶。RMPには（1）重要な関連性が明らかな、又は疑われる副作用や不足情報（安全性検討事項）、（2）市販後に実施される情報収集活動（医薬品安全性監視活動）、（3）医療関係者への情報提供や使用条件の設定等の医薬品のリスクを低減するための取り組み（リスク最小化活動）がまとめられており、この計画に沿って情報収集、対策を進め、さらに対策の効果を評価することによって安全性確保が行われる。2010年以降、重大な規制措置がほとんど講じられなくなったことはこれらの対策が功を奏していることを示している。

3-2. 副作用と確定される前の段階で、潜在的な安全性シグナルを検出して注意喚起等の対策を早期に行う

図2の右側のグラフは、各国規制機関が自国で報告された副作用自発報告等のデータを元に、他の医薬品の有害事象の報告頻度と比較して報告頻度の高い医薬品と有害事象の組み合わせ（これを安全性シグナルまたは副作用シグナルという）を特定して報告した「医薬品安全性情報」の記事数を示している。グラフからわかるように、米国FDAがまずシグナル検出結果の公表を開始し、続いてオランダLareb、EU EMA、Health Canada、ニュージーランドMEDSAFE、WHO等で盛んにシグナル検出が行われていることがわかる。特定されたシグナルは、妥当性の検証、追加情報の収集、優先順位付け、評価が行われ、医薬品と有害事象との関連があると認められた場合には製品情報の改訂など必要な対策が行われる。図2で重大な規制措置の減少と、シグナル検出結果の公表の増加がちょうど逆相関しているように見えることは、世界全体で医薬品安全性監視の考え方が進化し、必要な対策が実効あるものとして行われていることを示していると考えられる。

4. 緊急時の情報提供

この20年間には公衆衛生上の危機とも言われる国家的非常事態が2回起こり、NIHS「医薬品安全性情報」も臨時特集号を発行するなどして情報面から行政をサポートした。1つは2009～2010年のパンデミックインフルエ

ンザ（H1N1）、もう1つは2020年から全世界に広がった新型コロナウイルス感染症（COVID-19パンデミック）である。

COVID-19に対しては、同じく厚生労働省直轄の試験研究施設である国立感染症研究所、国立保健医療科学院とともに、国立衛研も全所をあげて厚労行政を支援した。国立衛研はCOVID-19の治療薬・ワクチン・検査キット等の開発における試験法・検査法の確立等を担当し、その中で我々「医薬品安全性情報」チームは治療薬・ワクチン等の開発情報（主に臨床試験／研究に関する文献情報）及び承認後は安全性／有効性に関する情報（特にワクチンの副反応、治療薬の副作用やCOVID-19変異株に対する有効性等）を収集・提供した。この時期には通常の情報収集範囲を超えて、メディア情報（全国紙、業界紙、医療関係インターネットニュース）、規制機関や開発企業等のプレスリリース、臨床試験登録データベースからも情報収集を行い、学術論文についても通常の医学四大誌以外に広くPubMed検索を行って関連する論文情報を収集した（図3）。収集した情報は、NIHS「医薬品安全性情報（新型コロナウイルス特集号）」¹¹として発行するとともに、治療薬・ワクチン毎の情報として特設サイト¹に掲載している（図4）。

5. おわりに

現在我々のチームでは、医薬品安全性情報の収集、選別を人の手と目を使って行っている。これには前述したように、煩雑な作業の合間に見えてくるものがあるという利点がある一方、やはり昨今急速な進化を遂げているAIの活用には効率・速度・正確さの面で及ばないと考えられる。医薬品安全性情報の収集と提供は、早晚AIに取って代わられるのではないかと思う。しかしながら、将棋の藤井聡太名人竜王が、「AIの時代においても、盤上の物語の価値は不変」と語ったように、人であるが故の気付きがあるという信念を持って今後も医薬品安全性情報に携わりたいと思う。

最後に、医薬品の安全性についてほとんどバックグラウンドがなかった筆者を教え導いてくださいました森川馨元安全情報部長、天沼喜美子元安全情報部第一室長、ならびにともにNIHS「医薬品安全性情報」の作成に携わってくださった安全情報部第一室及び医薬安全科学部第一室の皆様、さらに隔週発行されるNIHS「医薬品安全性情報」を利活用していただきました読者の皆様に感謝いたします。

注

A 2018年、国立衛研の組織改編のため、本事業は医薬安全科学部に移管され現在に至っている。

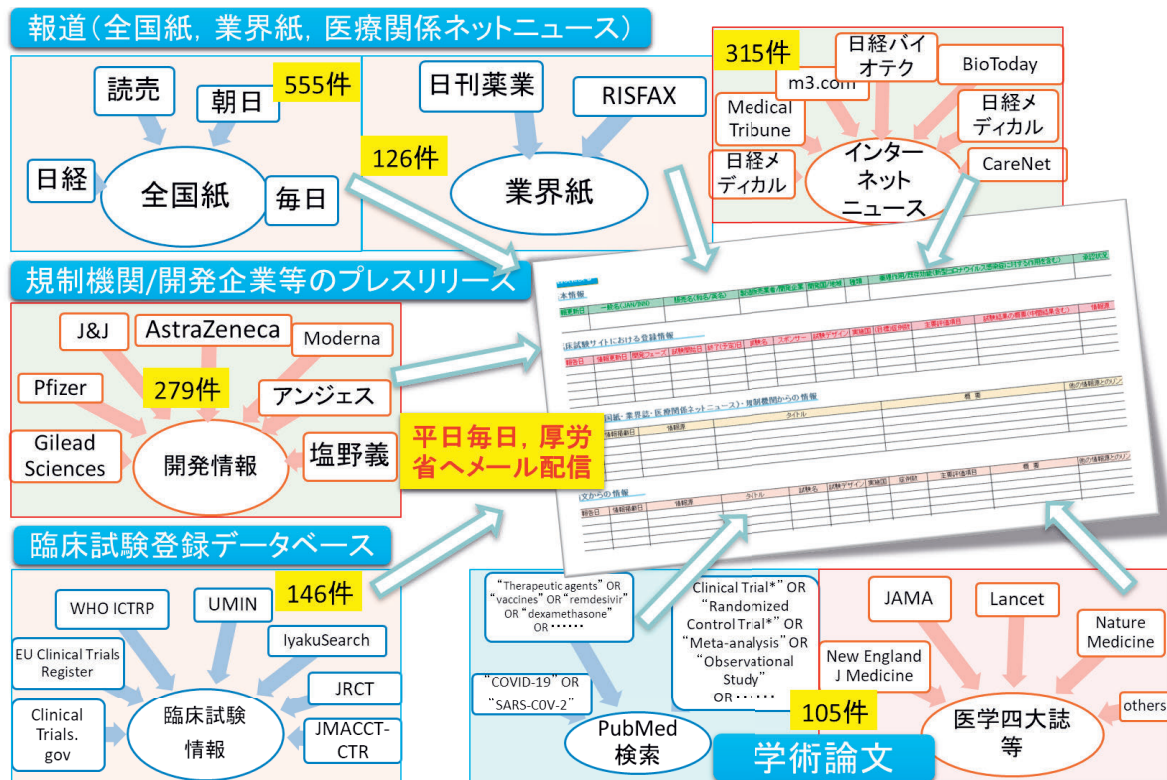


図3 治療薬・ワクチン等の開発及び承認後安全性／有効性に関する情報収集・提供スキーム

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

治療薬

抗ウイルス薬

- ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッド）
- モルヌピラビル（ラゲプリオ）
- レムデシビル（ベクルソー）
- ファビピラビル（アビガン）
- ロピナビル・リトナビル（カレトラ）

免疫調節薬

- コルチコステロイド
- トシリズマブ（アクテムラ）
- サリルマブ（ケプザラ）
- パリシチニブ（オルミエント）
- トファシチニブ（ゼルヤンツ）
- その他の免疫調節薬

モノクローナル抗体

- バムラニマブ+エテセビマブ
- カシリビマブ+イムデビマブ（ロナプリーブ）
- ソトロビマブ（ゼビュディ）

回復期患者血漿

- イベルメクチン
- ヒドロキシクロロキン
- カモスタット
- フルボキシミン
- アスピリン

ワクチン

- トジナメラン（Pfizer-BioNTech BNT162b2；コミナティ）
- mRNA-1273（Moderna；スパイクバックス）
- AZD1222（Oxford/AstraZeneca；パキセブリア）
- Ad26.COV2.S（Janssen；ジェコビデン）
- NVX-CoV2373（Novavax；ヌバキソビッド）
- その他のワクチン

変異株に対する免疫応答

- 免疫抑制状態の患者での免疫応答
- 妊婦・授乳婦へのワクチン接種の有効性・安全性
- 小児・青少年へのワクチン接種の有効性・安全性
- ワクチン接種後のブレイクスルー感染
- ワクチン効果の持続性とブースター接種
- ワクチンの副反応
- COVID-19患者における高血圧薬の影響
- in vitro試験
- SARS-CoV-2抗体関連

用語解説

● 検索

● 文献情報内検索

Google 検索

図4 治療薬・ワクチン等の開発及び承認後安全性／有効性に関する情報の特設サイト

- B これらの定期刊行物の中にはCOVID-19パンデミック時に発行が途切れ、現在も通常の発行サイクルに復帰していないものがある。
- C COVID-19ワクチンの安全性・有効性に係る問題については、2020年以降情報収集を続けている。
- D <https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>
- E 利用ガイドを参照：https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/NIHS_usersguide20170705.pdf
- F Accelerated approvalについては、医薬品安全性情報 Vol.8 No.19 (2010/09/16)、医薬品安全性情報 Vol.12 No.11 (2014/05/22) を参照
- G 米国にはRMPに相当する制度はないが、FDAが必要と判断した場合に、安全性監視活動はPMR（市販後義務事項）やPMC（市販後コミットメント調査）、リスク最小化活動はREMSとして作成される。
- H <https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/coronaindex.html>
- I <https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/index.html>

「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて — 令和4年度（2022）—

登田美桜, 市川範夫, 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 2022

Miou Toda, Norio Ichikawa, Yoriko Inoue, Keiko Kawa, Ichie Haruta, Hitomi Yonaha, Chikako Uneyama

The international situation concerning food that is essential for our daily lives is changing dramatically. Therefore, food safety risk managers have to keep checking on global trends and food incidents, and take appropriate control measures to protect consumer's health. The division of food safety information publishes biweekly bulletins named “Food safety information” which introduce the latest news such as new rules, alerts, outbreak information and risk assessment reports released from international organizations and food safety authorities in foreign countries. These bulletins have been available for risk managers and public since 2003. The present paper provides overview of some topics selected from these bulletins in 2022 (e.g. WHO global strategy for food safety, food security, per- and polyfluoroalkyl substances, titanium dioxide, glyphosate, cell-based food).

Keywords: Food safety information, chemical

1. はじめに

私たちの日々の生活を支える食品にかかわる国際情勢は、食品生産への新しい技術の導入や気候変動、COVID-19パンデミック、そしてロシアによるウクライナ侵攻など、様々な因子による影響を受けてめまぐるしく変化している。そのような状況下で消費者の食生活と健康を保護するためには、食品の安全性を確保するために時勢に沿った適切なリスク管理を行わなければならない。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、関連の行政機関と一般向けに提供している¹⁾。本稿では、海外における食品安全に関する問題の周知と継続的な記録を目的に、令和4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. 食品安全のための世界戦略2022-2030

世界保健機関（WHO）が2022年10月17日、第75回世界保健総会（決議WHA75（22））において採択された「食品安全のためのWHO世界戦略2022-2030」を公表した²⁾。この戦略は、継続的な食品安全システムの強化とグローバルな協力の推進により、加盟国による食品由来疾患の負荷の軽減に向けた取組みを導き支援するために策定された。戦略は、持続可能な開発目標（SDGs）の達成にもつながり、2030年に見直される予定である。

これまでのWHO世界戦略ではWHO自身が実施すべき戦略や目標を掲げていたが、今回の世界戦略では、下記5つの戦略的優先事項を提示して、各国当局が食品安全に積極的に取り組むよう呼びかけているのが特徴である。そのため、我が国もこのWHO世界戦略に従って自国の食品安全システムの強化に向けて取り組むことが求められている。

1) 国の食品管理システムを強化する：食品に関する法律、基準、ガイドライン、人材、緊急時対応能力などの枠組みを作るなど、食品管理システムの重要なインフラを整備し改善する。これが基盤となる第1戦略であり、加盟国の食品管理システムをより効果

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

的にするために次の4つの戦略を掲げている。

- 2) **食品システムのグローバルな変化や変革に起因する食品安全の課題を特定し、対応する**：事後対応ではなく、先を見越した食品安全システムに変える。
- 3) **リスク管理の意思決定において、フードチェーン情報、科学的根拠、リスク評価の利用を向上させる**：食品安全のリスク管理は科学に基づくものであり、データの収集、利用、解釈が、根拠に基づく食品安全システムを構築するための基盤となる。
- 4) **利害関係者の関与とリスクコミュニケーションを強化する**：食品安全の責任は共有するものであり、食品システムのすべての利害関係者が共同で取り組む包括的なアプローチが必要である。
- 5) **食品の国内市場と国際貿易に不可欠な要素として食品安全を推進する**：食品安全は、社会経済的地位により影響を受ける複雑な問題である。国内市場と国際貿易の両方において安全な食品に手が届きやすくするために、食品安全システムはすべての段階（国内市場、輸入、輸出）で費用対効果が高い必要がある。

3. ロシアによるウクライナ侵攻の食料安全保障への影響

COVID-19パンデミックや自然災害に加えて、2022年2月24日に開始されたロシアによるウクライナ侵攻が、世界的な食品や飼料、燃料のサプライチェーンの混乱や価格高騰を招き、食料安全保障の重要性がますます高まることとなった。そのため国連食糧農業機関（FAO）をはじめとする複数の国際機関から、貧困や飢餓に苦しむ人達を救うためにも、世界の食料安全保障の危機に対処するための行動を呼び掛ける共同声明が数回にわたり発表された³⁻⁵⁾。諸外国では、食品や飼料の輸入先の変更や組成変更、それに伴う緊急の制度変更などの対応が講じられた。例えば、ウクライナが主要生産国であるヒマワリ油の供給不足により英国やアイルランドでは菜種油への代替を余儀なくされ、そのような製品のラベルについて暫定的な表示規制の緩和を行いつつ、代替原料の使用による健康リスク（特にアレルギー性）の評価なども迅速に行われた⁶⁻⁸⁾。またEU加盟国で使う飼料がウクライナからの輸入に大きく依存していたため代替の輸入先を見つける必要性に迫られたが、EUが設定している農業の最大残留基準値（MRLs）が他国よりも厳しく、輸入先の変更により問題が生じる可能性があった。そのため、加盟国が自国の暫定MRLsとしてCodex MRLs（CXLs）を導入することを想定し、それを支援するために欧州食品安全機関（EFSA）が、影響の大きい品目についてのEU MRLsとCXLsの比較表と、CXLsの採用を検討する際の注意点などをまとめた報告書を発表してい

る⁹⁾。我が国でも、原材料価格の高騰などの影響により2022年から食品の値上げが相次いでおり、食料不足の国への支援やSDGsの目標の達成も相まって、これまで以上に食料安全保障に関心が寄せられている。

4. パー及びポリフルオロアルキル化合物（PFAS）

PFASに分類される化合物は1万種に及ぶといわれている。PFASは、撥水・撥油性などの特殊な特性により、織物やカーペット、皮革の処理、界面活性剤、消泡剤、塗料や金属メッキ、食品用の器具や包装材など、多種多様な用途に使用されてきた人工のフッ素化合物である。しかし難分解性で環境中やヒトの体内に残留することが確認されたため、2009年にパーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）及びその塩が、残留性有機汚染物質（POPs）の製造及び使用の廃絶・制限などを規定する国際条約「ストックホルム条約」の付属書B（制限）に追加された。更に2019年にはパーフルオロオクタン酸（PFOA）及びその塩について、2022年にはパーフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）とその塩及びPFHxS関連物質について、付属書A（廃絶）への追加も決定されている。

ストックホルム条約に限らず、PFASは世界で自国規制の制定や変更といった取組みが最も盛んに行われている化合物といえる。その中で令和4年度における食品及び飲料水に関する重要な動向としては、WHOが飲料水中のPFOS、PFOA及び総PFASについて暫定ガイドライン値を提案したこと、米国環境保護庁（EPA）が飲料水中の6種のPFASについて法的強制力のある最大汚染濃度（基準値）を提案したこと、EUが動物性食品を対象に4種のPFAS及びそれらの総量について最大基準値を設定したことなどがある¹⁰⁻¹²⁾。更に、欧州5カ国（デンマーク、ドイツ、オランダ、ノルウェー、スウェーデン）から、PFASに分類されるすべての化合物の生産と使用を制限するという規制案が、2025年の制定を目指して欧州化学品庁（ECHA）へ提出されたことも、発効した場合の影響の大きさを考えると今後の動向を注視しておくべきトピックであろう¹³⁾。

一方、我が国では、特に水のPFAS汚染が問題となっており、環境省と厚生労働省が合同で検討会を設置して2023年1月24日に第1回PFASに対する総合戦略検討専門家会議が開催された。食品については同年2月に内閣府食品安全委員会（食安委）がPFOSとPFOAを自らの判断で行う食品健康影響評価の対象とすることを決定し、検討が開始されている。そのため、食安委の評価が進むにつれて、水だけでなく食品へのPFAS汚染も注目されるようになると予想される。

5. 二酸化チタンのリスク評価

二酸化チタンは、白色色素として食品、医薬品、化粧品のほか多種多様な製品に広く使用されている添加物であり、食品ではお菓子のコーティング材などに使用されている。しかし2021年にEFSAが、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ことを受けて、EUでは二酸化チタン（E171^{11）}の食品添加物としての使用の認可が取り消された（Commission Regulation（EU）2022/63：2022年8月8日施行）^{14,15）}。二酸化チタンはEU以外の国でも広く使用されていることから、EFSAの評価結果と認可取り消しの決定は世界的に反響を呼んだ。そのため各国のリスク評価機関は直ちにEFSAの評価内容のレビューを開始し、その結果が令和4年度に相次いで報告された。まず2022年6月にカナダ保健省が食品グレードの二酸化チタンについて独自に包括的レビューを実施し報告した^{16）}。カナダ保健省は、二酸化チタンの粒子の形態と毒性試験の結果を考慮し、ヒトが食品から暴露される状況を反映した食品グレードの二酸化チタンを動物へ混餌投与した試験結果を最も重視した。その結果、食品グレードの二酸化チタンを食品添加物として使用することが、ヒトの健康にとって懸念すべきことだという決定的な科学的根拠はないと結論した。次いで2022年9月にオーストラリア・ニュージーランド食品基準局（FSANZ）が、カナダ保健省と同様に食品グレードの二酸化チタンを用いた混餌投与の動物試験を重視した上で、食品グレードの二酸化チタンの食事を介した暴露がヒトの健康に懸念となることを示唆する根拠はないと結論している^{17）}。EFSAの評価では、食品グレードに限らず、より小サイズの粒子を用いた毒性試験の結果や、腸管内での食品のマトリクス効果を考慮していない強制投与や飲料水投与による動物試験の結果も広く採用していた。その点をカナダ保健省とFSANZは指摘し、より現実的なヒトでの暴露状況を想定した上で健康リスクの懸念を示す根拠はないとの結論に至っている。更に2023年1月には、米国食品医薬品局（FDA）もEFSAの科学的意見をレビューした結果として、入手可能な安全性試験では二酸化チタンを着色添加物として使用することについて安全上の懸念は示されていない、という結論をだしている^{18）}。したがって、現時点で食品添加物としての二酸化チタンの使用について安全上の懸念があると結論しているのはEFSAのみといえる。2023年10月末から開催される第97回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）会合において二酸化チタン（INS 171^{11）}が評価される予定であることから、国際的な評価でどのような判断がなされるのか注視しておく必要がある。

注1：食品添加物の国際番号システム（International Numbering System: INS）は、食品添加物の固有名称に代わる統一的な名称をつける制度であり、INSで始まる分類番号が付与されている。また、EUでは域内で使用される食品添加物についてEで始まる分類番号を付与している。二酸化チタンに付与された分類番号は、それぞれINS 171とE 171である。

6. 食物アレルギーの評価と対策

令和4年度は国内外で食物アレルギーが注目された一年であった。国内では、令和5年（2023年）3月9日に、これまで7品目（えび、かに、小麦、そば、卵、乳、落花生）であった食物アレルギーの表示義務の対象品目（特定原材料）に「くるみ」が追加された^{19）}。一方、米国では2023年1月から表示義務が課せられている主要な食物アレルギー8品目（乳、卵、魚、甲殻類、木の実、落花生、小麦、大豆）に「ごま」が追加されている^{20）}。

国際的には、コーデックス食品表示部会（CCFL）へ科学的助言を提供するために、食物アレルギーに関するFAO/WHO合同特別専門家会合が開催され、優先アレルギーの見直しと食品中の閾値の設定に関する科学的助言をまとめた報告書が2023年1月に公表された^{21）}。これまでも食物アレルギーについての閾値の有無と定量について議論がなされてきたが、今回、国際的な評価で優先アレルギーの閾値（食物アレルギーのある消費者の大半に有害な反応が生じないアレルギーの量）としての参照用量と、各アレルギーが含まれる食品に対するアクションレベルが示された意義は大きいだろう。この評価結果は、CCFLにおける包装済み食品の表示に関する一般規格のアレルギー表示に関する条項の見直しと、予防的アレルギー表示に関するガイダンスの策定に関する今後の議論へ反映される予定である。

7. 米国における乳児用調製乳の供給問題

2022年2月に米国においてAbbott Nutrition社のミシガン州Sturgis工場で製造された乳児用調製粉乳に*Cronobacter*汚染が確認され、関連製品の大規模リコールにより米国全土で乳児用調製粉乳の深刻な供給不足が発生した^{22）}。そのため米国FDAは、供給不足を補うために乳児用調製乳の輸入や販売について執行裁量を行ってなどの緊急的な対応を行った^{23）}。しかし供給不足による消費者への影響が甚大だったことから、その後、本事案へのFDAの対応を検証するための内部調査が実施され、データシステムの改善や緊急対応能力の向上、食品担当の人員の強化などの必要性が指摘され、最終的にはFDAの食品部門の組織改革につながった^{24,25）}。組織

改革では、FDA長官直属の一人のリーダーを据えて権限を持たせた上で、系統だった組織運営を目指している。その一環としてCenter for Excellence in Nutrition（栄養上級センター）が新設され、その中に乳児用調製乳や医療用食品の規則を管理するOffice of Critical Foods（重要食品オフィス）が設置された。

8. 乳幼児用食品中の汚染物質について

コーデックス委員会や欧米諸国において、乳幼児用食品に含まれる汚染物質についての最大基準値（MLs）やアクションレベルの設定が相次いでいる。コーデックス委員会では、乳幼児用穀類加工品中の鉛と総アフラトキシンのMLsが設定され、うち総アフラトキシンについてはコーデックス委員会では初めて食料援助用の製品とそれ以外の製品それぞれに対し設定された^{26, 27)}。その背景として、先にも書いたとおり、世界がSDGsの目標達成を目指している中で、COVID-19パンデミックやロシアによるウクライナへの侵攻により食料安全保障の問題がますます深刻になっている現状がある。また米国では、2021年4月に発表した乳幼児における有害元素の暴露量の低減化を目標とした行動計画「よりゼロに近づける（Closer to Zero）」のもと、乳幼児用食品に含まれる有害元素（無機ヒ素、鉛、カドミウム、水銀）のアクションレベル設定に向けた取組みが進められている。その一環として、2022年4月には濃縮していない（そのまま飲む）リンゴジュースと、そのほかの濃縮していないジュース及びブレンドジュースについて、2023年1月には乳幼児用の各種加工品について、鉛のアクションレベル案が提示された^{28, 29)}。鉛に次いで、ほかの有害元素についてもアクションレベルの設定が順次進められている。カナダでは2022年8月にコメを主原料とする乳幼児用食品中の無機ヒ素と、果実ジュース及び果実ネクター中の総ヒ素についてMLが設定され、EUでは乳幼児用の様々な製品を対象に無機ヒ素のMLが新設又は改訂された³⁰⁻³²⁾。乳幼児は成長の過程であるため感受性が高く、成人に比べて体重1 kgあたりの摂取量も多くなることから、汚染物質による健康影響を受けやすいとされている。そのため、今後も乳幼児用食品に含まれる汚染物質、特に金属類とカビ毒についての対策が推進されることが予想される。

9. EUのグリホサートの認可更新の延期

EUでは2017年に植物保護製品（農薬）の有効成分グリホサートの認可が5年間更新され、2022年12月15日に失効期限を迎えることとなった。グリホサートは世界各地で広く使用されている除草剤成分であるが、2015年に国際がん研究機関（IARC）がヒトに対しておそらく発

がん性がある（Group 2A）と評価したことが国際的な論争を呼び、フランスやルクセンブルグのようにIARCの結論に追随してグリホサートの使用制限を決定した国がある一方で、米国やオーストラリア、カナダではヒトへの発がんの根拠はないという否定的な意見もでていた³³⁾。2016年5月に開催されたFAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）の特別部会でも、食事由来暴露に限定した上でグリホサートには遺伝毒性及び発がんリスクの可能性はありそうにないと結論している³⁴⁾。更に2022年5月、ECHAのリスク評価委員会（RAC）は、分類・表示・包装に関するEC規則 No 1272/2008（CLP規則）でのグリホサートの現行分類（目に対する重篤な損傷性と水生生物への有害性）を維持することには合意したが、以前の評価（2017年）と同様に発がん物質と分類することは正当化されないとの結論をだしている³⁵⁾。そのような状況の中、2022年にEUで認可が更新されるのか否かが注目されていた。結果的に欧州委員会（EC）は更新の可否について合意できず、2022年12月、EFSAの評価が進行中であることを理由に2023年12月15日まで認可を延長するという委員会実施規則（EU）2022/2364を採択した³⁶⁾。EUの植物保護製品に関する規則（EC）No 1107/2009では、申請者が対処できない理由により、有効成分の認可の更新について決定が下される前に失効する可能性が高い場合には、認可期間を延長するよう定めている。そのためEFSAがグリホサートの評価にかなりの時間を要し、完了するのが2023年7月以降になると予測されたことから、規則に基づき期限延長となった。したがってEFSAの評価結果が報告され次第、改めてECで議論されることになる。もし認可が更新されなかった場合には、グリホサートの広範な使用実態を考慮すると多大な影響がでるものと推測される。ECで簡単に合意に至らず、EFSAの評価も難航を極めていることから、この問題の複雑さを察することができるだろう。

10. 英国が「遺伝子技術（精密育種）法」を成立

2023年3月23日、英国で遺伝子技術（精密育種）法（Genetic Technology (Precision Breeding) Act）が成立した³⁷⁾。この法律により、遺伝子組換え生物（GMO）の規制上の枠組みから、ゲノム編集技術を用いた精密育種で生産される植物と動物が除外されることになった。一方、GMOについては、従来育種や天然では起こりえない遺伝子変異を含むものとして、従来どおり厳しい規制が維持されている。新法による主な執行措置は次の通り：

- ・ イングランドにおけるGMOの環境放出と上市の適用要件の対象から、精密育種技術で生産される植物と動物を除外する。

- ・ 研究目的の精密育種生物と上市目的の精密育種生物の2つについて、政府への届出制度を導入し、収集された情報は公表されることになる。
- ・ 動物福祉を確保するために、精密育種の動物に相応の規制制度を構築する。当該制度が確立されるまで、動物に関する規制の変更を導入しないこととする。
- ・ 精密育種の植物と動物に由来する食品及び飼料製品について、新たに科学に基づく認可手続きを構築する。

ゲノム編集を従来の遺伝子組換えの規制範囲から除外することについてはEUも前向きな検討を始めているが、離脱により英国がほかの欧州諸国に先駆けて規制緩和に踏み切ったこととなった。英国は食品安全に関する規制についてEU離脱後もほぼEU規則に準ずる政策を取っている中で、ゲノム編集技術のみは当初から独自の規制を打ちだそうとしていた。そのため、この精密育種に関する新法の制定は英国のEU離脱による変化を象徴しているかのようである。

11. 細胞ベースの食品

動物の培養細胞で製造された食品については、2020年12月に世界で初めてシンガポールでEat Just社の培養鶏肉が認可され³⁸⁾、国際的な関心がますます高まっている。そのような中、米国において2022年11月にUPSIDE Foods社の製品³⁹⁾、2023年3月にはGOOD Meat社の製品について⁴⁰⁾、FDAによる市販前協議が完了した。米国では、細胞バンクと細胞の培養から収穫前までをFDAが、その後の収穫から加工、ラベル表示の監視を米国農務省（USDA）が所管している。そして、シンガポールのような認可制は導入しない代わりに、製造・販売業者の責任として、市販前の協議や検査の要請に応じてFDAとUSDAが提示する要件をすべて満たすことを求めている。米国FDAが食品分野での新しい技術の開発と導入を推奨していることから、今後も新しい製品の開発が進められていくであろう。また、USDAが表示制度の検討を開始することを2022年9月に発表しており⁴¹⁾、表示要件についても近々決定されると思われる。

更に現時点では、培養細胞で作られた食品について様々な呼び名が乱立しており、混乱や誤解を生じる可能性が懸念されている。そのためFAO/WHO専門家会合の開催に先駆けて、評価に限り「細胞ベースの食品（cell-based food）」を統一用語として用いることが決定された⁴²⁾。ただし、用語については国際的に調和されることが理想であるとしながらも、まずは国の食品安全を管轄する当局が、それぞれの文化的、地理的文脈や言語の中で検討することがより重要であると指摘されている。今後、更なるデータや情報の集まりに応じて統一さ

れた用語の定義や規格などが確立されていくであろう。

12. 最後に

以上、令和4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紹介した。ほかにも記録しておくべきトピックスとして、ナノ及びマイクロプラスチックの経口・吸入暴露によるヒトへの影響に関するWHO評価書の発表、各国の減塩政策の実施状況に関するWHO報告書の発表、食品偽装対策の強化推進、フィリピンでゴールデンライスの商業用栽培を開始、東南アジア諸国での小児用医薬品へのジエチレングリコール混入による健康被害の発生、豪州におけるトロパンアルカロイド類の混入によるベビーハウレンソウ製品の大規模リコール、大麻及びその成分（デルタ-9 THC、デルタ-8 THC、CBDなど）の規制の策定と見直し、などがあった。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/foodinfonews/index.html>
- 2) WHO global strategy for food safety 2022-2030: towards stronger food safety systems and global cooperation
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240057685>
- 3) Joint Statement by the Heads of the Food and Agriculture Organization, International Monetary Fund, World Bank Group, World Food Programme, and World Trade Organization on the Global Food Security Crisis (15 Jul. 2022)
<https://www.worldbank.org/en/news/statement/2022/07/15/joint-statement-by-the-heads-of-the-food-and-agriculture-organization-international-monetary-fund-world-bank-group-world>
- 4) Second Joint Statement by the Heads of FAO, IMF, WBG, WFP, and WTO on the Global Food Security and Nutrition Crisis (21 Sep. 2022)
<https://www.fao.org/newsroom/detail/second-joint-statement-by-the-heads-of-fao-imf-wbg-wfp-and-wto-on-the-global-food-security-and-nutrition-crisis/en>
- 5) Joint Statement by the Heads of the Food and Agriculture Organization, International Monetary

- Fund, World Bank Group, World Food Programme and World Trade Organization on the Global Food and Nutrition Security Crisis (8 Feb. 2023)
<https://www.worldbank.org/en/news/statement/2023/02/08/joint-statement-on-the-global-food-and-nutrition-security-crisis>
- 6) FSA and FSS advise consumers on substitution of ingredients in certain food products to avoid food supply disruption (24 Mar. 2022)
<https://www.food.gov.uk/news-alerts/news/fsa-and-fss-advise-consumers-on-substitution-of-ingredients-in-certain-food-products-to-avoid-food-supply-disruption>
- 7) Guidance on Food Labelling Challenges Caused by the Crisis in Ukraine and Russia (25 Mar. 2022)
https://www.fsai.ie/Labelling_Challenges_25_03_22.html
- 8) Rapid risk assessment on the risk of allergic reactions in UK consumers if sunflower oil is substituted with refined rapeseed oil (24 Mar. 2022)
<https://www.food.gov.uk/research/research-projects/rapid-risk-assessment-on-the-risk-of-allergic-reactions-in-uk-consumers-if-sunflower-oil-is-substituted-with-refined-rape-seed>
- 9) EFSA; *EFSA Journal* 2022;19(7):EN-7407
<https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2022.EN-7407>
- 10) PFOS and PFOA in Drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality (19 Jan. 2023)
<https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/chemical-hazards-in-drinking-water/per-and-polyfluoroalkyl-substances>
- 11) Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) (14 Mar. 2023)
<https://www.epa.gov/sdwa/and-polyfluoroalkyl-substances-pfas>
- 12) Commission Regulation (EU) 2022/2388 of 7 December 2022 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of perfluoroalkyl substances in certain foodstuffs
https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2022.316.01.0038.01.ENG&toc=OJ%3AL%3A2022%3A316%3ATOC
- 13) ECHA publishes PFAS restriction proposal (7 Feb. 2023)
<https://echa.europa.eu/-/echa-publishes-pfas-restriction-proposal>
- 14) EFSA; *EFSA Journal* 2021;19(5):6585.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6585>
- 15) 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
- 16) Titanium dioxide (TiO₂) as a food additive: Current science report (20 Jun. 2022)
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/reports-publications/titanium-dioxide-food-additive-science-report.html>
- 17) Review of the safety of TiO₂ as a food additive 2022
https://www.foodstandards.gov.au/consumer/foodtech/Documents/FSANZ_TiO2_Assessment_report.pdf
- 18) US FDA confirms the safety of titanium dioxide as a food additive (24 Jan. 2023)
<https://www.tdma.info/news/us-fda-confirms-the-safety-of-titanium-dioxide-as-a-food-additive/>
- 19) 食品表示基準の一部改正（令和5年3月9日内閣府令第15号）
https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/food_labeling_act/assets/food_labeling_cms201_230309_05.pdf
- 20) Food Allergies (10 Jan. 2023)
<https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/food-allergies>
- 21) Risk assessment of food allergens: part 2: review and establish threshold levels in foods for the priority allergens: meeting report (24 Jan. 2023)
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240065420>
- 22) FDA Investigation of Cronobacter Infections: Powdered Infant Formula (Feb. 2022)
<https://www.fda.gov/food/outbreaks-foodborne-illness/fda-investigation-cronobacter-infections-powdered-infant-formula-february-2022>
- 23) Infant Formula Information and Ongoing FDA Efforts to Increase Supply (27 Mar. 2023)
<https://www.fda.gov/news-events/public-health->

- focus/infant-formula-information-and-ongoing-fda-efforts-increase-supply
- 24) FDA Evaluation of Infant Formula Response (Sep. 2022)
<https://www.fda.gov/media/161689/download>
- 25) FDA Proposes Redesign of Human Foods Program to Enhance Coordinated Prevention and Response Activities (31 Jan. 2023)
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-proposes-redesign-human-foods-program-enhance-coordinated-prevention-and-response-activities>
- 26) Report of the 15th session of the Codex Committee on Contaminants in Foods
https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-735-15%252FREPORT%252FFINAL%252520REPORT%252FREP22_CF15e.pdf
- 27) Joint FAO/WHO Food Standards Programme Codex Alimentarius Commission 45th Session
https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-701-45%252FFinal%252520Report%252520CAC45%252FCompiled%252FBREP22_CAC.pdf
- 28) FDA Takes Steps to Limit Lead in Juice to Further Reduce Exposure to Toxic Elements in Foods (27 Apr. 2022)
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-steps-limit-lead-juice-further-reduce-exposure-toxic-elements-foods>
- 29) FDA Issues Guidance for Industry on Action Levels for Lead in Baby Foods (24 Jan. 2023)
<https://www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/fda-issues-guidance-industry-action-levels-lead-baby-foods>
- 30) Notice of Modification to Add a Maximum Level for Inorganic Arsenic in Rice-based Foods Intended Specifically for Infants and Young Children (17 Aug. 2022)
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/public-involvement-partnerships/notice-modification-maximum-level-inorganic-arsenic-rice-based-foods-infants-young-children.html>
- 31) Notice of Modification to Update the Maximum Level for Total Arsenic in Fruit Juice and Fruit Nectar to Part 2 of the List of Contaminants and Other Adulterating Substances in Foods (17 Aug. 2022)
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/public-involvement-partnerships/notice-modification-maximum-level-total-arsenic-fruit-juice-nectar.html>
- 32) EU; Commission Regulation (EU) 2023/465 of 3 March 2023 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of arsenic in certain foods (Text with EEA relevance)
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32023R0465&qid=1678070707098>
- 33) 「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて ― 令和元年度（2019）―
<http://www.nihs.go.jp/library/eikenhoukoku/2020/028-032.pdf>
- 34) Pesticide residues in food 2016. Report of the special session of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. FAO Plant Production and Protection paper 227, 2016. Geneva, Switzerland, 9-13 May 2016
<https://www.fao.org/3/i5693e/i5693e.pdf>
- 35) ECHA; Glyphosate: no change proposed to hazard classification, ECHA/NR/22/10
<https://echa.europa.eu/-/glyphosate-no-change-proposed-to-hazard-classification>
- 36) EC; Glyphosate
https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/approval-active-substances/renewal-approval/glyphosate_en~:text=The%20Appeal%20Committee%20also%20did,glyphosate%20until%2015%20December%202023
- 37) Genetic Technology Act key tool for UK food security (23 Mar. 2023)
<https://www.gov.uk/government/news/genetic-technology-act-key-tool-for-uk-food-security>
- 38) Safety of Alternative Protein (10 Dec. 2020)
<https://www.sfa.gov.sg/food-information/risk-at-a-glance/safety-of-alternative-protein>
- 39) FDA Spurs Innovation for Human Food from Animal Cell Culture Technology (16 Nov. 2022)

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-spurs-innovation-human-food-animal-cell-culture-technology>

- 40) FDA Completes Second Pre-Market Consultation for Human Food Made Using Animal Cell Culture Technology (21 Mar. 2023)

<https://www.fda.gov/food/cfsan-constituent-updates/fda-completes-second-pre-market-consultation-human-food-made-using-animal-cell-culture-technology>

- 41) USDA Seeks Comments on the Labeling of Meat

and Poultry Products Derived from Animal Cells (2 Sep. 2021)

<https://www.usda.gov/media/press-releases/2021/09/02/usda-seeks-comments-labeling-meat-and-poultry-products-derived>

- 42) Mince no words: establishing “working” terminology for cell-based food (19 Oct. 2022)

<https://www.fao.org/food-safety/news/news-details/en/c/1609618/>

(最終アクセス：2023年4月28日)

Summary of human health hazard assessment of existing chemical substances (IX)

広瀬 望, 馬野高昭, 村田康允, 磯 貴子, 長谷川彩由香, 井上 薫, 山田隆志, 増村健一, 松本真理子

Nozomu Hirose, Takaaki Umamo, Yasumasa Murata, Takako Iso, Sayuka Hasegawa, Kaoru Inoue,
Takashi Yamada, Kenichi Masumura, Mariko Matsumoto

Toxicological information on existing chemical substances has been collected by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare according to the Japanese Chemical Substances Control Law. In this study, we sought to disseminate information via the Japan Existing Chemical Database (JECDB). We reviewed several toxicological studies and summarized our assessment of the following five substances: 1,3-benzenedicarboxylic acid, dimethyl ester (CAS: 1459-93-4), terpineol (CAS: 8000-41-7), 2-*tert*-butylcyclohexan-1-yl acetate (CAS: 88-41-5), methyl (2-pentyl-3-oxocyclopentyl) acetate (CAS: 24851-98-7), and 2-decyltetradecanol (CAS: 58670-89-6). The International Uniform Chemical Information Database dossiers created for these five chemical substances are also available in the JECDB.

Keywords: existing chemical substance, toxicological assessment, JECDB

Introduction

The Chemical Substances Control Law (CSCL) was enacted in 1973 to prevent environmental pollution by chemical substances that pose a risk to human health or the environment in Japan. Existing chemical substances are substances that were already commercially available prior to 1973. The Japanese CSCL mandates that the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) collect information on human health, including data on repeated-dose toxicity, genotoxicity, and reproductive/development toxicity, for existing chemical substances¹⁾. Thus far, the MHLW has gathered data on almost 450 existing chemical substances. We have evaluated the impact of existing chemical substances on human health²⁻⁹⁾. Our previous contribution to the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) Cooperative Chemicals Assessment Programme (CoCAP), or the OECD High Production Volume Chemicals Programme

(formerly CoCAP) is accessible to the public through the OECD Existing Chemicals Database¹⁰⁾.

In this report, we summarize the toxicological studies conducted on the following five substances: (1) 1,3-benzenedicarboxylic acid, dimethyl ester (CAS: 1459-93-4), (2) terpineol (CAS: 8000-41-7), (3) 2-*tert*-butylcyclohexan-1-yl=acetate (CAS: 88-41-5), (4) methyl(2-pentyl-3-oxocyclopentyl) acetate (CAS: 24851-98-7), and (5) 2-decyltetradecanol (CAS: 58670-89-6). Given the absence of previous toxicological studies on these chemicals, each study was conducted per Japanese guidelines (similar to the OECD Guidelines for the Testing of Chemicals) for a combined repeated-dose toxicity study with the reproductive/developmental toxicity screening test (OECD TG 422), the bacterial reverse mutation test (OECD TG 471) or the *in vitro* mammalian chromosomal aberration test (OECD TG 473) and according to Good Laboratory Practice Standards. The hazard assessment of these chemicals is well described in the International Uniform Chemical Information Database dossiers. Herein, we introduce findings judged to be toxicological effects, which were statistically significant unless stated as a trend was observed. Our series of human health hazard

To whom correspondence should be addressed:

Mariko Matsumoto; Division of Risk Assessment,
National Institute of Health Sciences, 3-25-26,
Tonomachi, Kawasaki-ku, Kanagawa 210-9501, Japan;
Tel.: +81-44-270-6687, Fax: +81-44-270-6703

assessments of existing chemical substances, including these five chemicals, is accessible via the Japan Existing Chemical Database (JECDB)¹⁾. We believe that sharing this data would help prevent the unnecessary use of animals in experiments and provide global access to relevant toxicology data.

(1) **1,3-Benzenedicarboxylic acid, dimethyl ester**
(CAS: 1459-93-4)

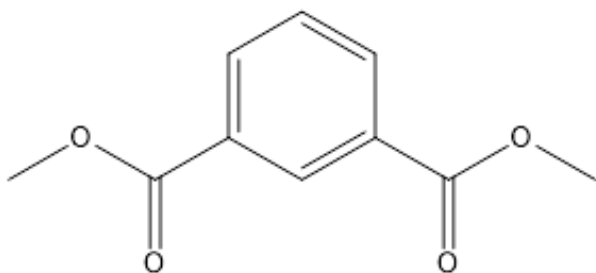


Fig. 1. Structure of 1,3-benzenedicarboxylic acid, dimethyl ester (CAS: 1459-93-4)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproductive and developmental toxicity screening test was conducted according to Japanese guidelines for conducting repeated-dose studies combined with reproductive and developmental toxicity screening tests (March 31, 2011; PFSB Notification 0331 No.7). Male and female rats (13 animals/sex/dose) received 1,3-benzenedicarboxylic acid, dimethyl ester (dimethyl isophthalate; DMIP) at 0 (vehicle: corn oil), 62.5, 250, and 1,000 mg/kg bw/day. Males were dosed for 42 days, including a 14-day pre-mating and subsequent mating periods. In contrast, females in the mating group were dosed for 41–45 days, including the 14-day pre-mating, mating, gestation, and lactation periods, and until day 4 of lactation. Five males at the doses of 0 and 1,000 mg/kg bw/day 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 bw/day as a satellite group. These females were dosed for 42 days without mating, and five females at 0 and 1,000 mg/kg bw/day were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

Trends in the restriction of body weight gain were observed during gestation and lactation days in females at ≥ 250 mg/kg bw/day, while food

consumption led to decrease.

Under general condition observations, reddish urine was observed in one mating female at 1,000 mg/kg bw/day. This finding was considered an adverse effect because dimethyl terephthalate (CAS: 120-61-6), an analog of DMIP, produces calculi that affect the kidney and urinary bladder¹¹⁾. In the urinalysis, urine volume and Na increased in males at 1,000 mg/kg bw/day. In these studies, a tendency to decrease the pH of urine was also observed.

In blood biochemistry, glucose and triglycerides increased in mating and satellite females at 1,000 mg/kg bw/day. Furthermore, bile acid increased in mating females at the same dose.

There were increases in the relative liver and kidney weights of both mating and satellite females at 1,000 mg/kg bw/day. At the same dose, their absolute weights also increased in satellite females. After the recovery period, these changes were no longer detectable.

Based on these results, the no observed adverse effect level (NOAEL) for repeated-dose toxicity was determined to be 250 mg/kg bw/day for males and 62.5 mg/kg bw/day for females.

Reproductive and developmental toxicity

In the screening test described above, the reproductive and developmental toxicity parameters at the highest dose tested were not caused by DMIP. The NOAEL for reproductive and developmental toxicity was considered to be 1,000 mg/kg bw/day.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay conducted with *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) TA100, TA98, TA1535, and TA1537 along with *Escherichia coli* (*E. coli*) WP2 *uvrA* according to OECD TG 471, DMIP was found to be negative with and without metabolic activation. In contrast, in an *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster (CHL/IU) cells (OECD TG 473), DMIP was found to be positive for structural aberrations with and without metabolic activation. Thus, based on these results, DMIP was considered to be clastogenic *in vitro*.

(2) **Terpineol (CAS: 8000-41-7)**

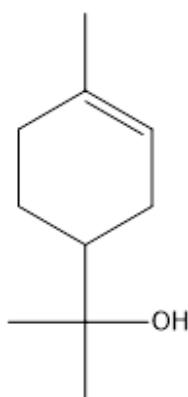


Fig. 2. Structure of terpineol (CAS: 8000-41-7)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproductive and developmental toxicity screening test was conducted according to Japanese guidelines for conducting repeated-dose studies combined with reproductive and developmental toxicity screening tests (March 31, 2011; PFSB Notification 0331 No.7). Furthermore, male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered terpineol at 0 (vehicle: corn oil), 100, 300, and 1,000 mg/kg bw/day. Males were dosed for 44 days, including a 14-day premating period and subsequent mating period, whereas females in the mating group were dosed for 41–51 days, including the 14-day premating, mating, gestation, and lactation periods, as well as until day 4 of lactation. Five males receiving doses of 0 and 1,000 mg/kg bw/day were assigned to a recovery group and observed for 14 days following the administration period. As a satellite group, 10 additional females were administered doses of 0 and 1,000 mg/kg bw/day. These females were dosed for 44 days without mating, after which five females at 0 and 1,000 mg/kg bw/day was assigned to a recovery group and observed for 14 days.

At 1,000 mg/kg bw/day, four mating females and two satellite females perished or became moribund. Their food consumption and body weight both decreased. In addition to the histopathological changes described later at the same dose, the following histopathological findings were observed: an eosinophilic droplet in the adrenal cortical cell as well as tubular dilatation and regeneration of the papillary collecting duct in the kidney.

Due to death, non-pregnant, or all its pups dead,

some results were recorded for only one mating female receiving 1,000 mg/kg bw/day. Thus, findings on them, especially in the hematology, the biochemistry, and organ weights, were for reference and could not be determined as adverse effects of terpineol statistically.

In clinical observations, transient salivation and decreased feces were observed in males and satellite females at 1,000 mg/kg bw/day. In addition, bradypnea, emaciation, ataxia, and decreased spontaneous movement were observed at the same dose in mating and satellite females. Additionally, a decrease in body weight gain was observed in males at the highest dose.

Males and satellite females receiving 1,000 mg/kg bw/day exhibited an increase in urine volume and a decrease in osmotic pressure accompanied with an increase in water intake, as determined by urine analysis. The excreted electrolytes increased at the conclusion of their recovery period, and these findings remained unchanged.

At 1,000 mg/kg bw/day, male and female satellites exhibited a decrease in hemoglobin (HGB). At the same dose, satellite females exhibited a decrease in hematocrit (Ht) and an increase in mean corpuscular HGB concentration, and fibrinogen (FIB). In blood chemistry, an increase in γ -GTP was observed in males at 1,000 mg/kg bw/day.

In organ weights, absolute and relative liver weight increased in mating females at 300 mg/kg bw/day. The absolute and relative weights of the liver and the kidney increased, and ones of the testes and epididymides decreased in males at 1,000 mg/kg bw/day, which did not restore at the end of the recovery period. Moreover, the absolute and relative weights of the liver, kidney, and adrenal increased in satellite females at the same dose. At the end of the recovery period, their relative liver weight was still higher than that of the control group.

In terms of histopathology, the following observations were made: At 1,000 mg/kg bw/day, the kidneys of males and females exhibited vacuolation of the distal tubule and collecting duct, single cell necrosis of the papillary duct, tubular dilatation, and cell infiltration in the cortex, papillary necrosis, and cell infiltration in the papilla in mating and satellite females, and regeneration of the papillary collecting duct in males. Males receiving ≥ 300 mg/kg bw/day

and female satellites receiving 1,000 mg/kg bw/day showed tubular regeneration in the cortex. Eosinophilic bodies likely attributable to α 2 μ -globulin were observed in tubular cells in males at ≥ 300 mg/kg bw/day. Moreover, vacuolation of the proximal tubule was observed in mating females at 300 mg/kg bw/day. In the urinary bladder, vacuolation of umbrella cells was observed in males at ≥ 300 mg/kg bw/day and in mating females at 300 mg/kg bw/day.

Additionally, atrophy of umbrella cells and hypertrophy or hyperplasia of transitional epithelium were observed in males and females at 1,000 mg/kg bw/day. In the liver, hypertrophy of the centrilobular hepatocyte was observed in males, and hepatocyte vacuolation in females was observed at 1,000 mg/kg bw/day. In the pancreas, the zymogen granule decreased in females at 1,000 mg/kg bw/day, and there is a tendency toward that in mating females at 300 mg/kg bw/day. Cortical cell vacuolation was observed in the adrenals of females at ≥ 300 mg/kg bw/day. Examination with electron microscopy revealed that vacuolation of adrenal cortical cells and vacuolation of hepatocytes were caused by the enlargement of mitochondria. At 1,000 mg/kg bw/day, seminiferous tubular atrophy or vacuolation and multinucleated giant cells were observed in the testes. These findings remained at the end of the recovery period. In the epididymides, hypospermia, and cell debris in the lumen were observed at 1,000 mg/kg bw/day and remained at the end of the recovery period.

Based on these results, the NOAEL for repeated-dose toxicity was considered to be 100 mg/kg bw/day.

Reproductive and developmental toxicity

A reproductive and developmental toxicity screening test was conducted with the abovementioned combined screening test.

For the parents, the insemination index decreased at 1,000 mg/kg bw/day, which is considered to be caused by the toxicity of testes and epididymides. In addition, poor nursing was observed in dams at ≥ 300 mg/kg bw/day and caused the death of all delivered pups in each one dam at 300 and 1,000 mg/kg bw/day.

The effects of the pups at 1,000 mg/kg bw/day cannot be determined because the fertility index was too low (20.0%), and all the pups of one dam were

dead due to severe maternal state, whereas no effect was observed at ≤ 300 mg/kg bw/day.

Based on these results, the NOAELs for reproductive and developmental toxicity were considered to be 300 mg/kg bw/day for male parents and pups and 100 mg/kg bw/day for dams.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA98, TA1535, and TA1537, along with *E. coli* WP2 *uvrA*, according to OECD TG 471, terpineol was negative with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473), terpineol was also found to be negative with and without metabolic activation. Based on these results, terpineol was considered to be nongenotoxic *in vitro*.

(3) **2-*tert*-Butylcyclohexan-1-yl acetate (CAS: 88-41-5)**

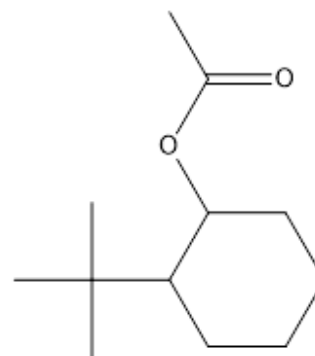


Fig. 3. Structure of 2-*tert*-butylcyclohexan-1-yl acetate (CAS: 88-41-5)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproductive and developmental toxicity screening test was performed according to Japanese guidelines for conducting repeated-dose studies combined with reproductive and developmental toxicity screening tests (March 31, 2011; PFSSB Notification 0331 No.7). Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 2-*tert*-butylcyclohexan-1-yl acetate (2BA) at 0 (vehicle: corn oil), 50, 150, and 500 mg/kg bw/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, gestation, and lactation periods, as well as until day 4

of lactation. Five males at doses of 0 mg/kg bw/day and 500 mg/kg bw/day were assigned to a recovery group and monitored for 14 days following the administration period. As a satellite group, 10 additional females were dosed with 0 and 500 mg/kg bw/day. These females were dosed for 42 days without mating, and five females at 0 and 500 mg/kg bw/day were assigned to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

Deaths were recorded in four females from the mating group at 500 mg/kg bw/day. Three died on gestation days 12–17, and the other died on administration day 10. In addition, three satellite females died at the same dose on days 15–29. Some dead animals showed clinical signs such as clonic convulsions and salivations several hours after dosing and slight restraint of body weight gain. In histopathological findings, diffuse acinar atrophy of the submandibular gland and centrilobular hypertrophy of the hepatocyte were observed.

In clinical observations, transient clonic convulsions and salivations were observed in other live males and females at 500 mg/kg bw/day. Furthermore, there was a decrease in body weight gain during gestation in females and a tendency toward that in males at the same dose.

In urinalysis, tendencies to increase urine volume and decrease osmotic pressure accompanied with an increase in water intake were observed in males at 500 mg/kg bw/day. There was also a notable increase in excreted Cl and an increase in Na and K. The trend of increased water intake, lower osmotic pressure, and increased excreted Cl remained at the end of the recovery period, whereas the increase in Na and K was reduced.

In hematology, the red blood cell (RBC) count decreased in satellite females at 500 mg/kg bw/day. In addition, prolonged prothrombin time (PT) and increased FIB were observed in males at 500 mg/kg bw/day. In blood biochemistry, total bile acid decreased at the same dose in males and satellite females. A decrease in glucose was also observed in males at the highest dose tested.

Absolute and relative liver weights, as well as relative kidney weight, increased in males receiving ≥ 50 mg/kg bw/day. The absolute kidney mass increased in males at 500 mg/kg bw/day. In addition, the relative

and absolute weight of the adrenal glands increased in mating females at ≥ 150 mg/kg bw/day, as well as at 500 mg/kg bw/day. At 500 mg/kg bw/day, the absolute and relative weights of the thyroid and thymus increased in female satellites. At the end of the recovery period, the increase in relative thymus weight in females remained.

Histopathology revealed hypertrophy of the centrilobular hepatocyte in males and females receiving ≥ 150 mg/kg bw/day. Tubule dilation, granular cast, and interstitial cell infiltration were observed in males at 500 mg/kg bw/day. At the end of the recovery period, the urinary cast remained. Tubule regeneration was observed in males at ≥ 150 mg/kg bw/day. The eosinophilic body in the tubular cell, which is considered due to $\alpha 2\mu$ -globulin, was also observed at ≥ 50 mg/kg bw/day. Vacuolation of the adrenocortical cell was found in mating and satellite females at 500 mg/kg bw/day.

Furthermore, hypertrophy in thyroid follicular cells was observed in males at ≥ 150 mg/kg bw/day and in mating and satellite females at 500 mg/kg bw/day.

Except for the regeneration of renal tubules, granular urinary casts, increased urine volume, and increased Cl excretion, all of the aforementioned findings were attenuated or disappeared during the recovery period and were reversible.

Based on these findings, the lowest observed adverse effect level for repeated-dose toxicity of 2BA was determined to be 50 mg/kg bw/day for males, and the NOAEL was considered to be 50 mg/kg bw/day for females.

Reproductive and developmental toxicity

In conjunction with the abovedescribed combined repeated-dose toxicity screening test, a screening for reproductive and developmental toxicity was conducted. Postnatally, on days 0–4 at 500 mg/kg bw/day, inhibited body weight gain was observed in pups. No additional reproductive and developmental effects were identified.

Thus, the NOAEL for reproductive and developmental toxicity was considered to be 500 mg/kg bw/day for the parent animals and 150 mg/kg bw/day for the pups.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA98, TA1535, and TA1537, as well as *E. coli* WP2 *uvrA* according to OECD TG 471, 2BA was negative with and without metabolic activation. Furthermore, 2BA was negative in an *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473), with or without metabolic activation. Based on these results, 2BA was considered to be nongenotoxic *in vitro*.

(4) Methyl (2-pentyl-3-oxocyclopentyl) acetate (CAS: 24851-98-7)

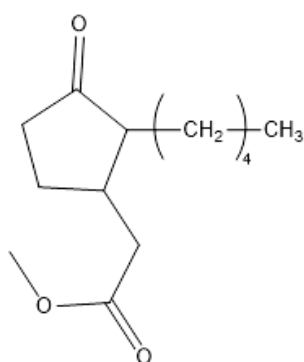


Fig. 4. Structure of methyl (2-pentyl-3-oxocyclopentyl) acetate (CAS: 24851-98-7)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproductive and developmental toxicity screening test was conducted according to Japanese guidelines for conducting repeated-dose studies combined with reproductive and developmental toxicity screening tests (March 31, 2011; PFSB Notification 0331 No.7). Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered methyl (2-pentyl-3-oxocyclopentyl) acetate at the following doses: 0 (vehicle: corn oil), 100, 300, and 1,000 mg/kg bw/day. Males were dosed for 42 days, including a 14-day premating period and a subsequent mating period, whereas females in the mating group were dosed for 41–46 days, including the 14-day premating, mating, gestation, and lactation periods, as well as until day 4 of lactation. Five males receiving doses of 0 and 1,000 mg/kg bw/day were assigned to a recovery group and observed for 14 days after the administration period. As a satellite group, 10 additional females were administered doses of 0 and 1,000 mg/kg bw/day. These females were dosed for

42 days without mating, and five females at 0 and 1,000 mg/kg bw/day were assigned to a recovery group and observed for 14 days following the administration period.

In clinical observations, transient slight salivation was observed in males and females at 1,000 mg/kg bw/day. There is an increase in food consumption in them, whereas food consumption transiently with restriction of body weight gain in males on day 2 administration at the same dose.

In urinalysis, increase in water intake was observed in males and female satellites at 1,000 mg/kg bw/day. This is accompanied with increase in urine volume in males at 1,000 mg/kg bw/day and decreased osmotic pressure in satellite females at the same dose.

In hematology, a decrease in RBC, HGB, or Ht was observed in satellite females at 1,000 mg/kg bw/day. In blood chemistry, a decrease in Cl and an increase in alkaline phosphatase were observed in males at 1,000 mg/kg bw/day. At the same dose, a decrease in glucose and an increase in total cholesterol (T-CHO) and BUN were observed in mating females, whereas a decrease in Cl and glucose and an increase in alanine aminotransferase, T-CHO, triglycerides, and phospholipids (PL) were observed in satellite females.

Relative liver weights increased in males at ≥ 300 mg/kg bw/day, and absolute and relative liver weights also increased in mating females at ≥ 300 mg/kg bw/day and in satellite females at 1,000 mg/kg bw/day. In addition, an increase in relative kidney weight was observed in both males and mating females at 1,000 mg/kg bw/day. Furthermore, an increase in absolute kidney weights was observed in female satellites.

At 1,000 mg/kg bw/day, histopathology revealed focal tubular dilatation in the kidneys of mating females. Furthermore, there was hypertrophy of centrilobular hepatocytes in males and mating females at ≥ 300 mg/kg bw/day. These changes were reduced or no longer observed after the withdrawal of treatment.

Based on these effects, the NOAEL for repeated-dose toxicity was considered 100 mg/kg bw/day in males and females.

Reproductive and developmental toxicity

A reproductive and developmental toxicity

screening test was conducted with the combined repeated-dose toxicity screening test described above.

For the parents, there was trends of abnormal estrous cycle and lower delivery index in female rats at 1,000 mg/kg bw/day. At the same dose, prolonged labor time was observed on one dam.

On postnatal day 0, the body weight of both males and females decreased at 1,000 mg/kg bw/day.

Based on these results, the NOAELs for reproductive and developmental toxicity were considered to be 300 mg/kg bw/day for pups and dams and 1,000 mg/kg bw/day for male parents.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA98, TA1535, and TA1537 and *E. coli* WP2 *uvrA* according to OECD TG 471, methyl (2-pentyl-3-oxocyclopentyl) acetate was negative both with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration assay utilizing CHL/IU cells (OECD TG 473), methyl (2-pentyl-3-oxocyclopentyl) acetate was also negative both with and without metabolic activation. Based on these results, methyl (2-pentyl-3-oxocyclopentyl) acetate was considered to be nongenotoxic *in vitro*.

(5) 2-Decyltetradecanol (CAS: 58670-89-6)

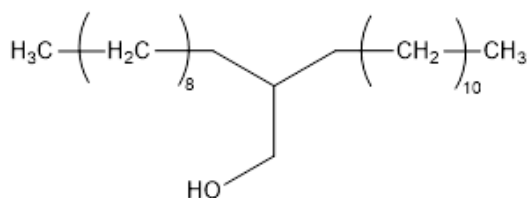


Fig. 5. Structure of 2-decyltetradecanol (CAS: 58670-89-6)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproductive and developmental toxicity screening test was conducted according to Japanese guidelines for conducting combined repeated-dose studies with reproductive and developmental toxicity screening tests (March 31, 2011; PFSB Notification 0331 No.7). Male and female rats (12 animals/sex/dose) received 2-decyltetradecanol (2-DT) by gavage at 0 (vehicle: corn oil), 62.5, 250, and 1,000 mg/kg bw/day. Males were dosed for 42 days, including a 14-day premating

period and a subsequent mating period, whereas females in the mating group were dosed for 41–55 days, including the 14-day premating, mating, and gestation periods, and until day 4 of lactation. Five males at doses of 0 and 1,000 mg/kg bw/day 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 bw/day as a satellite group; these females were dosed for 42 days without mating, and five females at 0 and 1,000 mg/kg bw/day were allocated to a recovery group and observed for 14 days after the administration period.

There were no significant effects on clinical observations, body weight, and food consumption. In urinalysis, occult blood was observed at 1,000 mg/kg bw/day in one male. Furthermore, the urine volumes and excreted electrolytes (Na, K, and Cl) decreased in satellite females administered 1,000 mg/kg bw/day.

In hematology, prolonged PT and a trend toward an increase in activated partial thromboplastin time were observed in males at the end of dosing period at ≥ 250 mg/kg/day. After administering 1,000 mg/kg bw/day, these effects diminished but persisted at the end of the recovery period. In biochemistry, an increase in activated LDH was also observed in them. No treatment-related effects on organ weight or histopathology was observed.

Based on these results, NOAELs for repeated-dose toxicity were considered to be 62.5 mg/kg bw/day in males and 250 mg/kg bw/day in females.

Reproductive and developmental toxicity

The abovementioned screening test showed no adverse effects on reproductive and developmental parameters at the highest dose tested. Therefore, the NOAEL for reproductive and developmental toxicity was determined to be 1,000 mg/kg bw/day.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA98, TA1535, and TA1537, along with *E. coli* WP2 *uvrA* according to OECD TG 471, 2-DT was negative with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells (OECD TG 473), 2-DT was also found to be negative with and without metabolic activation. Based on these results, 2-DT was considered

nongenotoxic *in vitro*.

References

- 1) Japan Existing Chemical Data Base (JECDB) available at https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp (March 2023)
- 2) Matsumoto M, Kobayashi K, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Ono A, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (I), *Kokuritsu Iyaku hin Shoku hin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2015;133:42-47
- 3) Takahashi M, Matsumoto M, Yamada T, Ono A, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (II), *Kokuritsu Iyaku hin Shoku hin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2016;134:79-83
- 4) Matsumoto M, Iso T, Yamaguchi H, Igarashi T, Yamada T, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (III), *Kokuritsu Iyaku hin Shoku hin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2017;135:39-44
- 5) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (IV), *Kokuritsu Iyaku hin Shoku hin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2018;136:108-113
- 6) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (V), *Kokuritsu Iyaku hin Shoku hin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2019;137:66-72
- 7) Shigeta Y, Iso T, Inoue K, Yamada T, Hirose A, Matsumoto M: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VI), *Kokuritsu Iyaku hin Shoku hin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2020;138:33-39
- 8) Iso T, Shigeta Y, Murata Y, Hirose N, Inoue K, Hirose A, Matsumoto M: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VII), *Kokuritsu Iyaku hin Shoku hin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2021;139:71-78
- 9) Murata Y, Umano T, Iso T, Shigeta Y, Hirose N, Inoue K, Yamada T, Masumura K, Matsumoto M: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VIII), *Kokuritsu Iyaku hin Shoku hin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2022;140:54-60
- 10) OECD Existing Chemical Database available at <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/search.aspx> (March 2023)
- 11) U.S. EPA High production volume (HPV) chemicals challenge program, Assessment of data availability and test plan for Dimethyl Isophthalate (DMIP; CAS RN 1459-93-4) (2006)

令和4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 本 間 正 充
前所長 合 田 幸 広

人類は定期的に感染症と闘ってきた歴史を有しているが、大正7年に始まったスペイン風邪（スペインインフルエンザ）の世界的流行は約3年間に及んだ。諸説あるものの、致死率は2.5%以上で、約2,000～5,000万人が亡くなったとされる。一方、令和2年に始まった新型コロナウイルス感染症の流行も、令和4年で3年目となり、令和4年も7～9月に第7波を、さらに令和4年11月～同5年1月には第8波を経験した。一方で、令和5年3月付けで感染者数は約6.8億人と多いものの、死者数は688万人と、全人口に占める割合は少ないものであった。別ウイルスであり、単純比較はできないものの、今回のウイルスとの戦いにおいて大きく貢献した迅速なワクチン及び治療薬開発は、この100年間に於ける科学の進歩によるところが大きい。国立衛研でも所内横断的な①新型コロナウイルス感染拡大防止チーム、②新型コロナウイルス診断薬評価チーム、③新型コロナウイルス治療薬開発・情報発信チームの3チームで積極的に対応し、特にワクチンへの異物混入問題への対応、ワクチンの輸送条件の設定、及び診断薬や抗体検査に関する信頼性確保について迅速に成果を挙げ、国民生活の安定に貢献してきた。さらに研究所の責務としてこれらの大部分について約30報の論文化（総説を含む）を行い、後生にその結果を伝える努力を行った。昨年度までに紹介した論文以外にも、57種のSARS-CoV-2抗体検査キットの評価結果、質量分析法による新たなSARS-CoV-2ウイルスの分析法開発、種々の材料表面におけるSARS-CoV-2ウイルスの生存期間の評価、光触媒によるSARS-CoV-2ウイルスの不活性化、エフェドリン除去麻黄エキスによる抗SARS-CoV-2ウイルス作用、フェイスマスク90点におけるアレルゲン性物質ホルムアルデヒド濃度の定量、重症化を予測しうる新規バイオマーカーの探索等に関する論文を発表した。さらに令和4年度からは、後述の通り、インハウス研究として、今回のパンデミックにおいて技術的に不足していた点や実臨床情報等のリアルワールドデータを用いて評価できる点等を明らかにする所内横断的な研究を新たに開始した。新型コロナウイルス感染症は、令和5年5月5日にWHOの緊急事態宣言が終了となり、また国内でも令和5年5月8日に感染症法上の位置付けが5類となるなど、新型コロナウイルスとの共存にシフトしつつある。

国立衛研でも、既にその研究の主体は、本来のミッ

ションである「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）」に戻っている。国立衛研では、引き続き、4つ柱、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）を重点課題として研究を行っている。これら課題に対して、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をあげて、試験・研究・調査等の多くの業務を遂行した。

医薬品の分野では、主として国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）からの研究費を得て、研究業務を推進した。このうち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的な要求に答えるべく、複数の企業からの開発ニーズに基づき産学官の協力体制で実施する研究事業である。令和3年度に5年間のプロジェクト2課題が終了したが、新たに令和4年度から3年間の予定で7課題の研究「創薬基盤技術の迅速化・効率化を目的とした革新的医薬品製造技術における高度測定・評価技術の開発研究（薬品部、有機化学部）」「先端的機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究（医療機器部、薬品部、生薬部）」「先端的バイオ医薬品の最適な実用化促進のためのCMC分野における創薬基盤技術の高度化に関する研究（生物薬品部、有機化学部）」「ドラッグリポジショニングを念頭にした天然物医薬品の適用拡大の基盤整備研究（生薬部）」「4種の新規モダリティ医薬品を対象とする薬物動態評価のための生体試料中濃度等分析法の開発と標準化に関する研究（医薬安全科学部、生物薬品部、有機化学部）」「動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法の確立ーリスク分子にフォーカスしたターゲットプロテオミクス解析ー（遺伝子医薬部）」「IVIVE手法を用いたヒト細胞資源の活用による安全性評価のヒト予測性向上（薬理部）」が開始された。約30名の国立衛研および大学の研究者と、のべ82の企業から研究者が参画している。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することが期待される。また毎年成果は早期公開により、迅速に医薬品開発や審査に役立てることを目標としており、本研究事

業の研究成果発表会を3月に開催した。

また、政策研究（インハウス研究）としては、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）、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（安全性予測評価部、毒性部、センター長）、⑤新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・安全性確保に関する研究（医薬安全科学部、薬品部、生物薬品部、再生・細胞医療製品部、病理部）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、同4年度、同5年度には、それぞれ4名、4名、3名の削減が求められた。一方、増員に関しては、令和3年度、同4年度、同5年度は、いずれも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、同4年度は202名、同5年度は204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27年度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等が併任している室は4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、ウクライナにおける戦争等に伴うエネルギー価格の高騰により、令和4年度は電気代が前年度の概ね倍額となり、予算を大きく圧迫した。令和5年度はさらなる高騰が予測されており、研究所の運営に支障が出ないようあらゆる対策を講じる必要に迫られると考えている。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、新たな予算要求が必要となり、工事終了は早くて令和6年度末の見込みとなった。

令和4年度も厚生労働省、AMED、内閣府食品安全委員会（食安委）への出向や、厚生労働省、環境省、農林水産省、経済産業省、国土交通省、人事院、内閣府、消費者庁、医薬品医療機器総合機構、食安委等の専門委員、WHO、FAO、OECD、ICH、IPCS、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。新型コロナウイルス感染症の影響により、令和3年度までは国内外のほとん

どの会議はオンラインで実施されてきたが、令和4年度からは徐々に対面での会議が増えてきた。令和3年度にゼロであった海外出張は、令和4年度となり、ICH、OECD、GSRS等の対面会合への出席のため、再開された。具体的な状況は、各部の業務報告を参照いただきたい。

この傾向は、学会等の学術活動に関しても同様であり、Webとの併用によるハイブリッド形式を含め、対面での開催が増えてきている。令和4年度の大きな行事として、全国衛生化学技術協議会（全化協、会長：合田幸広）の第59回大会を殿町地区で主催（年会長：本間正充）したことが挙げられる。全国の衛生研究所から、合計で400名が参加した。このうち国立衛研からも101名が参加し、さらに特別講演1演題、部門別研究会での話題提供10演題、ポスター発表40演題（共同発表である4演題を含む）を行って、食品関連、環境・家庭用品関連、薬事関連における最新の成果を共有し、議論を行った。また、多くの職員が座長やスタッフの役割を担った。殿町地区で400人規模の学術集会を開催したことは初めてのことであり、その魅力を全国に発信することができたと思う。

令和4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。

- (1) 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。ま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9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、前年度に引き続き衛研例会を開催した。令和4年度は計6回開催し、所長、副所長に加え、新たに室長、もしくは主任研究官に昇任した12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、幅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4名の退職者講演会を開催した。
- (2) 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令和4年度を最後に廃止されたため、今後は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倫理、法令遵守、利益相反等に関する必須事項を身につけることを目的とする研究教育セミナーを開催した（4月）。また、研究倫理および研究費の執行に関するコンプライアンス研修ならびに情報セキュリティ研修を実施した（4月）。ただし、新型コロナ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：①8月に「化学物質の安全性確保のためのレギュラトリーサイエンス研究の推進」と題し、生物試験研究センターのセンター長及び部長による国立衛研シンポジウムをオンラインで開催し、479名の参加を得た。②川崎市の「キングスカイフロンティアの科学イベント」と同時開催してきた国立衛研の一般公開は、単独のイベントとして8月に開催した。小学生向けに、「光を使って遊ぼう！（有機化学部）」及び「おいしいにおいの不思議（安全情報部）」の2テーマで行い、小学生17名、及び保護者14名の参加をいただいた。
- (5) 機関評価：令和4年度は研究部評価の年に当たするため、各部の研究、試験、調査及び人材養成等の状況と成果、研究分野・課題の選定、共同研究・民間資金の導入状況、産学官の連携及び国際協力等、及び外部との交流が評価された。評価結果はホームページに掲載される予定である。
- さらに、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。行政関連では本間副所長がICH活動への顕著な貢献に送られるICH Award 2022を受賞した。また医薬安全科学部の荒川憲昭主任研究官が文部科学大臣表彰・科学技術賞を受賞した。学会賞等の受賞としては、再生・細胞医療製品部の佐藤陽治部長が日本PDA製薬学会・第2回青山賞を、医薬安全科学部の齋藤嘉朗部長が日本薬物動態学会・学会賞を、病理部の石井雄二室長が日本食品化学学会・第25回奨励賞を、薬品部の原矢佑樹主任研究官が令和5年度日本薬学会物理系薬学部会・奨励賞を、毒性部の大久保佑亮主任研究官が日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス部門・ROBOMECH表彰（学術研究分野）を、医薬安全科学部の孫雨晨研究員が長井記念若手薬学研究者賞を、有機化学部の横尾英知研究員が第60回リバネス研究費・革新的創薬研究賞を、それぞれ受賞した。また、学会での研究発表や論文に関しては、薬品部の阿部康弘室長他が第12回レギュラトリーサイエンス学会学術大会・優秀ポ

スター賞を、生薬部の内山奈穂子室長がThe Most Published Author Award 2018-2022 in CPB（Chemical and Pharmaceutical Bulletin）を、遺伝子医薬部の大岡伸通室長他が2022 Highly Cited Article Award for CPBを、衛生微生物部の渡辺麻衣子室長他が2022年室内環境学会研究発表会大会長奨励賞・優秀口頭発表賞を、安全情報部の渡邊敬浩室長が第45回農薬残留分析研究会・最優秀ポスター賞を、生物薬品部の木吉真人主任研究官が第1回日本抗体学会設立記念学術大会・ポスター発表優秀賞、生化学部の曾我慶介主任研究官が日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会の第8回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム・優秀発表賞を、毒性部の大久保佑亮主任研究官と横田理主任研究官がそれぞれ第62回日本先天異常学会学術集会・優秀演題賞を、生物薬品部の青山道彦研究員が第1回日本抗体学会設立記念学術大会・ポスター発表優秀賞を、医薬安全科学部の塚越絵里研究員が第43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。また、有機化学部の三澤隆史室長他、病理部の石井雄二室長他、食品添加物部の西崎雄三主任研究官他、有機化学部の辻厳一郎主任研究官他、有機化学部の黒原崇研究員他、がそれぞれ指導した研究生や実習生が、各学会で優秀発表賞等を受賞した。

以上、令和4年度は新型コロナウイルス感染症に関する研究から、従来の医薬品・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その主たる内容が再シフトし、これ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規医薬品モダリティや未評価の化学物質等に関する研究、新たな品質・安全性評価技術の開発、さらにこれらの標準化に関する研究に注力すると共に、国の機関として重要な責務である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、全所員を挙げて取り組んで行く所存である。

なお、国立衛研はその前身となる東京司薬場が設立されてから、令和6年で150周年となる。これまで担ってきた役割や実績に関する歴史を振り返り、さらに新たな50年に踏み出すべく、記念行事の開催を予定している。

総 務 部

部 長 橋 本 昌 浩

1. 組織・定員

令和3年度末定員は、201名であったが、令和4年度

においては、①医療用医薬品の安定供給に向けた品質評価と管理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)、②新型コロナウイルス等病原微生物の食品環境の安全性評価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)、③mRNAワクチンの品質管理に係る研究・試験業務の強化に伴う新規増として1名(研究員・研2級)が認められた。

一方、2名の削減が行われた結果、令和4年度末定員は指定職2名、行政職(一)27名、研究職173名、計202名となった。

2. 人事異動

- (1) 令和5年3月31日付けで合田幸広所長が退職し、同日付けで本間正充副所長が所長に昇任した。
- (2) 令和5年3月31日付けで齋藤嘉朗医薬安全科学部長が副所長に昇任となり、同日付けで医薬安全科学部長の事務取扱となった。
- (3) 令和5年3月31日付けで伊豆津健一薬品部長が定年退職し、同年4月1日付けで佐藤陽治再生・細胞医療製品部長が同部長に就任となり、同日付けで再生・細胞医療製品部長の事務取扱となった。
- (4) 令和5年3月31日付けで五十嵐良明生活衛生化学部長が定年退職し、同年4月1日付けで内山奈穂子生薬部第二室長が同部長に昇任した。
- (5) 令和5年3月31日付けで近藤一成生化学部長が定年退職し、同年4月1日付けで柴田識人生化学部第二室長が同部長に昇任した。

3. 予算

令和4年度予算の概要は、別紙のとおりである。

令和4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3億3千1百万円が認められた。

また、特殊要因として「世田谷庁舎の処分に要する費用」4千2百万円が認められた。

「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3年度に終了する課題はないものの1課題を新規要求し認められた。

4. 競争的研究費の機関経理

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

令和4年度は、厚生労働科学研究費補助金1,058,771千円(155課題)、文部科学省所管の研究費129,854千円(110課題)及び日本医療研究開発機構(AMED)補助金1,290,539千円(187課題)等、総計2,479,164千円(452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4年度においては、新型コロナウイルス感染症を考慮して必要最小限に外国出張を再開し、海外派遣研究者は、延べ60名であった。内訳は行政に関する国際会議への出席が延べ14名、その他会議・学会への出席が延べ43名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ3名であった。行政に関する国際会議への出席内訳は、OECDが延べ3名、WHOが延べ2名、FAO/WHO合同会議が延べ2名、その他が延べ7名であった。

6. 厚生労働科学研究費補助金の配分機関

当所においては、平成19年3月30日厚生労働省告示第67号で平成19年度より「化学物質リスク研究事業」について配分業務を委任され、令和4年度は12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4年度は8月9日(13:30~16:50)に開催した。

令和4年度のテーマは「化学物質の安全性確保のためのレギュラトリーサイエンス研究の推進」であり、国立衛研の各部の職員を講演者とし実施した。

新型コロナウイルス感染症の感染対策を鑑みてWeb開催にて実施し、外部機関の研究者等を含む479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4年度は一般公開の代替イベントとして、小学生を対象とした「国立医薬品食品衛生研究所の科学イベント」として、「光を使って遊ぼう!」・「おいしいにおいの不思議」の2つのイベントを開催した。

令和 4 年度予算額

事 項		令和 3 年度 (A)	令和 4 年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
		(千円)	(千円)	(千円)
一般会計				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	4,185,288	3,158,742	△ 1,026,546
	うち裁量の経費（施設整備関係経費、競争的資金間接経費見合いを除く）	974,351	1,016,895	42,544
(項)	厚生労働本省試験研究所共通費	3,018,649	2,101,949	△ 916,700
	うち裁量の経費	146,847	145,975	△ 872
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	3,018,649	2,101,949	△ 916,700
	既定定員に伴う経費	1,890,160	1,925,870	35,710
	定員削減に伴う経費	0	△ 17,875	△ 17,875
	増員要求に伴う経費	0	19,266	19,266
	振替定員に伴う経費	0	△ 4,763	△ 4,763
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	1,014,777	86,244	△ 928,533
	うち特殊要因（世田谷庁舎の処分に要する費用）	(968,847)	(42,262)	(△ 926,585)
	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	5,882	△ 20,505
(項)	厚生労働本省試験研究所試験研究費	1,156,403	1,046,741	△ 109,662
	うち裁量の経費（競争的資金間接経費見合いを除く）	817,268	774,176	△ 43,092
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,156,403	1,046,741	△ 109,662
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	72,209	72,209	0
	基盤的研究費	123,050	123,050	0
	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	14,045	△ 39,721
	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	5,791	△ 14,097
	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	397,955	331,379	△ 66,576
	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	9,666	△ 5,568
	医薬品等規制行政に直結する政策研究費	122,950	139,250	16,300
(項)	血清等製造及検定費	10,236	10,052	△ 184
	うち裁量の経費（施設整備関係経費を除く）	10,236	10,052	△ 184
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,236	10,052	△ 184
	一般事務経費	1,834	1,650	△ 184
	事業費	8,402	8,402	0
(デジタル庁一括計上分)				
(項)	情報通信技術調達等適正・効率化推進費	－	105,672	105,672
	うち裁量の経費	－	105,672	10,236
	国立医薬品食品衛生研究所 D B サーバシステム	－	41,683	41,683
	国立医薬品食品衛生研究所医薬品安全性情報システム	－	5,568	5,568
	国立医薬品食品衛生研究所既存化学物質安全性点検体制支援システム	－	39,721	39,721
	A I を活用した安全性予測プラットフォーム	－	18,700	18,700

* 予算額については两年度とも当初予算額

* デジタル庁一括計上分は、令和 3 年度予算額から切出し令和 4 年度予算化されている。

薬品部

部長 佐藤 陽 治
前部長 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4月1日付で富田奈緒美氏および小番麻里氏が採用された。非常勤職員として令和5年3月31日付で菅野仁美氏が任期を終了した。

短期の海外出張については次の通りである。小出達夫室長および坂本知昭室長は、第45回日米欧医薬品規制調和国際会議 (ICH) 参加のため韓国・仁川に出張した。(令和4年11月) 小出達夫室長は研究打合せおよび試料採集のためネパール・カトマンズに出張した。(令和5年3月)

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験 (160件) : ラベプラゾールナトリウムを含有する錠剤6品目、アスコルビン酸を含有する注射剤15品目、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物を含有する注射剤7品目、アミノフィリン水和物を含有する注射剤11品目、エピナスチン塩酸塩を含有する点眼剤11品目、オロパタジン塩酸塩を含有する点眼剤13品目、シアノコバラミンを含有する注射剤4品目、シアノコバラミンを含有する点眼剤4品目、ジクロフェナクナトリウムを含有する点眼剤5品目、チアミン塩化物塩酸塩を含有する注射剤13品目、チモロールマレイン酸塩を含有する点眼剤25品目、トラニラストを含有する点眼剤9品目、精製ヒアルロン酸ナトリウムを含有する点眼剤26品目、リドカインを含有する注射剤11品目

溶出試験 (102件) : アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩を含有する配合錠・OD錠22品目、アプレピタントを含有するカプセル剤6品目、イマチニブを含有する錠剤4品目、エキセメスタン含有する錠剤2品目、エンテカビル含有する錠剤7品目、クロピドグレル硫酸塩・アスピリン含有する配合錠3品目、タダラフィル含有する錠・OD錠26品目、デュロキセチン含有

するカプセル剤・錠・OD錠32品目

純度試験 (24件) : エナラプリルマレイン酸塩を含有する錠剤24品目

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。11成分の高脂血症治療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。また球形吸着炭製剤について、企業対応状況を整理した。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、26の新規データシートをホームページ上に公開した。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で報告した。さらに、ジェネリック医薬品品質情報検討会で評価した後発医薬品の溶出性変動について、薬効分類や物性を指標に詳細な要因解析を実施した。

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、61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、カルベジロール錠を用いて実施した。なお、PIC/S申請に対応した公的認定試験検査機関36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医薬品医療機器の品質確保に関する研修 (GMP薬事研修) への協力

坂本室長は、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4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。

5. その他

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バリデーショ

ンに関するガイドライン等の作成・改訂作業（医薬食品局医薬品審査管理課，医薬品医療機器総合機構），GMP専門分野別研修，公的認定試験検査機関への指導助言（医薬食品局監視指導・麻薬対策課）ならびに日本工業規格（JIS）の改正作業（経済産業省）などに協力した。

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として，参照赤外吸収スペクトル（5品目）及び参照紫外可視吸収スペクトル（3品目）を作成した。

研究実績

1. 医薬品の分析法に関する研究

研究班で輸入・備蓄する稀少疾病用の国内未承認薬について，品質確保のための研究を行った。静注用アーテスネート（マラリア感染症治療薬，有効成分：アーテスネート）の検定方法を開発整備した。稀少疾病（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）の定量法として，プレカラム誘導体化によるHPLC-UV法を開発し，主薬成分及び有機不純物について市場流通品の検定を実施した。また，シャーガス病）の治療薬であるLampit錠（有効成分：ニフルチモックス）の追加検定を行い，品質を評価した（AMED／新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）。プロセス解析用小型ラマン分光器を用いた非接触センシング技術を開発した。また計測に影響を与える反応液中の気泡の除去機能をもつセルを開発し，閉鎖系フロー合成反応における自動計測システムの実装化を可能とした。テラヘルツ分光法を用いた非破壊モニタリング手法の開発の成果をベースとした醗酵工程の非破壊モニタリング方法で，日本及び米国で特許を取得した（秋山，坂本，他 特許7165570 発酵状態モニタリング装置及び発酵状態モニタリング方法，Akiyama, Sakamoto et al., US Patent No. US11293859 “Fermentation state monitoring apparatus and fermentation state monitoring methods”）（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）。

製造条件を変えた製錠工程において，非破壊評価による識別性の可視化アプローチを開発した。また，原薬フロー合成工程におけるPATの確立に向けて開発した小型センシング装置用多連式非接触計測用治具の実装化に向けた改良を行った（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。汎用される医薬品原薬を用いて，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ケミカルイメージングを用いた成分分散性について数値による均質性指標を設定し，モデル製剤を用いた検証を行った（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）。②ICH Q3Dのリスクアセスメント対象元素（Class1，2A，2B及び3）を対象とした市販の検量線用標準液を用いて定量分析（検量線法）の最適条件を検討し，分析対象元素や試料の状態，ならびに分析対象濃度に対応した技術的要件について取り纏めた。EDXによる医薬品不純物分析に関する適用可能性について，①比較的容易に適用できると予測されるもの，②やや容易さは乏しいが適用可能と予測されるものと，③適用が困難と予測されるもの，④適用可能か不明の4つの区分に分類し，主に「比較的容易に適用できると予測される」医薬品等及び「やや容易さは乏しいが適用可能と予測される」医薬品等を中心として，2種類の原薬，5種類の医薬品添加物ならびに8種類の製剤について限度試験的適用における条件最適化及び分析バリデーションを実施し，Class1，Class2A，Class2B及びClass3に分類される計23種類の定量的計測の標準化ならびにUSPを参考とした検証を行った（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団／日本薬局方の試験法等に関する研究）。③フローイメージング／トラッキング法を中心に，粒子製剤の製剤粒子と不純物粒子の評価法を調査・整理した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

3. 医薬品の生物薬剤学的評価及び医薬品製剤試験に関する試験・研究

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。①含量追加申請に必要なBE試験のバイオウェーバー（ICH-M13B）に関する日米欧及びその他の地域のガイダンスのギャップ解析を行い，国際調和の課題点と国内規制側の合意点を調整した。②局所皮膚適用製剤（半固形製剤）の生物学的同等性試験の実施に関する基本的考え方について整理し，事務連絡として発出した。③消化管内の生理的環境の変動（低胃酸）や製剤特性（口腔内崩壊錠）がBEに与える影響を，新たに作成した溶出試験システムで検証した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

潜在的な発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）を対象に，医薬品の保存期間中におけるNDMA生成リスクについて，GC-MSを用いた簡易スクリーニング法を開発した。また，「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検」に関す

る質疑応答集 (Q&A) (令和4年12月22日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長, 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知) の案の作成及びレビューに研究班として協力した (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

先端の機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究として、以下を行った。①X線CTによる製剤評価：密度及び粒子形状の異なる十数種類の医薬品原末の密度測定を行ったところ、文献値との誤差が10%以内で結果が得られた。また、示差走査熱量計用のアルミパン中に調製された非晶質薬物の偏在状態につき、三次元画像を得ることができた。②ラマン分光法による非破壊分析：非晶質複合体のラマンスペクトルにおいて、特異的なピークが分析対象波数領域に存在することで精度が十分な検量モデルが得られた。この結果から非晶質複合体はラマン分光法を用いることによって定量が可能であることが示唆された (AMED/創薬基盤推進研究事業)。

医薬品の品質水準の効率の確保に向けた日本薬局方の新規試験法と国際調和について、以下の検討を行った。①せん断セル法による医薬品粉体の流動性評価に関し、フローファンクション (FF, 流動しやすさの指標) および限界状態線の解析が可能なデータが得られる測定条件検討を行った。得られたデータを解析したところ、FFは粒子サイズおよび形状の影響を受けたが、限界状態線はこれらの影響を受けず、物質固有の特性値となり得ることが示された。② ^{31}P -qNMRによる絶対定量について、リン化合物ブリグチニブを用いて検討を行い、さらに ^1H -qNMRとの絶対定量値と比較することにより検証を行った結果、 ^{31}P -qNMRと ^1H -qNMRの定量値はほぼ一致し、 ^{31}P -qNMRの妥当性が示された。また、 ^{19}F -qNMRによる絶対定量についてもフッ素化合物フルオロメトロンをモデルとして基準物質や試験条件の最適化検討を行った (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、針形状や本数等の異なる溶解型マイクロニードルのモデル製剤を設計し、ラボスケールでの製造方法を確立した。さらに、人工膜 (パラフィルム積層物) を皮膚モデルとした穿刺実験において、X線顕微CT法によって、穿刺状態を非破壊かつ3次元に明らかにできることを示した (科学研究費補助金)。マイクロニードルの針の機械的強度の評価系に影響する試験条件について検討を行い、試験速度と圧縮する針本数が測定

値に影響することを示した。また、溶解型マイクロニードル適用後の薬物の体内動態を明らかにするために、ヘアレスラットを用いた非臨床評価系の開発に取り組んだ。その結果、マイクロニードル法では皮下注射に匹敵するバイオアベイラビリティが得られることが明らかとなった。マイクロニードル医薬品の機能特性および皮膚影響評価法についての共同研究を進めるとともに、溶解型マイクロニードルを主対象とした技術指針のドラフトを国内学会で示し、企業研究者と内容を調整した (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

ラマン分光法を用いた医薬品品質試験における新規解析手法に関する研究として、以下を行った。①非晶質複合体のラマンスペクトルにおいて、特異的なピークが分析対象波数領域に存在することで精度が十分な検量モデルが得られた。この結果から非晶質複合体はラマン分光法を用いることによって定量が可能であることが示唆された。②意図的に崩壊剤の分布のみを変化させた錠剤をラマンイメージングにより可視化し、その溶出挙動への影響を評価した。崩壊剤の分布の偏りの程度よりも崩壊剤が存在しない部分の広さが溶出挙動に影響することが示された (科学研究費補助金)。

5. 高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質評価研究

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進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に取り組み、脂質ナノ粒子製剤の有効性と安全性に寄与する品質特性としての「形態およびサイズ」をより適切に評価するための原子間力顕微鏡法 (AFM) の開発に世界に先駆けて成功し、国際学術雑誌で発表した (一般試験研究費)。

DDSキャリアに応用される細胞通過ペプチドの機能評価に向けて、各種特性解析手法の適用性を検討した。特性解析を行いながら高い細胞膜透過性を持つよう最適化したモデルキャリアペプチドを用いた薬物輸送試験において、低分子薬物の送達性が示された。一方、高分子量薬物の核酸送達性は確認されず、送達薬物に応じたキャリアペプチドの設計の重要性を示す新規知見が得られた。これら成果を専門書籍の一節にまとめた (科学研究費補助金)。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

知識管理の運用における参考資料を作成した。また、医薬品品質システム (PQS) を実効的に進めるための実態調査の結果を纏めた (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)。

化学医薬品の製造方法に関する承認後変更管理実施計

画書（PACMP）の作成に向けた議論を行い、モックのたたき台を纏めた。また、新薬等を対象とした現行の通知における承認申請書の記載例と実際の記載内容に関するギャップ分析を行った（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BE試験デザインに関するドラフトを完成させた。また、含量追加のバイオウェーバーに関する国内外ガイドラインのギャップ解析を行った（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

生物薬品部

部 長 石 井 朋 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。研究業務の対象となる製品には、アンメットメディカルニーズを満たす新たなバイオ医薬品と、医療上の重要性が確立された製品に関する医療費削減が期待されるバイオシミラーが含まれ、これら製品の品質リスクマネジメントに必要とされる評価法の開発と標準化を先導的に実施することで、バイオ医薬品等の品質安全性確保を通じて社会貢献することを組織目標としている。

令和4年度は、バイオ医薬品等の品質評価に関する研究として、AMED創薬基盤推進研究事業の官民共同研究班での検討を中心に、タンパク質凝集体評価法、不均一性評価のためのインタクト分析法、宿主細胞由来タンパク質評価法、糖鎖分析法の開発と標準化を進めた。新たな分析法として、液体クロマトグラフィー／質量分析（LC/MS）を用いたMulti-attribute Method（MAM）、Fcγ受容体IIIa（FcγRIIIa）アフィニティークロマトグラフィー、クライオ電子顕微鏡による高次構造評価、CDスペクトルを用いた高次構造比較等について、分析手法の開発研究を行った。また、JPMAバイオ医薬品委員会の協力を得て、AMED規制調和事業研究班において、より進んだ手法を用いて管理戦略が構築されたバイオ医薬品の製造販売承認申請書及びコモンテクニカルドキュメント（CTD）第2部の記載例を作成し、生物薬品部のウェブサイトで公開した。

バイオ医薬品等の有効性・安全性評価に関する研究として、インタクトMSを用いた抗体薬物複合体の薬物抗体比分布の分析法の標準化、部位特異的修飾により作製

される抗体薬物複合体の特性解析、抗薬物抗体標準品候補品の作製と国際標準品策定機関への提供等を行った。

日本薬局方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では、日局生物薬品各条試験法に関する研究の他、フローイメージング法に関する参考情報案、及び、フローサイトメリーに関する参考情報案を作成した。

これらの他、新たなモダリティのバイオ医薬品として、エクソソーム製剤の品質評価に関する研究に着手し、サイズ排除クロマトグラフィー－多角度光散乱法を中心に、粒子径分布評価法の分析性能に関する検討を行った。令和5年1月に公表されたPMDA科学委員会エクソソーム専門部会の報告書作成にも協力した。中分子ペプチドに関して、不純物評価法に関する研究及び品質確保のためのガイドライン案作成を進めた。

生物薬品部と関係の深い学術分野での令和4年度の大きなトピックは、令和4年4月1日の日本抗体学会の発足であった。近年の新規モダリティにはそれぞれ関連する学会があるが、これまで抗体を対象とした学会はなく、国内で抗体医薬品に関する情報収集や研究発表が集中して行われる場がない状況が続いていた。今後は、国内でも学会活動を通じてより充実したモダリティとして発展し、医療に貢献できることが期待される。第1回日本抗体学会設立記念学術大会は、令和4年11月26-27日に鹿児島で開催され、生物薬品部からも複数の発表を行った。同学術大会において、木吉真人主任研究官が“特異的ペプチドコンジュゲーションによる抗体医薬品のADCC活性増強及び安定性の向上”について、青山道彦研究員が“薬物修飾部位の異なる抗体薬物複合体の特性解析”について発表を行い、それぞれ、ポスター発表優秀賞を受賞した。

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として5製剤を対象に、生物活性試験あるいは純度試験を実施し、規格への適合性を確認した。

人事面では、令和4年4月1日付けで、西村仁孝博士が研究員として採用され、令和5年3月31日付けで、小林哲主任研究官が定年退官した。

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

抗体医薬品general monographの整備を目的に、複数の市販抗体医薬品を用いてイオン交換クロマトグラフィーの分析条件の検討を行い、塩グラジエントおよびpHグラジエント分析において、良好な分離が得られる

条件を明らかにした。

2. 国際協力

世界保健機関 (WHO) /National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) により策定が進められているゴリムマブ国際標準品の国際共同検定に協力した。ICH関連では、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、明治薬科大学から実習生を受け入れ、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、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4年11月10日に、衛研特別講演会として米国NCI/NIH・分子イメージングブランチの小林久隆先生に「がんの光免疫療法 局所制御性T細胞を標的にした治療法を中心に」に関して講演頂き、光感受性ペイロードで修飾された抗体薬物複合体の特徴や今後の課題について議論した。令和5年3月9日に、衛研特別講演会として理化学研究所・計算科学研究センター「富岳」Society5.0推進拠点・コーディネーターの白井宏樹先生に「AIによる蛋白医薬設計と安全性」に関して講演頂き、抗体創薬における深層学習の活用事例と今後の可能性について議論を行った。

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、令和4年12月12日に告示された第十八改正日本薬局方第一追補 (厚生労働省告示第355号) の作成に貢献した。

研究業績

1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

1) 先端的バイオ医薬品の最適な実用化促進のためのCMC分野における創薬基盤技術の高度化に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

バイオ医薬品の品質評価に用いられる分析法の開発に分析法Quality by Design (AQbD) を活用する際の効率的な方法を見出すため、アンケート調査により国内企業におけるAQbDに関する取り組み状況を明らかにした。また、高分子量体および断片体に関する純度試験、宿主細胞由来タンパク質 (HCP) 試験、および、抗TNF α 抗体の生物活性試験を例として、目標分析プロファイル設定に関するケーススタディを行った。この他、バイオ医薬品のCMC研究開発におけるデジタルトランスフォーメーションに向けた件苦情と課題について、国内企業の同行や事例を調査し、総説として公表した。

2) 凝集体及び不溶性微粒子評価技術に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

各製薬企業で導入している微粒子の評価手法と使用目的などについて研究班に参加している国内製薬企業等を対象にアンケート調査を行い、凝集体及び不溶性微粒子の管理戦略を構築する際の課題を抽出した。また、微粒子の由来特定に有用な手法と考えられている顕微ラマンを用いて操作手順、分析条件や解析方法の最適化を行った。

3) 高分解能質量分析計を用いたインタクト分析 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

モデル試料としてトラスツズマブ後続品を用いて、電荷プロファイル法、ペプチドマップ法及びインタクトMSの予備共同測定を実施した。等電点電気泳動とイオン交換クロマトグラフィーの分析条件を最適化し、分析結果の傾向を確認した。インタクトMSでは主要なグリコフォームの評価は可能であるが、それ以上の評価を行うためには、イオン交換-MSやタンパク質のサブユニットへの断片化が必要であることを明らかにした。

4) 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)

Fc γ RIIIaアフィニティークロマトグラフィーの分析性能評価の一環として、G2、G2F、G0、G0Fの糖鎖を持つ抗体とFc γ RIIIaとの結合親和性の熱力学的パラメータを求め、詳細な解析を行った。構造解析の結果との比較により、抗体-Fc γ RIIIa結合の分子メカニズムを明らかにした。

5) LC/MSを用いた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)

LC/MSを用いたHCP分析における新たな試料調製手法として抗薬物抗体を用いた目的物質除去手法を開発し、従来法よりも約10倍に高感度化することを明らかにした。また、LC/MSを用いたHCP分析を活用したHCP試験法の重要試薬である抗HCP抗体の抗原カバー率評価手法について検討し、抗HCP抗体へのHCP結合量に基づいた評価方法を提案した。

- 6) 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)

これまでに構築したインタクトMS分析法により、マウスに投与したトラスツマブ エムタンシンの薬物抗体比 (DAR) 分布の生体内における変化を明らかにするとともに、構築した分析手法の有用性を実証した。

- 7) 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)

ヒト末梢血単核球を用いた抗体依存性細胞傷害性 (ADCC) 活性測定系を構築し、ペプチドコンジュゲートによるADCC活性の向上を確認した。アフコシル抗体の作製を行い、ペプチドコンジュゲートによるADCC活性の向上はアフコシル抗体にも応用できることを明らかにした。承認時に求められる安定性データ等に関して、FDAやEMAなど海外規制当局の動向を調査し、バイオ医薬品の安定性評価の現状と課題を整理した。

- 8) 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の品質特性や安全性に関するデータ及び欧米の動向に関する調査結果をもとに、バイオ後続品の品質安全性確保と安定供給のための論点を整理した。

- 9) 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を樹立する際の留意事項として、クローナリティとシーケンズバリエーションを中心に技術的観点から推奨事項を整理し、文書としてまとめた。

- 10) 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)

抗体医薬品を対象としたMAMシステムの妥当性を評価するための基準を提案することを目的として、衛研で調製した共通試料を用いて、複数の質量分析装置メーカーとの共同研究を行った。評価対象ペプチドの質量精度、並びに保持時間及びピーク面積強度の室内

再現精度等を評価した結果、異なるLC/MSを使用した場合であっても、共通した精度基準でシステムを管理できることを実証した。

- 11) 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)

酵母を用いて創製された二重特異性T細胞誘導抗体について、糖鎖結合部位のアミノ酸改変を行うことで糖鎖付加量を大幅に減少できること、アミノ酸改変は抗原との結合活性に影響しないことを明らかにした。また研究班で創製されたその他の抗体医薬品候補のジスルフィドマッピング等を行った。

- 12) 製造工程由来不純物である宿主細胞由来タンパク質の新規評価法の開発 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

文献情報等に基づき、phospholipase B-like 2 (PLBL2) 等の免疫原性を示すHCP、並びにcathepsin D等の目的物質や製剤成分の分解を引き起こすHCP等を含むProblematic HCPのリストを作成した。PLBL2を分析対象として、LC/MSを用いた定量手法を構築した。

- 13) 高次構造評価を指向した分光学的手法を用いたバイオ後続品の特性解析法の構築 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

CDスペクトルを使った高次構造評価について、文献等から候補となる測定条件・解析方法を調査した。代表的な測定方法において、抗体医薬品とその後続品で類似したスペクトルが得られることを確認した。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

- 1) 抗体薬物複合体の新規薬物分析法の標準化に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

インタクトMS法による血液試料中抗体薬物複合体 (ADC) のDAR分布分析手法の標準化を図ることを目的として、複数機関との共同研究により、これまでに構築してきた分析手法の実行可能性を評価した。ヒト血漿に添加したトラスツマブ エムタンシンを対象として分析を行った結果、多くの機関で理論値に近いDAR値が得られ、本分析手法を標準的なDAR分布分析手法として利用できる可能性が示唆された。

- 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)

強制劣化処理によって誘導した凝集体による免疫細胞活性化について検討し、Bispecific T-cell Engager (BiTE) 型二重特異性抗体凝集体の免疫細胞活性化リスクは、免疫細胞受容体を標的とする抗体の種類や、強制劣化処理条件の違いに起因する凝集体の特性に

よって異なることを明らかにした。

3) 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)

抗体医薬品 (アダリムマブ, インフリキシマブ) と作製した抗薬物抗体 (ADA) の複合体について, FcεR結合性とFcγR結合性の解析を進めると共に, IgE型の抗アダリムマブ抗体を電気化学発光法で検出する系を構築し, IgE型ADAの有用性を評価した。さらに, 抗アダリムマブ抗体のWHO国際標準品設定のために候補クローンを選択し, NIBSCに計10クロンのADAを送付した。

4) 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患者試料中の抗ウイルスタンパク質抗体の評価を行い, 各種変異株のスパイクタンパク質に対する抗体価の測定結果から, 武漢株感染後に得られた抗体は, ベータ株への反応性は低いものの, オミクロン株以外の主要な変異株に対しては, 7-8割程度の反応性を示すことを明らかにした。

5) 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)

バイオ医薬品の免疫原性評価に関するガイドライン案の作成のため, 産官学の専門家からなるワーキンググループを構築し, ガイドラインの草案を作成した。

6) 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)

バイオ医薬品を投与された関節リウマチ患者血清中のADAの中和活性を評価した。中和活性は, 細胞応答性を指標に試料中の残存薬物活性を測定することで, ADAの臨床的な影響を評価可能であることを示した。

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第一追補に記載される生物薬品関連の各条, 一般試験法, 及び参考情報について, 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) 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)

HCP試験法参考情報に関して, 国際調和の提案に向けた課題を明らかにするため, 学術論文や学会等の発表を対象にした技術開発状況, 及び米国薬局方と欧州薬局方の動向を調査した。

3) 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)

抗アダリムマブ抗体国際標準品及び抗リツキシマブ抗体国際標準品策定への協力として, 標準品候補品に関する情報をWHO/NIBSCに提供した。また, ゴリムマブ国際標準品策定のための国際共同検定に参加し, 標準品候補品の生物活性を測定した結果をWHO/NIBSCに報告した。

4) 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ガイドライン案として厚労省による意見公募を実施し, 主要なコメントを抽出した。中間会合を開催し, 主な論点について議論を行い, 修正作業の方向性を決定した。

5) 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ガイドライン案の専門家作業部会における最終合意と総会での承認を経て, 国内通知発出のための日本語版を作成した。

6) 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)

「より進んだ手法」を用いて管理戦略が構築された事例として, バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造販売承認申請書及びCTD第2部: 品質に関する概括資料の記載例 (モックアップ) を作成し, 生物薬品部HPで公開した。

7) 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した場合のCTDの記載事例を使って, 提示されたデータに対して科学的に妥当と考えられるEstablished Conditionsの範囲及び変更カテゴリー設定に関して, 考え方を整理した。

8) 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機関による共同研究を実施し, グルカゴン (遺伝子組換え) 各条の定量法及び純度試験類縁物質を合成グルカゴンにも適用できることを確認した。また, 合成グルカゴン標準物質が日局グルカゴン (遺伝子組換え) 標準品と同等の比活性を有することを明らかにした。これらの研究成果につ

いて論文として取り纏めた。

- 9) 日局各条品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（一般試験研究費）

複数の市販抗体医薬品を用いてイオン交換クロマトグラフィーの分析条件の検討を行った。その結果、塩グラジエントにおいては、移動相のpHは、pI値の低い抗体ではやや低めのpHで、pI値の高い抗体では高めのpHで良好な分離が得られること、pHグラジエントでは、低い塩濃度（25 mM以下）で良好な分離が得られることを明らかにした。

- 10) フローサイトメトリーを用いた生物薬品の試験法に関する研究（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金）

フローサイトメトリーを用いた生物活性試験のモデルとなる試験方法を構築した。また、構築した試験法を用いて、日常的な測定時の機器設定や、システム適合性／試験成立条件の設定の妥当性について実験的に検証した。

4. 先端的生物医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

- 1) 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）

SARS-CoV-2スパイクタンパク質を外套するシュードタイプウイルスを用いて、ウイルス粒子と抗スパイクタンパク質抗体によって形成される免疫複合体によるFcγR活性化を測定し、免疫複合体のFcγR活性化能が抗体の認識エピトープ（結合クラス）によって異なることを明らかにした。

- 2) 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）

FcRn親和性を上昇させたアダリムマブ改変体（LS variant）、FcRn親和性を減弱したアダリムマブ改変体、コントロールのアダリムマブをヒト樹状細胞に取り込ませ、major histocompatibility complex（MHC）に提示されるペプチドの比較を行った。さらに複数ロットの樹状細胞で検討する必要があるが、今回の検討結果では抗体間で大きくMHCへの提示能が変化していないことを示した。

- 3) 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）

電子顕微鏡を用いて得られた画像から、2D classificationの分子像を作成した。FabとFcが多様な角度を取りうる可能性が示唆された。自然科学研究機

構との共同研究により、ネガティブ染色の更なる詳細な解析や、クライオ測定手法について検討した。

- 4) 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）

部位特異的修飾法を用いて、作製した均一化コンジュゲート抗体の特性解析により、低分子化合物の修飾部位や修飾に用いたリンカー構造が抗体薬物複合体の様々な特性に影響することを明らかにした。

- 5) 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）

細胞内標的ペプチドの不純物評価及び安定性評価を目的として、劣化試料（酸・アルカリ処理、加熱処理、光照射処理等）及び長期保存試料の調製を行うとともに、一部の試料について分析を開始した。主な不純物が保護基由来成分付加体及び脱アミド体であることを明らかにした。

- 6) 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の品質評価・管理に関するガイドライン案を作成するため、不純物の管理戦略と安定性評価を中心に研究班で議論を行い、文案の作成と改訂を行った。

- 7) 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について、腸管に送達される経口投与製剤、及び、局所あるいは全身循環に投与される製剤に関して、品質確保に必要な評価項目と評価方法について検討した。

- 8) 抗体医薬品凝集体の非標的細胞取込に関わる受容体の同定（科学研究費補助金）

抗体医薬品凝集体の非標的細胞取込に関わる分子の探索のため、CRISPR-Cas9を用いたgenome wide screening systemを構築し、蛍光標識抗体凝集体の細胞内取込を指標にスクリーニングを実施した。

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）

レンチウイルスベクターの構成タンパク質であるVSV-Gタンパク質のリコンビナントタンパク質を対象として、ペプチドマッピングを行った。これまでに最適化したゲル内消化法を利用したペプチドマッピングにより良好な配列カバー率が得られることを確認した。

- 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）

PMDA科学委員会専門部会において、エクソソーム製剤の実用化に向けた製造、品質特性解析、非臨床試験、臨床試験における課題に関する議論に参加し、「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報告書」を作成した。

3) エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究（AMED医薬品等規制調和・評価研究事業）

エクソソーム製剤の粒子径・表面分子といった基本的な品質特性や製造工程由来の微粒子不純物の解析手法を確立した。分離分析手法として、サイズ排除クロマトグラフィー・多角度光散乱によるサイズ分画を含む分析手法を確立し、陰イオン交換クロマトグラフィーを用いた電荷による分画手法についても検討した。

4) 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関し、管理戦略構築の考え方を検討した。

5) 新興感染症等の緊急時に用いられる回復者血漿製剤の品質確保に関する研究（一般試験研究費）

COVID-19の治療を目的として実施された回復者血漿を用いた臨床試験に関する文献情報を収集し、製剤の有効性・安全性確保に必要な品質評価項目と推奨される評価方法について、抗ウイルス抗体とそれ以外の項目に分類して整理した。

6) 新型コロナワクチン等品質安全性確保事業（一般試験研究費）

組換えタンパク質で構成されるVLPワクチン製剤の粒子径評価法を検討すべく、3種類の市販製剤を動的光散乱法（DLS）及びナノ粒子トラッキング解析（NTA）で分析した。アルミニウム系アジュバントの存在により分析に妨害が生じたが、サポニン系アジュバントの製剤は両方法で測定可能であることを確認した。

生 薬 部

部 長 伊 藤 美千穂

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改正日局第二追補に関する審議に参画し、生薬及び漢方処方エキス等の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、日本薬局方外生薬規格（局外生規）2022の英訳を主導し、次期改訂に向けた検討を開始した。

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5年3月時点で849化合物2212製品の情報を掲載する同システムを、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）、国連麻薬委員会に部員が専門家として参画したが、いずれもweb形式の開催であった。

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4年10月1日付で、馬場まり子博士が任期付研究員として採用され、同日付で、緒方潤主任研究官が医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に併任となった。

なお、内山奈穂子第二室長が、日本薬学会2022年度学術誌AwardとしてThe Most Published Author Award 2018-2022 in CPBを受賞した。

業務成績

1. 局外生規2022の発出に対応し、英訳及び技術情報を作成し、「和英対訳 日本薬局方外生薬規格 2022（付・技術情報）」を出版した。次期改訂に向けて、専門家から構成されるWGを組織し、新規収載原案及び既収載品目の改正案の検討を開始した。
2. 財務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった

- 「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」356試料について含有成分を分析すると共に、植物試料については遺伝子分析を実施し、結果を報告した。
3. 2種のタダラフィル及び1種のシルデナフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成し、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。
 4. あへん（国内産あへん5件）中モルヒネ含量について試験を行い、結果を医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告した。
 5. 鑑識用麻薬標品として、令和4年度に新たに麻薬に指定された3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5年3月時点で鑑識用標準品として172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4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5年3月時点で指定薬物分析用標品として494化合物2植物を管理し（包括指定化合物の一部を含む、麻薬指定化合物を除く）、依頼に応じて全国の分析機関に交付した。
 7. 令和4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。以上の結果は、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。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「薬生監麻発0706第1号（令和4年7月7日）、薬生監麻発0905第1号（令和4年9月5日）、薬生監麻発1222第1号（令和4年12月22日）及び薬生監麻発0317第1号（令和5年3月17日）指定薬物の測定結果等について」。
 8. 指定薬物CUMYL-CBMICA及びその構造類似である合成カンナビノイドについて、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機関にアクセスを制限して公開した。さらに今年度に新たに指定された化合物について順次データベースに追加して更新作業を行った。また、公的機関からの危険ドラッグに対する問い合わせに対応した。令和5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製品の情報に掲載し、国内外約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（医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課及び地方厚生（支）局麻薬取締部）に協力した。特に、令和4年度に指定薬物及び麻薬として緊急に対応すべき薬物をリスト化し（指定薬物部会4回、依存性薬物検討会1回）、これらの薬物について有害性情報を収集整理し、医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。
 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壮用健康食品について、23種の強壮作用を有する医薬品類を対象に分析を行った結果、127製品中1製品から医薬品が検出され定量を行った。以上の結果を医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。
 13. 各都道府県の協力により買い上げられた痩身用系健康食品46製品（令和3年度分21製品を含む）について分析を行った。
 14. 厚生労働省インターネット買い上げ強壮用健康食品について、上記対象薬物の分析を行った結果、30製品中9製品より対象薬物及び医薬品が検出され、定量を行った。以上の結果を医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。
 15. 厚生労働省インターネット買い上げの痩身系健康食品35製品（令和3年度分8製品を含む）について分析を行い、3製品から医薬品成分を検出した。
 16. 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、昨年度買上げたイベルメクトール等5製剤30製品について分析を行った結果、偽造医薬品の疑いのある製品は認められなかった。以上の結果を医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告した。
 17. ニンジン15検体及びコウジン末5検体について重金属に関する分析試験を行った。
 18. 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
 19. 令和3年10月から令和4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。
 20. カンナビジオールを含む食品の流通実態、健康被害報告、諸外国における食品分野の規制等取扱いに関する調査を行った。
 21. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会等の委員や独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の改訂作業、指定薬物の指定等に協力した。また、厚生労働省医薬・生活衛生局長等が主催する各種検討会等の委員として、審議に参画した。
 22. 厚生労働省から依頼のあった痩身系健康食品Detoxeretゼリーについて分析を行い、医薬品成分を

検出した。

23. 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、専門家から構成されるWGを組織し、第18改正日本薬局方第二追補収載に向けた収載原案を作成した。
- 2) 日本薬局方に収載される漢方エキスのうち、釣藤散構成生薬であるキクカ31検体を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
- 3) 日本薬局方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20回FHH Standing Committee会議及び国際シンポジウム(web及びハイブリッド開催)に参加するとともに、関連する分科会活動を行った。
- 5) WHO-International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (世界保健機関 植物薬国際規制調和会議) 第14回年会に参加し(web開催)、「伝統医学の近代化」ワークショップにて座長を務め、また「生薬による副作用」ワークショップにて講演を行った。
- 6) 東アジア三国薬局方(生薬等)検討会の開催計画について中国・韓国の関係者と情報共有を行った。
- 7) 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12課題については、結論が得られたため、局方改正提案を行った。
- 8) 局方各条の定量分析用標品として使用されるアトラクチロジン、アトラクチレノリドⅢ、リンコフィリン及びヒルスチンについて、定量NMR測定条件を確立し、日局収載原案を作成した。
- 9) 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、6品目について日局改正案を作成した。
- 10) 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。主成分分析の結果、柑橘類生薬5種は3群に分類され、その判別に寄与する特徴的な複数成分を見出した。
- 11) トウキセンキュウ製剤18検体と婦人科疾患に適應のある漢方製剤28処方126検体について、LCMSによる成分分析及多変量解析を行い、成分化学的見地から生薬製剤と漢方処方の関係性を明らかにした。

- 12) 生薬分野における日米欧の国際調和を念頭に、三局における生薬試験法及び生薬各条の規格及び試験法を調査、整理し、作成した比較表に基づき、日局改正案の検討を開始した。

(以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

- 13) ニンジン(薬用人参・高麗人参)の国産増強に資する研究として、特徴的な土壌成分や生育環境を明らかにし、薬用資源としての成分特性等を究明した。
- 14) ドラッグリポジショニング(DR)を念頭にした漢方製剤等の適用拡大(効能読替、新規効能追加等のガイドライン案作成)におけるモデルケースの構築のため、既承認医療用漢方製剤の複数処方について、既存のエビデンスデータ(がん支持療法及び高齢者疾患等)を収集し、エビデンスデータパッケージ(臨床適用・有用性等)案として整理し、その有用性の取りまとめを行った。漢方処方エキスへの新規効能追加のモデル候補として抑肝散を選択し、新規薬効を担保するための薬効連動成分の品質評価法の検討を行った。さらに、上記処方の一つである麻黄湯エキスについて、がん支持療法としての鎮痛作用を指標とした有効性評価を行った。
- 15) ニトロソアミン類を対象として、SFE/SFC/Q-TOFMSシステムを用いた医薬品中の微量不純物の全自動一斉迅速分析法を検討した。

(以上、医療研究開発推進事業補助金・創薬基盤推進研究事業)

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」の公開を維持した。
- (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4年度に入手した危険ドラッグ製品中から新規流通危険ドラッグ成分として13化合物を同定した。内訳としては、1種のカチノン系化合物、1種のトリプタミン系化合物、1種の合成カンナビノイドであった。さらに、新たな危険ドラッグ成分のグループとしてアリアルシクロヘキシルアミン3種、ベンゾジアゼピン系化合物2種、ベンゾジチアジン誘導体1種、 β -カルボリン誘導体1種、アナバセイン誘導体1種、ピペラジン誘導体1種、ラセタム系化合物1種であった。
- 2) 令和4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1種の成分についてNMR等を

- 用いて分析した。その結果、成分をLSD類縁体の1cP-MiPLAと同定した。
- 3) LSD及びLSD構造類似化合物の計18化合物について、GC-MSやLC-PDA-MS、LC-蛍光検出 (FL) 等による分析法の検討を行い、保持時間及び各種スペクトルを比較検討した。
 - 4) LSDと構造異性体であるLAMP A及びMiPLA、それぞれの立体異性体であるiso-LSD、iso-LAMP A、iso-MiPLAの6化合物について、各化合物標品を有していなくても、明確に識別が可能なGC-QTOF-MSによる分析法を開発した。
 - 5) 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116化合物について、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、実際の製品分析に適用した。
 - 6) 令和3～4年度に入手したTHCアナログの含有を標榜する製品の成分についてNMR等を用いて各異性体の構造を同定した。その結果、THCVの含有を標榜する製品から Δ^8 -THCVと Δ^9 -THCV、THCBの含有を標榜する製品から Δ^8 -THCBと Δ^9 -THCBと、THCHの含有を標榜する製品から Δ^8 -THCHと Δ^9 -THCHを同定した。
 - 7) 危険ドラッグ市場流通品19製品のDNA分析を行った。ジメチルトリプタミン (DMT) 検出製品14製品中10製品からDMT含有植物である*Acacia confusa*のDNAが検出された。また、残りの4製品は人工的な添加もしくは抽出物の可能性が示唆された。
 - 8) 大麻由来テルペン合成酵素のDNA情報を調査し、DNA配列による大麻品種識別法を検討した。
 - 9) 令和3年度に取得したチャツムタケ属きのこ3種のシロシビン合成に関与する酵素遺伝子断片を基にinverse PCR法による全長の取得を行った。
 - 10) 予定されている大麻法改正に関し、栽培や利用規制の基盤となる知見を得るための研究計画をたて、大麻草の基本的なデータを得ることを目的として、種子の発芽から結実までの栽培試験を行った。
 - 11) 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すると共に、カンナビノイドCB₁受容体拮抗剤であるAM-251の前投与の効果を調べ、合成カンナビノイドの摂取がCB₁受容体依存的に行動障害を惹起することを検証した。また、カルボリンコア構造を有するCUMYL-PEGACLONEと5F-CUMYL-PEGACLONEによる行動障害と生化学的変化に関するプロファイリングを行った。
 - 12) 自発運動促進作用を有するmethcathinone のフェニル基の4位の位置におけるハロゲン化の自発運動に与える影響について検討した結果、この位置のハロゲンの存在が、運動亢進に関わる薬理作用発現に重要な部位であることが示唆された。
(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)
 - 13) 令和3～4年度に入手したHHCの含有を標榜する製品から、11 β -HHC、11 α -HHC、dihydro-iso-THC、HHCPの含有を標榜する製品からは11 β -HHCP、11 α -HHCPを同定した。またTHCOの含有を標榜する製品からは、 Δ 8-THCO、 Δ 9-THCO、 Δ 4(8)-iso-THC-O-acetate、HHCOの含有を標榜する製品からは11 β -HHCO、11 α -HHCO、dihydro-iso-THC-O-acetateを同定した。
 - 14) 指定薬物11 α -HHC及び11 β -HHCとそれらのアセチル化体11 α -HHC-O-acetate及び11 β -HHC-O-acetate、また麻薬成分 Δ^9 -THC及び Δ^8 -THCのアセチル化体 Δ^9 -THC-O-acetate及び Δ^8 -THC-O-acetateの6化合物について、対象化合物の化学的特性を検討した。その結果、各アセチル化体において、メタノール溶液ではGC-MS測定時及び室温保管時に一部脱アセチル化が認められたため、溶解溶媒はアセトニトリル及びヘキサンが望ましいと考えられた。
 - 15) 市販のイムノクロマト法によるスクリーニングキット製品を用いて指定薬物11 α -HHC及び11 β -HHCとそれらのアセチル化体、また麻薬成分 Δ^9 -THC及び Δ^8 -THCのアセチル化体の検出を確認した結果、尿中代謝物を検出対象とした製品では高濃度でも陰性を示したが、唾液中大麻草成分を検出対象とした製品では、いずれの化合物も1-10 μ g/mL以上の濃度で陽性を示した。
 - 16) 天然由来カンナビノイド及び半合成カンナビノイド成分 (アセチル化体を含む) 計23成分について、LC-(QTOF) MS及びGC-(QTOF) MSによる一斉識別法を開発した。
 - 17) ヒト肝臓ミクロゾームを用いて検討した結果、 Δ^9 -THC-O-acetate、 Δ^8 -THC-O-acetate、11 α -HHC-O-acetate、11 β -HHC-O-acetateは、ヒト体内で酵素化学的に加水分解され、麻薬 Δ^9 -THC、 Δ^8 -THC、および指定薬物11 α -HHC、11 β -HHCをそれぞれ生成すると考えられた。また、これらの反応には、少なくともヒト肝臓ミクロゾームのカルボキシエステラーゼが関与することが示唆された。
 - 18) ヒトカンナビノイドCB₁受容体を発現させた細胞を用いて検討を行った結果、 Δ^9 -THC-O-acetate、

Δ^8 -THC-*O*-acetate, 11 α -HHC, 11 β -HHC及び11 β -HHC-*O*-acetateは、陽性化合物CP-55,940と比較して弱い効果ではあったが、CB₁受容体作用を有していることが確認された。11 α -HHC-*O*-acetateのみ有意な受容体活性化は認められなかったが、動物実験において薬理作用の発現を認めることから、その活性には生体内における代謝の関与が示唆された。

(以上、厚生労働行政推進調査事業・厚生労働科学特別研究事業)

19) 日本国内に流通する大麻草由来カンナビノイドTHCのアナログのうち、THCのアセチル誘導体であるTHCO含有を標榜する製品(THCO製品)とTHCの還元体HHCのアセチル化体HHCO含有を標榜する製品(HHCO製品)を調査した。今年度調査したTHCO及びHHCOは令和5年3月に指定薬物として規制された。

20) 大麻草及び大麻成分について、近年公開された特許、技術情報および学術論文を調査した結果、ゼロTHC大麻品種はいまだ作成されておらず、その原因として酵素機能的な副産物としてのTHCAの産生が示唆された。また、育種によるTHC、CBD以外のカンナビノイドの増強された大麻品種の改良や、異種生物発現系を用いたマイナーカンナビノイド生産をバイオ企業は進めていることが明らかとなった。

(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) 食薬区分リストに学名を追加する記載整備案を作成した。
- 3) 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、実試料を用いてアルカロイドの種類と含量を調査した。
- 4) 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3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。

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

5. 生薬の形態学的試験及び検査に関する研究

- 1) 日本薬局方収載の生薬の性状、内部形態等について検討した。

2) 生薬(コウボク等)の内部形態の観察における新手法としてX線CTスキャンの応用の可否を検討した結果、本手法は短時間で、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4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13品目(うち2品目が条件及び期限付承認)に加え、新規3品目(すべてヒト体性幹細胞加工製品、このうち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4年度のものとして特筆すべきものには、当部が文部科学省「健康研究成果の実用化加速のための研究・開発システム関連の隘路解消を支援するプログラム」(平成22~26年度)並びに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審査ワーキンググループの運営(令和3~5年度)を通じて開発支援を行ってきたヒト同種iPS細胞由来心筋細胞製品が、従来のヒトiPS細胞加工製品の開発のようなアカデミアにおける臨床研究ではなく、新興企業の薬事治験において重症心不全の患者に初めて移植されたこと(令和5年2月10日新聞報道)が挙げられる。これと前後して、ヒト同種iPS細胞由来血小板の企業による薬事治験が開始されており(令和4年6月2日新聞報道)、ヒトiPS細胞加工製品の国内開発のフェーズは新たな段階に移行しつつある。

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

トホーム、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4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・改良に取り組んだ。令和4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）などにおいて、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リードし、*in vitro*造腫瘍性関連試験法の多施設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、造腫瘍性の原因の一つとされる移植細胞の「ゲノム不安定性」に関しては、HESI CT-TRACS内の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。また令和4年度は特に、厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業（内閣府官民研究開発投資拡大プログラムPRISMからの移し替え）において、FIRM-CoNCEPTと連携しつつ、細胞加工製品のゲノム不安定性評価に資する標準陽性対照ヒトiPS細胞株作製にも取り組んだ。さらに、国際幹細胞研究学会（International Society for Stem Cell Research）のStem Cell Standards Steering Committeeの委員としてISSCR Standards for Human Stem Cell Use in Researchの作成をリードし、中でも幹細胞のゲノム解析のセクションの作成に貢献した。今後もこのような活動を通じ、細胞加工製品の品質・安全性確保のための厚生労働行政が、科学的根拠に基づいて合理的に遂行されることに貢献することを目指している。

また、医薬品におけるICHやWHOに相当する組織が

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

細胞加工製品の開発における課題として、安全性・有効性・品質の評価法の開発に加え、低コスト化と大量製造のための製造技術の開発が大きな課題と認識されている。当部は、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4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のプロトコルの標準化を行うとともに、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）の探索するための体系的アプローチ方法、すなわちヘテロな細胞集団である細胞加工製品中の「真の有効成分」（製品力価を惹起する細胞亜集団）をシングル・セル・トランスクリプトーム解析によってシステムティックに同定する手法の開発を行った。

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、令和4年9月に公表（令和5年1月に和訳版国内公表）されたステップ2文書の作成に貢献するとともに、国内パブリックコメント募集手続きを実施した。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4年5月31日付で、第四室の高田のぞみ任期付研究員が辞職した。また、令和4年10月1日付で、日向昌司博士が第四室室長に就任した（生物薬品部主任研究官併任）。

海外出張は以下の通りであった。佐藤は、5月20日から26日までギリシャ・アテネ市に渡航し、医薬品規制調和国際会議（ICH）に出席し、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等のウイルス安全性評価（ICH Q5A(R2)）の改訂について議論を行った。佐藤は、6月14日から19日まで米国・サンフ

ランシスコ市に渡航し、ISSCRの年次総会に出席し、細胞加工製品の品質および安全性の確保に関するレギュラトリーサイエンスについて発表した。佐藤は、9月27日から10月1日までイギリス・ロンドン市に渡航し、国際幹細胞研究学会標準化推進タスクフォースの会議に出席した。

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、再生医療等適正性評価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。PDA製薬学会からは、佐藤の「再生医療等製品の品質管理・製造管理基準の制定を通じた医薬関連分野でのバリデーションの進展への貢献」に対し他6名とともに青山賞が令和4年9月に贈られた。

なお国際学会での活動としては、ISSCRのStem Cell Standards Steering Committeeの委員、国際遺伝子細胞治療学会 (International Society for Cell and Gene Therapy) と日本再生医療学会とが組織するiPSC Joint Committeeの委員、国際幹細胞イニシアティブ (International Stem Cell Initiative) のGenetics and Epigenetics Study Groupの委員を務めた。

3. 各種委員会等への参画

- ①薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 委員を務めた。
- ②薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 医療機器・再生医療等製品安全対策部会の副部長 (令和5年1月まで)・部長 (令和5年1月より) を務めた。
- ③薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 再生医療等製品・生物由来技術部会の委員を務めた。
- ④薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 医薬品等安全対策

部会の委員を務めた。

- ⑤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を務めた。
- ⑥薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 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。
- ⑦薬価算定組織 保健医療専門委員を務めた。
- ⑧ICH 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。
- ⑨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。
- ⑩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。
- ⑪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。
- ⑫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。
- ⑬医薬品医療機器総合機構の専門委員を務めた。
- ⑭ISO/TC276国内委員を務めた。
- ⑮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。
- ⑯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。
- ⑰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。
- ⑱京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。
- ⑲HESI 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。
- ⑳Cellular and Gene Therapy Committee, International Alliance for Biological Standardization (IABS) の委員を務めた。
- ㉑一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。
- ㉒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。
- ㉓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。
- ㉔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。
- ㉕国立成育医療研究センター研究部門評価委員会委員を務めた。

②日本学術振興会科学研究費委員会専門委員を務めた。

4. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環である連携大学院におけるレギュラトリーサイエンスの教育活動については、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。

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：

最終製品中のcritical quality attribute (CQA)としての免疫細胞増殖抑制能を評価するための試験プロトコルの最適化及び標準化を行い、モックアップ製造品での本*in vitro*アッセイ系の妥当性評価を進めた。また、モックアップ製造工程のデータ管理体制への移行における課題解決についても検討を進めた。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②GVHD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：

Mixed Lymphocyte Reaction (MLR) 試験に利用するためのT細胞モデルを選定し、さらに、イメージングによって細胞の増殖・活性化を効率的に評価することを目的とし、ゲノム編集を施した遺伝子改変細胞株を複数樹立した。それら遺伝子改変細胞の特性解析としてマイトジェン刺激に対する反応性や蛍光発現の評価を進めるとともに、不死化MSCとT細胞モデルの共培養実験にも着手した。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

③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：

ヒト間葉系幹細胞（MSC）における継代ごとの遺伝子発現プロファイルをRNA-seqにより網羅的に検証し、細胞老化及び細胞分裂に寄与する候補遺伝子群を抽出し、ヒトMSCの増殖能との関与について評価した。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

④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：

2種類の神経分化方法で共通して神経細胞への分化しやすさと優位に相関する遺伝子として抽出された遺伝子

を神経分化予測マーカー候補遺伝子として選定する。さらに、神経分化予測マーカー候補遺伝子の有用性を検証するために、候補遺伝子のノックダウン実験等により神経分化への影響などを検証した。（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、これまでに抽出した4つの骨分化能予測マーカー候補関連遺伝子のうち3遺伝子がMSCの骨分化能へ間接的に寄与していることを明らかにした。それらの遺伝子のノックダウンによりMSCの骨分化能が低下し、さらにそのうち1つの遺伝子の骨分化能低下効果は骨分化能予測マーカー候補遺伝子よりも大きいことを見出した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑥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：

ゲノム不安定性細胞株の培養前後におけるDNAアリアル頻度のデータをエキソーム解析に基づいて収集し、DNAアリアル頻度の変動をゲノム変異多様度指数（アリアル多様度）として換算する系を構築した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑦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：

本試験法について、陽性対照細胞に最適な形質転換細胞株を見出し、スパイク試験を実施することにより検出感度の確認を行った。性能評価によって、品質評価法としての妥当性を示した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑧エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究：

ヒトMSC由来エクソソーム製剤の軟骨細胞の生理作用に与える効果を指標とした薬理作用解析系を確立し、ヒトMSC由来エクソソームによる軟骨細胞の機能向上効果の解析を開始した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑨マルチオミックス解析を用いたヒトiPS細胞分化指向性制御機構の解明：

SALL3のiPS細胞分化における遺伝子発現制御機構を明らかにするために、SALL3が関与する転写調節を網羅的・経時的に解析する。WT株、SALL3 KO株の神経分化時（Day0, 3, 10）におけるTotal RNAを用い、マイクロアレイ解析（またはRNA-Seq）を行う。また、新たなSALL3相互作用タンパク質をFLAG-SALL3を用いたプルダウンアッセイ、LC-MS/MS解析を行うことにより網羅的に探索・同定した。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑩ヒト間葉系幹細胞を原材料とする再生医療等製品の臨床有効性に関連する品質特性の探索・解析手法の開発と国際標準化に資する研究：

ヒトMSC加工製品の臨床有効性を高い蓋然性で評価することが可能な細胞品質特性として、*in vitro*虚血培養条件下におけるVEGF分泌能を設定し、その解析手法（ポテンシーアッセイ）を確立した。また、*in vitro*虚血培養条件下におけるVEGF分泌能に関連すると推定された特性指標（細胞集団）を探索した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

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：

2021年度に引き続き、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議論し、ヒト（同種）iPS細胞由来心筋球または心血管系細胞多層体を用いた重症心不全等の治療に関する2つの評価指標（案）を作成した。また、間葉系幹細胞加工製品の条件及び期限付き承認における製造販売後調査の評価指標（案）も作成した。（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：

アデノウイルス5型（Ad5）を感染させたVero細胞のtotal RNAを用いて、GridIONによるウイルス検出の室内再現性を評価した。ウイルスデータベースのAdゲノムにマッピングされたリード数を基準に評価したところ、検出されるAdにマッピングされたリード数が1桁のサンプルであっても、実験日や実験者による差は小さく、偽陰性は見られなかった。このことから、NGSを用いたウイルス試験法は室内再現性が高い方法であることが示唆された。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

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：

クローニングしたブタ内在性レトロウイルス（PERV）感染細胞を用いて、PERV遺伝子の発現量およびコピー数を経時的に測定した。その結果、経時的に遺伝子発現量およびコピー数が増加する株とどちらも変化のない株が存在した。また、遺伝子発現量は、コピー数に応じて増加する傾向があったが、一部の株ではコピー数の増加以上の遺伝子発現量の増加が見られた。これら

のことから、PERV感染細胞ごとに、PERVの感染拡大への寄与が異なることが示唆された。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

③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をモデル細胞として用いるにあたって、まずMSCに感染および増殖が可能なウイルスを検討した。ヘルペスウイルス6BはMSCに感染させても細胞変性効果（CPE）は見られず、定量的RT-PCRにおいてもウイルスの遺伝子発現は低かった。一方、Ad3およびAd11は、MSCに感染させるとCPEを引き起こし、顕著なAdの遺伝子発現が確認された。そこで、Ad感染MSCのtotal RNAを用いて、NGS解析を行ったところ、各Adゲノムにマッピングされたリードが検出された。このことから、Ad3およびAd11は、MSCを対象とした検討のモデルウイルスとして応用可能であることが示された。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

④新規モダリティ医薬品等の開発のための生物由来原料基準の更新に資する研究：

生物由来原料基準のあり方をとりまとめ、更新案として提示することを目指す。海外の生物由来原料に関する規制とその運用に関する調査および生物由来原料のウイルス安全性評価法の開発・利用に関する調査を実施した。

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細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価に関する官民共同研究：

国際コンソーシアム活動を通じた細胞加工製品の未分化iPS細胞検出試験法の検証、各種造腫瘍性関連試験法と体内動態試験法の技術的な改善と改良、及び遺伝的不安定性評価法についての調査研究の成果公表を官民共同の多施設で実施した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②再生医療等製品（安全性等の評価方法）に関する国際標準化：

iPS細胞加工製品において安全性確保上の大きな課題である造腫瘍性とゲノム不安定性の評価方法の開発を行った。浮遊培養細胞の*in vitro*造腫瘍性試験の多施設検証とゲノム不安定性iPS細胞株の作製を実施した。iPS細胞加工製品の各国の規制と標準化の動向に関する調査研究を行い、成果について論文発表した。（厚生労働科学研究費補助金）

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Risk Management Plan（RMP）指針の策定に向けて、2021年度に行った再生医療等製品業界へのヒアリングの内容を踏まえて、指針の作成にあたっての課題・留意点を明らかにし、必要な項目について規制当局との連携の下に設立した検討班にてこれまでに発出されている医薬品及び医療機器等のRMP指針の考え方等も参考にして協議した上で、指針素案の作成を進めた。（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等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やゲノム構造の変化として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、ゲノムDNAあるいはRNAのレベルで作用する遺伝子医薬（遺伝子治療用製品、ゲノム編集製品、核酸医薬、mRNA医薬など）の実用化が本格化している。新型コロナウイルス感染症に対するmRNAワクチンの開発に象徴されるように、遺伝子医薬はこれまで対応が難しかった医療ニーズに応える切り札として、治療と予防の両面から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、新たな体外診断用医薬品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。この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少ないタンパク質分解医薬やRNA標的低分子医薬等の次世代低分子医薬についても、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。

遺伝子医薬部では、以上に示したような革新的な医療技術の恩恵をいち早く医療現場に届けるために、品質・安全性の確保を念頭においたレギュラトリーサイエンス研究を行っている。具体的には、第一室においてアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター等の遺伝子治療用製品

及びゲノム編集製品の品質・安全性評価に関する研究、第二室においてアンチセンス医薬やsiRNA医薬に代表される核酸医薬の品質・安全性評価に関する研究、第三室において次世代低分子医薬の安全性評価に関する研究、第四室において核酸増幅検査薬やコンパニオン診断薬等の体外診断用医薬品の性能評価に関する研究を推進している。

令和4年度の人事面としては、令和5年3月31日付けで、鈴木孝昌第四室室長が定年退官した。東京理科大学薬学部から研修生として参画していた山本真梨子氏は、令和4年4月1日より東京理科大学大学院薬学研究科に進学し、当部において研究生として研究に従事した。

業務成績

令和4年度の当部職員の業務成績を以下に列举する。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会委員として、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取り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、核酸医薬及びワクチン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、医薬品一般名称の作成に係る専門協議に協力するとともに、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、担当課題の進捗管理を行った。また、再生医療実用化研究事業、再生・細胞治療・遺伝子治療実現加速化プログラム、難治性疾患実用化研究事業、再生医療実現拠点ネットワークプログラム事業及び創薬ベンチャーエコシステム強化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) 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：ゲノム編集に伴う変異について、抽出ゲノムDNA及び培養細胞を用いた解析を実施し、培養細胞に比べ、抽出ゲノムDNAを用いた解析の方がオフターゲット変異部位を高い感度で検出できるこ

とを見出した。また、種々の培養細胞を用いてゲノム編集により生じる変異の状況の違いを明らかにした。(一般研究費)

- 2) ゲノム編集細胞におけるオフターゲット変異の高感度検出法CI-Amp-seqの確立: ゲノム編集により生じた変異配列を高感度に検出するため、モデルDNA配列(野生型配列及び野生型配列に一塩基欠失を導入した変異配列)と相補的に結合する種々のオリゴ核酸を設計し、PCR反応系に添加した際の増幅抑制効果を検討した。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 3) 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: 製造のスケールアップを念頭に、製造工程を意図的に変更して作製したAAVベクターモデル群について、各種品質特性評価を実施し、変更した製造工程とそれにより変動する品質特性の関係を明らかにした。また、遺伝子治療に係るカルタヘナ申請に必要な書類の記載例等の整備を進めると共に、海外の規制状況をまとめた。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業))
- 4) 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発ー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: 本事業で製造したAAVベクターについて品質特性評価を実施した。また、ウイルスベクターの含量(ゲノムタイター)の試験法について、測定値の信頼性の観点から検証を行い、確度や精度に関わる分析上の因子を抽出し、その結果を公表した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業))
- 5) 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ベクターの安全性評価手法の確立を目的として、ヒト免疫系モデルマウスの特性と免疫機能評価のためのアッセイ法等に関する調査研究を行った。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 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-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)の国内ワーキンググループに参画し、ガイドライン案の和訳に貢献した。(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) 遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する課題や論点等の整理のための調査研究: 遺伝子改変された異種臓器移植における人獣共通感染症リスク、ブタの開発の課題と遺伝子改変によるリスク、異種臓器の機能維持やヒトとの相互作用におけるリスク、免疫抑制剤

のリスク、患者等の長期フォローアップを含む倫理的課題等を抽出し、国内で異種臓器移植を実施する際の法的枠組みを含めた規制の在り方の課題をまとめた。(厚生労働科学特別研究事業(厚生労働省))

- 8) 医薬品一般的名称に関する研究: 核酸医薬について、国内外の承認品目の化学構造、作用機序及び開発・承認状況を国際一般名(INN)とシステムの観点から調査してまとめた。また、これまでに調査を行った化学薬品、生物薬品の国内承認品目と新たに承認された品目について公表するため、システムの作用機序ごとに分類した。(一般試験研究費)
- 9) 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: 臍帯血由来の新規血管内皮前駆細胞をゼラチン・コラーゲンに封入してSCIDマウスに移植すると高い血管誘導作用が確認され、血管網は移植したゲル内でも構築されていた。また、この細胞のゲノム発現解析等を実施し、高い血管誘導能と免疫制御、抗炎症作用をもつことが確認できた。(一般試験研究費)

2. 核酸医薬の品質・有効性・安全性に関する研究

- 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に関する研究: ヒト肝キメラマウスを用いた肝毒性評価系における陽性コントロールとなるアンチセンス医薬モデルを確立するため、候補となる配列を*in silico*解析により設計し、ヒト肝キメラマウスにおいて肝毒性を誘導するアンチセンスを複数見出した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業))
- 2) アンチセンス医薬の新規自然免疫活性化機序に関する研究: 当部で確立した「ヒト培養細胞を用いた自然免疫活性化の評価系」におけるTLR9の寄与を明確化するため、TLR9を欠失した細胞を作製し、複数のモデルアンチセンスを用いて検討を行った。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 3) RNA製品(mRNA医薬及びsiRNA医薬)の品質・安全性評価に関する研究: mRNA医薬の特性を踏まえた品質評価法として、mRNA原薬の全長mRNA含有率(塩基長分布)の解析手法の構築を完了した。また、キャップ構造の解析法、dsRNA検出ELISA法を構築するための基盤データを取得した。siRNA医薬に関しては、オフターゲット効果が起こる配列条件を検討するため、モデルsiRNAをヒト細胞に導入した際のmRNA量の発現変動とsiRNAの相補性の相関に関する基盤データを取得した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業))

- 4) アンチセンス医薬の細胞内送達に関与する分子群の機能解析：先行研究で同定したアンチセンス医薬の取り込みに関わる候補分子について、遺伝子破壊細胞株を樹立し、その性状解析を行った。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 5) 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に対するmRNAワクチンについて、品質評価技術・品質評価手法について情報提供及び助言を行った。（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））
- 6) 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）：オフターゲット毒性の発現が懸念される不純物（ヌクレオチド欠失／付加体などの目的物質由来不純物）によるオフターゲット作用を予測するための*in silico*ツールを構築した。また、本ツールを用いて設計した一部のモデルオリゴ核酸について、オフターゲット評価を行った。（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／次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業））
- 7) ワクチン等生物製剤品質安全性確保事業：凍結融解がmRNA含有脂質ナノ粒子製剤に与える影響を物理的・化学的パラメータの観点から検証した。また、mRNA医薬の品質評価に関連する国内外の文書を調査し、品質評価項目及び分析手法を整理した。（医薬品承認審査等推進費（厚生労働省））
- 8) 次世代モダリティのオフターゲット評価法の開発：siRNA医薬によるオフターゲット効果のうち、シード配列に依存した翻訳抑制を検証するツールとして、「強いオンターゲット活性を有し、かつ、オフターゲット候補タンパク質を多く有するモデルsiRNA」を設計し、合成を完了した。（受託研究／創薬基盤推進研究事業）
- 9) 革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築：短鎖（数百塩基長程度）のmRNA原薬について、全長mRNA含有率の分析条件を最適化した。また、長鎖（数千塩基長程度）のmRNA原薬について、全長mRNA含有率の分析結果に影響を及ぼすバッファー条件を精査した。（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／ワクチン・新規モダリティ研究開発事業））
- 10) 核酸免疫に関する研究：二本鎖DNAを感知する核酸免疫シグナル経路（cGAS-STING経路）において、生体膜環境を形成する酵素の機能解析を行った。ま

た、cGAS-STING経路の活性化をリアルタイムで検出する手法の開発を行った。（科学研究費補助金（文部科学省））

3. 分子標的薬の有効性・安全性に関する研究

- 1) 動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法の確立：非臨床段階においてタンパク質レベルで発現変動を評価すべきリスク分子として、がん抑制遺伝子群を選定・抽出した。また、ターゲットプロテオミクス技術を用いた評価系構築に必要な内部標準ペプチド候補を設計・合成し、定量に適した内部標準ペプチドをウェット検証により選別した。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／創薬基盤推進研究事業））
- 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：細胞内標的のペプチド医薬モデルについて、製造工程の違いが細胞毒性に与える影響を検証し、留意すべき毒性は見られないことを示した。（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／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 3) がん特異的に発現するE3リガーゼを利用したプロテインノックダウン法の基盤構築：先行研究で同定したタンパク質分解医薬のモデル化合物が、がん特異的に発現するE3リガーゼを利用して標的タンパク質を分解するメカニズムを明らかにした。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 4) 受容体共役因子によるB型肝炎ウイルス感染制御と創薬研究：オフターゲット評価法の開発に有用なタンパク質分解医薬のモデルとして、EGF受容体を効果的に分解する低分子化合物を開発した。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／肝炎等克服実用化研究事業））
- 5) 新規タンパク質分解医薬による迅速かつ合理的な抗ウイルス薬開発基盤の構築：同一分子内に2つのアプタマーを有する新規タンパク質分解医薬（デュアルアプタマー）を迅速かつ合理的に開発するため、種々の標的タンパク質に対するアプタマーと種々のE3リガーゼに対するアプタマーをそれぞれ開発した。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／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））

4. 診断用医薬品の品質・有効性に関する研究

- 1) NGSパネル検査の精度管理用細胞標準品の開発：ゲノム編集技術を用いて、ヒトで確認されている希少がん変異（ALK/KIF5B遺伝子転座）を有するHEK293T／17細胞株を構造変異型リファレンス細胞

として新たに作製・樹立した。(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))

- 2) 感染症診断用核酸増幅検査薬の信頼性確保に関する研究: 感染症診断用核酸増幅検査薬の反応系に混入する夾雑物のひとつとして、宿主核酸(ヒト核酸)が核酸増幅反応に与える影響を検証し、プライマーがヒト核酸に対して多くの部位で相補結合すると、感度が低下する傾向があることを実験的に明らかにした。(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) Cell free mRNAを対象とした遺伝子変異検出法に関する研究: 非侵襲的ながん診断法であるリキッドバイオプシーの信頼性確保に資する研究として、がん細胞から放出されるRNAの回収方法及び核酸増幅法について調査及びウェット検証を行った。(科学研究費補助金(文部科学省))

医療機器部

部長 山本 栄一

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, PHysical 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。

2020年度に発表された健康・医療戦略(第2期)では、「医療機器・ヘルスケアプロジェクト」として、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・治療の高度化のための医療機器プログラム(治療アプリ等)を含む医療機器システムや、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記されている。また、AI等の先端技術を利用した医療機器プログラム等について

は、審査時の評価の考え方を含めた薬事規制のあり方や薬事該当性の明確化と医療機器プログラムに係る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・支援するための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)が令和2年11月24日に策定された。

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の国内規制に導入が進められてきた。また、今日、医療機関等におけるサイバーセキュリティ対策の強化が求められている。

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これまで以上に高まっている。

これらのニーズを踏まえて、令和4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を継続した。加えて、革新的な医療機器として、本邦にて近い将来の実用化が期待される脱細胞化組織(動物の生体組織・臓器から化学的・物理的な処理を施して細胞成分を除去した医療機器)を取り上げ、安全性等の評価方法の開発に取り組んでいる。

厚生労働省が推進する重要施策への対応として、体内埋め込み型能動機器(高機能人工心臓システム)に関する調査研究を実施し、植込型補助人工心臓に関する評価指標案を取りまとめた。

令和4年度のトピックとして、国際標準獲得を目的とした、官民研究開発投資拡大プログラム(PRISM)標準活用加速化支援事業を挙げることができる。本事業では、「医療機器(安全性等の評価方法)に関する国際標

準化」及び医療機器分野における「国際標準化支援の抜本強化」に取り組んだ。

多様な創業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2022-031302号）した。さらに、PRISMの成果につき、2件の特許出願手続きを開始した。

海外出張は以下のとおりであった。宮島は、令和4年12月に済州（大韓民国）において開催された第3回アジア動物実験代替法会議（ACAAE 2022）に参加し、医療機器の皮膚感作性試験代替法の開発と評価に関する研究発表を行った。なお、ISO/TC 194を初めとした国際標準化会議やその他の国際学会はCOVID-19の感染拡大の状況を鑑みてWeb形式で開催された。

令和4年4月1日付で山本栄一が部長として着任した。令和4年7月1日付で林美和氏が非常勤職員として採用された。令和4年10月14日付で湯浅桂子氏が、令和4年12月1日付で山田美貴子氏が派遣職員として採用された。令和5年1月1日付で坪子佑佑氏が主任研究官（任期付）として採用された。令和5年3月31日付で長谷川千恵氏及び宮本優子氏が非常勤職員として任期を終了した。令和5年3月31日付で山田美喜子氏と里見理子氏が派遣職員として任期を終了した。

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。

2. 国内規格・基準

工業団体が作成した7件の医療機器承認基準原案（改訂7）及び6件の医療機器認証基準原案（改訂3）を改正した。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5件のJIS規格、1件の審査ガイドライン（新規）を作成した。（医薬品審査等業務庁費）

ISO/TC150/SC7（再生医療機器）ではその運営を担当した。

医療機器部が事務局等を務めた次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業において作成した評価指標

（乳がん診断支援装置に関する評価指標、行動変容を伴う医療機器プログラムに関する評価指標）が令和4年6月9日付け薬生機審発0609第1号通知として、改訂した評価指標（植込型補助人工心臓に関する評価指標）が令和5年3月31日付け薬生機審発0331第5号として発出された。また、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「再製造単回使用医療機器に係る事業者向け洗浄ガイドライン及び質疑応答集（Q&A）」について（その3）が令和5年3月31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4年12月に開催された第2回SaMDフォーラム（主催：経済産業省、厚生労働省、日本医療研究開発機構）でのテーマ内容をさらに掘り下げた形で、令和5年2月にSaMD産学官サブフォーラム2023（主催：厚生労働省、経済産業省、医療機器フォーラム、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会、後援：国立研究開発法人 日本医療研究開発機構）を開催し、その事務局を務めた。サブフォーラムでは、「SaMDにおける医療データの利活用」と「SaMDの利活用における診療報酬制度のあり方」について、それぞれ産学官関係者3名の講演及び聴講者を交えた総合討論を行った。

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10件あまりの相談に応じた。令和4年11月3～5日に開催された第60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、昭和大学薬学部での講義等を通じて学生を指導した。また、国立保健医療科学院「医薬品医療機器の品質確保に関する研修」の運営に携わった。

研究業績

1. 脱細胞化組織を利用した医療機器の品質及び安全性評価法の開発に関する研究

1-1 残留物質の同定及び評価に関する研究：モデル材料を用いて脱細胞化処理ごとの核酸定量、プロテオーム解析による比較検証を行った。また、生体由来物質及び使用薬剤の残留を評価するための分析法の最適化並びにイメージングMS法を用いた評価指標物質の探索を行った。（医療研究開発推進事業費補助金）

1-2 マクロファージ表現型を指標とした新規生体適

合性試験法に関する研究：脱細胞化組織を生体内に埋植した後に観察される免疫抑制を*in vitro*で確認する手法を確立するため、マクロファージ様細胞であるTHP-1の分極状態を免疫染色で検出することを試みたが、活性型であるM1を検出できる抗体が見出せなかった。一方、抑制型であるM2を効率良く検出できる抗体は見出せたが、マーカー候補タンパク質のうち、検出可能だったのは1つのみであった。（医療研究開発推進事業費補助金）

1-3 生物学的安全性評価の問題点抽出と解決に関する研究：高圧処理による脱細胞化組織における従来法でのコロニー試験の結果、100%抽出液でも陰性対照とコロニー数には変化がないことが示された。ただし、コロニーの形状が正常と異なることやコロニー中の細胞の数は少なくなっていることが判明した。また高圧処理だけでなく、SDS処理及びSDS/SDC処理による脱細胞化組織を作製した。（医療研究開発推進事業費補助金）

1-4 力学特性評価法に関する研究：対象とする組織は、ブタ大動脈とし、引張試験及びコンプライアンス試験の予備検討を実施し、処理方法の検討、評価装置の設計・改良を実施した。（医療研究開発推進事業費補助金）

2. 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

2-1 AIを利用した医療機器プログラムの市販後学習時の性能評価に資する研究：AIを利用した医療機器プログラムの市販後学習時の性能評価における課題を検討するため、テストデータの再利用によるバイアスの発生とその解決法等に資する実証研究の立案と実施状況の管理を行った。また、市販後性能に影響を及ぼす追加学習データの要因を検討するための実証研究を実施し、患者背景が影響を及ぼすこと、学習データに応じたテストデータが必要になることを見出した。（医療研究開発推進事業費補助金、一般試験研究費）

3. 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

3-1 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：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、より効率良く残留タンパク質を回収・定量できる新規手法を開発し、多施設への技術移譲と共同試験を行った。また、現行のガイドラインに示される清浄性評価法での問題点を抽出し、改善策の検討を行った。（医療研究開発推進事業費補助金）

3-2 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：材料ごとのエンドトキシン蓄積性評価を実施した結果、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確認された。残留エンドトキシン評価として最適な手法を提案するため、購入可能な細胞を利用した試験法を構築した。（医療研究開発推進事業費補助金）

3-3 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単回使用医療機器（SUD）からDNAを抽出し、適用部位ごとにDNAサンプルをまとめ、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。190手術で使用されたSUDより同定された226種の菌について、情報収集を行った結果、外毒素が懸念される菌は7種であった。（医療研究開発推進事業費補助金）

4. 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

4-1 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：昨年度までに得たゲル重層評価法には再現性に課題があり、試験法としての設定が困難であることが判明した。そこで、RhCEモデルを利用した新規細胞毒性評価法の検討を開始した。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-2 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、生体に近い力学特性を有する硬質ゴムをコンタクトレンズ（CL）固定半球に用いた小型傾斜角センサー利用振子を完成させ、実使用条件を模倣したCL摩擦係数測定系の最適化を完了した。当該測定系により、種々のCLの摩擦係数を測定したところ、同一材料であっても色素を包含したカラーCLの方が摩擦係数が高くなる製品がいくつか存在することが判明した。しかしながら、摩擦係数増大と色素露出との明確な関係性は見出せなかった。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-3 化学分析を用いた溶出物試験法の開発に関する研究：化学プローブを用いた前処理及びDIA法によるLC-QTOFMS検出の組み合わせにより、N-ニトロソ化合物のアラート構造をターゲットとする高感度かつ網羅的な検出法を構築した。別の化学プローブを用いた手法については、N-ニトロソ化合物及びアゾキシ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）

4-4 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：新たに作製されたGenapol含有SSCL-68製CL型材料はゴマ油及び生食抽出液共に刺激性と判定された。この結果より当該材料は、両溶媒で刺激性と判定されるCL型標準材料となり得ることが示された。更に実製品として同一素材のCLとカラーCLの5組を対象として当該プロトコルを適用した結果、いずれも刺激性無しと判定された。このことより当該プロトコルの実用性も確認された。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-5 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：異なる濃度のGenapol-X080を含有させた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）

4-6 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からの電気信号を解析し、形状測定のコストを把握できるようになった。CL内の複数部位での、荷重と機能不全となる荷重回数との関係の評価を開始した。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-7 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たCLを作製した。（医療研究開発推進事業費補助金）

5. 医薬品の品質及び安全性評価法の開発に関する研究

5-1 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：HPLCで分離が困難な有効成分や類縁物質の定量法の開発では、テルミサルタンの不純物等を用いて、開発したアルゴリズムの妥当性を確認した。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では、シロドシンを用いて、開発したアルゴリズムの妥当性を確認すると共に、既存技術に比しての有用性を確認した。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・検討では、海外の検討事例等を調査した。（医療研究開発推進事業費補助金）

5-2 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：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ニトロソアミン類を主な対象として、当該不純物の混入の抑制、信頼性の高い評価・管理手法の開発を目的として、難水溶性薬物にも適用できる前処理法を開発した。（医療研究開発推進事業費補助金）

5-3 医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究：弊部においてDSTアプローチ除外規定成分を対象とした一斉試験法の開発を行った。また、本試験法を用いた多施設間における比較試験の結果、良好な精度及び再現性が得られた。（医療研究開発推進事業費補助金）

5-4 先端機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究：ナノ粒子のサイズや密度を利用するプロファイリング法の検討にて、フィールドフローフラクショネーション分析システムの構築と市販モデル製剤を用いた分離条件を検討し、目論んだコンセプトでプロファイリング法を開発し得ることを確認した。小角X線散乱法（SAXS）によるナノ粒子の特性評価については、PSPOの指示に基づきすべての検討を見送った。（医療研究開発推進事業費補助金）

6. 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

6-1 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の普及に向けたアンケート調査を実施したと共に、課題を抽出した。（医薬品審査等業務庁費）

6-2 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ワーキンググループ（WG）において、2021年度の調査研究及び討議結果を踏まえた討議を継続し、現状に即した非臨床及び臨床評価項目を現行の「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」に加筆修正した改訂案を完成させた。（医薬品審査等業務庁費）

6-3 半月板修復再建用医療機器の評価指標に関する研究：本邦及び海外における半月板修復再建時の現状における治療選択とその成績、海外における開発同行の調査研究を実施し、半月板修復再建用医療機器の審査における論点の抽出及び議論を実施した。（医薬品審査等業務庁費）

6-4 脱細胞化組織利用機器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を設立したと共に、タスクフォース（TF）を設立した。TF、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整理するための調査を実施した。（医薬品審査等業務庁費）

6-5 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、AI利用医療機器プログラム等の海外承認実態、特に米国における実態を調査した。また、各国におけるAI利用医療機器プログラムの製品化状況を外部委託調査により確認した。更に、当該プログラム等における現状及び課題を産学官で共有する場として、プログラム医療機器（SaMD）産学官連携サブフォーラム2023をハイブリッド形式で開催し対面式参加者57名、Web参加者1184名を集めた。（医薬品審査等業務庁費）

6-6 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4年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業では、審査ガイドライン1件、JIS規格5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7件、認証基準3件の改訂及びチェックリストのみの改訂39件に寄与したと共に、認証基準新規制定3件に寄与した。（医薬品審査等業務庁費）

6-7 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。（医薬品等審査迅速化事業費補助金）

6-8 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：他社製のペースメーカーとリードを組合せた場合のMR下における発熱試験を実施した。誤接続防止コネクタの国内導入に係る安全対策の一環として、検討班を設立し神経麻酔分野のコネクタの切替えにおける実態及び課題について調査を実施するため、切替え時の状況を整理した。医療機器サイバーセキュリティ（CS）の市販後安全対策に関して、検討班を設立し医療機器CSの不具合報告事例、海外の規制状況について調査を進めると共に提言案について検討を行った。（厚生労働科学研究費補助金）

6-9 ヒト病態模擬試験機器システムHuPaSSの開発による先進的クラスIV治療機器の開発促進のための基盤創成：石灰化病変におけるカッティングバルーンの新規性能試験法と塞栓プラグの塞栓性能試験法についての評価方法についてガイドライン化作業を支援した。（医療研究開発推進事業費補助金）

7. 医用材料等の生体適合性評価に関する研究

7-1 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、足場材料候補としてポリエチレングリ

コールゲル及び脱細胞化組織を選定し、品質及び安全性を検証するための評価法開発を実施した。（一般試験研究費、厚生労働科学研究費補助金）

7-2 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：温度応答性高分子材料に対する水和状態についてシミュレーションにより検討した。（一般試験研究費）

7-3 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と共に、穿刺性能評価法開発を進めた。（医療研究開発推進事業費補助金、厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費）

7-4 感作性試験動物実験代替法の性能評価に関する研究：感作性の異なる物質を配合したポリウレタンシートを用いて、現行の*in vivo*試験法であるモルモット maximization testを実施し、*in vitro*試験法との相関性について検証した。（一般試験研究費）

7-5 刺激性試験動物実験代替法の性能評価に関する研究：全参加施設のデータの統計解析の結果、当該RRSの成功基準を満たし施設内・施設間再現性が確認されたことから、LabCyte EPI-MODEL24モデルが医療機器の*in vitro*刺激性試験に利用できる性能を有することが示された。（一般試験研究費）

7-6 生物学的安全性試験用新規標準材料の開発と標準化に関する研究：生物学的安全性試験のうち、感作性及び遺伝毒性試験用陽性対照材料を開発したと共に、各種試験における性能を評価した。（厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費）

8. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

8-1 人生100年時代に応えるインプラント材料の探索：抜去インプラント38例について、製法と生体内劣化や損傷発生との関係を調査した。人工股関節ライナーに適用する簡易的摩耗量推定法を開発した。（文部科学省科学研究費補助金）

8-2 インプラント材料の生体内劣化を検出する新規試験法の開発：マイクロスラリーエロージョン法を用いることで、インプラント材料の酸化劣化に伴う強度低下を直接評価できることを示した。（厚生労働科学研究費補助金）

8-3 整形インプラント材料の新規デラミネーション試験法の性能検証と標準化に関する研究：新規デラミネーション試験法に特化した国際会議を5回開催した。10月に開催されたSC1会議で、新規案件として登

録された。新規試験法の感度、頑健性、再現性についてデータをまとめた。（一般試験研究費）

9. 医療機器の性能評価に関する研究

9-1 狭窄条件（長さや径）の違いがバルーンから血管へかかる圧力にどの様に影響するか定量的に把握するための基礎的な検討を実施した。（文部科学省科学研究費補助金）

9-2 血管への接触圧力分布を可視化するカテーテルシミュレータの開発：小型フィルム型の圧力センサーを開発し、その特性として、センサーの設置形状の影響を評価した。（文部科学省科学研究費補助金）

9-3 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：システムのエラーを解決し、ユーザビリティ上の問題改善を行った。（一般試験研究費）

9-4 アイトラッキングによるカテーテル術者の目線解析と訓練に役立つ目線パターンの解明：解析症例数を増やすと共に、解析条件を検討し経験値の相違に基づく視線情報の特徴について検討した。（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）

9-5 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：DICOM画像複雑な形状を3Dプリンタで再現し、血管のコンプライアンス特性を病態に合わせる検討を実施した。（文部科学省科学研究費補助金）

9-6 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：開発したシステムでは、ヤギ肺の表面形状を取得し、表面近傍に存在する末梢血管の動きを追跡できた。（一般試験研究費）

9-7 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：脳動脈瘤へのコイル留置時の瘤内での血流の影響を評価するため、まずは、瘤内でのコイル状態を把握するための評価系を検討した。（一般試験研究費）

9-8 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係する産官学の関係者を集めた意見交換会を開催し、ニーズや問題点を議論しその対応策を検討した。（文部科学省科学研究費補助金）

9-9 石灰化病変拡張時に冠動脈血管に生じる三次元ひずみ分布の実験的計測法開発の試み：粒子画像流速計測用の蛍光トレーサ粒子を材料に添加し、透明石灰化病変モデルの厚み、周方向・軸方向の分布を任意に調節可能かつ再現性高く生産可能な作製法の開発を進めた。（文部科学省科学研究費補助金）

10. 臓器および組織の構造・機能評価技術の開発に関する研究

10-1 心外膜下脂肪量及び脂肪肝に着目した虚血性心疾患予測のための機械学習モデルの構築：虚血性心疾患予測を目的として2021年度までに構築した心外膜下脂肪組織（EAT）及び非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、患者基本情報及び血液バイオマーカー等の情報を学習データとする機械学習モデルに対して、学習用の症例数を追加し、新たな特徴量として冠動脈CT検査時に同時に取得可能な脾臓と肝臓のCT値を追加したことで、診断精度の向上に資する性能変化を得ることができた。（文部科学省科学研究費補助金）

生活衛生化学部

部長 内山 奈穂子
前部長 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。

新型コロナウイルス感染症に係る対応として、既承認消毒薬の新型コロナウイルスに対する効果エビデンスを生活衛生化学部Webサイト上に公開した。

室内空気関連では、引き続き居住環境の汚染状況を把握し指針値設定に結び付けることを目的に、全国25機関の地方衛生研究所の協力のもと全国実態調査を実施した。

化粧品・医薬部外品関連では、医薬部外品原料規格の試験記載を大幅に改める一部改正を実施した。研究面では、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更に進め、アレルギー性物質の評価手法開発に関する研究を行った。

水道水関連では、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法」に、当部が中心となって検証・提案した陰イオン界面活性剤のLC-MS/MS分析法が新たに収載された。また、ヘリウム代替キャリアガス（水素・窒素）を用いた検査に対応して、それらの分析法の改訂に貢献した。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」に関する質疑応答集を作成し、生活衛生化学部Webサイト上で公開した。

家庭用品関連では、引き続き「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た。また、有害物質含有家庭用品規制法における有害物質指定スキーム案を作成した。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、鹿庭正昭氏（元国立医薬品食品衛生研究所）、手島玲子氏（岡山理科大学）、神野透人氏（名城大学薬学部）、及び香川聡子氏（横浜薬科大学）を受け入れた。令和5年3月31日付で、五十嵐良明部長は定年退官し、令和5年4月1日付で、内山奈穂子部長が着任した。

小林憲弘第三室長は、OECD工業用ナノ材料作業部会（令和4年6月27～29日、オンライン開催）に出席し、ナノマテリアル評価文書の作成状況等に関する情報を共有した。酒井信夫第一室長はISO/TC146/SC6（Air Quality/Indoor Air）バーチャル・オンライン会議2022にWG20（Determination of phthalates）のプロジェクトリーダーとして出席した。

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) マイクロプラスチックが環境または人体の健康に与える影響について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（25機関）と共同で行い、一般居住住宅（69軒）におけるアルデヒド類（15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製品についてJASO M

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PM2.5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

副腎皮質ステロイド類20種を対象に、LC-MS/MSを用いた分析法の検討を行い、15種について分析条件を確立した。また、実際の化粧品（美白クリーム）を用いた添加回収試験を実施し、真度、併行精度及び室内精度について良好な結果を得た。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）

2) 医薬部外品原料の規格に関する調査

医薬部外品原料規格2021において標準品、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やその他に関する改正原案を作成し、医薬部外品原料規格検討連絡会議の事務局として審議運営に協力し、パブコメを経て改正通知発出につなげた。医薬部外品原料規格原案作成要領案を作成した。（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

評価品目の鉛について、マイカを全成分表示の上位5位以内で配合し、かつ、酸化チタン（微粒子も含む）及びカオリンを上位5位以内で配合していないパウダーファンデーション20製品について各三併行で試験した。（厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）

3. 水道水関係

1) 水質基準等検査方法検討調査

陰イオン界面活性剤のLC-MS/MS分析法を確立し、告示法に追加した。また、告示法の質疑応答集（Q&A）を作成し、生活衛生化学部のWebサイトに掲載した。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

2) 水道水質検査の精度管理に関する研究

水道水質登録検査機関209機関、水道事業体165機関、衛生研究所等34機関に対し、カドミウム、アルミニウム、ジェオスミン、2-MIBの4項目について統一試料を用いた精度管理調査を実施し、水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について

提言を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

3) 未規制化学物質に係る水質検査法検討調査

前年度に確立した有機フッ素化合物（PFAS）80物質のLC-MS/MS一斉分析法を用いて、全国37地点の浄水場の浄水及び水道原水中のPFASを測定し、それらの存在実態に関する解析結果を報告した。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

4) ヘリウムガス供給不足に伴う水質検査法検討調査

水道水質基準の揮発性有機化合物及びカビ臭物質を対象に、ヘリウム代替キャリアーガス（水素、窒素）を用いた分析条件を確立し、各化合物の定量下限を含む妥当性を評価することで、これらの化合物について良好な精度が得られることを確認した。（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

家庭用の一般用マスク100製品を対象に特定芳香族アミン類を生成するアゾ染料について実態調査を行い、対象製品中には有害物質含有家庭用品規制法における基準値を超えて検出される特定芳香族アミン類は存在しないことを確認した。（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

装飾品、美容製品等71製品（101試料）について、ニッケル、クロム、及びコバルト等のアレルギー性金属の含有量や人工汗への溶出量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）

3) 家庭用品規制法における有害物質指定スキーム案の作成事業

家庭用品規制法における有害物質指定スキーム案及び有害物質候補リスト案を作成した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

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) 固相吸着-加熱脱離-GC/MSを用いた室内空気中フタル酸エステル類の標準試験法について、測定マニュアルの改訂案を作成した。

(2) 固相吸着-溶媒抽出-LC/MSを用いた室内空気中揮発性有機化合物の一斉分析法の開発に着手した。

(3) ISO TC 146/SC 6国際会議に出席し、室内空気中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、採択された。（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) 医薬部外品・化粧品とその原料中の不純物及び配合禁止物質等の試験法と規格基準に関する研究

香料アレルゲンの欧州及び米国の規制状況を再調査して2022年末までの変更内容を把握し、分析対象に加える成分を明らかにした。化粧品原料たるココミドプロピルベタイン中の対象物質の分析法として開発した方法を再整理した。医薬部外品原料規格（外原規）における要改正箇所について外原規改定の前案作成のための状況の整理を行った。重金属の項目の鉛への変更、変更に伴う試験法の統合、ヒ素の限度の変更、ヒ素標準原液、標準液関連の変更、微量元素試験法（仮）の導入、関連して同等以上の評価法の導入について、具体的にまとめた。ワセリン及びパラフィン中の20種類の多環芳香族炭化水素類について、HPLC-PDA/FDによる一斉分析法を開発し、実態調査を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

2) 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を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、MS/MS手法を用いる方法を検討した。（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

先行研究の医薬品に含まれる物質によるアレルギー発症事例の収集において高頻度に報告のあった化合物群として、副腎皮質ステロイド類、界面活性剤、ロジン、パラフェニレンジアミン及び類縁化合物をピックアップし、それぞれの化合物群の網羅的分析法を確立した。また、タクロリムス軟膏中の添加剤であるトリアセチンについて、LC-MS/MSを用いた分析方法を構築し、皮膚透過性に関する試験の定量評価を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

3. 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
水質事故発生時に対応に当たる機関で同じ結果が得られるように、スクリーニング分析法のバリデーショ

ン試験を16機関で実施し、解析者による定性・定量結果の違い・誤差の大きさについて検証した。(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) 水道水及び原水における化学物質等の実態を踏まえた水質管理の向上に資する研究

イブフェンカルバゾン、プロモブチドデブプロモ等のGC-MS分析条件、バリダマイシン等のLC-MS/MS分析条件を確立し、GC-MS及びLC-MSによる一斉分析法の対象農薬に追加した。(厚生労働科学研究費補助金)

3) ヒト用医薬品の環境動態予測手法の高度化

アロプリノール、バラシクロビル、セレコキシブ、アセトアミノフェンの代謝物・分解物であるオキシブリンノール、アシクロビル、セレコキシブカルボン酸、N-アセチル-4-ベンゾキノニンイミンの分析条件を確立し、環境中濃度を測定した。水系暴露濃度予測モデルにより荒川、多摩川、淀川、白川水系を中心に2018年及び2019年の11医薬品の河川中濃度を推計した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

4. 家庭用品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

有害物質含有家庭用品規制法においてGC-MSを使用する有害物質試験法について、繊維製品中防虫剤の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による家庭用品中金属類スクリーニング法を用いて、家庭用品規制法の有機水銀化合物及び有機錫化合物で対象となっている市販家庭用品19製品について、As, Cd, Co, Cr, Hg, Ni, Sb, Sn, Pbの9種について含有実態を明らかにした。繊維製品中の有機リン系防炎加工剤2種について、開発した改正試験法の妥当性評価試験を実施した。(厚生労働行政推進調査事業費)

2) 接触皮膚炎症例における要因物質の探索

ゴム手袋、補聴器、医療用ガウン及び接着剤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、複数のモデルを用いた段階的フレームワークガイダンスの作成状況

などの動向を調査した。(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) オウゴンの副作用を制御するための方策とその応用
主成分の含量が異なるエキスを作製し、その細胞毒性を評価した結果、主成分の含量でオウゴンエキスの肝細胞毒性を制御できることが明らかとなった。(科学研究費補助金)

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4年度は主な業務として、(1)食品中の残留農薬及び動物用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、大学等から多大な協力を頂いた。成果の一部であるが、残留農薬等の15試験法が厚生労働省より告示又は通知された。ダイオキシン類及び放射性物質の摂取量推定結果が厚生労働省より公表された。作成に係った残留農薬等データベース検索システム(日本語版及び英語版)の試験運用がインターネット上で開始された。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)、OECD/NEA(経済協力開発機構/原子力機関)「食の安全フレームワーク」等に協力した。

人事面では、令和5年4月1日付で松山大学薬学部、天倉吉章教授、立命館大学薬学部の井之上浩一教授、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5年4月1日付で五十嵐敦子氏及び齋藤真希氏を非常勤職員として採用した。令和5年3月31日付で非常勤職員の前田朋美氏が退職した。

鈴木美成室長は、The 12th Global Summit on Regulatory Scienceにおける研究発表のためシンガポー

ルに出張した（令和4年10月19日～22日）。坂井隆敏主任研究官は、第26回コーデックス食品残留動物用医薬品部会に出席するため米国・ポートランド（令和5年2月12日～17日）に出張した。

業務成績

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26化合物を対象に検討した。
- 3) LC-MS/MSで測定可能な農薬を対象に超臨界流体クロマトグラフィー質量分析の残留農薬一斉分析への適用性を検討した。

2. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）

- 1) クレトジム試験法（農産物）の開発
農薬クレトジム及びその代謝物を対象として、LC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 2) クロルマジノン試験法（畜水産物）の開発
動物用医薬品酢酸クロルマジノンについて、LC-MS/MSを用いた畜水産物中の試験法を開発した。
- 3) ジブチルサクシネート試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品ジブチルサクシネートについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 4) ジミナゼン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品ジミナゼンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 5) セトキシジム試験法（畜水産物）の開発
農薬セトキシジム及び代謝物B, C, G, H, Iを対象としてLC-MS/MSを用いた畜水産物中の試験法を開発した。
- 6) セトキシジム試験法（農産物）の開発
農薬セトキシジム及び代謝物B, C, G, H, I, J, K, Mを対象としてLC-MS/MSを用いた農産物中の試験法の開発について予備検討を行った。
- 7) ペニシリン系抗生物質のグルーブ試験法（畜水産物）の開発
前年度に引き続き、ペニシリン系抗生物質11化合物を対象として、LC-MS/MSによる畜水産物中の試験法を開発した。
- 8) グリホサート試験法（農産物）の開発に関わる追加検討
農薬グリホサートについて、LC-MS/MSによる農

産物中の試験法開発の追加検討を実施した。

3. 試験法の検討結果の事前確認（食品等試験検査費）

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ける審議に先立ち、開発されたニタルソン及びロキササルソン告示試験法（畜産物）等15試験法の開発報告書を評価し問題点等を整理した。

4. 食品中の残留農薬等試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 農産物を対象としたアシノナピル等11品目の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Ⅲ（畜水産物）」
通知試験法の妥当性評価試験（40化合物、10食品）を地方衛生研究所と協力して実施した。

5. 食品中の残留動物用医薬品試験法開発（食品等試験検査費）

- 1) 畜産物を対象としたメトクロプラミド等2品目の各個別試験法の開発を、食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) 開発した「GC/MS及びLC/MSによる農薬等の系統試験法（畜水産物）改良法」のGC-MS/MS法（通知案別表1の化合物：40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：30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、食品衛生登録検査機関及び大学と協力して実施した。

6. 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691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) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として、魚介類5種（90試料）におけるPCBs指標異性体濃度の総PCB濃度に対する割合を明らかにした。

7. 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）

全国の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。

8. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品等試験検査費）

- 1) 福島第一原子力発電所周辺を含む全国15地域のトータルダイエツト試料（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（計420試料）を作製した。

9. 国際的な放射線防護に関する調査研究事業（食品等試験検査費）

国際機関や諸外国において定められている食品中の放射性物質に関する安全基準や放射線防護に関する知見について文献調査により情報を収集し、放射線防護に関するリスク管理措置の実態について調査した。

10. フェオホルバイド等クロロフィル分解物試験法の開発（食品等試験検査費）

クロレラ加工品を対象にフェオホルバイド等クロロフィル分解物試験法を開発した。

11. 指定成分等含有食品の分析法開発に関する研究（食品等試験検査費）

含量管理が必要と考えられ、今後「指定成分等」に加えられる可能性の高い成分について分析法を開発し、流通している製品中の管理成分の含有量を分析した。

12. 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）

- 1) 2021年10月1日から2022年9月30日までに届出された製品のうち、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。
- 2) 2020年10月1日から2021年3月22日までに届出された製品のうち、機能性関与成分の由来を示しているものについて、届出資料の分析方法が妥当か否か検証した。
- 3) 届出資料の分析方法に疑義がある機能性表示食品3製品について、資料記載の方法を追試し、分析方法及び機能性関与成分の表示値の妥当性について検証した。

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

国内で入手可能な牛肉（98試料）に含まれるプロゲステロンの含有量調査を行った。加えて、合成ホルモン剤

であるゼラノールについて分析法を構築し、牛肉を用いた妥当性評価試験を実施した。そして、プロゲステロンと同様に牛肉中の含有量調査を実施した。

14. 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）

これまでのPFOS/PFOAの分析方法を改良し、ミネラルウォーター類試料を用いた妥当性評価試験を実施した。国内外のミネラルウォーター類（98試料）に含まれるPFOS/PFOAの実態調査を行った。

15. 食品中の残留農薬等基準策定資料及び試験法通知等の英訳（食品等試験検査費）

海外に向けた情報発信の一環として、食品中の残留農薬等基準策定資料（薬事・食品衛生審議会農薬・動物用医薬品部会報告書2報）及び試験法通知（9報）等の英訳を行った。

16. 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（食品等試験検査費）

残留農薬審査支援のためのデータベースのデータの整理並びにツールの改良を行った。また、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」の情報の更新（769農薬品目の標準品、計56農薬品目の3384食品の基準値、7試験法）を実施した。

17. 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（食品等試験検査費）

食品の輸出入の監視体制強化を目的として、エチレンオキサイド及びその分解生成物である2-クロロエタノールに係る検知法を開発した。

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

食品の残留農薬等の安全性に対する正しい知識の普及啓発を目指し、パンフレットの作成を行った。また、残留農薬に関する規格基準、分析法情報を検索・閲覧できるようデータベースの構築と公開を行った。

研究業績

1. 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に備えて、LC-MS/MSによる人体試料中の高極性農薬の分析法、蛍光検出ポストカラムHPLC法を

用いた血液中のシアン化物イオン及びその代謝産物であるチオシアン酸イオンの迅速同時分析法を開発した。また、食品への毒物・異物混入事例を調査し、混入した毒物・異物と分析法について整理した。

2. 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) 摂取量情報の少ない乳幼児におけるダイオキシン類及びPCBsの摂取量を調査するため、乳児用および幼児用の一食分試料（昼食試料各32食分）を調製した。
- 3) GC-MS/MSを用いたダイオキシン類分析法の測定条件を評価した。
- 4) 全国で調製したトータルダイエツト試料を分析し、鉛、ヒ素、カドミウム、水銀等の有害元素の網羅的測定を行い、食事を通じた摂取量を推定すると共に、食品における濃度実態について調査した。

3. 乳幼児のアクリルアミド摂取量の把握に向けた一食分試料中のアクリルアミド含有量調査（（公）飯島藤十郎記念食品科学振興財団研究助成）

保育園給食を参考に調製した乳児及び幼児の一食分試料中のアクリルアミド含有量を分析し、乳児及び幼児のアクリルアミド摂取量を推定した。

4. 固相マイクロ抽出法を用いた加工食品中のフラン及びその類縁体の分析法の開発（（公）日本食品化学研究振興財団研究助成金）

ヘッドスペース－固相マイクロ抽出法／GC-MSを用いて加工食品中のフラン及びその類縁体を分析するための条件を検討した。

5. 食品中残留農薬等の試験法開発における課題の解決に向けた研究（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) 農産物を用いて試料調製方法及び試料の均質性が分析結果へ与える影響を検討した。
- 2) 畜産物を対象として凍結粉碎による試料調製方法を検討した。
- 3) LC-MS/MSを用いた通知一斉試験法の精製操作の簡便化及び自動化を検討した。

6. 動物性食品輸出の規制対策のための研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

動物性食品をEUへ輸出する際にモニタリング検査が必要な物質のうち、駆虫剤及び抗コクシジウム剤等27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. 金属ナノ粒子は非金属ナノ粒子と区別して食事性曝露評価を行う必要があるのか？（科学研究費補助金）

粒径が既知のTiO₂（粒径:300 nm）およびAg（粒径:60 nm）ナノ粒子に対して、人工消化液を用いた逐次抽出を行い、粒径分布の変化及び粒子数濃度の変化を評価した。

8. シングルリファレンスHPLC法による新たなパターン認識の開発と製剤検査の応用（科学研究費補助金）

シングルリファレンスをデザインし、候補化合物としてHPLC分析における保持時間や分離を検討した。その結果、対象化合物と同じ極大吸収波長を示すシングルリファレンスを獲得できた。

9. 食品分野におけるナノ粒子のリスク評価手法検討に関する研究（食品健康影響評価技術研究委託）

食品中のナノ粒子毒性評価法および分析手法に関する情報整理と課題抽出として、EFSAの食品中に含まれる微小粒子の技術的要件に関するガイダンスが引用されている論文の調査を行った。食品中のナノ粒子成分の粒子分布分析に関するケーススタディとして、粒径が既知の二酸化チタン粒子懸濁液を用いて、シングルパーティクルICP-MS法を用いて分析するための測定条件の検討を行った。

10. 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（厚生労働省科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

最新の食事調査データ並びに日本食品標準成分表に掲載されている情報を用いて、各々の加工食品に関する摂取量並びに調理加工係数の情報をまとめ、結果を考察した。残留農薬摂取量を精密化するためのツールの開発を行った。海外の残留農薬等の規格基準の設定状況、設定手順やそれらに必要なデータの情報をとりまとめ、国内外の相違点について考察を行った。

11. 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（厚生労働省科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

国内外の畜水産物の食品摂取量及びデータ要求事項に

関する情報を比較し考察した。

12. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究（厚生労働省科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

公開されている放射性セシウム検査データの情報の解析を行った。地方自治体において行われているモニタリング検査をより効果的・効率的に実施するための検査計画の検討を行った。また、栽培／飼養管理が困難な品目と可能な品目における放射性セシウムの検出率、基準値超過率についての情報も収集し、ガイドライン改定による検査結果への影響を調べた。

13. 加工食品の輸出拡大を目指したコーデックス指定アレルギー並びにアレルギー様化学物質の網羅的検出法の基盤的検討（財公研）

コーデックス指定アレルギー並びにアレルギー様化学物質の網羅的分析法の基盤的検討を行った。

食品添加物部

部長 杉本直樹

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4年度は、規格基準の設定に関与した、炭酸水素カリウム、L-酒石酸カルシウムが新規に指定され、フェロシアン化カリウムの規格基準が改正された。また、改正案作成に関与した、類又は誘導体として指定されている18項目の香料（18類香料）に関するリストが通知により改正された。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5回）を開催し、ガイドライン（案）及び質疑応答集（案）を作成した。第10版食品添加物公定書案（案）に対する国民の意見を踏まえつつ、食品添加物公定書作成検討会（第13回）を開催し、第10版食品添加物公定書案を作成した。さらに、編纂に大きく関与した「第9版食品添加物公定書追補2」が令和4

年7月12日に公表された。器具・容器包装関連では、平成30年6月の改正食品衛生法の公布に伴うポジティブリスト制度、並びに食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価に係るリスク評価方針案の策定に貢献した。我が国の食品添加物の指定等の手続きの透明性の向上を目指し、国際的な動向を踏まえ、食品添加物指定等相談センターの相談業務の改善と関連情報の公開を進めた。

人事面では、令和4年4月1日付けで、第三室の片岡洋平主任研究官が生化学部第一室長（食品添加物部主任研究官併任）に、令和4年10月1日付で、第三室の阿部裕主任研究官が第二室長に昇任した。また、令和4年7月1日付で、藤原恒司博士が第三室の任期付研究員として採用された。また河村葉子博士、山崎壮博士（実践女子大学教授）及び伊藤裕才博士（共立女子大学教授）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4月1日付で、佐藤恭子氏、林新茂氏、小島肇氏、根本了氏を相談員として食品添加物指定等相談センター（FADCC）に新たに配置した。

西崎雄三主任研究官らは日本食品化学学会第28回総会学術大会若手優秀発表賞を受賞した。

海外出張としては、窪崎敦隆第四室長及び林新茂氏が第53回コーデックス食品添加物部会に出席のため香港（中国）に出張した（令和5年3月27日～31日）。海外会議への参加としては、多田敦子第一室長がFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第95回会議（令和4年6月6日～17日、オンライン開催）に出席した。

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4年度は、本検討会を1回開催し、第10版食品添加物公定書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収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定品目に関連する試薬等規格作成のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 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」に収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11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、30項目の分析法の原案を精査し、内14項目について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をまとめ、補足事項の検討を行った（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、小児の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による保存料、着色料、甘味料、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4品目について成分組成を調査すると共に、試験法や成分規格案を検討した（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3品目の試験法案について第三者検証試験を行った（食品等試験検査費）。
- 3) 既存添加物成分規格作成状況を整理し、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）。
- 4) 食品添加物公定書に記載されている基原物質の学名の考え方とその表記法のルールを明文化するとともに、一部の既存添加物についてそのルールを適用した

（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、材質別規格の改正に関する検討、用途別規格の改正方針の検討、通則の追加およびリサイクル材料に関する指針の改正を行った（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、一般衛生管理基準および適正製造管理基準の改正案を作成した（食品等試験検査費）。

6. 指定等手続きの相談業務

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

研究業績

1. 食品添加物に関する研究

- 1) 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、指定添加物及び既存添加物の生産量等調査を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 香料化合物及び天然香料物質の使用量調査研究
香料化合物及び天然香料物質について、食品香料製造会社を対象に行った国内使用量調査の集計、過去の使用量調査との比較考察及び追加調査を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 3) マーケットバスケット方式による香料の摂取量調査の検討
マーケットバスケット試料中に含まれるラク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) 香料化合物のSPET法による摂取量調査研究
香料化合物のSPET法による摂取量調査に向け調査票案を作成し、予備調査を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 5) ICPを用いた規格試験法に関する研究
海外規格等でICP発光分光分析法等を用いた分析法が適用されている添加物を調査した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 6) 卓上NMRを用いた規格試験の開発に関する研究
卓上NMRを用いた確認試験法の開発に向け、高分

解能装置との結果を比較した（厚生労働科学研究費補助金）。

7) 食品添加物の規格試験法の改良に関する調査研究

添加物の定量法や純度試験法の改良に向け、アスパルテーム及びその光学異性体の¹H-qNMR測定条件の検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

8) 既存添加物の品質向上に資する研究

既存添加物について、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の国内共同試験を実施し、EC-qNMRの標準化のためのデータとして取りまとめた（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、グローバル規格やJECFAでの安全性審査等について調査研究を行った（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

11) 食品添加物の国際動向に関する研究

Codex委員会の第53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（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

12) 食品添加物の指定等手続きの国際整合に資する研究

我が国の食品添加物の指定等手続きの透明性と公平性向上のために、我が国の相談業務の実態調査、国内外の申請手続きの比較整理、国際的な動向の把握を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

2. 器具・容器包装等に関する研究

1) 市販製品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、蒸発残留物試験および総不揮発性物質試験の性能評価、カプロラクタム試験へのHPLCの適用、洗浄剤中のヒ素試験法及び重金属試験法の改良および天然素材製品から溶出する全有機炭素量の測定を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 器具・容器包装の自主的な製造管理に関する研究

ポジティブリスト導入に対応した分析法整備の一環として水素ガスキャリアを使用したGC-MSを用いた分析法の検討を行った。また、ゴムおよび紙製の器具・容器包装について、自主的な製造管理における様々な課題点を整理した（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4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）マリントキシンによる食中毒に関する研究、（4）食品媒介性ウイルスに関する研究、（5）食品中のバリオテロに関する研究を進展させたほか、（6）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、カンピロバクター属菌の定量的汚染実態調査、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、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（ボツリヌス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。その他、朝倉部長が、厚生労働省が開催する全国食品衛生監視員研修会、並びに食肉及び食鳥肉研究発表会に審査員として参加したほか、「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」における若手研究班との意見交換を行った。

人事面では、短時間非常勤職員として宮下多美枝氏、國吉杏子氏、山本詩織博士の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。佐々木貴正第一室長は令和4年12月31日付で帯広畜産大学畜産学部教授として転出した。

学術面では、朝倉部長が令和4年度日本食品衛生学会学術貢献賞を受賞した。

海外出張は、大城室長が令和4年10月22日から10月29日にかけて、スペイン・カナリア諸島で開催されたEuroCigua IIプロジェクトの会議に参加し、アドバイ

ザーとしてシガテラ研究に関する助言及び情報交換を行った。岡田室長は令和4年10月24日から10月28日にかけてイタリア・ローマで開催された「食品中のリステリア・モノサイトゲネスのリスク評価に関するFAO/WHO合同専門家会議」に参加し、葉物・冷凍野菜等におけるリステリア・モノサイトゲネスのリスク評価について意見交換を行った。

業務成績

1. 冷凍食品の規格基準の見直しに関する調査

冷凍温度帯で市販される食品のうち、冷凍果実類及びその加工品について微生物学的衛生実態及び物性を調査し、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と同等以上の効力を有する非加熱処理手法の検証に関して、高圧処理による微生物汚染低減効果を調査し、ガイドライン案の策定に向けた検討を行った。

3. カンピロバクター属菌の定量的汚染実態調査

自治体の協力を得て、出荷前鶏モモ肉製品におけるカンピロバクター属菌の汚染状況について定量的な調査を実施した。

4. 遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究

遺伝子組換え微生物を用いた食品添加物の製造基準である告示第234号を含めた遺伝子組換え食品等の製造基準に関する規制について、諸外国の実態を把握すると共に製造者における実態についての調査を行った。

5. 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乾燥野菜・乾燥果実・こんにゃく製品について、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。

6. 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及びマガキの検査を実施する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。

7. 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

広域事例への関与を推察する手段として簡便な系統樹解析手法の開発・検証に向け、食中毒事件等に関連して検出されるウイルス遺伝子の参照塩基配列情報を食中毒調査支援システム（NESFD）データベースに収載した。

8. 食中毒処理要領に基づくボツリヌス試験

あんの喫食による有症患者の発生を踏まえ、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）

リ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、薬剤耐性をモニタリングした。また、簡便型Penner PCR法とmP-BIT法を組み合わせた遺伝子型別法の実用性について検証を行った。

2) 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）

国産及び輸入冷凍食品由来のリステリア・モノサイトゲネス菌株の性状について、患者由来株及び海外報告例との比較を行った。

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一要因として、菌体脂肪酸組成の変動が同事象に与える影響を評価した。

4) 細胞表層構造のゆらぎから紐解くリステリアのバイオフィーム形成の分子基盤の解明（日本学術振興会・科研費）

リステリア・モノサイトゲネスの細胞表面特性とバイオフィーム形成能の関連性について解析を行った。

5) 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、ボツリヌス毒素遺伝子及びカンピロバクター試験法を確立した。また、ノロウイルス及び

A型肝炎ウイルス試験法の検討を進めた。

- 2) 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食肉由来の菌株について、病原性が疑われる分離株の特性解析を実施し、アナグマ食肉の衛生管理における生物的危害要因及び有用な検査項目を纏めた。

- 3) 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)

多くが非加熱で摂取される魚卵製品について、いくら製品の微生物学的衛生実態を調査し、品質評価並びに安全性検証のための試験項目を提起した。

- 4) 我が国における生物学的ハザードとそのリスク要因に応じた規格基準策定のための研究 (厚生労働科学研究費補助金)

野菜類の衛生管理における微生物規格基準の国際整合化進展に向け、生鮮野菜の微生物学的衛生実態及び食中毒事例について文献調査を実施すると共に、野菜果実類を対象に食品分類体系表の原案作成を進めた。

この他、「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)」, 「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)」, 及び「鶏肉のフードチェーンを通じたカンピロバクターの定量的動態解析とリスク低減効果の評価に向けた研究 (食品安全委員会委託研究費)」を実施した。

3. 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)

有毒魚類及び原因毒素標品を入手し、危機管理事案発生時対応に備えた。

- 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。

4. 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食品媒介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) 食品製造時の具体的なノロウイルス対策に関する研究 (一般試験研究費)

食品製造現場にて実践可能な加熱条件・消毒条件について、ノロウイルス培養系を用いた直接評価に関する検討を進めた。

- 4) 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。

- 5) 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. 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。

6. 新型コロナウイルスに関する研究

- 1) 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 (日本学術振興会・科研費)

新型コロナウイルスによる心筋障害に対して変異の影響を調べるため、評価に用いるオミクロン株を選定した。

衛生微生物部

部 長 工 藤 由起子

概 要

衛生微生物部は、食品、医薬品、医薬部外品、医療用具、環境等に及ぶ広い分野における有害微生物およびその代謝産物に係る試験および検査並びにこれらに必要な研究を行っている。

令和4年度は、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た。特に、富山市で令和3年に発生した大規模食中毒の原因物質である非定型大腸菌の病原性について遺伝子解析、培養細胞試験、動物モデル試験など多方面からの解析を行った。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た。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た。加えて、新型コロナウイルスの食品環境での生残性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、モニリフォルミン等の新興カビ毒の分析法の開発や、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・研究を行った。

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た。また、真菌毒素産生真菌の穀物での分布や真菌の関わる食品添加物に関する研究を行った。

人事面では、令和4年4月1日付けで廣瀬昌平研究員が主任研究官に昇格した。

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、高鳥浩

介NPO法人カビ相談センター理事長、協力研究員として高橋治男元千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師、豊田淑江元日本薬科大学非常勤研究員、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8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

公的医薬品試験検査機関（OMCL）認定調査での指図に従い、手順書の改訂及び新規作成を行った。また、日本薬局方に収載されているが、欧州及び米国薬局方に収載されていない無菌医薬品について、その背景および無菌試験の手順の情報収集をした。

2. 大規模食中毒事例の原因物質調査

地方自治体の依頼を受けて、牛乳を原因食品とする大規模食中毒の原因菌として疑われる大腸菌について、牛乳汚染率や汚染菌数を解析し、菌の細菌学的性状について明らかにした。その他の事例についても、調査や菌株解析に協力した。

3. 米国向け牛肉輸出認定施設を管轄する食肉衛生検査所を対象とした微生物試験の外部精度管理試験の実施

米食肉輸出認定施設における牛肉汚染している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. 乾燥きくらげのサルモネラ汚染に関する調査

2020～2021年調査のとりまとめを行った。乾燥きくらげから分離された株のドラフトゲノムを取得した。

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2事例の検体収集を行い、原因微生物の推定を行った。

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、食品の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等について、食品の汚染調査を実施した。

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）

日本薬局方エンドトキシン試験法の代替法に用いる遺伝子組換えタンパク質の測定試薬を評価した。2022年に新規に市販された測定試薬も回帰の良い検量線を作成可能で、従来法で用いるライセート試薬と概ね同程度の性質で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）

発熱性物質を検出する単球活性化試験に用いるヒト末梢血由来単核球（PBMC）の凍結保存条件を検討し、凍結保護剤の種類・成分と解凍したPBMCの発熱性物質の検出感度に相関がないことを明らかにした。

- (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）

過去に製造管理に不備のあった企業の輸液バッグ1剤と、バイオ医薬品のシリンジ製剤1剤の計2剤を無菌試験に供し、無菌であることを確認した。また、日本薬局方無菌試験法に収載の培地について、市販培地の検出力を検証した。

- (4) 医薬品の品質水準の効率的確保に向けた日本薬局方の新規試験法と国際調和の検討（日本医療推進事業費補助金）

単球活性化試験の陽性対照試料の一つとして、熱殺菌した黄色ブドウ球菌の均質な試料の調製法を検討し、メンブランフィルターを使用する調製法を確立した。また、その均質性を顕微鏡下で確認する方法を確立した。

- (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）

凍結保存したマイコプラズマ培養液であるマイコプラズマ否定試験の参照品について、継代培養でゲノムに生じる変異を確認するため、次世代シーケンサーで配列を取得した。

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）

デリバリー食品容器包装の実製品の試験片でのウシコロナウイルスを用いた添加回収実験を実施し、同一の素材における表面構造やコーティング加工の違いがウイルス生残性に影響を及ぼすことを明らかにした。

- (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）

第9版食品添加物公定書の微生物限度試験法の大腸菌の確認試験における培地及び試験法の適合性について、成果をまとめて英文原著論文として投稿した。

- (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13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、定量可能か検討した。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）

これまでに実施した実験結果をまとめ、食品の容器包装や生活用品の材質試験片の表面に付着した新型コロナウイルスの残存性評価についての学会発表および英文にて誌上発表を行った。

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）

地方自治体等と協力し、食品における*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培養法および遺伝子検出法を検討した。富山市で発生した学校給食での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）

食品検体由来の腸管出血性大腸菌株の反復配列多型解析（MLVA）法を実施し、同一検体中のMLVA型の多様性は低いことを明らかにした。また、食品由来株の病原因子関連遺伝子保有状況や一部の株の薬剤耐性を明らかにした。

- (3) 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）

牛枝肉での志賀毒素産生性大腸菌（STEC）汚染状況等を地方自治体と協力して調査し、STEC汚染率を明らかにし、STEC 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および消毒後の臭味の軽減方法を明らかにした。

- (4) 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）

国内の3と畜場の豚と体及び牛と体における2021年度の外部検証の妥当性について再検討した。国内1と畜場の牛及び豚と体における、剥皮前後の衛生管理の

重要性について評価した。

- (5) ウエルシュ菌食中毒の制御のための検査法の開発及び汚染実態把握のための研究（厚生労働科学研究費）

食品におけるエンテロトキシン産生性ウエルシュ菌の汚染実態調査を行い、食中毒予防のための重点食品を選定した。

- (6) 食品中のブドウ球菌エンテロトキシンの検出及び嘔吐活性の解明に関する研究（厚生労働科学研究費）

過去の食中毒事例報告からブドウ球菌食中毒の原因食品のうち報告数の多いあるいは患者数の多い食品群を明らかにした。これらの食品群のうち代表的な食品について市販キットを用いたブドウ球菌エンテロトキシンの添加回収試験を行った。

- (7) 大規模食中毒事例の原因食品由来大腸菌の病原性に関する研究（厚生労働科学研究費）

動物モデル試験にて、主要な下痢原性大腸菌や非病原性大腸菌と本大腸菌の病原性を比較し差異を明らかにした。また、それら大腸菌の病原因子遺伝子の保有を比較解析した。

- (8) 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）について株間の大まかな分類を行った129株のうち、ヒト由来18株に着目し完全長ゲノムを取得することとし、4株についてlong read配列を得た。

- (9) *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）

複数の豚肉の増菌培養液が*E. albertii*特異的リアルタイムPCR法陽性となり、一部からは*E. albertii*が分離された。

- (10) 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。

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、及び質量分析による決定を行って比較解析し、基原菌種及びタンパク種類の同定精度を評価した。

- (2) 国内流通食品におけるマイコトキシン産生菌の分布及び産生条件に関する研究（厚生労働科学研究費）

*Fusarium*属菌株の液体培養でのモニリフォルミン（MON）産生に適した培養条件を検討した。適した培養条件を用いて、食品由来*Fusarium*属保存株のMON産生性を調査し、高産生株の国内分布を確認した。

- (3) 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及びダニアレルゲンタンパク量を比較解析し、関連の有る住宅要因を検出した。

- (4) 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、真菌汚染程度及び異常増殖の原因について分析し、成果をまとめ誌上発表を行った。

- (5) 住宅性能等と室内真菌・ダニ分布に関する研究（一般試験検査費）

真菌やダニ、住宅性能及び居住者の住まい方との関連性について解析し、考察した。成果をまとめ、学会発表を行った。

5. 寄生虫に関する研究

- (1) アニサキスに起因する食中毒のリスク低減効果の評価手法に関する研究（内閣府食品健康影響評価技術研究）

魚筋肉の脂肪量の測定系を検討するとともに、養殖魚におけるアニサキス寄生状況を調査した。

6. 真菌産生毒素に関する研究

- (1) 国内流通食品に検出されるカビ毒に対する安全性確保の方策の確立に資する研究（厚生労働科学研究費）

小麦を汚染するカビ毒であるデオキシニバレノールとオクラトキシンAについて、イムノアフィニティークラムによる精製と質量分析器による定量を組み合わせた同時分析法を開発し、多機関共同試験によりその妥当性を評価した。

- (2) 食品中のカビ毒に係る試験検査（食品等試験検査費）

デオキシニバレノール、ニバレノール、オクラトキシンAおよび総アフラトキシンについて、国内流通食品計398検体を対象とした調査を行った結果、小麦加工品や香辛料におけるこれらカビ毒の汚染実態が明らかとなった。

- (3) 新興トリコテセン系カビ毒の分析法の開発と汚染調査（一般試験検査費）

はと麦を汚染するカビが生産する新興トリコテセン

系カビ毒であるイソベルカロールについて、穀類中の濃度を測定するための分析法を開発し、さらに汚染調査を実施した結果、小豆などの穀類加工品において汚染が生じていることが明らかとなった。

- (4) 食品中の発がん性カビ毒の日本人におけるばく露量の推定と簡易分析法の開発（一般試験検査費）

3年間で実施した国内流通食品中のアフラトキシンとステリグマトシステンの汚染調査結果をとりまとめ、日本人におけるそれらカビ毒のばく露量を推定し、健康へのリスクを考察した。

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法開発に関する研究を行っている。遺伝子医薬部とはケミカルプロテインノックダウン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及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及び、日本医薬品一般名称データベースの整備・運営を行っている。

人事面では、令和5年3月に横尾英知研究員が着任し、同年3月末に黒原崇研究員が退職した。

令和4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）、藤井晋也博士（東京医科歯科大学准教授）、水野美麗博士（昭和大学薬学部講師）、横尾英知博士（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及び、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、標準品位委員会）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、依存性薬物検討会委員及び、化学物質調査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、カンナビノイド類縁体であるテトラヒドロカンナビノール（THC）やヘキサヒドロカンナビノール（HHC）、及びそのO-アセチル体の標品を合成し関係機関に供給した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

1) 抗体薬物複合体の品質評価を行うために、多様なリンカー／ペイロードコンジュゲート化合物の合成を行い関係部に供給した。（AMED）

2) 抗HBV医薬品創出を目指したニューモダリティ創薬研究として、HBV侵入阻害剤、HBVカプシド阻害剤（GLS4）を利用したタンパク質分解誘導剤（PROTAC）のデザイン・合成を行い候補化合物の創

出に成功した。(AMED)

- 3) シグナルペプチドペプチダーゼ (SPP) と細胞老化に着目したHCV治療薬の開発として, SPP阻害剤, PROTACのデザイン・合成を行い候補化合物の創出に成功した。(AMED)
- 4) 既存添加物の品質確保のための研究として, フォトダイオードアレイ (PDA) 検出器の校正に利用可能な化合物の開発を目的とし, ビスアリアルマレイミド誘導体の設計・合成を行った。
- 5) 多剤耐性菌を標的とした新規抗菌フォルダマーの合成を行った。また, 多様な多剤耐性菌に対する抗菌活性及びヒト血液への溶血性試験を行った。(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。(試一般)
- 2) 法規制薬物の分析と鑑別等の手法開発のための研究として, 国内で流通する大麻の幻覚作用の主体である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール, Δ^8 -テトラヒドロカンナビノールを規制するために, これらの高純度標準品を効率的に合成した。また, コンピュータモデリングにて, カンナビノイド受容体に対する結合親和性を評価した。(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に, テトラヒドロカンナビノール (THC) 誘導体である, ヘキサヒドロカンナビノール (HHC) の11位のジアステレオ異性体である11 α -HHC及び11 β -HHCの分析用標品合成を行った。また, コンピュータモデリングにて, カンナビノイド受容体に対する結合親和性を評価した。(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, PROTAC) を行った。(文科科研費)
- 2) 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)
- 3) プロテインノックダウン技術の開発と拡充, 及びPROTAC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)
- 4) 細胞内標的中分子ペプチド医薬品の細胞内動態手法の開発として, 重水素ラベル化されたアミノ酸, ペプ

チドのデザイン・合成を行った。(AMED)

- 5) ピラズロン骨格にピレン環を導入した化合物のデザイン合成を行った。リンカー長さ, 水溶性官能基を導入した化合物を開発し, 化合物の溶解性が向上したことを確認した。(文科科研費, AMED)
- 6) 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。細胞アッセイとしてルシフェラーゼアッセイを検討し, 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)
- 7) 生体内の標的タンパク質特に転写因子に対するタンパク質間相互作用阻害剤の開発を行った。(文科科研費)
- 8) 触媒的にRNAを分解する低分子医薬の開発研究として, これまでに見出したビスマス錯体の最適化に向け, RNA分解活性と錯体構造の関係性を調べた。(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) グリクラジド及びインダパミドからニトロソアミン化合物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際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) 日局の国際化に向けた試験法改定に係る研究として, 一般試験法に用いる試薬・溶媒量の低減に繋がる研究を行うことを目的とし, ペプチド医薬品の円偏光二色性による二次構造解析について検討した。(AMED)
- 6) 医薬品原薬の連続生産に関するレギュラトリーサイエンス研究として, 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アルドール反応について検討した。開発した気液分離装置を用いて, 気体を分離することができることを確認した。(AMED)

以上の研究は, 土屋圭輔, 高田浩行, 永沼美弥子, 伊藤貴仁, 平野元春, 許涵喬, 辻村はるな, 関根優莉奈, 古内志拓, 田村早季, 中村美希, 藤田陽, 大澤陽, 高野玲奈, 伊藤海結, 松永夏実, 宮本真歩, 堀越奏子の研究生, 実習生及び, 所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

出水部長は、日本化学会年会、佐賀県製薬協会、第95回日本生化学会大会、The International Symposium in Tokyo, Ubiquitin New Frontier、令和4年度M7ワークショップ、MOEフォーラム2022、で招待講演を行った。また、長崎大学、横浜市立大学で特別講義を行った。

正田第一室長は、日本がん分子標的治療学会年会、日本薬学会年会で発表を行った。また、慶應義塾大学で講義を行った。

三澤第二室長は、日本ケミカルバイオロジー学会第16回年会、第8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、第66回日本薬学会関東支部大会、第59回ペプチド討論会、第39回メディシナルケミストリーシンポジウム、第96回日本細菌学会総会、日本薬学会第143回年会シンポジウム及び発表を行った。また、Korean protein peptide symposium 2023、日本ビタミン学会第75回大会にて招待講演を行った。

辻主任研究官は、第59回全国衛生化学技術協議会年会で発表を行った。

黒原研究員は、日本ケミカルバイオロジー学会 第16回年会、第8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、日本薬学会第143年会で発表を行った。

横尾研究員は、日本薬学会第143年会で発表を行った。

論文及び総説・解説等は、*Bioorg. Med. Chem.*, *Pharmaceutics*, *ChemistrySelect*, *Expert Opin. Drug Discov.*, *Antibiotics*, *Heterocycles*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Yakugaku Zasshi*, *RSC Med. Chem.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, *ACS Omega*, *Chem. Biodivers.*, *J. Pharmacol. Sci.*, *Org. Lett.*, *ChemistryOpen*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, *Bioconjug. Chem.*, *AAPS PharmSciTech*, *J. Org. Chem.*, *Int. J. Mol. Sci.*, *Processes*, 実験医学, 月刊BIO INDUSTRY等に発表した。

生 化 学 部

部 長 柴 田 識 人
前部長 近 藤 一 成

概 要

生化学部では、食品、医薬品および医薬部外品等の業務関連物質の生化学的試験研究として、放射線安全管理と医薬品等品質安全性に関連する研究、遺伝子組換え食品等の公定検知法開発および安全性評価に関する基盤研究、食品等のアレルギーおよびアレルギー表示に関する試験研究および、生体の生化学的機能制御に関する研究

を行っている。

令和4年度は、主に以下の5つの課題、(1)食物アレルギーに関わる免疫系細胞の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)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、片岡洋平主任研究官が令和4年4月1日付けで第一室長に昇任した。近藤一成部長が令和5年3月31日付けで定年退官し、柴田識人第二室長が令和5年4月1日付けで部長に昇任した。外国出張は、近藤一成部長と田口千恵主任研究官はゲノム編集食品に関する講演のためにGlobal Biotechnology Regulators Meeting (ベルギー、ブリュッセル、令和4年11月15日から16日)に出張した。また近藤一成部長と曾我慶介主任研究官はゲノム編集による構造変異に関する研究及び毒キノコのゲノム解析に関する研究発表のために米国細胞生物学会・欧州分子生物学会 Cell Bio 2022 (アメリカ、ワシントンD.C., 令和4年12月3日から7日)に出張した。

研究員の受け入れに関しては、最上知子博士(元当所生化学部長)に客員研究員として参画していただいた。また協力研究員として、爲廣紀正博士(内閣府食品安全委員会事務局評価第一課課長補佐)、高倉大輔博士(横浜市立大学生命医科学研究科特任准教授)、佐藤里絵博士(農研機構食品研究部門上級研究員)、早川英介博士(沖縄科学技術大学院大学ユニットグループリーダー)と共同研究を行った。

放射線管理業務関連では、令和4年9月27日に使用施設等について、放射性同位元素等の規制に関する法律に基づく登録検査機関による定期検査・定期確認を実施した結果、合格と認められ合格証が交付された。また、令和4年12月19日に同法律に基づく原子力規制庁による立入検査が実施され、その結果に基づき管理業務の改善を行った。

研究活動に対する功績として、曾我慶介主任研究官が日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会主催の第8回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラムにおいて、遺伝子組換え食品の新表示制度に向けた試験法開発に関する発表を行い、優秀発表賞を受賞した。

業務成績

1. 新開発食品関係

1) 遺伝子組換え食品検査法の各試験検査機関における

技能確認のため、多機関による未承認遺伝子組換えパイヤ（PRSV-YK）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、リアルタイムPCR法による遺伝子組換えナタネLBFLFK系統検知試験法の検出限界についての検討、遺伝子組換えナタネ（NS-B50027-4およびLBFLFK）を対象としたリアルタイムPCR法による検知試験法の英訳、海外で承認された遺伝子組換え作物の情報及びリアルタイムPCR法によるリンゴの内在遺伝子特異的試験法の検討を行った（食品等試験検査費）。
- 3) 現行の通知試験法の妥当性を確認するために、遺伝子組換えトウモロコシ及びダイズの国内流通品種の実態調査を実施した。また、国内外の遺伝子組換え作物の栽培状況や安全性審査状況等の情報整理を行い、検査法開発の必要性について検討した（消費者政策調査費）。
- 4) 遺伝子組換え食品等について、EU・英国・米国・カナダ・オーストラリア・ニュージーランド・南米諸国の安全性審査制度や法令に関する動向を調査すると共に、ゲノム編集を含むゲノム改変技術に関するリスク分析としてEFSAが公表したscientific opinion等を調査、さらにゲノム編集技術等の新規育種技術を用いた生物の研究開発状況として食用生物（植物、動物、キノコ）について調査した。また厚生労働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

- 1) 近年食物アレルギー症例数が増加しているくるみを対象として開発された定量検査法及び定性検査法について試験室間バリデーションを実施した（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4年度放射線業務従事者16名（他一時立入者登録32名）、取扱等業務従事者11名、1 MeV以下の電子線等取扱等業務従事者27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、法律に基づく定期検査・定期確認や立入検査に対応した。また、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。
- 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4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) Global Biotechnology Regulators Meetingにおいて、ゲノム編集食品に対する厚生労働省による行政対応及び日本でのリスクコミュニケーションについて講演した。
- 3) 厚生労働省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、食品衛生分科会新開発食品調査部会及び遺伝子組換え食品等調査会、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、内閣府食品安全委員会遺伝子組換え専門調査会、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、内閣府科学技術・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・利用専門部会に協力を行った。

研究業績

1. 食物アレルギーの関わる免疫系細胞の機能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、アレルギー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経皮感作時及び経口投与時における影響の関連について検討した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 3) 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究」として、アレルギーン性予測に必要とされる既存アレルギーンとの構造相同性の評価に利用する目的で、アレルギーンデータベース（ADFS）のアレルギーンデータの整備、エピトープ情報の追加を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 4) 「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、食物抗原によるアレルギー応答の増悪因子について、次世代シーケンサーを用いたクロマチン構造の解析を行い、T細胞の分化に与える影響を検討した（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、ゲノム編集に伴う意図しない変化の影響解析として、1) 質量分析を用いたノンターゲット分析システムを構築し、ゲノム編集食品を用いた代謝成分を解析、2) NGSによる外来遺伝子の残存性評価法の妥当性とその必要要件の検討、を実施した。さらにゲノム編集食品のリスクコミュニケーションの推進のため各種コンテンツの充実を図ると共に、代替タンパク質食品に対する消費者意識の調査とリスクコミュニケーションに係る問題点を把握した（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、コメゲノム特異的プライマー配列を選抜するために、公共データベース及び相同性検索等アルゴリズム利用について検討した。選抜したプライマーの特異性評価を行った（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、ゲノム編集食品の安全性確保に関する情報提供媒体を作成し、専門家からの意見の収集を開始した（科学研究費補助金（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、一般消費者が理解しやすい形で適切な情報提供を行うと国民理解や受容を向上させることができる可能性を示した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 5) 「新たなゲノム解析技術を用いた未同定遺伝子組換え食品の特定」において、ロングリードシーケンサーを用いたCas9ターゲットシーケンシング法により、GM食品の挿入配列及びその周辺配列を取得できる可能性を示した（財公研）。
- 6) 「核酸等温増幅反応を用いた食品遺伝子検査の新規プラットフォーム開発に係る研究」において、核酸等温増幅反応について文献調査を実施し、特にRPAについて過去5年分科学論文について精査した。また、実験的に遺伝子組換えトウモロコシをモデルにRPA法開発の検討を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

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法についてその予測精度を高める改良法の妥当性を評価すると

共に、塩基特異的編集法として注目されているbase editorにおけるオフターゲットゲノム編集部位を予測する方法に向けて検討を行った（一般試験研究費）。

- 2) 「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切断を蛍光検出する発現誘導型レポーターシステムを組み込んだ細胞を樹立した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 3) 「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、構築したCas9の細胞内タンパク質発現量を制御するシステムについて、複数の細胞への適用可能性について検討と解析を行った（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) 近年食物アレルギー症例数の増加が報告されているくみについて、定量検査法及び定性検査法開発のためのモデル加工食品等の検討を行った。また現行のアレルゲンを含む食品の検査法の改良のため、現在流通している小麦の主要な品種・銘柄の実態を調査した（消費者政策調査費）。

5. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

- 1) 「食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究」において、より効率的な検査法に資するため非破壊式放射能測定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、アルファ線核種標識モデル抗体の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。

海外対応としては、渡邊敬浩第一室長が、食品基準審査課からの依頼でCodex残留農薬部会第53回会合（バーチャル、令和4年7月4日～8日、及び7月13日）に出席し、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、第3回全体会議（バーチャル、令和4年4月26日、4月28日、5月3日、5月5日）、第4回全体会議（スイス・ジュネーブ市、令和4年11月15日～11月18日）、及び作業部会定例会議、各種打ち合わせ等多数（バーチャル）に参加した。国際新興感染症学会2022年学術集会ICEID2022（バーチャル、令和4年8月7日～8月10日）に参加し、発表を行うとともに海外の食中毒関連情報の収集を行った。米国食品医薬品局食品安全・応用栄養センター（US FDA CFSAN）、米国農務省食品安全検査局（USDA FSIS）、米国農務省経済調査局（USDA ERS）を訪問し（米国・ワシントンD.C.、令和5年2月7日～2月8日）、米国における生鮮・加工野菜、加工肉製品等の規格基準及びその運用等の調査等を行った。オランダ食品・消費者製品安全庁（NVWA）及びオランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）を訪問し（オランダ・ビルトーベン村、ユトレヒト市、アムステルダム市、アイントハーフェン市、ズーテルメール市、令和5年2月20日～2月24日）、オランダにおける小規模食品取扱い事業者の食品衛生監視指導実態の調査を行った。登田美桜第三室長が、食品基準審査課からの依頼でCodex食品汚染物質部会第15回会合（バーチャル、令和4年5月9日～13日、及び5月24日）に政府代表団の一員として参加した。

渡邊敬浩第一室長は、第45回農薬残留分析研究会最優秀ポスター賞を受賞した。

業務業績

図書・情報サービス

1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌は、75タイトル（和雑誌：11、洋雑誌：64）を購入した。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25件の依頼を受け、外部へ74件（申込102件、うち謝絶28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4年、第140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. 食品に残留する農薬等の検査データの集計と解析

令和3年度に全国の自治体等（133組織）で実施された食品（農産物、畜水産物、加工食品）検査の結果を、約280万件のデータとして集計・解析し、さらに結果の視覚的な提示方法を検討した他、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議が公開した評価書から作物残留試験データを収集しデータベースに構築した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

2. 食品中の農薬等の確率論的な摂取量推定手法検討

通常、農薬等の食事性暴露量は高度な保守性を保ち点推定されるが、その結果により健康危害への懸念が示された場合に実施する、より現実的な推定のための確率論的方法について検討した。本年は、国際標準の方法を構築するために、国際的なガイドライン等を調査し主要な要素を解析するとともに整理した。また実際の検査データを使用したモンテカルロシミュレーションを試行することで、確率論的推定の特徴や課題を明らかにした（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（CCCCF）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「コーデックス60周年記念プレイベントーコーデックスの60年を振り返る」をオンライン開催し、350名以上が参加する盛況を得た(厚生労働行政推進調査事業費補助金)。

4. 輸出先国のリスク管理に対応した残留農薬データ等の補完に関する研究

政府方針である農林水産物・食品の輸出拡大に貢献するための輸出先国の規制等への対応を検討する研究として、国際標準の最大残留基準値(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MRL設定へ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)。

5. 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)。

6. 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: COVID-19に関する食品安全関連情報、二酸化チタン、セミカルバジド、チオウラシルの残留、カンナビジオール、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・動物用医薬品の許容一日摂取量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)。

7. 鶏肉のフードチェーンを通じたカンピロバクターの定量的動態解析とリスク低減効果の評価に向けた研究(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(食品健康影響評価技術研究委託)。

8. 小規模事業者等におけるHACCPの検証に資する研究

小規模食品取扱事業者等に対するオランダ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および影響評価等を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

9. 食中毒関連情報調査

食中毒調査支援システム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)。

10. 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指し、RASFFにおける通関拒否状況(2021年10月1日~2022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)。

11. 我が国における生物学的ハザードとそのリスク要因に応じた規格基準策定のための研究

生鮮野菜又は食肉加工食品を対象とした国際的な微生物規格基準に関して、Codex委員会が発行している文書の調査を行うことで日本における規格基準の国際整合性を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

12. 輸出国における農薬等の使用状況等調査

我が国の食品輸入監視計画作成のための基礎資料として、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について、直近3年間を対象に、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）。

13. 食品中の汚染物質に関する調査

アクリルアミド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、これまでに作成した12物質のリスクプロファイルについて新規情報をもとに更新作業を行った（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

14. 乳幼児用穀類加工品に係る調査

我が国における乳幼児用食品（特に穀類加工品）の規格の策定に資するため、諸外国等における乳幼児用食品の規格の策定状況、汚染物質の最大基準値の設定状況、表示規制について調査した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

15. 自然毒等のリスク管理のための研究

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」の更新作業に必要な写真及び資料の収集と更新作業を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

16. 「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、米国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）。

17. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究

先行する研究課題で食品中放射性物質の検査結果とその意味についての周知が不足していることが示唆され、適切なリスク管理を可能にする情報提供のありかたについて検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

18. 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。特に若手研究の充実が課題と特定されたため、広報や介入を

行った（厚生労働科学研究費補助金）。

19. 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維持し適宜対応した（医薬・生活衛生局食品監視安全課）。

医薬安全科学部

前部長、部長事務取扱 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4年度は、主として1) ジェネリック医薬品やバイオ後続品の使用実態や国際動向調査、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、薬剤性間質性肺炎の重症型（びまん性肺胞傷害）のバイオマーカーとして見出したストラテフィンに関する論文がNature Communications誌に発刊された。さらに重症薬疹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。また関連して、新型コロナウイルス感染症の重症化に関連するバイオマーカーの論文2つが発刊されるなど、バイオマーカーに関する研究では多大な成果をあげた。さらに核酸医薬品、ペプチド医薬品や遺伝子治療用製品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、これらの成果を論文として発表した。さらに、ある種の医薬品による重症薬疹発症と関連する遺伝子多型に関し、簡便な核酸クロマトグラフィーによる診断系を開発し、論文発表を行った。行政関連研

究としては、引き続き、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、再生医療等製品の電子添文記載要領の改訂等、数種の行政指針作成や改訂に協力している。さらに第4室において、所内研究情報ネットワークの適切な管理・運用を行った。

人事面では、沖山佳生非常勤職員が令和5年1月末で退職した。7年にわたる多大な貢献に感謝したい。また、齋藤嘉朗部長は、令和5年3月31日付で副所長に異動となった。引き続き、医薬安全科学部長を併任している。

研究面では、齋藤嘉朗部長が、令和4年度日本薬物動態学会学会賞を受賞した。また荒川憲昭主任研究官が文部科学大臣表彰 科学技術賞を受賞した。さらに、孫雨晨研究員が、日本薬学会より、長井記念若手薬学研究者賞を受賞した。また、塚越絵里研究員が、第43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。海外出張としては、齋藤嘉朗部長がバイオマーカーに関する分析法バリデーションに関する成果発表のため、令和4年9月27日から10月2日にかけて、米国アトランタ市に出張した。

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、抗血小板薬を対象に、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

中華人民共和国・中南大学湘雅医院 (Xiangya Hospital) のDong-sheng Ouyang教授らの漢方薬カシュウによる副作用 (薬物性肝障害) に関する研究活動を調査し、副作用の診断基準、遺伝子試料・患者情報収集及び解析方法、並びに遺伝子情報の行政的利用状況に関する情報を収集した。また日本人薬物性肝障害患者のゲノム試料を用いて、新規マーカー探索及び既知マーカーの検証を行った。特に、日本人の漢方薬による薬物性肝障害発症とHLA-B*35:01との関連を初めて発見し、論文報告した。遺伝子マーカーの調査に関しては、ゲフィチニブ、ネビラピン、抗結核薬に関する報告を追加した。

4. 医薬品の安全性情報に関する業務

令和4年度は前年度に引き続き、海外公的機関からの医薬品及び再生医療等製品の安全性に関する情報を収集し、信頼性の評価を行った上で重要な情報を選別し、日本語に翻訳/要約して「医薬品安全性情報 (26号発行、総ページ数292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を対象に、i) 行政機関における医薬品の安全性確保の施策の実施状況を評価・監視する体制、ii) 医薬品の安全性確保に関する患者・消費者の参画状況 (患者・消費者からの副作用報告、安全性の評価・措置を行う会議体)、iii) 特例承認、条件付き承認等に相当する制度の状況 (当該制度の有無と、存在する場合は、制度の概要及び承認直後の安全性情報収集内容) 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。

6. 新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・安全性確保に関する研究

新型コロナウイルス感染症に対する日本の既承認のワクチン及び新規治療薬を対象に、リアルワールドデータによる臨床研究事例を文献等で調査し、エビデンスレベルの評価ならびにリアルワールドデータの利用性及び留意点を整理した。

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。さらに、国内への適切な導入方法や基盤整備の在り方に関する提案に向けて、関連団体 (製薬企業) へのアンケート調査を実施した。

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、ならびに副作用報告動向のアジア地域間差について調査・検討を行った。また、最終報告として、東・東南アジア地域で国際共同治験を計画する上での留意事項をまとめた。

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）

他の研究班と共同で、定量PCRによるバイオマーカー分析法に関する留意点文書について、最終化を行った。また医薬品規制調和国際会議（ICH）M10に関し、ガイドライン本文とQ&Aの最終化、及びその日本語訳案作成に貢献した。更にICH M12（薬物相互作用）の国内活動を支援する科学的検討を行った。

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オープンデータを用いて処方動向の分析を行った。

5) バイオ後続品の品質安全性確保と国際規制調和の推進のための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）

薬力学的マーカーの利用による臨床評価の簡略化を目指して、欧州における製品別ガイドライン等の規制文書での記載内容をまとめた。さらに日米欧でのバイオ後続品承認事例を対象に、審査報告書にて薬力学的マーカーの使用例を調査し、結果をまとめた。また、本邦における互換性に関する課題と方向性の整理を行うため、日米欧のバイオ後続品の互換性に関する規制制度、ならびに米国の互換性バイオ後続品の承認事例について調査した。

6) 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、リスク管理計画素案の新規作成及び電子添文の記載要領等の規制関連文書の改訂素案の作成を行った。

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）

薬剤性間質性肺炎及び重症薬疹のバイオマーカー候補について、追加試料の解析を行うと共に副作用機序との関連性検討を行い、2種に関して医薬品医療機器総合機構（PMDA）の適格性評価を受けた。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文書、及び医薬品開発ツールとしての安全性バイオマーカーに関する留意点文書をまとめた。また、バイオマーカーの実用化について、引き続き検討した。

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った。また、データの品質管理を再確認するとともに、網羅的な遺伝子多型解析結果を用いてインピュテーションを行った。さらに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探索した。

3) 薬物性肝障害に関する血中バイオマーカーの探索・検証と評価（一般試験研究費）

薬物性肝障害症例を用いた網羅的なmiRNA、タンパク質、及び内在性代謝物解析によって同定したバイオマーカーの血中濃度測定結果から、特許化や論文化のための解析、特許申請や論文草案の作成を行った。

4) 重篤副作用に関するRNAマーカーの探索・検証（一般試験研究費）

重症薬疹のmiRNAバイオマーカーについて、発現量と副作用の重症度との関連解析を実施した。

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、NUDT15遺伝子多型で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評価するために、チオプリン代謝物濃度を測定した。さらに、NUDT15及びTPMTの遺伝子多型解析を行った。

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）

小児白血病の薬物治療においてL-アスパラギナーゼ投与により脾炎発症患者及び非発症患者より得たDNA検体について遺伝子多型解析を実施した。

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)

細胞内透過型ペプチド医薬品について、薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用の評価を行った。また中分子ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関し、指針案を作成した。

- 8) ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究 (GAPFREE4) (日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業)

脳脊髄液多層オミックス解析によるバイオマーカー開発基盤の構築に参画し、倫理申請等解析準備を行った。

- 9) 尿中キヌレニン経路代謝物に着目した薬剤性間質性肺疾患の新規バイオマーカーの開発 (日本学術振興会・科研費)

尿中におけるキヌレニン経路代謝物の定量法を開発した。また、薬剤性間質性肺炎とその他の対照肺疾患患者由来尿試料中のキヌレニン経路代謝物量の定量を実施した。

- 10) アジア人を対象にしたファーマコゲノミクス情報の利用における医薬品添付文書への情報反映方法に関する研究 (日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業)

薬物代謝酵素の遺伝子多型による薬物動態の変化に関する報告を文献調査し、基質薬物による影響の違いを検討した。

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) 新規びまん性肺胞傷害バイオマーカーの発現機序と機能の解明 (日本学術振興会・科研費)

間質性肺炎患者のバイオマーカー候補タンパク質の細胞外特異的な翻訳後修飾体の定量系を構築し、血中濃度の測定性能を評価した。

- 3) 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)

肝組織ライセートを用いた代謝実験を実施し、核酸医薬品の代謝物の網羅的なプロファイリング解析を実施し、同定された代謝物について網羅的な定量法の構築を行い、バリデーション試験を実施した。

- 4) 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実施した。

- 5) 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)

組換えウイルスワクチンの生体内分布評価に関し、複数のDNA部位を対象にした定量PCR等による定量法を構築し、生体マトリックスを用いた分析法バリデーションを実施した。また新型コロナウイルス感染症の抗体検査キットに関する標準化及び国際薬事規制当局連携組織 (ICMRA) の動向について調査した。

- 6) 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過敏症を発症した患者及び非発症患者から試料の提供を受け、抗薬物抗体の解析を開始した。

- 7) 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文献調査を行い、留意点文書の中間案をまとめた。

- 8) 抗てんかん薬による重症薬疹発症予測のための遺伝子診断薬の開発 (日本学術振興会・科研費)

抗てんかん薬のカルバマゼピンに関し、重症薬疹の発症と関連が報告されている遺伝子多型について、アレレル特異的なPCR法に使用するためのプライマーを設計し、予測診断法の構築を開始した。

- 9) エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究 (日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業創薬基盤推進研究事業)

間葉系幹細胞由来エクソソーム製剤の品質評価法のためのリピドミクス解析法の基盤整備を実施した。

- 10) 4種の新規モダリティ医薬品を対象とする薬物動態評価のための生体試料中濃度等分析法の開発と標準化に関する研究 (日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業)

核酸医薬品、中分子ペプチド医薬品、遺伝子治療用製品 (*in vivo*医薬品) 等の新規モダリティに関し、一部は代謝物を含め、高感度な生体試料中薬物濃度分析

法の構築を開始した。

- 11) 重篤副作用患者由来iPS細胞バンクの構築に向けたフィージビリティ研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

研究倫理承認に向け関係機関と議論を進めるとともに、培養細胞および末梢血単核球を用いた*in vitro*の肝障害評価系の開発を行った。

- 12) 重篤副作用回避のための個人差を反映した薬物毒性惹起メカニズムの基盤研究（日本学術振興会・科研費）

各種HLAを発現する培養ヒトB細胞株の、複数の医薬品による小胞体ストレスシグナルへの影響を解析した。

- 13) HLA-A*11:01に着目したサルファ剤による重症薬疹発症メカニズムの解明（日本学術振興会・科研費）

HLA-A*11:01及びそのスーパーファミリーを発現するPBMCや培養細胞を用いて、サルファ剤添加時のストレス応答分子の発現を調べた。

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うために整備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さらなる精緻化及びユーザーインターフェースの利便性を向上させた。

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。本年度は、研究情報ネットワークシステムを更改し、リモートアクセス環境を整備した。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（令和3年3月25日付け）、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5年5月末現在、センター長1、部長5、室長19（欠員1）、主任研究官12、研究員3、再任用職員2、特別研究員1、客員研究員16、協力・流動研究員8、研究生・実習生5および技術・事務補助員44、短時間勤務職員等17、総勢133名が在籍している。

異動として、まず、令和4年12月1日付けで津田雅貴変異遺伝部第三室長が、令和5年1月1日付けで伊澤和輝変異遺伝部任期付研究員が、それぞれ着任している。一方、3月31日付けで入江智彦薬理部主任研究官が辞職した。令和5年4月1日付けで川岸裕幸薬理部第三室長、松本真理子安全性予測評価部第三室長（同部主任研究官からの異動）、畝山瑞穂病理部任期付研究員がそれぞれ着任した。また、鈴木孝昌遺伝子医薬部第四室長は3月31日付けでの停年退官に伴い、変異遺伝部再任用職員として着任した。以上により、当センターの正職員は3名の増員となった。欠員となっていた室長の補充は進んだものの、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。なお、当センター長室所属の客員研究員、井上和秀九州

大学特別主幹教授は、令和5年2月末をもって退所することとなった。長きにわたるご協力に感謝したい。小泉修一山梨大学教授、小澤正吾岩手医科大学教授、今井俊夫前国立がんセンター研究所動物実験支援施設長、石田誠一崇城大学教授には、引き続き客員研究員として、当センターの研究活動にご尽力いただいている。

研究交流等としては、2022GCRSR (Global Coalition for Regulatory Science Research) 及びGSRS22 (Global Summit on Regulatory Science) がシンガポールにて開催された。平林センター長が所長代理として2022GCRSRに参加し、シンガポール食品安全庁の新設の研究所見学を含め研究交流をおこなった。また、GSRS22では、平林センター長、小川久美子病理部長、阿部康弘薬品部第四室長、山本武範遺伝子医薬部第一室長、鈴木美成食品部第四室長が発表を行った(10月18～21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4年度も化対室から6名の参加があった(7月20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、web開催からHybrid開催へと移行しており、種々の国際機関での行政関連会議あるいは各種学術関連集会等に対して、対面会議も含め、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、Hybrid開催されたOECD Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme (WNT, 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)-34(4月26～29日)、OECD Working Party on Hazard Assessment (WPHA) 及びOECD Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST)(6月20～24日)にweb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、日本からの提案を活動計画に盛り込むべく、また情報の収集並びに国際協調の推進に努めた。さらに、前述の2022GCRSR及びGSRS22の他、国際毒性学会(9月18～21日、マーストリヒト)、OECD WNT主催ワークショップ「How to prepare for emerging technologies ?」(12月1～2日、パリ)、米国

毒性学会(3月19～23日、ナッシュビル)にそれぞれ出席し、動物福祉に配慮した化学物質の安全性評価やその国際調和の推進にかかる当センターの取組を発信すると共に、情報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しており、安全センター内でワーキンググループを構成して、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)4品目、二酸化チタン及び既存添加物3品目の審議を行った。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調査研究を遂行し、報告書をまとめた。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」と分類された品目の再評価も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、科学委員会)、内閣府食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部及び同第三部(座長)、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、WNTでは、ヒト健康に関する日本の調整官及びBureau会議構成員(副議長)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16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、昨年度、製薬工業会の協力の下に実施したICH S6 (R1) 発出後の実態調査（平成25年の調査のフォローアップ）のとりまとめを行った。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、ICHにおける新規トピックス提案をEMAと共同で行い、国内指針のICHガイドライン化に向けた活動を進めた。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：伊藤美千穂）「遺伝毒性不純物に関する研究」（協力者：本間正充／杉山圭一／出水庸介）「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）「薬物動態等に関する研究」（協力者：斎藤嘉朗）「バイオ医薬品のウィルス安全性評価に関する研究」（協力者：佐藤陽治）「製剤の安定性に関する研究」（協力者：小出達夫）「非臨床電子データ（SEND）の活用に関する研究」（分担：PMDA 笛木修）「発生毒性試験に関する研究」（分担：PMDA 三ヶ島史人）「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 直田みさき）「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、TGに関しては、日本主導で取り組んできたin Chemico Skin Sensitisation, ADRA TG442Cの再改定が公表された。また、OECDでは前例のない全身毒性としての免疫毒性に関するin vitro試験法開発を日本が主導しており、この採択に向けたin vitro免疫毒性試験のDetailed Review Paper (DRP) が、GDとして公表された。〔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. 化学物質や医薬品のヒトの安全性評価にあたり、動物試験を回避し、emergent technologyを取り込む国際的な動向を受けて、国内外で活発な開発が進められている生体模倣システム（MPS）について、新規ヒト型in vitro医薬品評価法としての規格化、国際標準化に向けた基盤整備に向けた調査研究を進めている。〔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）〕

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い、また非臨床安全性評価の高度化に向け、小実験動物用MRI（磁気共鳴画像装置）を用いる非観血かつ経時的な安全性評価法の開発にも取り組んだ。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4年4月1日付で西村拓也氏が第三室長として着任し、同日付けで北嶋聡毒性部長の第三室

長併任が解除された。また客員研究員として昨年度に引き続き、落谷孝広氏（東京医科大学教授）、菅野純氏（国立医薬品食品衛生研究所名誉所員）、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。また、大久保佑亮主任研究官は、日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス部門にてROBOMECH表彰（学術研究分野）を、加えて第62回日本先天異常学会学術集会にて優秀演題賞を受賞した。横田理主任研究官は、第62回日本先天異常学会学術集会にて優秀演題賞を受賞した。

業務関連での海外出張では、栗形麻樹子第二室長は第62回北米毒性学会（SOT2023, 2023年3月18日～3月25日、ナッシュビル・米国）の出席、発表をおこなった。西村拓也第三室長は細胞培養食品の安全性に係るシンガポール政府機関との意見交換（2023年1月11日～1月14日）をおこなった。小野竜一第五室長は第16回国際毒性学会（ICT2022, 2022年9月16日～9月22日、マーストリヒト市・オランダ）の出席、発表、第43回米国毒性協会（ACT2022, 2022年11月12日～11月19日、オーロラ市・アメリカ）の出席、発表をおこなった。高橋祐次動物管理室長は第62回米国毒性学会（SOT2023, 2023年3月18日～3月25日、ナッシュビル・米国）の出席、発表をおこなった。大久保佑亮主任研究官は第16回国際毒性学会（ICT2022, 2022年9月18日～9月22日）の出席、発表をおこなった。

試験業務

1. 既存化学物質の毒性試験

毒性プロファイルを精査する為の遺伝子発現変動解析を実施し、もって健康被害の未然防止の観点から「タール色素」の安全性確保を図ることを目的として、今年度は、「緑色202号（キニザリングリーンSS）」について、マウスに単回経口投与した際の肝における遺伝子発現変動を網羅的に解析した。（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、2品目（p-サイメン、ステビア末）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、3品目（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、N,N'-エチレン-ビス（12-ヒドロキシステアリン酸アミド））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。さらにこの手法を利用して、新規に精巢の非侵襲的毒性評価法を開発した。

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120物質について、順次、子宮肥大試験及びハーシュバーガー試験を実施し、ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している。令和4年度は1品目（4,4'-(ヘキサフルオロイソプロピリデン)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、過去の逸脱事項の調査を行った。

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、EFSAが2021年に食品添加物としての二酸化チタン（E171）に関する安全性評価を実施し、欧州連合（EU）において2022年1月に食品添加物としての使用の禁止が決定されたことを背景に、二酸化チタンの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4年度は、令和3年度に実施した子宮肥大試験（経口、皮下）を実施した2物質4試験のデータに加えて、当該物質の*in vitro*スクリーニング試験データや用途情報を収集し、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を継続して行いリストの補強を行った。その結果、本事業の化学物質優先リスト143物質のうち15物質がEUにてすでに内分泌かく乱物質と結論された物質、あるいは検討対象となっている物質リスト（List I・II）に掲載されていた。さらに、EUの規制に関する動向調査を行い、CLP及びREACH規則改正の動向、内分泌かく乱物質の特定に関するガイダンス文書（EFSA/ECHA, 2018）、これに関連する甲状腺の総説2報（Ursula G. Sauer, et al. 2020; Sue Marty, et al. 2021）について報告した。

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、日本に適した制度の原案の作成を目的とし、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、4) 新開発食品に係る上市前届出制度の原案の作成。

6) フードテックを応用した細胞培養食品の先駆的な調査検討による食品衛生上のハザードやリスクに係る研究

令和4年度より、フードテックを応用した新規食品の中でも特に「細胞培養食品」（いわゆる培養肉）に着目し、このリスクプロファイルの作成ならびに想定

される今後の動向と方策につき考察することを目的とした調査研究を開始した。その際の抽出した課題の妥当性について、モデルとなる細胞培養実験系を用いて検証、この結果を調査の方に還元し、その確度について補強していく。今年度はその安全性評価に向けたハザードの特定に向けた課題の抽出を行った。（厚生労働科学研究費補助金）

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4年度はエストラゴールの4日間の新型反復曝露、及び、フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）の4日間の新型反復曝露の2実験を行い、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、化学物質の反復投与において溶媒として使用されるメチルセルロースの14日間反復曝露及び単回曝露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。

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评价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13週間連続で6時間/日の全身曝露を行い経過を観察中である。Taquann法の効率化のため、濾過工程に用いる攪

拌装置の開発、自動化に適したろ液の瞬間凍結法としてドライアイスを用いる方法を開発した。(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-201)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)の全身吸入曝露を行った。曝露終了直後、4及び8週後に定期解剖を行い、肺組織、BALを採取し、病理組織評価、免疫機能評価を行った。(厚生労働科学研究費補助金)
- 3) 化審法に係るガス状化学物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する評価系開発

令和2年度より「ガス状優先評価化学物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する短期小規模吸入曝露評価系の開発」(厚生労働科学研究費補助金)を開始した。独自開発の短期間小規模のハザード評価手法を、ガス状「優先評価化学物質」に適用し、当該物質の長期毒性評価の迅速化・高度化に資する評価系開発を目的として今年度は、トルエ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、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による急性毒性試験の判定基準策定と代替法に資する研究-診断学とAIによる致死性予測と人道的エンドポイントの設定-」では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、非侵襲的な方法によるEEGとECGの測定方法の開発、ソフトウェア開発ではECGのように繰り返しパターンの解析に有用なアルゴリズムの評価を行った。(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

妊娠動物に催奇形性物質を投与し、催奇形性に特異的なエクソソームRNAを単離するための採血を行った。

- 6) サーカ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毒性メカニズム解明に従事した。(科学研究費補助金(日本学術振興会)挑戦的研究(萌芽))

- 7) ウェアラブルデバイスを用いたハイスループット毒性解析システムを開発

本研究では独自開発したウェアラブルバイタルサイン測定デバイスをラットに実装し、外来物質による心血管・呼吸・中枢影響を計測することで毒性の自動解析システムを開発する。本年度は、ウェアラブル温度計を開発した。

- 8) 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。

- 9) 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

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目的に、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行った。

(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リアルタイムに測定した。

(3) 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、雌雄マウスの行動試験データの例数を増やし、性周期に依存した行動試験結果のばらつきについて検討をすすめた。(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*胚において*Uncx4.1b*は筋節の周囲の結合組織に発現していた。CRISPR-Cas9システムにより*Uncx4.1b*のノックアウト実験を行った結果、ノックアウト胚では神経・体節・眼に異常がみられ腱節および硬節のマーカー遺伝子の発現が低下していた。*Uncx4.1b*は腱節および硬節の形成に役割をもつことが示唆された。

(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ス解析の結果から、目的の変異型、タンデムノックイン型や欠失型に分類し系統維持するとともに、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

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した。精子エピゲノムに着目して世代影響を予測する分子マーカーを見出した。（科学研究費補助金（日本学術振興会）若手研究）

3) 催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発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3年度に実施した妊娠ウサギを用いたサリドマイド腔内投与試験の妥当性を確認するために催奇形性量のサリドマイドを妊娠ウサギへ経口投与し、血漿中及び子宮内容物の薬物動態を確認した。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

4) 核酸ワクチンやゲノム編集遺伝子治療に係る安全性の評価と安全な運用に資する研究

マウス受精卵におけるレトロトランスポゾンの遺伝子発現量の定量を行った。

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、生殖毒性評価に適用可能なことを確認した。（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、精子形成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、当該評価手法をより実践的に、ビタミンAやEの欠乏モデルを用い、ハザード同定における本手法の有用性について明らかにした。（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

2021年度に引き続き、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。2022年度は思春期以降のライフステージにおいて曝露の影響を評価した。曝露マウスでは精巣重量の減少や精子数の減少が認められた。（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) バイオ／核酸医薬品の安全性に関する研究

バイオ医薬品については、S6（R1）ガイドラインに対するアンケート調査結果をうけた課題に対する意見の集約に関する活動、核酸医薬については、ICHにおける新規トピックス提案をEMAと共同で行い、国内指針のICHガイドライン化に向けた活動を行った。

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

現在までの文献調査により得られた、行動試験を用いた発達神経毒性に関連する学術論文の内容について、被験物質の種類や評価内容、毒性試験ガイドラインへの準拠等の情報を整理した。（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、最上由香里博士を主任研究官として採用した。入江主任研究官は3月末付けで退職した。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、European Society of Toxicology *In Vitro* (ESTIV) 理事、国際安全性薬理学会（SPS）理事、日本薬学会代議員、日本神経化学会評議員、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集委員、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集委員、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、公益財団法人東京大学薬学振興会委員を拝命した。安彦行人第四室長は内閣府食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員、日本毒性学会評議員及び田邊賞選考小委員会委員、日本動物実験代替法学会評議員及び国際交流委員を拝命した。

国際協力については、諫田部長は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96回日本薬理学会シンポジウム、日本薬学会第143年会シンポジウム、第49回日本毒性学会学術年会、日本動物実験代替法学会第35回大会、生体機能と創薬シンポジウム2022、フォーラム2022 衛生薬学・環境トキシコロジー、第35回自然科学研究機構シンポジウム、ESTIV2022、ICT2022、3rd Asian Congress for Alternative to Animal Experiment, SAAE-I annual meeting, Inaugural International Scientific Conference of the SAAT-SLなどで講演した。また諫田部長は名古屋大学（第152回創薬科学セミナー）、豊橋技術科学大学で講義を行った。佐藤第一室長は、HSC研究会、MPS World Summitで講演した。山崎大樹第二室長は第12回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウムおよびCBI学会2022年大会において講演した。また、山崎第二室長は北里大学にて講義を行った。安彦行人第四室長、最上由香里主任研究委員は衛研例会にて発表した。また、最上由香里主任研究官は、MPSプロジェクト事務局を担当した。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) AMED補助研究費（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）「高親和性ACE2による変異株を網羅したCOVID-19治療薬開発」において、新型コロナウイルス治療薬の候補化合物の安全性をヒトiPS細胞由来の様々な分化細胞を用いて検証した。
- 2) 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）「革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築」において、アジュバントの安全性・毒性を検証し、データベースの構築に取り組んだ。
- 3) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「ヒト型BBBネットワークMPSの事業化（社会実装支援）」において、血液脳関門チューブネットワークデバイスにおいて血管を作製させるための足場構成成分等の条件最適化を進めた。
- 4) 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究B）「成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用」において、ヒトiPS細胞由来心筋細胞により新型コロナウイルスの病態メカニズムを調べて、治療候補薬を見出した。
- 5) AMED補助研究費（創薬基盤推進研究事業）「IVIVEとヒト細胞資源の活用による安全性評価技術のヒト予測性向上」にて、共通化合物を用いてモルモット心エ

コーデータの取得および三次元心筋組織データの取得を行った（心臓）。MRIの全脳撮影技術を習得し、薬物適用を行っている（中枢神経系）。

- 6) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「オンチップ灌流型MPSを基礎とした肝と他臓器が関与する薬物動態・毒性の予測系開発」にて、ヒト凍結肝細胞および三次元心筋組織の機能が維持可能な培地の探索を行い、有力な共通培地を見出した。共通培地を用いてヒト凍結肝細胞における酵素活性を測定し、酸素供給がCYP3A4の酵素活性向上に重要であることを見出した。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 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、多施設間によるMEAシステムのデータ再解析を行い、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、引き続き陽性対照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に関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」において、MEAシステムにより引き続き危険ドラッグの評価を進めた。適切な評価指標を検討した。またPCPとPCP類縁体のPhencyclidine (PCPy) 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*実験で発見された血液脳関門バリア機能成熟メカニズムを*in vivo*においても検討するための実験系を開発した。
- 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に関する発表を行った。
- 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作動薬で活性化すると、イオンチャンネルの抑制を介して神経細胞の興奮性を上昇させる事を見いだした。
- 7) 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究C）「アド

レナリン受容体による新規ナトリウム漏洩チャンネルNALCNの調節機構解明」において、耳鳴に関連する脳部位で、ノルアドレナリン受容体の下流シグナルはGABA (B) 受容体下流シグナルとオーバーラップする事を見いだした。

- 8) 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）「AI支援型MPSを用いたヒトiPS由来神経細胞による神経毒性試験法の開発」において、多点電極アレイ（MEA）プレートに播種したヒトiPS細胞由来神経細胞の画像を経時的に取得し、画像特徴量の抽出を行った。血液脳関門（BBB）とMEAを統合したMPSシステムの構築に向けて、ヒトiPS細胞由来BBBのプレバリデーションを実施し、輸送安定性およびバリア機能などを検証した。さらに、分子記述子を用いてクラスタリングを行い、*in vitro*データとの比較検証を行った。

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) 文部科学省科学研究費補助金（挑戦的萌芽）「血液脳関門を標的とした新興感染症の病態解明と創薬への応用」に関する研究において、ヒトiPS細胞由来BBBを用いて新型コロナウイルスの病態メカニズムを検討し、治療候補薬の有効性、安全性を検討した。
- 2) オルガノイドを用いた薬理評価に向けて、ヒトiPS細胞から作製した肺などのオルガノイドを用いて、新型コロナウイルス治療薬などの医薬品の有効性、安全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、ヒトiPS細胞由来神経細胞標本から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。細胞外グルタミン酸濃度調節にアストロサイト型グルタミン酸トランスポーターが関与していることを明らかとした。

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と共同研究を行い、成熟心筋細胞による収縮評価法を検証した。Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) として確立した抗がん剤の慢性曝露による収縮評価系を用いて、収縮障害、細胞障害などの国際検証試験のデータを取得し、多施設間のデータ解析を進めた。また、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の波形に関して機械学習な

どの検討を行い、多施設間で比較検証を行った。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い、リスト化した。

- 2) 医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究として、ヒトiPS細胞由来心筋細胞のインシリコモデルに関して引き続き、モデル間差が認められることなどを議論した。
- 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い、日本からのコメントを取りまとめて提出した。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。
- 4) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「MPSの標準化・基準作成による産業界への導入と規制当局受け入れとの橋渡し研究」にて、MPSデバイスおよび播種する細胞に関する考慮すべき事項の洗い出しを行い、灌流型のチップにおいて培地の灌流速度が重要であることを見出した。
- 5) AMED補助研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「生体模倣システム（MPS）の新規ヒト型*in vitro*医薬品評価法としての規格化、国際標準化に向けた基盤整備に資する研究」において、MPS技術を活用した医薬品の品質、有効性、及び安全性についてデータ取得、規制適用を進めた。

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、ヒトiPS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、生後30～50週齢において心筋特異的TRIC-B欠損マウスが死亡する原因を究明するため、解剖学的解析や遺伝子発現解析等を実施した。また単離心筋細胞におけるCaイメージングを実施し、Caトランジェント振幅の低下およびCa取り込みの遅延が生じることを見出した。（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、既存のミクログリア活性化阻害剤よりも有効性の高いシーズを複数発見した。

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, 黒川洵子 静岡県立大学教授, 芦原貴司 滋賀医科大学教授, 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 信州大学准教授, 庄司正昭 国立がん研究センター中央病院医長, 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, HESI NeuTox MEAサブチーム, 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, 中西剛 岐阜薬科大学教授, 吉田祥子 豊橋技術科学大学教授, 福田淳二 横浜国立大学教授, 加藤竜司 名古屋大学准教授, 國澤純 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチン・アジュバント研究センター センター長, 星野温 京都府立医科大学講師, 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 東京大学大学院薬学系研究科教授, 伊藤弓弦 筑波大学生命環境系教授, 松崎典弥 大阪大学大学院工学系研究科教授, 川端健二 医薬基盤・健康・栄養研究所プロジェクトリーダー, 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, 水野忠快 東京大学大学院薬学系研究科助教, 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, 小泉修一 山梨大学医学部大学院総合研究部医学域教授, 竹澤俊明 農業・食品産業技術総合研究機構主席研究員, 伊藤晃成 千葉大学教授, 梅澤明弘 成育医療研究センター研究所再生医療センターセンター長, 松永民秀 名古屋市立大学教授, 高山和雄 京都大学iPS細胞研究所講師, 楠原洋之 東京大学教授, 石田誠一 崇城大学教授, 松下琢 崇城大学副学長, 末水洋志 実験動物中央研究所部長, 山田隆志 室長, 本間正充 副所長, 杉山圭一 部長, 鈴木孝昌 主任研究官, 高橋祐次 室長, 斎藤洋克 研究員, 平林容子 安全性生物試験センター長, 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, 小川久

美子 病理部部長, 松下幸平 病理部主任研究官, 酒井康行 東京大学教授, 加藤将夫 金沢大学教授, 瀬尾由広 名古屋市立大学教授, 関野祐子 東京大学教授, 木村暁 国立遺伝学研究所教授, 大野聖子 国立循環器病研究センター部長, 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, 野中美希 東京慈恵会医科大学講師, 山本惇貴 名古屋市立大学助教, 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, Zhu Hua オハイオ州立大学教授, 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): 29件

学会発表: 74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4年度は, 食品用器具容器包装および食品関連用途に用いられる微小粒子を含む環境中化学物質の毒性検討, がん原性・甲状腺毒性の早期指標検索等に関する研究, 腎毒性の発症機序に関する研究, 肝細胞小核形成の毒性病理学的意義に関する研究, および急性吸入毒性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。

石井雄二第一室長が, 日本食品化学学会第25回奨励賞を受賞した。また瀧本憲史研究生および石井雄二第一室長らの演題が, 第39回日本毒性病理学会総会及び学術集会の食品安全優秀発表賞, 第49回日本毒性学会学術年会の優秀研究発表賞および日本環境変異原ゲノム学会第51回大会のベストプレゼンテーション賞を受賞した。

短期海外出張として, 小川久美子部長はギリシャ・アテネで開催された医薬品規制調和国際会議 (ICH) ハイブリッド会合の対面会合 (令和4年5月22日~25日) に日本の規制当局として参加し, 医薬品のがん原性試験に係るガイドライン改定案ICH S1B (R1) の最終化に参

画した。また, シンガポールにて開催されたGlobal Summit on Regulatory Science 2022会議 (令和4年10月19日~21日) に出席し, ナノマテリアルの経口投与による影響について研究成果を発表した。豊田武士第二室長はフランス・リヨンで開催された国際がん研究機関 (IARC) モノグラフ133巻ワーキンググループ (令和5年2月28日~3月7日) に出席し, 4種の化学物質について実験動物における発がん性に関するサブグループでの検討, および全体会議での評価を行った。さらに, 小川久美子部長, 豊田武士第二室長および赤根弘敏主任研究官は, 米国ナッシュビルで開催された第62回米国毒性学会 (令和5年3月19日~23日) に参加し, それぞれ発表および情報収集を行った。

研究業績

1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

1) 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

フラン投与後の肝臓においてSOX9陽性肝細胞は胆管線維症や胆管増生が認められる前のごく早期から傷害部位周囲に認められ, 胆管線維症の進展に伴い増加する傾向が認められた (科学研究費補助金 (日本学術振興会))。

2) 持続性肝再生過程および肝腫瘍発生過程におけるNotchシグナル経路の関与に関する研究

マウスにピペロニルブトキシドを混餌投与した結果, 肝臓において再生性結節ならびに肝腫瘍の発生を確認し, 分子病理学的な検索のためのサンプリングを行った (一般試験研究費)。

3) 化学物質の臓器内分布と部位特異的な毒性および発がん性に関する研究

ルビアジンを28日間混餌投与した*gpt* deltaラットから得られた*gpt*変異体について変異スペクトラム解析を行った結果, 髄質外帯外層 (OSOM) と皮質の変異パターンは一致した。さらに, 過去に実施したアカネ色素の変異パターンとも一致したことから, ルビアジンのOSOMへの局在がアカネ色素の部位特異的な腎発がんの原因であることが明らかになった (一般試験研究費)。

4) 急性腎障害から慢性腎臓病への移行メカニズムに関する研究

腎障害モデルマウスにCD44のsiRNAを投与した結果, 有意な差は認められなかったものの, CD44陽性細胞数および腎線維化面積が減少傾向を示した (科学研究費補助金 (日本学術振興会))。

2. 食品添加物、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

既存添加物として指定されているL-ラムノースについて、28日間の混餌投与による用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での投与用量を0, 0.8%, 2%, 5%に設定し、90日間反復経口投与試験を開始した（食品等試験検査費）。

2) DNAポリメラーゼの変異生成・抑制における損傷特異性に関する研究

欠失変異誘発過程におけるDNAポリメラーゼ γ (Pol γ) の関与を検討するため、オクラトキシンAを4週間強制経口投与したPol γ ノックイン*gpt delta*マウスと*gpt delta*マウスの腎臓について*gpt* assayおよびSpi⁻ assayを実施した結果、いずれのマウスにおいても遺伝子突然変異頻度の上昇はみられなかった（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3) 医薬品の品質および安全性確保のための評価手法に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究

ICH S1の非臨床がん原性試験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、およびアテネでの対面会合に参加し、改定案のStep 4 文書を作成し、翻訳版ならびにパブリックコメントに対応する回答を作成し国内にてStep 5 を達成した。その後、規制当局会合において、根拠論文作成のWeb会議に参画している（医療研究開発推進事業費補助金）。

4) 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4-ベンジルオキシフェノールの無毒性量は雄0.03% (21.0 mg/kg体重/日相当)、雌0.15% (161.9 mg/kg体重/日相当) と判断した（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、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。毒性変化として胃の境界縁における扁平上皮細胞の過形成、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低値がみられたことから、無毒性量は雄100 mg/kg体重/日、雌300 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。4,5-エポキシシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸ビス (9,10-エポキシステアリル) の毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での最高用量を雌雄ともに1000 mg/kg体重/日に設定した（食品等試験検査費）。 β -[(ヒドロキシエチル) アミノ] アルキルアルコール（二級, C=11~14）の毒性評価を行うための用量

設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での最高用量を雌雄ともに30 mg/kg体重/日に設定した（食品等試験検査費）。

5) 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（JECFA）および米国食品医薬品局（FDA）における追加情報に加え、豪州・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）における動物用医薬品の安全性評価について情報収集を継続し、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）。

6) 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

マイクロニードルアレイを用いた滅菌要否に関するラットを用いた本試験を行い、病理組織学的解析を実施した結果、細菌を塗布したマイクロニードルアレイの処置により、血液学的検査における白血球数および好中球数の増加と相関した表皮および真皮における炎症性変化が認められた（医療研究開発推進事業費補助金）。

7) 医薬品安全性評価の迅速化・高精度化に資する非臨床試験毒性用語の標準化とデータベース構築に関する研究

毒性病理用語に関して、日本毒性病理学会（JSTP）の国際用語委員会の協力により、国際毒性病理用語・診断基準統一化推進委員会（International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria, INHAND）との整合性を考慮した「JSTP げっ歯類常用所見集」を作成し、一般毒性およびがん原性に関する英語の用語集を整備した（医療研究開発推進事業費補助金）。

8) 新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・安全性確保に関する研究

小児用医薬品開発における幼若動物試験および小児臨床試験の実施の年次推移について、医薬品医療機器総合機構のデータベースを用いて検討した（一般試験研究費）。

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, 30, 180 nmの酸化チタンを1000 mg/kg体重/日の用量で90日間反復経口投与したところ、いずれの粒子径でもパリエル板等に黄褐色の粒子がみられたが、毒性影響は認められなかった（厚生労働科

学研究費補助金)。

2) 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28日間反復強制経口投与したラット肝臓におけるポリスチレン粒子の非対称フィールドフローフラクショネーションによる分離定量を目的とし、生体試料の溶出条件検討を行った。酵素法による分解で、高分子量のタンパク質および核酸が分解されていることを確認した（一般試験研究費）。

3) 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甲状腺を用いて、マイクロアレイ解析を実施した。両投与群に共通して発現増加を示したナトリウム/ヨウ素共輸送体 (NIS) について、免疫組織化学的検索を行った。その結果、甲状腺のNIS陽性面積率の増加が、血中ホルモン値の有意な変動が認められた用量と同じ、あるいはより低い用量から検出され、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤の検出に有用であることが示された（厚生労働科学研究費補助金）。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、肝臓におけるグルクロン酸転移酵素 (UGT) 発現を免疫染色により検索した結果、病理組織学的検索で認められた肝細胞肥大に一致したUGT1A6陽性面積の増加が、血清ホルモン値の変動に先行してみられた。PTU・MMI投与ラットでは肝UGT1A6発現増加よりも血清ホルモン値の方が鋭敏であり、UGT1A6免疫染色は代謝亢進による抗甲状腺物質の検出に有用である可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。濾胞上皮によるヨウ素の取り込み阻害剤である過塩素酸アンモニウム (APC) およびチオシアン酸カリウム (PTC) をラットに28日間反復経口投与した。その結果、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤および甲状腺ホルモン代謝促進剤の検討結果と同様に、甲状腺の病理所見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、病理組織学的検索がより鋭敏な指標である可能性が示された。また、下垂体前葉における甲状腺刺激ホルモン (TSH) 陽性面積率および甲状腺におけるKi67陽性率もまた、抗甲状腺作用の評価に有用であることが示された（厚生労働科学研究費補助金）。T4からT3への変換を担う脱ヨウ素酵素の阻害剤であるイオパノ酸 (IOP)、TSH産生阻害剤であるベキ

サロテン (BEX) をラットに28日間反復経口投与した。IOP投与の結果、甲状腺の病理所見が血清ホルモン値の有意な変動と同じ用量で認められ、脱ヨウ素酵素阻害剤の検出においても鋭敏な指標となり得ることが示された。また、BEX投与の結果、下垂体のTSH陽性面積率の減少が認められ、TSH発現亢進と同様にTSH産生阻害作用の検出においても、免疫組織化学的解析が有用であることが示された（厚生労働科学研究費補助金）。NaPBおよびNCD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、共通して発現増加あるい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。また、欧州毒性学会および米国毒性学会における情報収集とともに、経済協力開発機構 (OECD) ならびに米国動物実験代替法検証省庁間連絡委員/米国環境保護庁 (ICCVAM/EPA) が主導する専門家会議に参画し、化学物質の曝露による甲状腺機能障害評価法の開発に関する動向を調査した（厚生労働科学研究費補助金）。

4) 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、*gpt* assayおよびSpi⁻ assayを実施した結果、いずれも遺伝子突然変異頻度に変化はみられなかった（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

5) 毒物又は劇物の指定等に係る急性吸入毒性試験の代替法の開発及びその精緻化に関する研究

急性吸入毒性データのある被験物質6剤についてintratracheal-intrapulmonary spraying (TIPS) 法による気管内曝露試験を実施し、急性毒性値 (LC₅₀およびLD₅₀) を比較した結果、*N,N*-ジメチルアセトアミドおよび*N,N*-ジメチルホルムアミドの2剤についてはLD₅₀値と全身吸入曝露におけるLC₅₀値の差異は4倍以内であった（厚生労働科学研究費補助金）。

6) 放射線影響予防物質に関する研究

γ線照射マウスに被験物質を投与し、放射線影響の発現状況を病理組織学的に検討した。当該年度は、途中死亡例について検討した（一般試験研究費）。

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であるフランについて、複

数用量を用いたラット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網羅的遺伝子発現解析を実施した。その結果、フランにより誘導される肝傷害および遺伝子発現変動は、明瞭な用量相関性を示す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を示さない物質はいずれも γ -H2AX陽性細胞の増加を誘導せず、 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

OECDで進められている非遺伝毒性発がん性の統合的評価手法（Integrated Approaches to Testing and Assessment; IATA）開発に協力し、cell proliferation, resistance to apoptotic cell deathのアクセブロックの評価および評価方法に関する論文作成に参画した（厚生労働科学研究費補助金）。計6種の腎発がん物質を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）。アロプリノール誘発腎障害モデルラットを用い、CD44は部分的上皮間葉転換の生じた尿細管において細胞外基質の分泌を誘導している可能性を示した。また、腎線維化モデルラットでは血中および尿中のCD44発現が上昇していたことから、腎線維化のバイオマーカーとなることが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 染色体不安定性を指標とする発がん性の定量的評価法の検討

ラット肝臓小核誘発物質であるアセトアミド、*N*-ニトロソプロピルアミンまたはキノリンをF344ラットに投与した。肝臓小核試験により小核の形成を確認した後、cDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、3剤に共通して発現増加する34の遺伝子を抽出した（厚生労働科学研究費補助金）。アセトアミド誘発肝腫瘍において融合遺伝子の形成は確認されなかった。一方、コピー数変異解析の結果から、これらの腫瘍では高い頻度でコピー数増加に伴うc-Mycタンパクの発現増加が生じていることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

5. 動物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) を13週間投与した*gpt* deltaラットについて、一般毒性評価を実施した結果、ITBは神経毒性ならびに肝毒性を有することを明らかにした。また、その腎毒性により本試験において無毒性量は決定できなかった。遺伝毒性評価では、毒性標的臓器の一つである肝臓の評価を実施した結果、陰性であった（厚生労働科学研究費補助金）。GPGモデルにおける切除肝を用いた*gpt* assayおよびSpi⁻ assayの結果、6-メトキシキノリン投与群のレポーター遺伝子突然変異頻度に有意な変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 非ヒト霊長類の動物実験代替法等の薬事上の取り扱いに関する研究

2～6歳の雄性コモンマーモセットを用いたシクロスポリンおよびkeyhole limpet hemocyanin (KLH) 投与試験を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 老齢ビーグルの自然発生病変に関する研究

無処置飼育されていた3歳のビーグル犬2頭および13～16歳のビーグル犬6頭について、全解剖を実施し、全身諸臓器の肉眼所見評価および標本作製を行った（一般試験研究費）。

変異遺伝部

部長 杉山圭一

概要

変異遺伝部は、食品関連物質、医薬品、農薬、工業化学物質等、我々の生活環境中に存在する化学物質の安全性を評価するための一環として、これら化学物質の変異原性、遺伝毒性を*in silico*、微生物、ほ乳類培養細胞あるいは動物個体を用いて試験・研究することを所掌業務とする。研究業務としては引き続き、遺伝毒性の評価と解釈に関する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発機構に関する基盤的研究、化学物質の遺伝毒性予測のための構造活性相関に関する研究等に取り組んだ。

人事面では、令和4年12月1日付けで津田雅貴博士を第三室の室長として、また令和5年1月1日付けで伊澤和輝博士を任期付き研究員として採用した。客員・協力研究員については、昨年度に引き続き令和4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4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。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を令和4年10月1日付けで引き続き協力研究員として受け入れた。令和4年5月31日付けで協力研究員の北澤愛莉氏が退所した。

短期海外出張としては、杉山部長と堀端第二室長はカナダのオタワ市にて開催された第8回遺伝毒性試験国際ワークショップ (IWGT) (令和4年8月23日～26日)に参加した。杉山部長、堀端第二室長および古濱主任研究官は引き続き同市にて開催された第13回国際環境変異原学会および第53回米国環境変異原ゲノム学会 (令和4年8月27日～9月1日)に参加し杉山部長はAmes試験の*in silico*予測に関するシンポジウムの座長、古濱主任研究官はその演者を担った。堀端第二室長はクロマチン画分のDNA損傷応答解析についてのポスター発表を行った。堀端第二室長はカナダのモントリオールにて開催された第15回OECD主催 GLP査察官向けトレーニングコース (令和4年10月23日～27日)に派遣され、GLP査察官としての国際研修を受けた。

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、透析膜を利用した新しい代謝活性化システムによるDNA付加体の形成実験の最適化を行った。ラット肝S9 mixとともにヒトリンパ芽球細胞TK6株のタンパク質抽出液を用いること、核酸塩基だけでなく短鎖DNAオリゴマーを用いること、また、第I相代謝酵素でDNA付加体を形成するベンゾ [a] ピレンを用いて、DNA付加体形成能を様々な条件下で実験検討した。また、S9 mixの中に第II相代謝酵素のコファクターを補充した*in vitro*小核試験を実施した。硫酸抱合体を形成し、ニトレニウムイオンとなることでDNA付加体を形成させることが報告されている数種の化学物質を用いて小核試験し、コファクター補充群が、非補充群よりも統計的有意に小核形成頻度を上昇させることを確認した。

(2)新しい遺伝毒性評価試験系の研究としては、第II相代謝酵素の働きを含めたコファクター補充型*in vitro*小核試験の構築を試みた。コファクター試薬は高価な場合が多いため、まずは被験物質処理容量や処理細胞数を減らすことを検討した。そのスモールスケール化の前と後の条件下において、それぞれの未処理群同士を比較、およびシクロホスファミド (陽性対照物質) 処理群同士を比較した結果、どちらも類似した小核形成頻度を示し

た。Ames試験の非代謝活性化条件下で強い陽性 (比活性1340)、代謝活性化条件下でも明確に陽性 (比活性728)を示す4-メチル-2-ペンテナール (MP)について、TK6細胞を用いるチミジンキナーゼ遺伝子突然変異試験 (TK6試験)を実施した。その結果、MPは非代謝活性化条件下で陰性、代謝活性化条件下で弱い陽性であることを確認した。最近、新しいData Independent Acquisition (DIA) 法のプロテオミクス技術が進み、他分野の研究者であっても比較的容易に利用可能になってきた。DIA法を遺伝毒性試験法に導入するため、本研究では、まずTK6細胞からリシスしたタンパク質を回収し、同定数5000以上を目標にDIAプロテオミクスのプロトコルを確立することを目的とした。その実験の結果、一度のプロテオミクス解析でTK6細胞から安定して6000タンパク質数程度の同定と定量ができるプロトコルを確立した。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法の構築を行った。TK遺伝子座をエピジェネティックに不活化したLmTK6株について、クロマチン免疫沈降法によってTKレポーター遺伝子座におけるヒストン修飾H3K36me3の局在を同定した。その株を用いて、新たにGSK-3484862、およびRG108のエピジェネティック作用を定量評価した。

(3)*in silico*による遺伝毒性評価手法のひとつである定量的構造活性相関 (QSAR) を用いたAmes変異原性予測 (Ames/QSAR) は行政での活用が進んでいる。QSAR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試験結果を精査し、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するとともに安衛法試験データの解析に取り組んだ。Ames試験結果データのうち入手可能であった10,673物質についてサルモネラ菌TA100、TA98、TA1535株でのそれぞれ代謝活性化・非活性化条件での試験結果に注目した。TA100、TA98株の組合せで81%、TA100、TA98、TA1535株の組合せで91%のAmes試験陽性の網羅が可能であった。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、N-ニトロソアミン類並びにフラン骨格を有する物質の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)固定化標本を利用した定量定性的な*in vitro/ in vivo*遺伝毒性評価手法の開発に関する研究, (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および(6)DNA修復経路を欠損したAmes試験菌株を使用したグリオキサルの変異原性調査研究を実施した。

(1)ヒト由来細胞を用いた転写介在型突然変異誘発機構を解析するため、プラスミドを基盤とする新規試験系の設計と構築に取り組んだ。特に、標的遺伝子として、*rpsL*遺伝子を適用した。

(2)新規遺伝毒性試験である*Pig-a*試験はその有益性から、OECDガイドライン化に向けた取り組みに対して国際的協力を進めてきた。その結果、*Pig-a*試験のOECDガイドライン化が達成され、令和4年6月30日にOECDから「Test No. 470: Mammalian Erythrocyte *Pig-a* Gene Mutation Assay」として公開された。

(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。LIG4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損傷応答を矛盾なく定量・定性的かつ早期に検出できることが示された。

(4)発がん性試験を含む毒性試験から得られる組織標本等を用いた定量定性的な遺伝毒性評価法の技術基盤を整備するため、高濃度ホルムアルデヒド固定化細胞へのクロマチン免疫沈降法の適用性を検証し、高濃度ホルムアルデヒド固定化におけるリンカーDNA切断の超音波処理条件を明らかにした。

(5)多価不飽和脂肪酸制限食によるエテノDNA付加体のゲノムへの蓄積防止を検討するため、エテノDNA付加体形成の変異原性を検出するAmes試験ベースの*in vitro*高感度バイオアッセイを開発した。外環式エテノDNA付加体を直接修復する能力および正確なDNA複製によって修復する能力が低下したAmes試験菌株は、外環式エテノ付加体を形成する物質に対してより感受性が高く、変異原性を評価するバイオマーカーになりうることを示した。

(6)Ames試験菌株の派生株であるYG7119株の感受性増加の検証に加えて、PolB欠損株であるYG6253（ΔPolBst）やDinB欠損株であるYG9133（ΔDinBst）などの試験菌株は、グリオキサールの変異原作用に対してさらに高い感受性を示すことを明らかにした。

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)次世代シーケンサー（NGS）

を用いた発がん性予測手法の開発に資する遺伝毒性研究、(2)新規*in vitro*遺伝毒性試験に関する研究開発を行った。

(1)これまでの動物個体を用いた化学物質由来の体細胞変異の検出法としては、レポーター遺伝子を導入したトランスジェニック動物を用いたものが一般的であった。本年度からは、新規にNGSを用いて体細胞変異を検出する手法の開発を開始した。体細胞変異の検出に応用可能なNGSを用いた手法を検討し、実サンプルを用いた検証を開始した。

(2)DNAの高次構造を高感度に検出できる技術の発展によって、患者由来のがん細胞では、クロマチン構造が大きく変化していることが明らかになってきた。実際、クロマチン構造が変化したがん細胞では、複数のがん抑制遺伝子の発現が抑制されていることが確認されている。従って、クロマチン構造の変化によって発がんを促進するという考え方が受け入れられつつある。しかし、クロマチン構造変化を指標とする発がん性評価ガイドラインは欧米を含めて未だ存在しない。本研究の目的は、クロマチン構造の変化を指標とした新たな遺伝毒性試験法を開発する。そこで、本研究では、クロマチン構造の変化を直接可視化できるカシリオ法を用いて、細胞を生きのまま特定の染色体領域を標識する手法を応用する。本年度は、dCas9が安定的に発現したhTERT-RPE1細胞の樹立を開始した。

上記の研究以外に、部長を中心に(1)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、(2)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等を推進した。

研究業績

1. 遺伝毒性の評価と解釈に関する研究

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（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）

香料の安全性を*in silico*、*in vitro*で階層的に評価するスキームの開発を目的に、各階層（Ames/QSAR・TK6試験など）の試験法について研究を進めた。その結果、一部の試験は遺伝毒性評価をするうえで有用である可能性を認めた。また、本年度は個別の香料の使用量についても調査した。

2) 化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築のための基盤研究（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）

化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築を目的として、プロテオミクス

データ・固定化標本等を利用した新たな遺伝毒性評価の技術的検討を行うにあたって必要な基礎データの収集を行った。

- 3) 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）

中分子ペプチド医薬品に関し、ICH S2に従ったバッテリー評価と、不純物に関してはICH Q3AとM7が妥当な遺伝毒性評価を行う上で基盤になるとの見解が得られた。

2. 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

- 1) 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（文部科学省科学研究費）

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」改善を目的に、特定のエピジェネティック制御にのみ応答する改変型検出系の構築を試みた。

- 2) アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価法に関する研究（一般試験研究費）

DNA付加体、TGR試験、Pig-a試験、肝臓小核などの、アリストロキア酸が誘発する*in vivo*遺伝毒性の用量反応データを利用して用量相関性を引き続き検討した。

- 3) 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（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）

DNA損傷初期応答反応に着目した新しい遺伝毒性試験法として、クロマチン免疫沈降法を利用した。その結果、Ku80や γ H2AXに加えてLIG4を指標とすることができると明らかにした。

- 4) 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（文部科学省科学研究費）

TK6細胞のタンパク質抽出液を用いること、また第I相代謝酵素だけでDNA付加体を形成するベンゾ[a]ピレンを用いて、DNA損傷性を試験した。

- 5) 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（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

Q&A及び補遺の最終化を行い、改訂ICH-M7ガイドライン（R2）の発出にむけた準備を進めた。また、ICH-M7ガイドラインの解説を中心としたワークショップを開催した。

- 6) Ames試験菌株であるTA97、TA97aおよびWP2*uvrA*/pKM101を用いたバリデーション研究（一

般試験研究費）

日本環境変異原ゲノム学会微生物変異原性試験研究会に所属する複数の試験研究機関と共同して、TA97、TA97aおよびWP2*uvrA*/pKM101を用いるAmes試験のデータを収集し、結果解釈の検討および取りまとめを実施した。

3. 突然変異誘発機構に関する基盤的研究

- 1) 遺伝情報発現と遺伝子突然変異の相関（文部科学省科学研究費）

転写介在突然変異検出系を用いて、その分子メカニズムを明らかにすることを目的に基盤データを収集する。特に、前年度までに用いた標的配列の改変を試み、最適化の条件を明らかにした。

- 2) アジドグリセロール及び過酸化脂質による突然変異誘発機構及びその検出系の構築に関する基盤的研究（一般試験研究費）

過酸化脂質より生成されるアジドグリセロールの遺伝毒性学的研究を実施し、その遺伝毒性を明らかにした。

4. 化学物質における遺伝毒性の構造活性相関に関する研究

- 1) 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（食品健康影響評価技術研究委託）

国際的な動向を踏まえ、「我が国における農薬代謝物の評価スキームの作成と提案」課題において、本研究の目的である国際的な動向に立脚した食品安全委員会における農薬評価に適用可能な農薬代謝物の安全性評価スキームを提案し、課題点抽出を行った。

- 2) *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（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）

Ames/QSARモデルの改良を目指す第2回国際共同研究プロジェクトの結果を総括し、課題点を明らかにしたうえで成果発表を行った。更に、継続的に新規Ames試験データの追加を実施した。

安全性予測評価部

部 長 増 村 健 一

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4月1日付けで増村健一郎長が就任した。広瀬明彦 前部長を客員研究員として受け入れた。昨年度より引き続き，江馬眞 元総合評価研究室長，山添康 食品安全委員会シニアフェロー，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4年4月1日付けで小島肇氏を非常勤職員（特別研究員）として採用した。令和4年6月30日付けで短時間非常勤職員の菱田祐子氏が退所した。令和5年3月31日付けで非常勤職員の鈴木洋氏，牛田和夫氏，重田善之氏が退所した。令和5年3月31日付けで客員研究員の広瀬明彦氏が退所した。

国際会議及び国際学会関連の出張に関しては，増村部長は令和4年8月22日から9月3日までオタワ（カナダ）に出張し，第8回遺伝毒性試験に関する国際ワークショップ（IWGT）に参加し，*in vivo*遺伝毒性試験に関する議論を行うとともに，第13回国際環境変異原学会（ICEM）に参加し，生殖細胞変異原性に関するシンポジウムの座長を務め，講演を行った。田邊思帆里主任研究官は令和4年8月23日から24日に韓国ソウルにて開催されたEnvironmental Disease（環境疾患）に関する会議に参加して有害性発現経路（Adverse Outcome Pathway; AOP）コンセプト及び日本における環境疾患解明のための科学技術について講演し，令和4年9月18日から21日にオランダ・マーストリヒトにて開催された第16回国際毒性学会（ICT2022: The XVth International Congress of Toxicology）に参加してがんの分子ネットワークパスウェイ解析について発表した。松本真理子主任研究官は令和4年12月4日から11日にイタリア・トリノにて開催された国際化学物質安全計画（IPCS）の国際化学物質安全性カード（ICSC）原案検討会議に出席した。山田隆志室長は令和4年10月19日から21日に米国チャペルヒルにて開催されたAmerican Society for Cellular and Computational Toxicology 12th Annual Meetingに参加して神経毒性カテゴリーに関して発表し，令和4年11月14日から16日にフランス・パリにて開

催されたOECD 定量的構造活性相関手法（QSAR）Assessment Framework及びIATA Case Studiesの両プロジェクト会議討議に参加し，令和5年3月20日から23日に米国ナッシュビルにて開催されたSOT 62nd Annual Meetingに参加して生理学的動態学（PBK）モデルに関して発表した。足利太可雄室長は令和5年2月12日から28日の間，ベルギー・ブリュッセルにて開催されたEDQM-EPAA Pyrogenicity Eventに参加して日本におけるMAT探索について発表し，令和5年3月19日から25日にかけて，米国ナッシュビルにて開催されたSOT 62nd Annual Meetingに参加してEpiSensA皮膚感作性アッセイ及びTHP-1細胞活性化によるナノマテリアル毒性評価手法開発について発表した。

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，農業資材審議会農薬分科会委員等，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を研究している。令和4年度は関連する下記の4研究を行った。

- (1) *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、追加の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が可能であることを実証した。*in vitro-in vivo*外挿（IVIVE）用の生理学的動態学（PBK）モデル構築のための基盤整備においては、マウスPBKモデルの構築と検証及びモデルパラメータ取得のために*in vitro*膜透過性試験・代謝試験を試行した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

- (2) 統合的な試験と評価のアプローチによる新医薬品の環境リスク評価フレームワークの開発に関する研究

医薬品の環境影響に関わる試験データと医薬品作用機序を収集したデータベースを更新した。データ解析の結果、国内ガイダンスの生態毒性試験実施の閾値である0.01 µg/lを下回る予測無影響濃度（PNEC）を有する医薬品が、藻類で全体の0.62%、甲殻類で1.31%、魚類で2.28%含まれ、特に魚類ではステロイド骨格を有する性ホルモン系の医薬品が多いことが判明した。甲殻類の毒性QSARモデルの適用性と予測性能を評価すると共に、カテゴリーアプローチの利用が適切と考えられるグループを同定した。[医療研究開発推進事業費補助金]

- (3) 医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究

注射曝露が懸念される化学物質のリスト（EL chemical list）524物質から化学構造を特定できた497物質について、ラットまたはマウスの亜急性、亜慢性、慢性毒性試験データを収集し、297物質についてPoint of Departure（POD）値を取得した。次いで、体内動態パラメータ予測ツールを用いて経口バイオアベイラビリティ値を算出後、既報の文献を参照して設定した調整係数を用いて非経口POD値を導出し、累積分布から5パーセンタイル値を暫定的に算出した。[医療研究開発推進事業費補助金]

- (4) 化学物質安全性ビッグデータベースの構築と人工知能を用いた医薬品・食品・生活化学物質のヒト安全性予測評価基盤技術の開発研究

平成30年度より、衛研内で蓄積している医薬品・食

品・生活化学物質等の毒性に関連するデータベースを活用して、人工知能技術を用いて化学物質によるヒト安全性予測評価システムの開発に向けた基礎的検討を行ってきた。令和4年度は最終年度であり、モデルの予測結果をサポートする関連文献を検索する機能の開発とAIプラットフォームへの実装、AI予測モデル作成変更機能の開発、WebGUI変更機能の開発を実施した。年度末には計画した仕様のとおり、ヒト安全性予測評価システムのプロトタイプを完成させた。[一般試験研究費]

2. 水道水質に係わる毒性情報評価に関する研究

本研究は、「水道水及び原水における化学物質等の実態を踏まえた水質管理の向上に資する研究」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4年度は、欧州で規制されているPFAS類（PFOS/PFOA以外）の毒性の情報収集整理と、WHOガイドラインの改定で国内の規準値や目標値と異なる評価がなされたトリクロロエチレンの毒性情報の収集整理を行った。[厚生労働科学研究費補助金]

3. ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験法に関する研究

ナノマテリアルは、その新機能や優れた特性により開発が進められているが、ナノマテリアルの生体影響に関する情報は依然不足している。本研究では、このナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査、開発検討を行っている。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4年度は、前年度に開始した慢性試験の途中解剖を行うと共に、引き続き経過観察を行った。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

令和2年度から開始した「食品及び食品用容器包装に使用される新規素材の安全性評価に関する研究」の研究班における曝露評価に関する国際動向調査の分担課題では、EFSA主催による第12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食品関連分野のナノマテリアル並びに新規素材の安全性評価に関する国際動向調査を行い、食品の安全性に関連するOECDガイドライン等の動向や欧州食品安全機関（EFSA）科学ネットワーク会議やガイダンス等の動向について調査を行った。[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、抗原提示細胞活性化能を指標にした*in vitro*皮膚感作性試験 (OECD TG442E) であるh-CLATにより、各種ナノマテリアル (NM) を評価し、その多くはCD54発現を亢進させることを明らかにした。OPLS法による多変量解析を実施し、酸化チタンについてはh-CLAT陽性と結晶形態のAnatase型に関連性があること、二酸化ケイ素についてはh-CLAT陽性と不純物に相関性が認められることを見出した。NMによるTHP-1細胞の活性化メカニズム解明のため、エンドサイトーシスを阻害するAmiloride処理下でTHP-1細胞に二酸化ケイ素を処理したところ、取り込み阻害と共にCD54の発現亢進は顕著に抑制された。*in vivo*吸入曝露試験において、酸化チタンTiDW、二酸化ケイ素NM-201及びNM-204を被験物質とする高分散乾燥検体の調製方法を確立し、肺胞領域まで到達する空力学的特性を有するエアロゾルを発生させることを可能とした。NM-201についてはMMP12を介したナノマテリアルによる肺胞マクロファージの活性化機構が吸入毒性の評価系の確立に重要であることが示唆された。NM-204曝露マウスにRSVを感染させたところ、肺炎の代表的なマーカーであるケモカインCCL5及びCCL3のBALF中のレベルは曝露量に依存し有意に上昇した。[厚生労働科学研究費補助金]

また、「ナノマテリアルの遺伝毒性評価および免疫毒性の酸化ストレス評価」に関する研究では、発がんリスクの補助指標になり得る、自己免疫疾患やがん転移への関与が注目されている好中球細胞外トラップ (NETs) に着目し、電子スピン共鳴 (ESR) を用いたNETs誘導の評価手法を確立した。[一般試験研究費]

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評価会議が認めた眼刺激性試験Vitrigel-EITを行政機関に提案した。AATEX-JaCVAM誌において令和3-4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

試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) においては、既存のTGである皮膚感作性試験代替法Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) を含むTG442Cの再改定をなすことができた。Guidance Document (GD) に関しては、*in vitro*免疫毒性試験の総説 (DRP: Detailed Review Paper) がOECDに採

択されたが、*in vitro*生殖毒性試験の総説は論文掲載に留まった。また、OECDで引き続き検討されているDASSや発達神経毒性、非遺伝毒性発がんのIntegrated Approaches to Test Assessment (IATA) に関する大型プロジェクト等に参画して、その成果物に日本の意見や結果を反映させた。この目的を果たすため、TGやAOPそれらに必要な補足実験データを取得するとともに、日本からOECDに提出する資料を事前に相互確認し、OECDからの意見募集に適切に対応した。[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

医薬品・医薬部外品・化粧品の安全性評価に用いる動物を用いない代替法の国際標準化及びその普及の促進を目的とし、1) ゼブラフィッシュを用いた生殖毒性試験代替法のプロトコルの最適化を行った。2) iPS細胞を用いた生殖毒性試験代替法の試験条件最適化を行った。3) 皮膚感作性試験代替法 EpiSensAの国際peer reviewを実施した。4) 医薬部外品申請に関して適用範囲の拡大を目的として再構築表皮モデルを用いた皮膚刺激性データセットを構築した。5) OECD TG497に合わせ、既存の皮膚感作性ガイダンスの改定を検討した。6) New Approach Method (NAM) による全身毒性評価の事例報告の在り方を行政受入の可能性の観点から整理した。[医療研究開発推進事業費補助金]

- (4) アドバンスドマテリアルを利用した医薬品・医療機器等の安全性評価に資する研究

OECDのAdMaの安全性評価に向けたステアリング・グループ (SG) 内での活動、米国FDAのAdMaに関連するような医薬品やナノマテリアルへのTGやGDへの国際動向調査を実施した。更に、*in vitro*試験法の被検物質の分散条件を研究開発参加者の横浜国大の研究室のもとで実施し整理した。

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4年度は、修正ガイドラインQ3D(R2) について、令和4年4月にSTEP4、令和5年1月に国内通知が発出されSTEP5となった。また、「医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究」において、令和4年度は、注射剤曝露による毒性学的懸念の閾値 (TTC) を検討するために、その解析の基礎データとして溶出物

リストの毒性と動態パラメータ値の収集を行った。[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」に関して研究を行っており、医薬品分野において微量変異原性不純物として問題となっているニトロソアミン類のAmes試験の比活性値と発がん性の強さの相関性分析を行った。[医療研究開発推進事業費補助金]

6. 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

化審法の評価Ⅱにおけるトルエンの有害性評価について、論文化した。[一般試験研究費]

7. 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に関する研究

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についてさらに研究した。[科学研究費補助金（日本学術振興会）]

8. 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、有機水銀化合物について、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]

9. 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

抗がん剤等のターゲットネットワークパスウェイとクロストークするネットワークや別組織における変動を解析し、医薬品のターゲットネットワークパスウェイ以外でのパスウェイ活性化を検討した。[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）]

10. 医薬品開発における毒性学的研究

「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、脳腫瘍フェノタイプと考えられる上皮間葉転換（EMT）に関連する遺伝子発現分子ネットワークを解析し、AI予測モデルを作成した。[医療研究開発推進事業費補助金（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 日本・スペイン共同研究）]

11. 医薬品有害性等に関するAdverse Outcome Pathway（AOP）の国際的開発研究

引き続き、治療抵抗性胃がん及び新型コロナウイルス感染症に関するAOPを国際的な共同研究として開発した。[一般試験研究費]

12. 化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築のための基盤研究

*In vivo*遺伝毒性と発がん性の用量反応関係を解析するために、*in vivo*遺伝毒性及び発がん性試験の既存データを収集した。肝発がん物質の標的臓器における変異原性と発がん性を比較した。また、化審法での*in silico*評価手法の具体的活用法提案のために、*in silico*評価手法の現状等を調査し、活用場面を検討した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

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4年度は、116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4年度は、233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、102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) 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs条約）において廃絶が予定されている化学物質の毒性等調査、分析、評価資料作成

POPs条約において廃絶が予定されている化学物質

が化審法の第一種特定化学物質の指定要件を満たすものかどうか事前評価を行うため、メトキシクロルに関する人健康影響に係る毒性情報の収集と整理を行うと共に、国内外の評価書を参考として有害性評価値の導出を行い、これらの解析結果を評価資料案として取りまとめた。

- (6) 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約 (POPs条約) において廃絶が予定されている化学物質 (令和4年9月COP勧告決定物質分) の毒性等調査, 分析, 評価資料作成

POPs条約において廃絶が予定されている化学物質が化審法の第一種特定化学物質の指定要件を満たすものかどうか事前評価を行うため、デクロランプラス及びUV-328に関する人健康影響に係る毒性情報の収集と整理を行うと共に、国内外の評価書を参考として有害性評価値の導出を行い、これらの解析結果を評価資料案として取りまとめた。

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。カテゴリーアプローチによるクロロエタン類の反復投与毒性の予測評価を行った。

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の国際化学物質安全性計画 (IPCS) に参画し、ICSCについて22件を翻訳、公開した。
- 2) OECD TGについて令和4年度は10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

毒劇物指定候補物質の審議等に係る優先順位等を検討するため、他法令での規制状況や用途などの周辺情報を収集し整理した。「有機シアン化合物」の定義の精緻化や、包括的な除外条件の設定が可能か否か等について検討するため、国内外の他法令でどのように定義・評価されているか等を調査した。

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4年度は米国急性曝露ガイドラインレベル (AEGL) の最終版1件、暫定版2件の計3件を翻訳、公開した。

6. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度に係る溶出化学物質の毒性情報調査

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4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MutaTM 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3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。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を開発するにあたり、メルクが販売している*in vitro*試験であるPyroMATの再現性を種々の条件で確認し、プロトコルの問題点を明らかにした。

8. OECD-DA対応QSAR用GLPに関する調査研究事業

OECDガイドラインDefined Approaches on Skin Sensitizationに関連して、QSARから得られた結果の信頼性が損なわれるケースの想定及び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を取りまとめた。

9. 非ヒト霊長類の動物実験代替法に関する国内外の動向調査及び開発に向けた基礎情報の取得に資する研究

カニクイザル、アカゲザル等の非ヒト霊長類 (NHP: non-human primates) に関する調査を行った。

2022年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 87名

2023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	2023. 2.28	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再雇用職員	生薬部	2005. 4. 1	2023. 3.31	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センター長	生薬部	2005. 4. 1	2023. 3.31	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栽培研究室長	生薬部	2005. 4. 1	2023. 3.31	男	
菱 田 敦 之	東京農業大学農学部生物資源開発学科教授	生薬部	2005. 4. 1	2023. 3.31	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育種生理研究室長	生薬部	2005. 4. 1	2023. 3.31	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	
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. 7. 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	
澤 田 純 一	(独) 医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部嘱託	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	2023. 3.31	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	元当所薬品部第三室長	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	2022.10.31	男	
能 美 健 彦	元当所変異遺伝部長	病理部	2012. 4. 1		男	
鹿 庭 正 昭	元当所薬品部第二室長	生活衛生化学部	2012. 4. 1		男	
鈴 木 和 博	元当所遺伝子細胞医薬部長	再生・細胞医療製品部	2012. 4. 1	2023. 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	2012.11. 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研究リーダー	生薬部	2013.11. 1		女	
岩 崎 清 隆	早稲田大学理工学術院教授	医療機器部	2013. 6. 3		男	
片 倉 健 男	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 プログラムオフィサー	薬品部	2014. 4. 1		男	
鹿 庭 なほ子	元当所医薬安全科学部第三室長	医薬安全科学部	2014. 4. 1		女	
黒 澤 努	鹿児島大学客員教授	医療機器部	2014. 7. 1		男	
神 野 透 人	名城大学薬学部教授	生活衛生化学部	2015. 4. 1		男	
香 川 聡 子	横浜薬科大学薬学部教授	生活衛生化学部	2015. 4. 1		女	
手 島 玲 子	岡山理科大学獣医学部食品衛生講座教授	生活衛生化学部	2015. 4. 1		女	
山 口 照 英	金沢工業大学加齢医学先端技術研究所所長	衛生微生物部	2015. 6. 1		男	
西 川 可穂子	中央大学商学部教授	遺伝子医薬部	2015. 7. 1		女	
三 森 国 敏	東京農工大学名誉教授	病理部	2016. 1. 1	2022.12.31	男	
知久馬 敏 幸	昭和薬科大学名誉教授	薬品部	2016. 3. 1	2023. 2.28	男	
河 村 葉 子	元当所食品添加物部長	食品添加物部	2016. 4. 1		女	
菅 野 純	公益財団法人日産厚生会玉川病院病理診断科部長	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審査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	2023. 1.31	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	湘南医療大学薬学部教授	有機化学部	2017. 4. 1		男	
前 川 京 子	同志社女子大学薬学部教授	医薬安全科学部	2017. 4. 1		女	
山 田 雅 巳	防衛大学校応用科学群応用化学科教授	変異遺伝部	2017. 4. 1		女	
天 沼 喜美子	一般財団法人日本医薬情報センター非常勤嘱託職員	医薬安全科学部	2017. 6. 1	2022. 5.31	女	
羽 田 紀 康	東京理科大学薬学部教授	生薬部	2017.10. 1	2022. 9.30	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	2022.11.30	男	
香 取 典 子	元当所薬品部第三室長	薬品部	2018. 4. 1		女	
西 川 秋 佳	済生会宇都宮病院病理診断科主任診療科長	病理部	2018. 4. 1		男	

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
野 田 衛	公益社団法人日本食品衛生協会学術顧問	食品衛生管理部	2018. 5. 1		男	
山 添 康	食品安全委員会シニアフェロー	安全性予測評価部	2018. 7. 1		男	
宮 崎 生 子	昭和薬科大学社会薬学研究室教授	薬品部	2018.10. 1		女	
西 島 正 弘	一般社団法人偽造医薬品等情報センターセンター長	薬品部	2018.10. 1		男	
山 口 潤一郎	早稲田大学理工学術院教授	有機化学部	2018.10. 1		男	
落 谷 孝 広	東京医科大学医学総合研究所基盤研究領域教授	毒性部	2018.10. 1		男	
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 健	(独)製品評価技術基盤機構化学物質管理センター上席技術専門官	変異遺伝部	2019. 4. 1		男	
伊 藤 裕 才	共立女子大学家政学部食物栄養学科教授	食品添加物部	2019. 4. 1		男	
牛 島 健太郎	山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部 教授	有機化学部	2019. 6. 1		男	
菊 池 裕	千葉県立保健医療大学栄養学科教授	衛生微生物部	2019. 6. 1		男	
早 川 堯 夫	大阪大学医学部招へい教授	再生・細胞医療製品部	2019.10. 1		男	
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	2022.10.31	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	2022. 1. 1	2022.12.31	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. 3. 1		男	
袴 塚 高 志	日本薬科大学社会薬学分野教授	生薬部	2022. 4. 1	2023. 3.31	男	
配 島 由 二	早稲田大学理工学術院総合研究所招聘研究員	医療機器部	2022. 4. 1	2022. 6.30	男	
広 瀬 明 彦	元当所安全性予測評価部長	安全性予測評価部	2022. 4. 1	2023. 3.31	男	

(協力研究員) 52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	2023. 3.31	女	
平 澤 祐 介	星薬科大学生薬学教室講師	生薬部	2006. 5. 1		男	
安 藤 剛	タイ王国保健省食品医薬品局	生物薬品部	2008. 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	2023. 1.31	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	
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. 4. 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 辰 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品基準課主任専門員	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	2023. 1.31	男	
大 槻 崇	日本大学生物資源科学部准教授	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理学部生物学科准教授	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 侑 佑	早稲田大学理工学術院総合研究所次席研究員	医療機器部	2018. 4. 1	2022.12.31	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	2022.10.31	男	
辻 本 恭	東京農工大学特任助教	生薬部	2018.12. 1	2022.11.30	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	2023. 3.31	女	
早 川 英 介	沖縄科学技術大学院大学進化神経生物学ユニットグループリーダー	生化学部	2019. 5. 1		男	
岡 本 哲 郎	(独)医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部調査専門員	医薬安全科学部	2019. 6. 1		男	
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	
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. 5.31	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	

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
大波純一	国立情報学研究所オープンサイエンス基盤研究センター特任准教授	衛生微生物部	2020.10. 1	2022. 9.30	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	
横尾英知	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	2023. 2.28	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	2023. 3.31	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	
亀山雄二郎	(独)医薬品医療機器総合機構審査マネジメント部医薬品基準課主任専門員	生物薬品部	2022. 4. 1	2023. 3.31	男	
早水健二	(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	生物薬品部	2022. 4. 1		男	
佐藤慎哉	神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん分子病態学部医長・形態情報解析室室長	病理部	2022. 4. 1		男	
高田のぞみ	(地独)東京都健康長寿医療センター研究所健康イノベーションセンター任期付研究員	再生・細胞医療製品部	2022. 6. 1		女	
中里有希	(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	2022. 8. 1		女	
藤井晋也	東京医科歯科大学准教授	有機化学部	2022.10. 1		男	
藤原裕未	日本薬科大学薬学部講師	生薬部	2022.12. 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	2023. 3.31	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	2023. 3.31	女	

(研究生) 31名

氏 名	依 頼 者	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
藤巻日出夫	一般財団法人民生科学協会理事長	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	2023. 3.31	男	
柳田翔太	岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授	薬理部	2020. 4. 1	2023. 3.31	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	
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	
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	2023. 3.18	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	2023. 3.31	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	2023. 3.31	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	2023. 3.31	女	
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	
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	2023. 3.31	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	2023. 3.31	女	
平山美咲	千葉大学真菌医学研究センター准教授	衛生微生物部	2021. 4.26	2023. 3.10	女	
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	2022. 9.30	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	2022. 9.30	男	
古内志拓	工学院大学学長	有機化学部	2022. 1. 6	2023. 3.31	男	
伊藤蒼	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬学系長	医薬安全科学部	2022. 4. 1		男	
山本真梨子	東京理科大学大学院薬学研究科長	遺伝子医薬部	2022. 4. 1		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	2022. 4. 1		男	
肥高龍彦	横浜国立大学理工学部教授	毒性部	2022. 4. 1		男	
相馬明玲	ヤマザキ動物看護大学教授	病理部	2022. 4. 1	2023. 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	2022. 4. 1		男	
田村早季	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2022. 4. 1		女	
藤田陽	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2022. 4. 1		女	
伊藤貴仁	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2022. 4. 1		男	
大澤陽	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬学系長	有機化学部	2022. 4. 1		女	
中村美希	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬学系長	有機化学部	2022. 4. 1		女	
根岸弘雅	京都大学大学院薬学研究科長	生薬部	2022. 5. 1	2023. 3.31	男	
伊藤ほのか	京都大学大学院薬学研究科長	生薬部	2022. 5. 1		女	
川田成紀	名古屋市立大学大学院薬学研究科長	薬理部	2022.12. 7	2022.12. 9	男	
秋澤拓弥	東京医科歯科大学生体材料工学研究所教授	医療機器部	2022.10. 1		男	

(実習生) 27名

氏 名	依 頼 者	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
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	2023. 3.31	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	2023. 3.14	女	
成 澤 理 世	明治薬科大学学長	生物薬品部	2022. 4. 1	2023. 3.31	女	
伊 藤 あぐり	明治薬科大学学長	生物薬品部	2022. 4. 1	2023. 3.31	女	
都 築 明日香	明治薬科大学学長	食品添加物部	2022. 4. 1	2023. 3.31	女	
草 刈 美 玖	明治薬科大学学長	食品添加物部	2022. 4. 1	2023. 3.31	女	
藤 倉 茉 優	明治薬科大学学長	衛生微生物部	2022. 4. 1	2023. 3.31	女	
芦 田 龍 太	明治薬科大学学長	衛生微生物部	2022. 4. 1	2023. 3.31	男	
岡 田 真 子	日本大学生物資源科学部長	食品添加物部	2022. 4. 1	2023. 3.23	女	
橋 元 優 香	共立女子大学教授	衛生微生物部	2022. 4. 1	2023. 3.10	女	
上 田 莉 瑚	共立女子大学教授	衛生微生物部	2022. 4. 1	2023. 3.10	女	
伊 藤 紫 野	東京理科大学先進工学部教授	衛生微生物部	2022. 4. 1	2023. 3.31	女	
古 関 幹 汰	東京バイオテクノロジー専門学校学校長	衛生微生物部	2022. 4. 1	2023. 3.31	男	
溝 田 華 柊	横浜国立大学理工学部教授	毒性部	2022. 4. 1	2023. 3.31	男	
伊 藤 海 結	東京理科大学生命科学部長	有機化学部	2022. 4. 1	2023. 3.31	女	
石 黒 聖 奈	ヤマザキ動物看護大学大学院教授	病理部	2022. 4. 1	2023. 3.31	女	
松 永 夏 実	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	2022. 4. 1	2023. 3.31	女	
小木曾 汐 音	京都大学薬学部部長	生薬部	2022. 5. 1	2023. 3.31	女	
前 田 善 柱	北里大学薬学部学部長	薬品部	2022. 6. 1	2023. 3.31	男	
仁 田 尚	岡山理科大学獣医学部学部長	毒性部	2022. 7. 8	2022. 7.22	女	
白 井 初 明	東京バイオテクノロジー専門学校学校長	衛生微生物部	2022.10. 1		男	
佐々木 沙 耶	東京バイオテクノロジー専門学校学校長	変異遺伝部	2022.10. 3		女	
堀 越 奏 子	横浜市立大学理学部長	有機化学部	2022. 9.22		女	
宮 本 真 歩	横浜市立大学理学部長	有機化学部	2022. 9.22		女	
大 原 凜太郎	横浜国立大学理工学部化学・生命系学科教授	毒性部	2022.10.17		男	
早 川 和 真	麻布大学生命・環境科学部准教授	生化学部	2022.12. 1		男	
貫 野 頌 悟	豊橋技術科学大学ダイバーシティ推進センター応用化学・生命工学系教授	薬理部	2023. 1.10	2023. 2.22	男	

Matsui K^{*1}, Nakamichi K^{*1}, Nakatani M^{*1}, Yoshida H, Yamashita S^{*2}, Yokota S^{*1}: Lowly-buffered biorelevant dissolution testing is not necessarily biopredictive of human bioequivalence study outcome: Relationship between dissolution and pharmacokinetics.

Int J Pharm. 2023;631:122531. doi:10.1016/j.ijpharm.2022.122531.

It has been revealed that buffer capacity of aspirated human intraluminal fluid is much lower than that of *in vitro* compendial dissolution media. Since buffer capacity significantly alters the dissolution profile of certain drug products, dissolution testing in highly buffered media dictates poor predictability of *in vivo* drug performance. To mitigate this inconsistency, low buffer capacity medium was suggested as an *in vivo* representation (biorelevant dissolution testing). The purpose of this study was to characterize the dissolution profiles of enteric-coated drug products in different buffer capacity media in a flow through cell dissolution apparatus, and to evaluate the *in vivo* predictability of human bioequivalence study outcomes conducted in the fasted state. It was confirmed that the lower the buffer capacity of dissolution media, the higher the discriminatory power of esomeprazole magnesium hydrate enteric-coated pellets, reflecting human bioequivalence failure. In the meantime, two duloxetine hydrochloride enteric-coated pellets also exhibited distinct dissolution profiles in such a lowly buffered medium despite the fact that these two are bioequivalent in human. Biopharmaceutical and pharmacokinetic characteristics comparison suggested that low intestinal permeability and small systemic elimination rate of duloxetine hinders the clear impact of different dissolution profile on its *in vivo* performance. These data suggest that dissolution comparison in physiologically-relevant low buffer capacity media is not always indicative of human bioequivalence. Instead, biopharmaceutical and pharmacokinetic aspects must be taken into consideration to make biorelevant dissolution testing biopredictive.

Keywords: Bioequivalence, Buffer capacity, Dissolution testing

^{*1} Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*2} Setsunan University

Naoya Araki^{*1}, Tokio Morita, Takeshi Akiyoshi^{*1}, Hiroki Kataoka^{*1}, Kodai Yajima^{*1}, Kazuhiro Katayama^{*2}, Ayuko Imaoka^{*1}, Hisakazu Ohtani^{*1}: Comparison of the inhibitory properties of the fruit component naringenin and its glycosides against OATP1A2 genetic variants.

Drug Metab Pharmacokinet. 2022;46:100454. doi:10.1016/j.dmpk.2022.100464.

Non-synonymous genetic variants of organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1A2 with altered transport activity have been identified. Naringin and narirutin, which are found in grapefruit, and their aglycon naringenin inhibit OATP1A2. However, their inhibitory effects on OATP1A2 variants have not been investigated, nor has the influence of their molecular structure, such as the number of sugar moieties, on their inhibitory potency. This study aimed to investigate the inhibitory effects of naringenin, its monosaccharide glycoside prunin, and its disaccharide glycosides naringin and narirutin on fexofenadine (FEX) uptake by OATP1A2 variants (Ile13Thr, Asn128Tyr, Ala187Thr, and Thr668Ser). Naringin, narirutin, and prunin inhibited FEX (0.3 μ M) uptake by all of the examined OATP1A2 variants in a concentration-dependent manner. Compared with those for the wild type, the inhibition constants (K_i) of naringin, narirutin, and prunin for the Ala187Thr variant were significantly increased by 3.36-fold, 7.55-fold, and 10.6-fold, respectively. Naringenin inhibited all of the OATP1A2 variants, except Ala187Thr, concentration-dependently. The order of inhibitory potency was as follows for all variants: aglycone > monosaccharide glycoside > disaccharide glycosides. These results suggest that the Ala187Thr variant is less vulnerable to inhibition by naringenin and its glycosides. Moreover, greater glycosylation of naringenin reduces its inhibitory potency against OATP1A2.

Keywords: citrus fruits, food-drug interaction, genetic variants

^{*1} Keio University

^{*2} Nihon University

Hongye Han^{*1}, Takeshi Akiyoshi^{*1}, Tokio Morita, Hiroki Kataoka^{*1}, Kazuhiro Katayama^{*2}, Kodai Yajima^{*1}, Ayuko Imaoka^{*1}, Hisakazu Ohtani^{*1}: Comparison of the transport kinetics of fexofenadine and its pH dependency among OATP1A2 genetic variants.

Drug Metab Pharmacokinet. 2022;47:100470. doi:10.1016/j.dmpk.2022.100470.

Little is known about the influence of non-synonymous genetic variations in the organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1A2 on the transport kinetics of its substrate fexofenadine. Moreover, the pH-dependency of fexofenadine uptake also remains unclear. This study aimed to evaluate the effects of genetic variants (Ile13Thr, Asn128Tyr, Glu172Asp, Ala187Thr, and Thr668Ser) on the OATP1A2-mediated uptake of fexofenadine at pH 6.3 and 7.4 and compare the pH dependency of OATP1A2-mediated uptake of fexofenadine and estrone 3-sulfate. The uptake clearances of 0.3 μ M and 300 μ M fexofenadine were compared with those of 0.3 μ M and 300 μ M estrone 3-sulfate at pH 6.3 and 7.4. Among the six variants examined, the Thr668Ser variant showed the highest fexofenadine uptake clearance (V_{\max}/K_m); i.e., 4.53- and 6.28-fold higher uptake clearance than the wild type at pH 6.3 and 7.4, respectively. All variants exhibited significantly higher fexofenadine uptake at pH 6.3 than at pH 7.4. Compared with estrone 3-sulfate uptake, the uptake of 0.3 μ M fexofenadine was less sensitive to pH. Our findings suggest that genetic variations in OATP1A2 may lead to altered intestinal absorption of fexofenadine, such as increased absorption in subjects bearing the Thr668Ser variant, which showed higher uptake activity.

Keywords: intestinal absorption, single nucleotide polymorphism, pH-dependent uptake

^{*1} Keio University

^{*2} Nihon University

Koide T, Hiyama Y: Analysis of over-granulated particles using near-infrared chemical imaging and attenuated total reflectance-infrared techniques.

International Journal of Pharmaceutics. 2022;617:121607. doi:10.1016/j.ijpharm.2022.121607

To elucidate the previously described mechanism of segregation caused by over-granulation, we analyzed

over-granulated particles using the techniques of near-infrared chemical imaging (NIR-CI) and attenuated total reflectance infrared (ATR-IR). The same area of over-granulated particles was measured using both techniques. The distributions of the active ingredient, ethenzamide, and other additives in the over-granulated particles were compared. As ATR-IR chemical imaging easily identifies components and has higher spatial resolution than NIR-CI, it permitted a clearer observation of the distribution of ingredients, particularly in fine cornstarch particles. Using both techniques, segregation of components were observed as previously reported. Although lactose was barely observed in the ethenzamide-enriched regions, ethenzamide and cornstarch were observed in lactose-enriched regions. This suggests that only lactose aggregated and segregated from the other compounds during the process of granulation. Hydrophilic lactose aggregation is supposedly caused by the behavior of water during granulation. In conclusion, ATR-IR chemical imaging is an excellent analytical technique for obtaining the detailed distribution of components. Furthermore, fusion of ATR-IR chemical imaging and NIR-CI is a useful tool for understanding drug manufacturing processes and may be applicable to pharmaceutical manufacturing and quality control.

Keywords: image analysis, near-infrared spectroscopy, high shear granulation

Inoue M^{*1}, Osada T^{*1}, Hisada H^{*1}, Koide T, Fukami T^{*1}, Roy A^{*2}, Carriere J^{*2}: Quantitative monitoring of cocrystal polymorphisms in model tablets using transmission low-frequency Raman spectroscopy.

Journal of Pharmaceutical Sciences. 2023;112:225–9. doi: 10.1016/j.xphs.2022.09.009

Cocrystallization is a technique for improving the physical properties of active pharmaceutical ingredients. However, cocrystals can transform into more stable polymorphs as well as dissociate to original materials. Therefore, an analytical technique is required to determine the polymorphic transformation quickly and accurately in tablets. The purpose of this study is to develop a method to monitor cocrystal polymorphs in model tablets using transmission low-frequency Raman spectroscopy. The tablets, consisting of only metastable polymorphs of caffeine-glutaric acid cocrystals, were stored under various relative humidity

levels. The composition of the cocrystal polymorphs were calculated from a calibration curve relating the actual composition to the predicted values calculated by partial least squares regression processing of low-frequency Raman spectra. The metastable form gradually converted to a stable form, and polymorphic phase transformation occurred with increasing relative humidity. Ninety-six percent of the metastable form converted into a stable form stored at 25°C after 3 h at 95% RH. In conclusion, transmission low-frequency Raman spectroscopy can be used to quantitatively monitor cocrystal polymorphs. This technique is one of the candidate techniques to quantifiably evaluate the physico-chemical stability of cocrystal polymorphs in tablets.

Keywords: co-crystal, Raman spectroscopy, polymorph

^{*1} Meiji Pharmaceutical University

^{*2} Coherent Inc.

Yamamoto Y^{*1}, Ougi K^{*2}, Onuki Y^{*2}, Fukami T^{*3}, Koide T: Quality evaluation of humidified magnesium oxide tablet formulations with respect to disintegration time prolongation.

Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2023;71:165-74. doi: 10.1248/cpb.c22-00798

In the present study, we conducted a detailed evaluation of the effects of humidification on the quality of five types of commercial magnesium oxide (MgO) tablet formulations. When near-IR spectroscopy was performed, a peak derived from the first overtone of the stretching vibration of the hydroxyl group was observed at approximately 7200 cm⁻¹ in a humidified MgO tablet formulation. To visually evaluate the effect of this humidification, a mapping image was created using microscopic IR spectroscopy. In the IR spectrum, a peak derived from the stretching vibration of the hydroxyl group appears at approximately 3700 cm⁻¹, so we created a mapping image using the absorbance ratio of 3700 and 3400 cm⁻¹ as an index. In the mapping image of humidified MgO tablet formulations, many areas had a higher absorbance ratio than the dried tablet formulations. From these results, it is qualitatively confirmed that the MgO was changed to magnesium hydroxide (Mg(OH)₂) by humidification. Although these results were observed in the four types of MgO tablet formulations, only one type of

tablet formulation was less affected by humidification. In addition, although most tablet formulations tended to prolong disintegration time due to humidification, there was almost no effect of humidification on the disintegration time in one type of tablet formulation, which had little change in the above evaluation. Thus, in most commercial MgO tablet formulations, humidification prolongs the disintegration time, and Mg(OH)₂ significantly contributes to this factor.

Keywords: disintegrant, magnesium oxide, magnesium hydroxide

^{*1} Teikyo Heisei University

^{*2} University of Toyama

^{*3} Meiji Pharmaceutical University

Katsutoshi Yamaguchi^{*1}, Ryo Mizoguchi^{*1}, Kohsaku Kawakami^{*2,3}, Tamaki Miyazaki: Influence of the crystallization tendencies of pharmaceutical glasses on the applicability of the Adam-Gibbs-Vogel and Vogel-Tammann-Fulcher equations in the prediction of their long-term physical stability.

Int J Pharm. 2022;626:122158. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122158

Amorphization is a powerful approach for improving the aqueous solubility and bioavailability of poorly water-soluble compounds. However, it can cause chemical and physical instability, the latter of which can lead to crystallization during storage, diminishing the solubility advantage of the amorphous state. As there is no standard method for predicting the physical stability of amorphous materials, a long-term stability study is needed in drug development. This study investigated the correlation between the physical stability of amorphous compounds and molecular mobility based on the assumption that physical stability is governed by the diffusional motion of a molecule. Model compounds were evaluated for crystallization onset time, structural relaxation time, fragility, and fictive temperature. The crystallization onset time of acetaminophen glass correlated with its relaxation time calculated from the Adam-Gibbs-Vogel equation; however, that of felodipine glass correlated with the relaxation time calculated from the Vogel-Tammann-Fulcher equation. The different crystallization tendencies of these compounds can be explained by the differences in the rate limiting steps

in their crystallization processes, indicating the importance of distinguishing the critical process associated with crystallization. These findings will be useful for more accurate prediction of long-term physical stability of amorphous materials.

Keywords: amorphous drug, crystallization, stability prediction

^{*1} Pharmaceutical Science & Technology Labs., Astellas Pharma Inc.

^{*2} Research Center for Functional Materials, National Institute for Materials Science

^{*3} Graduate School of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba

Nakao M^{*1}, Takechi-Haraya Y, Ohgita T^{*2}, Saito H^{*2}, Demizu Y, Izutsu K, Sakai-Kato K^{*1}: Analysis of the interaction of cyclosporine congeners with cell membrane models.

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2022;218:114874. doi: 10.1016/j.jpba.2022.114874

Owing to the relatively high molecular weight of macrocyclic peptides, investigation of the cellular uptake mechanism is required for the efficient design of macrocyclic peptides as potential drugs. We have previously reported, using HPLC, that cyclosporine A, a model macrocyclic peptide, and its congeners B, C, and D had different lipophilicity despite differing by only one amino acid. In the present study, we investigated how this difference in lipophilicity affected the interaction of the congeners with cell membranes. The circular dichroism spectra showed that the secondary structures were similar between the four congeners even at high temperature. The molar ellipticity of the four congeners in the presence of liposomes, as a cell membrane model, differed, and cyclosporines D and A showed lower molar ellipticity, while cyclosporine C exhibited higher molar ellipticity. Fluorescent spectra analysis using Laurdan indicated that liposome hydration was decreased in the presence of the cyclosporines, especially cyclosporines D and A. HPLC analysis also quantitatively showed that the amount of cyclosporine molecules internalized in HpG2 cells was the largest for cyclosporine D. We determined, using spectroscopy and HPLC, that the intensity of the interaction of the congeners with cell membranes was overall correlated with the

lipophilicity derived from the side chains of each congener. Our results will contribute to the design of new macrocyclic peptides with favorable drug properties.

Keywords: cyclosporine, circular dichroism, fluorescent spectrum

^{*1} Kitasato University

^{*2} Kyoto Pharmaceutical University

Yang Z^{*1}, Nill K^{*2}, Takechi-Haraya Y, Playford MP^{*1}, Nguyen D^{*1}, Yu Z-X^{*1}, Pryor M^{*1}, Tang J^{*1}, Rojulpote KV^{*1}, Mehta NN^{*1}, Wen H^{*1}, Remaley AT^{*1}: Differential effect of dietary supplementation with a soybean oil enriched in oleic acid versus linoleic acid on plasma lipids and atherosclerosis in LDLR-deficient mice.

International Journal of Molecular Sciences. 2022;23:8385. doi: 10.3390/ijms23158385

Diets enriched in monounsaturated fatty acids and polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are associated with reduced cardiovascular risk. A modified soybean oil enriched in oleic acid (MSO) has been developed for its improved chemical stability to oxidation, but its effect on cardiovascular disease is unknown. Low-density lipoprotein receptor knock-out mice were fed a Western diet supplemented with linoleic acid-rich conventional soybean oil (CSO) or high-oleic MSO for 12 weeks. The CSO diet decreased plasma lipid levels and cholesterol content, while the MSO diet reduced atherosclerotic plaque size and the n-6/n-3 PUFA ratio in the liver. MSO, but not CSO, reduced atherosclerosis development in LDLR-KO mice independent of changes in plasma lipids.

Keywords: polyunsaturated fatty acid, monounsaturated fatty acid, atherosclerosis

^{*1} National Institutes of Health

^{*2} Minnesota Soybean Research & Promotion Council

Takechi-Haraya Y, Usui A, Izutsu K, Abe Y: Atomic force microscopic imaging of mRNA-lipid nanoparticles in aqueous medium.

Journal of Pharmaceutical Sciences. 2023;112:648-52. doi: 10.1016/j.xphs.2022.11.026

The efficacy of mRNA-lipid nanoparticles (mRNA-LNPs) depends on several factors, including their size

and morphology. This study presents a new technique to characterize mRNA-LNPs in an aqueous medium using atomic force microscopy (AFM). This method utilizes an anti-polyethylene glycol antibody to immobilize mRNA-LNPs onto a glass substrate without corruption, which cannot be avoided with conventional procedures using solid substrates such as mica and glass. The obtained AFM images showed spherical and bleb-like structures of mRNA-LNPs, consistent with previous observations made using cryo-transmission electron microscopy. The AFM method also revealed the predominant existence of nanoparticles with a diameter < 60 nm, which were not detectable by dynamic light scattering and nanoparticle tracking analysis. As mRNA-LNPs are usually not monodisperse, but rather polydisperse, the AFM method can provide useful complementary information about mRNA-LNPs in their development and quality assessment.

Keywords: lipid nanoparticle, quality assessment, atomic force microscopy

Aoyama M, Tada M, Ishii-Watabe A: FcγRIIIa-158V/F polymorphism affects the performance of FcγRIIIa-related bioassay.

Biochem Biophys Res Commun. 2022;608:149-155. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.04.001

Bioassays are important for estimating biosimilarity between biological products. Comparability studies including bioassays are needed to demonstrate that a biosimilar product has no meaningful differences that affect safety and efficacy compared with the reference product. Among the most important biological characteristics of therapeutic mAbs are Fc-mediated functions, which induce immune-cell activation which can affect both efficacy and safety. Thus, when developing biosimilar products of therapeutic mAbs, it is necessary to compare the Fc-mediated functions by using various bioassays. Though it is reported that polymorphism of Fcγ receptors (FcγRs) affects Fc-mediated cellular activations of therapeutic mAbs, the impacts of the polymorphism of FcγRs on bioassay performance are still unclear.

In this study, we evaluated the impact of FcγRIIIa-158V/F polymorphism on assay performance in distinguishing differences in the biological activities of therapeutic mAbs. The results showed that different

bioassay methods produced different assessments of biological activities of mAbs, and that the FcγRIIIa-158V/F polymorphism clearly affected the performance of the FcγRIIIa-binding assay using recombinant proteins and FcγRIIIa-expressing reporter assays. That is, the assays using the FcγRIIIa-158F variant were superior to those using the FcγRIIIa-158V variant in distinguishing the difference in FcγRIIIa-binding and -activation properties. These results indicate that we should evaluate the comparability of biosimilars by considering the impacts of FcγRIIIa-158V/F polymorphism on bioassay performance.

Keywords: assay performance, bioassay, FcγRIIIa-158V/F polymorphism

Shibata H, Terabe M^{*1}, Shibano Y^{*2}, Saitoh S^{*1}, Takasugi T^{*3}, Hayashi Y^{*3}, Okabe S^{*4}, Yamaguchi Y^{*4}, Yasukawa H^{*4}, Suetomo H^{*5}, Miyanabe K^{*6}, Ohbayashi N^{*7}, Akimaru M^{*8}, Saito S^{*8}, Ito D^{*9}, Nakano A^{*9}, Kojima S^{*10}, Miyahara Y^{*11}, Sasaki K^{*11}, Maruno T^{*12}, Noda M^{*12}, Kiyoshi M, Harazono A, Torisu T^{*2}, Uchiyama S^{*2}, Ishii-Watabe A: A Collaborative Study on the Classification of Silicone Oil Droplets and Protein Particles Using Flow Imaging Method.

J Pharm Sci. 2022;111(10):2745-2757. doi: 10.1016/j.xphs.2022.07.006

In this study, we conducted a collaborative study on the classification between silicone oil droplets and protein particles detected using the flow imaging (FI) method toward proposing a standardized classifier/model. We compared four approaches, including a classification filter composed of particle characteristic parameters, principal component analysis, decision tree, and convolutional neural network in the performance of the developed classifier/model. Finally, the points to be considered were summarized for measurement using the FI method, and for establishing the classifier/model using machine learning to differentiate silicone oil droplets and protein particles.

Keywords: flow imaging, silicone oil, protein particles

^{*1} Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.

^{*2} Osaka University

^{*3} Astellas Pharma Inc.

^{*4} JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.

*⁵ Kyowa Kirin Co., Ltd.

*⁶ ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD

*⁷ Meiji Seika Pharma Co., Ltd.

*⁸ Daiichi Sankyo Co., Ltd.

*⁹ Japan Blood Products Organization

*¹⁰ Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

*¹¹ Mitsubishi Tanabe Pharma Co.

*¹² U-Medico Inc.

柴田寛子, 野村祐介, 河上強志, 山本栄一, 安藤大介, 内山奈穂子, 徳本廣子, 小出達夫, 迫田秀行, 吉田寛幸, 阿部康弘, 袴塚高志, 五十嵐良明, 配島由二, 石井明子, 伊豆津健一, 本間正充, 合田幸広: モデルナ社の新型コロナワクチンに混入した異物に関する調査.

YAKUGAKU ZASSHI. 2022;142(8):867-874. doi: 10.1248/yakushi.22-00067

Particular batches of Moderna mRNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vaccine were recalled after foreign particles were found in some vaccine vials at the vaccination site in Japan in August 2021. We investigated the foreign particles at the request of the Ministry of Health, Labour and Welfare. Energy dispersive X-ray spectroscopy analysis suggested that the foreign particles found in the vials recalled from the vaccination sites were from stainless steel SUS 316L, which was in line with the findings of the root cause investigation by the manufacturer. The sizes of the observed particles ranged from <50 µm to 548 µm in the major axis. Similar foreign particles were also detected in 2 of the 5 vaccine vials of the same lot stored by the manufacturer, indicating that the foreign particles have already been administered to some people via vaccine. Observation of the vials of the same lot by digital microscope found smaller particles those were not detected by visual inspection, suggesting that more vials were affected. Contrarily, visual inspection and subvisible particulate matter test indicated no foreign particles in the vials of normal lots. Possible root cause and strategies to prevent such a deviation were discussed from technical and regulatory aspects.

Keywords: Coronavirus Disease 2019 vaccine, foreign particle, visual inspection

Kosuge H^{*1}, Nagatoishi S^{*1}, Kiyoshi M, Ishii-Watabe A, Terao Y^{*2}, Ide T^{*2}, Tsumoto K^{*1}: Biophysical

Characterization of the Contribution of the Fab Region to the IgG-FcγRIIIa Interaction.

Biochemistry. 2022;17;62(2):262-269. doi: 10.1021/acs.biochem.1c00832

The cell-surface receptor FcγRIIIa is crucial to the efficacy of therapeutic antibodies as well as the immune response. The interaction of the Fc region of IgG molecules with FcγRIIIa has been characterized, but until recently, it was thought that the Fab regions were not involved in the interaction. To evaluate the influence of the Fab regions in a biophysical context, we carried out surface plasmon resonance analyses using recombinant FcγRIIIa ligands. A van't Hoff analysis revealed that compared to the interaction of the papain-digested Fc fragment with FcγRIIIa, the interaction of commercially available, full-length rituximab with FcγRIIIa had a more favorable binding enthalpy, a less favorable binding entropy, and a slower off rate. Similar results were obtained from analyses of IgG1 molecules and an IgG1-Fc fragment produced by Expi293 cells. For further validation, we also prepared a maltose-binding protein-linked IgG1-Fc fragment (MBP-Fc). The binding enthalpy of MBP-Fc was nearly equal to that of the IgG1-Fc fragment for the interaction with FcγRIIIa, indicating that such alternatives to the Fab domains as MBP do not positively contribute to the IgG-FcγRIIIa interactions. Our investigation strongly suggests that the Fab region directly interacts with FcγRIIIa, resulting in an increase in the binding enthalpy and a decrease in the dissociation rate, at the expense of favorable binding entropy.

Keywords: biopolymer, enthalpy, immunology

*¹ The University of Tokyo

*² Tosoh Corporation

Huang X^{*1}, Hyuga S^{*2}, Amakura Y^{*3}, Hyuga M, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Goda Y, Odaguchi H^{*2}, Hanawa T^{*2}, Kobayashi Y^{*1}: Overlooked switch from transient sedation to sustained excitement in the Biphasic effects of Ephedra Herb extract administered orally to mice.

J Ethnopharmacol. 2022;301:115827. doi: 10.1016/j.jep.2022.115827

We aimed to confirm whether Ephedra Herb extract (EHE) induces a switch from transient sedation to

sustained arousal, to investigate whether these effects of EHE are caused by the amount of ephedrine (Eph) and pseudoephedrine (Pse) in the herbal extract, and to clarify the molecular mechanism of the transient sedative effect. In this study, it was shown that EHE induces a biphasic effect by switching from transient sedation to sustained excitation. The transient sedation was induced by Eph and Pse in the herbal extract via activation of α_2 adrenoceptor, and the sustained excitement was caused by Eph in the herbal extract.

Keywords: Ephedra Herb, ephedrine, ephedrine alkaloid-free

*¹ School of Pharmacy, Kitasato University

*² Oriental Medicine Research Center of Kitasato University

*³ College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

森本和滋, 日向昌司, 石井明子: バイオ後続品の同等性/同質性評価技術の進歩, 国内外における規制と承認の動向.

薬史学雑誌. 2022;57:128-137. doi: https://doi.org/10.34531/jjhp.57.2_128

バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性/同質性評価技術の進歩, 国内外における規制と承認の動向を調べた. 欧州EMAは, 2005年以降, 総論的ガイドライン(GL)に加えて, 品質GL, 非臨床・臨床試験GL, および製品群別の非臨床・臨床GLを継続的に公表し, その起点になった. 2009年には, 我が国でも, バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針(薬食審査発第0304007号)の通知が厚生労働省より発出された. 米国では, 2010年バイオ後続品の規制要件を定めた法律が成立し, 2012年FDAからガイダンス案が公開された. 先行品との同等性/同質性が承認のキーポイントとなっている. 同等性/同質性評価においては, 製法の影響で差異が生じやすいN-結合型糖鎖プロファイルや, 抗体医薬品のADCC活性, Fc γ RⅢa結合活性などが重要となる場合が多く, NIHSでも関連する評価法の研究が行われている. 抗体医薬品の重要な生物学的特性である免疫細胞活性のFc-介在機能の比較は重要である.

Keywords: バイオ後続品, 同等性/同質性評価技術, 規制動向

橋井則貴, 蛭田葉子, 鈴木琢雄, 石井明子: 日本薬局方グルカゴン(遺伝子組換え)各条確認試験で使用する

る試薬の規格に関する検討.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54:69-81. doi: https://doi.org/10.51018/pmdrs.54.1_69

In Japan, two types of glucagon products, which contain recombinant glucagon or synthetic glucagon as an active ingredient, have been approved and marketed. On June 7th, 2021, the Glucagon (Genetical Recombination) monograph was newly listed in the eighteenth edition of the Japanese Pharmacopoeia (JP). In the monograph, peptide mapping with α -chymotrypsin was set as the identification test; however, the specification of the α -chymotrypsin reagent is unclear because there is no information about the substrate used in the activity assay, the definition of the enzyme unit or the purity. Therefore, selecting an α -chymotrypsin reagent can be an issue when performing the identification test. In this study, we measured the chymotrypsin activity and residual trypsin activity of several α -chymotrypsins, including the United States Pharmacopeia and the European Pharmacopoeia chymotrypsin reference standards and commercially available α -chymotrypsin reagents, and conducted an identification test according to the JP glucagon monograph; these α -chymotrypsins were used to evaluate the effect of differences in the activity of the chymotrypsin and residual trypsin on the test results. As a result, it was found that the current specification for chymotryptic activity of the JP α -chymotrypsin reagent may be higher than necessary to obtain the intended peptide map, and slight tryptic activity is required to generate the reference peptide peaks. Based on these findings, we discuss the appropriate specification of the JP α -chymotrypsin reagent.

Keywords: Glucagon (Genetical Recombination), synthetic glucagon, α -chymotrypsin

原園景, 柴田寛子, 木吉真人, 竹下理絵^{*1}, 新保和高^{*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}, 江坂康平^{*14}, 木野一郎^{*14}, 佐々木健次^{*14}, 黒澤静霞^{*15}, クラユヒナ エレナ^{*16}, 栗之丸隆章^{*16}, 野田勝紀^{*16}, 内山進^{*17}, 石井明子: バイオ医薬品の品質評価に用いられるサイズ排除クロマトグラフィーの多機関共同

測定による分析性能評価と、試験法設定における留意点の考察.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2022;53:514-533. doi: 10.51018/pmdrs.53.6_514

Because protein aggregates may induce an immune response, the amount of aggregates in biopharmaceuticals is considered as a critical quality attribute. Protein aggregation could occur during manufacture and storage, so the amount of aggregates should be controlled appropriately. Many analytical techniques are used for the analysis of protein aggregates, depending on their size. Size exclusion chromatography (SEC) is often employed to evaluate small aggregates, such as dimers and multimers, due to its ease of use, high reproducibility and relatively high throughput. In this multi-laboratory study, a questionnaire survey of analytical conditions was conducted, and then analytical performance was evaluated using a therapeutic monoclonal antibody and forcibly degraded samples in order to clarify key points for consideration in developing SEC test procedures for small aggregates in biopharmaceuticals. The effects of operating parameters on analytical performance is discussed. Samples were analyzed using a TSKgel G3000SW_{XL} column with a mobile phase of 0.3 mol/L sodium chloride in 100 mmol/L sodium phosphate buffer, pH 7.0. The results showed that the repeatability and reproducibility of percent area of high-molecular weight species were < 3% and < 10%, respectively. Furthermore, the values of percent area were consistent with results obtained by analytical ultracentrifugation. When the concentration of sodium chloride in the mobile phase was decreased to 0.2 mol/L, the percentage of larger aggregates was decreased due to adsorption, while the percentage of dimer was not changed. Considering that SEC is also used for stability testing, it is necessary that SEC can adequately evaluate the levels of larger and adhesive aggregates, which may not be present in the drug substance or drug products at the time of release testing. Evaluation using forcibly degraded samples is important during analytical validation.

Keywords: size exclusion chromatography, biopharmaceuticals, protein aggregate

*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 大阪大学大学院

Inoue T^{*1}, Shinnakasu R^{*1,2,3}, Kawai C^{*1}, Yamamoto H^{*1}, Sakakibara S^{*1}, Ono C^{*1}, Itoh Y^{*1}, Terooatea T^{*8}, Yamashita K^{*4}, Okamoto T^{*1}, Hashii N, Ishii-Watabe A, Butler NS^{*5}, Matsuura Y^{*1}, Matsumoto H^{*1}, Otsuka S^{*6}, Hiraoka K^{*6}, Teshima T^{*7,8}, Murakami M^{*8,9,10}, Kurosaki T^{*1,11}: Antibody feedback contributes to facilitating the development of Omicron-reactive memory B cells in SARS-CoV-2 mRNA vaccinees.

J Exp Med. 2023 Feb 6;220(2):e20221786. doi: 10.1084/jem.20221786. Epub 2022 Dec 13.

In contrast to a second dose of the SARS-CoV-2 mRNA vaccine, a third dose elicits potent neutralizing activity against the Omicron variant. To address the underlying mechanism for this differential antibody response, we examined spike receptor-binding domain (RBD)-specific memory B cells in vaccinated individuals. Frequency of Omicron-reactive memory B cells increased ~9 mo after the second vaccine dose. These memory B cells show an altered distribution of epitopes from pre-second memory B cells, presumably due to an antibody feedback mechanism. This hypothesis was tested using mouse models, showing that an addition or a depletion of RBD-induced serum antibodies results in a concomitant increase or decrease, respectively, of Omicron-reactive germinal center (GC) and memory B cells. Our data suggest that pre-generated antibodies modulate the selection of GC and subsequent memory B cells after the second vaccine dose, accumulating more Omicron-reactive memory B cells over time, which contributes to the

generation of Omicron-neutralizing antibodies elicited by the third vaccine dose.

Keywords: COVID-19, infectious disease and host defense

^{*1} Osaka University

^{*2} Ehime University

^{*3} Ehime University Hospital

^{*4} KOTAI Biotechnologies, Inc

^{*5} The University of Iowa

^{*6} National Hospital Organization Hakodate National Hospital

^{*7} Hokkaido University Hospital

^{*8} Hokkaido University

^{*9} National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology

^{*10} National Institute for Physiological Sciences

^{*11} RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

田上貴臣*, 石田晃大*, 石原理恵*, 伊藤美千穂, 大井逸輝*, 岡坂衛*, 河端昭子*, 酒井英二*, 蔦原稜太*, 西尾雅世*, 松田久司*, 森川敏生*, 山本豊*, 横倉胤夫*: エンメイソウについて: HPLCによるエンメイン分析法の検討と市場品の分析.

生薬学雑誌 2022;76:37-44.

The origin of ISODONIS HERBA in the Japanese standards for non-Pharmacopoeial crude drugs 2018 is the aerial parts of *Isodon Japonicus* H. Hara (*Plectranthus japonicus* Koidzumi, *Rabdosia japonica* H. Hara) and *Isodon trichocarpus* Kudô (*Plectranthus trichocarpus* Maximowicz, *Rabdosia trichocarpa* H. Hara) (*Labiatae*). This herb is used as contains *ent*-kaurane diterpenoids such as enmein. Enmein is a characteristic compound in ISODONIS HERBA. In order to help better understanding and facilitate quality control of ISODONIS HERBA, methods for quantitative analyses of enmein in ISDONIS HERBA were elaborated.

Keywords: Isodonis herba, enmein, quantitative analysis

* 生薬品質集談会

Hirai M*, Ota Y*, Ito M: Diversity in principal constituents of plants with a lemony scent and the predominance of citral.

J. Nat. Med. 2022;76:254-258. doi: 10.1007/s11418-021-

01553-7

In this study, we extracted essential oils from four species of plants with lemony scents (*Melissa officinalis* L., *Aloysia citriodora* Palau (= *Lippia citriodora* (Palau) Kunth), *Thymus* × *citriodorus*, *Perilla citriodora* (Makino) Nakai). We then examined the components of extracts using gas chromatography (GC) and GC-mass spectrometry (GC-MS). A comparison of components indicated that the largest proportions of essential oils were caryophyllene (25%) in *M. officinalis*, geraniol (50%) in *T. citriodorus*, and citral (61 and 82%) in *A. citriodora* and *P. citriodora*. Moreover, we used a sensory evaluation method using dilute aqueous solutions of extract components, citral, linalool, d-limonene, and geraniol, to select the mixture with a flavor that mostly resembled lemon. The participants in the study felt that an aqueous citral solution flavored more like lemon than aqueous d-limonene. Furthermore, an open field study of sedative effects of citral and d-limonene, when inhaled, on mice demonstrated that citral exhibited a sedative effect at a lower concentration than that of d-limonene.

Keywords: *Aloysia citriodora*, citral, d-limonene

* Kyoto University

Takamatsu S*, Ito M: Factors affecting 2-(2-phenylethyl)chromones in artificial agarwood. *J. Nat. Med.* 2022;76:321-330. doi: 10.1007/s11418-021-01555-5

Recently, "artificial agarwood" manufactured by the artificial treatment on cultivated agarwood trees is popular in agarwood-producing countries. Although there are various treatment methods, they are not standardized. Moreover, factors that may affect the generated chemical compounds have not been investigated. In this research, the effects of different treatment methods and individual differences on the quantities and types of 2-(2-phenylethyl)chromone in agarwood were investigated to experimentally produce artificial agarwood using *Aquilaria sinensis*. Each solvent-extracted agarwood sample was analyzed using Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS), and peaks were identified by comparing ten types of 2-(2-phenylethyl)chromone with reference standards. The composition and 2-(2-phenylethyl)chromone content of each agarwood

sample were observed based on the type of chemical compound, and results indicated that when the treatment method was different, the accumulation pattern of the 2-(2-phenylethyl)chromones differed even when the number of resinification years was the same. Furthermore, the findings of this study showed that additional treatment on a single branch produced more 2-(2-phenylethyl)chromones. Moreover, market products composed of artificial agarwood pieces derived from different tree species and collected from different location were analyzed.

Keywords: agarotetrol, artificial agarwood, phytochemical

* Graduate School of Agricultural Sciences, Ehime University

Dougnon G*, Ito M: Essential oils from *Melia azedarach* L. (Meliaceae) leaves: chemical variability upon environmental factors.

J. Nat. Med. 2022;76:331-341. doi: 10.1007/s11418-021-01579-x

The chemical composition of the essential oils extracted from the leaves of *Melia azedarach* L. collected monthly from July 2019 to June 2020 was examined via gas chromatography (GC) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) techniques. Analysis of the essential oils identified about 17 compounds representing more than 85% of the oil. Oil yields were higher in the months of June and August, and the primary compounds identified were β -caryophyllene (3.50-63.41%), benzaldehyde (3.50-55.98%), and azulene (1.27-19.05%). A correlation analysis was performed to determine the relationship between yields and climatic conditions, and between constituent concentration and temperature and precipitation values during the study period. As per our findings, although not significant, a positive correlation was determined between yield and climatic parameters. However, the oil components were categorized into four groups based on their correlation with temperature and precipitation indices. Among the major components of the essential oils, only azulene and β -caryophyllene exhibited a negative correlation with both precipitation and temperature. The results show substantial differences in the chemical composition of *M. azedarach* essential oils and provide

further insight into the phytochemical constituents that are sensitive to climate fluctuations. Furthermore, it provides an indication of the optimal time that the plant produces the important mono- and sesquiterpene components and the biological significance of their regulation.

Keywords: essential oil, *Melia azedarach*, seasonal variation

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

Negishi H*, Ito M: Shorter and more efficient pretreatment for germination of perilla mericarps.

J. Nat. Med. 2022;76:509-518. doi: 10.1007/s11418-021-01600-3

Perilla (*Perilla frutescens* (L.) Britton) mericarps are known to undergo dormancy; however, this can be broken by sulfuric acid treatment and cold stratification. Cold stratification is thought to be the most effective treatment and is customarily performed for 2 weeks to induce germination of perilla mericarps. However, this procedure requires an additional 2 weeks before sowing and cultivation, thereby decreasing cultivation efficiency. To address this problem, germination experiments were conducted in this study in order to identify a shorter and more efficient pretreatment strategy for germination of perilla mericarps. Pretreatment with sulfuric acid (10 min versus 1 min) and gibberellin (8 h and 1 h versus 5 min, at a rate of 100 versus 10 ppm) were performed using mericarps from pure strains of perilla. As a result, sulfuric acid treatment tended to reduce the germination rate, while gibberellin treatment resulted in an equivalent or similar germination rate as cold stratification. Gibberellin treatment was also found to be effective in mericarps with a relatively old harvest date and low germination energy. Considering the convenience and safety of the treatment process as well as the results of the germination experiments, these findings suggest that a short period of gibberellin treatment could help shorten the process of perilla cultivation.

Keywords: cold stratification, germination rate, gibberellin

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto

University

Ito H*, Ito M: Comparison of phenolic compounds contained in Aquilaria leaves of different species.

J. Nat. Med. 2022;76(3):693-702. doi: 10.1007/s11418-022-01608-3

Leaves of Aquilaria plants contain a variety of phenolic compounds such as iriflophenone glycosides, mangiferin, and genkwanin. Previous studies showed that Aquilaria leaf extracts exhibit many pharmacological activities, including antidiabetic and laxative effects. However, a few studies have reported differences in the chemical content and compositions of Aquilaria species. Here, three Aquilaria species were identified using matK and trnL-trnF sequences and their leaves were analyzed by HPLC and LC/MS. Comparison of the chemical components and α -glucosidase inhibition activity of the three species showed that the level of iriflophenone glycosides in *A. rugosa* was higher than in *A. sinensis* and *A. crassna*. There was no difference in the α -glucosidase inhibition activity of leaf extracts of the three species, but the strength of the inhibition activity can possibly be explained by the total sum of active compounds in the leaf extracts.

Keywords: aquilaria leaves, DNA barcoding, α -glucosidase inhibition

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

Takamatsu S*, Ito M: Agarotetrol as an index for evaluating agarwood in crude drug products.

J. Nat. Med. 2022;76(4):857-864. doi: 10.1007/s11418-022-01632-3

Agarotetrol in agarwood has been detected in water extracts or decoctions from medical use agarwood but the detection of agarotetrol has not been reported from other crude drugs. Agarwood generates the sedative benzylacetone upon heating. In this study, crude drug products containing many kinds of crude drugs in addition to agarwood were analyzed. Agarotetrol was detected and quantified, demonstrating that agarotetrol is useful for the quality evaluation of agarwood in complex prescriptions. High-performance liquid chromatography conditions to clearly separate agarotetrol from crude drug products

were established and agarotetrol from Kampo decoctions was detected and quantified. Agarotetrol was also detected even from small crude drug product samples. These results suggest that agarotetrol is a useful component for the quality evaluation of agarwood in crude drug products.

Keywords: agarotetrol, agarwood, quality evaluation

* Graduate School of Agricultural Sciences, Ehime University

Dougnon G*, Ito M: Molecular descriptors and QSAR models for sedative activity of sesquiterpenes administered to mice via inhalation.

Planta Medica. 2022 doi: 10.1055/a-1770-7581

Essential oils are often utilized for therapeutic purposes and are composed of complex structural molecules, including sesquiterpenes, with high molecular weight and potential for stereochemistry. A detailed study on the properties of selected sesquiterpenes was conducted as part of a broader investigation on the effects of sesquiterpenes on the central nervous system. A set of 18 sesquiterpenes, rigorously selected from an original list of 114, was divided into 2 groups i.e., the training and test sets, with each containing 9 compounds. The training set was evaluated for the sedative activity in mice through inhalation, and all compounds were sedatives at any dose in the range of 4×10^{-4} – 4×10^{-2} mg/cage, except for curzerene. Molecular determinants of the sedative activities of sesquiterpenes were evaluated using quantitative structure-activity relationship (QSAR) and structure-activity relationship (SAR) analyses. An additional test set of six compounds obtained from the literature was utilized for validating the QSAR model. The parental carbonyl cation and an oxygen-containing groups are possible determinants of sedative activity. The QSAR study using multiple regression models could reasonably predict the sedative activity of sesquiterpenes with statistical parameters such as the correlation coefficient $r^2=0.82>0.6$ and $q^2_{LOO}=0.71>0.5$ obtained using the leave-one-out cross-validation technique. Molar refractivity and the number of hydrogen bond acceptors were statistically important in predicting the activities. The present study could help predict the sedative activity of additional sesquiterpenes, thus accelerating the process of drug

development.

Keywords: essential oil, sesquiterpene, sedative

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

Goto Y, Fujii T^{*1}, Takao Y^{*2}, Tsuchida T^{*3}, Sone M^{*4}, Kammoto T^{*4}, Matsuura T^{*4}, Yokokura T^{*5}, Minami M^{*1}, Komatsu K^{*6}, Kiuchi F^{*7}, Maruyama T: Genetic and chemical diversity of commercial Japanese Valerian.

Chem. Pharm. Bull. 2022;70:840-847. doi: 10.1248/cpb.c22-00105

In order to investigate the relationship between the chemical composition of essential oils and haplotypes of the *psbA-trnH* intergenic spacer region of chloroplast DNA (*psbA-trnH*) in *Valeriana Fauriei* Radix (Japanese Valerian; JV), we analyzed the DNA sequence and GC-MS metabolome of JV from Japanese markets and of herbal specimens from related species. DNA analysis revealed that JV products from Japan consisted of three haplotypes, namely AH-1, -2 and -5 reported in our previous study. The GC-MS metabolome revealed five chemotypes (J1, J2, C, K and O), of which J1, J2 and C were detected in the JV products from Japan. Chemotypes J1 and J2, with kessyl glycol diacetate (KGD) as the main volatile component, were found in the products of Japanese origin whereas chemotype C, with 1-*O*-acetyl-2,10-bisaboladiene-1,6-diol (ABD), was found in the products of Chinese and Korean origin. The haplotypes were correlated with the chemotypes: haplotype AH-1 for chemotype J1, AH-2 for chemotype J2 and AH-5 for chemotype C, suggesting that the chemical diversity of JV is not attributed to the environmental factors rather to the genetic factors. Since KGD and ABD were reported to have sedative effects and nerve growth factor (NGF)-potentiating effects, respectively, understanding the chemotypes and selecting an appropriate one would be important for the application of JV. The *psbA-trnH* haplotypes could be useful DNA markers for the quality control and standardization of JV.

Keywords: Japanese Valerian, GC-MS metabolome, *psbA-trnH* intergenic spacer

^{*1} Chubu University

^{*2} Experimental Station for Medicinal Plant Research, Toyama University

^{*3} Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*4} Tsumura & Co.

^{*5} Nippon Funmatsu Yakuhin Co., Ltd.

^{*6} Institute of Natural Medicine, University of Toyama

^{*7} Keio University

Nose M^{*1}, Kobayashi R^{*1}, Tada M^{*1}, Hisaka S^{*1}, Masada S, Homma M^{*2}, Hakamatsuka T^{*3}: Comparison of ephedrine and pseudoephedrine contents in 34 Kampo extracts containing *Ephedrae Herba* used clinically in Japan.

J. Nat. Med. 2023;77:476-488. doi: 10.1007/s11418-023-01687-w.

Ephedrae Herba is among the important crude drugs prescribed in Kampo medicine for the treatment of cold, flue, rhinitis, nasal congestion, cough, and asthma. The active ingredients of *Ephedrae Herba*, ephedrine (E) and pseudoephedrine (PE), are potent sympathomimetic compounds that stimulate α -, β 1-, and β 2-adrenoceptors resulting in dilatation and alleviation of nasal mucosal hyperemia. Hypertension, palpitations, insomnia, and dysuria are the main adverse effects of E and PE, which can be avoided by determining the actual contents of these alkaloids in Kampo extracts containing *Ephedrae Herba*. However, the extraction efficiencies of E and PE from *Ephedrae Herba* contained in Kampo formulas in combination with other crude drugs remain unknown. Therefore, we comprehensively determined the E and PE contents of 34 Kampo extracts containing *Ephedrae Herba* used clinically in Japan. In conclusion, these results show that the E and PE content of each Kampo formulation can be estimated from the compounding amount of *Ephedrae Herba*. Therefore, the amount of *Ephedrae Herba* should be carefully considered to ensure the safe use of Kampo formulations containing *Ephedrae Herba*.

Keywords: *Ephedrae Herba*, ephedrine, Kampo extracts

^{*1} Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Meijo University

^{*2} Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

^{*3} Department of Pharmaceutical Sciences, Nihon

Pharmaceutical University

Uchiyama N, Kiyota K^{*1}, Hosoe J, Komatsu T^{*2}, Sugimoto N, Ishizuki K, Koide T., Murabayashi M^{*3}, Kobayashi K^{*4}, Fujimine Y^{*5}, Yokose T^{*5}, Ofuji K^{*6}, Shimizu H^{*6}, Hasebe T^{*7}, Asai Y^{*7}, Ena E^{*7}, Kikuchi J^{*1}, Fujita K^{*1}, Makino Y^{*8}, Iwamoto Y^{*9}, Miura T^{*9}, Muto Y^{*9}, Asakura^{*10}, Suematsu T^{*2}, Muto H^{*2}, Kohama^{*11}, Goto T^{*12}, Yasuda M^{*12}, Ueda T^{*13}, Goda Y: Quantitative ³¹P-NMR for purity determination of sofosbuvir and method validation.

Chem Pharm. Bull. 2022;70(12):892-900. doi: 10.1248/cpb.c22-00639

Quantitative ¹H-NMR (¹H-qNMR) is useful for determining the absolute purity of organic molecules; however, it is sometimes difficult to identify the target signal(s) for quantitation because of their overlap and complexity. Therefore, we focused on the ³¹P nucleus because of the simplicity of its signals and previously reported ³¹P-qNMR in D₂O. Here we report ³¹P-qNMR of an organophosphorus compound, sofosbuvir (SOF), which is soluble in organic solvents. Phosphonoacetic acid (PAA) and 1,4-BTMSB-*d*₄ were used as reference standards for ³¹P-qNMR and ¹H-qNMR, respectively, in methanol-*d*₄. The purity of SOF determined by ³¹P-qNMR was 100.63 ± 0.95%, whereas that determined by ¹H-qNMR was 99.07 ± 0.50%. The average half bandwidths of the ³¹P signal of PAA and SOF were 3.38 ± 2.39 Hz and 2.22 ± 0.19 Hz, respectively, suggesting that the *T*₂ relaxation time of the PAA signal was shorter than that of SOF and varied among test laboratories. This difference most likely arose from the instability in the chemical shift due to the deuterium exchange of the acidic protons of PAA, which decreased the integrated intensity of the PAA signal. Next, an aprotic solvent, DMSO-*d*₆, was used as the dissolving solvent with PAA and DSS-*d*₆ as reference standards for ³¹P-qNMR and ¹H-qNMR, respectively. SOF purities determined by ³¹P-qNMR and ¹H-qNMR were 99.10 ± 0.30% and 99.44 ± 0.29%, respectively. SOF purities determined by ³¹P-qNMR agreed with the established ¹H-qNMR values, suggesting that an aprotic solvent is preferable for ³¹P-qNMR because it is unnecessary to consider the effect of deuterium exchange.

Keywords: quantitative ³¹P-NMR, sofosbuvir, absolute purity

^{*1} SHIONOGI & Co., Ltd.

^{*2} JEOL RESONANCE Inc.

^{*3} Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*4} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

^{*5} Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*6} Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*7} Eisai Co., Ltd.

^{*8} Juzen Chemical Corp.

^{*9} FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation

^{*10} JEOL Ltd.

^{*11} Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan (PMRJ)

^{*12} Nippon Shinyaku Co., Ltd.

^{*13} Sumitomo Pharma Co., Ltd.

Tokumoto H, Yamamoto E, Hakamatsuka T, Uchiyama N: A new method to visualize the internal morphology of crude drugs using high-resolution X-Ray computed tomography.

Biol. Pharm. Bull. 2022;45:919-925. doi: 10.1248/bpb.b22-00183

In recent years, high-resolution X-ray computed tomography (HRXCT) has been used to visualize the internal structure of plants. HRXCT scans an object using X-rays and enables visualization of the internal structure of the crude drug using a computer. Therefore, in this report, HRXCT was used to easily observe the internal morphology of crude drugs using the Ephedra Herb as an example. The same internal morphological characteristics were observed using both, microscopic examination and HRXCT methods. Image analysis using HRXCT did not require specific techniques, such as sectioning, and the same tissue could be observed from any orientation using a single scan. Therefore, image analysis using HRXCT is a useful method for crude drug identifications.

Keywords: high-resolution X-ray computed tomography, internal morphology, Ephedra Herb

Mizuno T^{*1}, Uchiyama N, Tanaka S, Nakane T^{*2}, Devkota H P^{*3}, Fujikawa K^{*4}, Kawahara N^{*4}, Iwashina T^{*1}: Flavonoids from *Sedum japonicum* subsp. *oryzifolium* (Crassulaceae).

Molecules. 2022;27:7632. doi: 10.3390/molecules27217632

Twenty-two flavonoids were isolated from the leaves

and stems of *Sedum japonicum* subsp. *oryzifolium* (Crassulaceae). Of these compounds, five flavonoids were reported in nature for the first time, and identified as herbacetin 3-*O*-xyloside-8-*O*-glucoside, herbacetin 3-*O*-glucoside-8-*O*-(2''-acetylxyloside), gossypetin 3-*O*-glucoside-8-*O*-arabinoside, gossypetin 3-*O*-glucoside-8-*O*-(2''-acetylxyloside) and hibiscetin 3-*O*-glucoside-8-*O*-arabinoside via UV, HR-MS, LC-MS, acid hydrolysis and NMR. Other seventeen known flavonoids and some flavonol were found in *Sedum japonicum* subsp. *oryzifolium* as major flavonoids in this survey. They were presumed to be the diagnostic flavonoids in the species. Flavonoids were reported from *S. japonicum* for the first time.

Keywords: *Sedum japonicum* subsp. *oryzifolium*, flavonoid

*¹ National Museum of Nature and Science

*² Showa Pharmaceutical University

*³ Kumamoto University

*⁴ The Kochi Prefectural Makino Botanical Garden

田中誠司, 辻本恭*, 小関良宏*, 袴塚高志, 内山奈穂子: トウゲシバ (*Huperzia serrata*) 関連製品の流通実態調査

日本食品化学学会誌 2022;29:184-188. doi: 10.18891/jjfs.29.3_184

Huperzine A, an alkaloid isolated from *Huperzia serrata*, inhibits acetylcholinesterase and is expected to be a therapeutic agent for Alzheimer's disease. However, there have been reports of health problems caused by foods containing Huperzine A. This study conducted qualitative and quantitative analyses using UHPLC-PDA-MS on 13 health food products related to toothed clubmoss. Qualitative analysis showed that Huperzine A was detected in 10 of the 13 samples. The maximum daily intake of Huperzine A calculated from the results of the quantitative study was between 7.83 and 691.68 µg/day. These products derived from toothed clubmoss may have health risks because the acceptable daily intake of Huperzine A calculated from a previous toxicity study was 3.03 µg/day.

Keywords: toothed clubmoss, health food product, Huperzine A

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arylcyclohexylamine誘導体, MXPr, MXiPr, DMXEの同定.

薬学雑誌 2022;142:675-681

Arylcyclohexylamines is a category of substances to which the anesthetic ketamine belongs. The arylcyclohexylamines have been reported to act as antagonists of the NMDA receptor. An analog of ketamine, 2-(ethylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanone (Methoxetamine, MXE), has been controlled as a narcotic in Japan and overdoses of MXE have been reported to cause health problems. In recent years, MXE derivatives have been detected in illegal products in Japan. In this study, we describe the identification of three MXE derivatives, 2-(3-methoxyphenyl)-2-(propylamino)cyclohexan-1-one (Methoxpropamine, MXPr), 2-(isopropylamino)-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexan-1-one (Methoxisopropamine, MXiPr) and 2-(3-methoxyphenyl)-2-(propylamino)cyclohexan-1-one (Deoxymethoxetamine, DMXE), from illegal products.

Keywords: Arylcyclohexylamine, methoxetamine, methoxpropamine

Morita I^{*1}, Kiguchi Y^{*1}, Oyama H^{*1}, Yamaki K^{*1}, Sakio N^{*1}, Kashiwabara K^{*1}, Kuroda Y^{*1}, Ito A^{*1}, Yokota A^{*1}, Ikeda N^{*1}, Kikura-Hanajiri R, Ueda H^{*2}, Numazawa S^{*3}, Yoshidade T^{*3} and Kobayashi N^{*1}: Derivatization-assisted immunoassays: application for group-specific detection of potent methamphetamine and amphetamine enantiomers.

Anal.Methods 2022;14:2745-2753.

Reliable and feasible tools for detecting (S)-methamphetamine [(S)-MAP] and (S)-amphetamine [(S)-AP] are required for regulating their illicit circulation. Antibodies that react equally to these stimulants are desirable for this purpose but have been difficult to generate because of the crucial difference between their characteristic structures: *i.e.*, *N*-methylamino (MAP) and amino (AP) groups. Furthermore, their small molecular masses ($M_r < 150$) have hampered the generation of high-affinity antibodies. To overcome these problems, we converted (S)-MAP and -AP into their 2-(trimethylsilyl)ethyl carbamate forms, Teoc-(S)-MAP and -AP, respectively, as surrogate analytes. The Teoc-derivatization not only

* 東京農工大学

increases their molecular masses, but also masks their structural differences. We generated a novel monoclonal antibody that showed a satisfactory affinity to Teoc-(S)-MAP residues ($K_d = 13$ nM as the IgG form) and developed a competitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using microplates containing immobilized Teoc-(S)-MAP residues. Almost overlapping dose-response curves were obtained for Teoc-(S)-MAP and -AP, with the limit of detection of 0.078 and 0.10 ng per assay, respectively. A fixed amount of test powder sample (1 mg) was derivatized with Teoc-*O*-succinimidyl for 5 min and subjected to ELISA using Teoc-(S)-MAP as the calibration standard. Under this protocol, (S)-MAP and -AP were converted to their Teoc derivatives with 30% and 34% yield, respectively, determined using ELISA as “Teoc-(S)-MAP equivalent,” being distinguished from the derivatization products of (R)-MAP, (R)-AP, ephedrine, (S)-methylenedioxymethamphetamine, tyramine, dopamine, and β -alanine. This ELISA detected as little as 10 μ g of (S)-MAP and -AP, and (S)-MAP in urine obtained from (S)-MAP-administered rats. Immunochromatography devices were also developed using gold nanoparticles coated with the monoclonal antibody, with which 0.10 mg of (S)-MAP and -AP was detected by the naked eye. We conclude that the present derivatization-assisted immunoassays may be useful for the detection of (S)-MAP and/or -AP in early-stage screening of suspicious substances.

Keywords: enantiomer, methamphetamine, derivatization-assisted immunoassays

*¹ Kobe Pharmaceutical University

*² Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology

*³ Showa University School of Pharmacy

Irie T, Yanase Y, Demizu Y, Usami M*, Kikura-Hanajiri R: Derivatives of methoxetamine and major methoxetamine metabolites potentially block NMDA receptors.

Journal of Pharmacological Sciences 2022;150:233-243.

N-Methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) in the brain are influenced by psychoactive drugs such as 2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexan-1-one (ketamine) and its analog 2-(ethylamino)-2-

(3-methoxyphenyl)-cyclohexanone (methoxetamine). The recreational methoxetamine use can cause several toxicities and methoxetamine-related deaths have also been reported. Therefore, it has been banned in many countries. Since 2020, methoxetamine derivatives, 2-(ethylamino)-2-(*m*-tolyl)cyclohexan-1-one (deoxymethoxetamine) and 2-(isopropylamino)-2-(3-methoxyphenyl)cyclohexan-1-one (methoxisopropamine), have been sold online as designer drugs. However, how deoxymethoxetamine and methoxisopropamine act on NMDARs remains unknown. In this study, we first performed *in silico* docking studies of NMDARs, and deoxymethoxetamine and methoxisopropamine in addition to the major methoxetamine metabolites, 2-amino-2-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanone (*N*-desethyl methoxetamine) and 2-(ethylamino)-2-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexanone (*O*-desmethyl methoxetamine). The docking study suggested each compound interacts with NMDARs. We also determined the half-maximal inhibitory concentration (IC_{50} s) of the methoxetamine-related compounds for NMDARs using NMDAR-expressing cartwheel interneurons of mice and patch-clamp recordings. We found that the IC_{50} s of methoxetamine, deoxymethoxetamine, methoxisopropamine, *N*-desethyl methoxetamine, and *O*-desmethyl methoxetamine for NMDARs were 0.524, 0.679, 0.661, 1.649, and 0.227 μ M, respectively. These results indicate that the methoxetamine-related compounds act as potent NMDAR blockers. Thus, deoxymethoxetamine and methoxisopropamine, both of which may cause damage by blocking NMDARs, are serious concerns. *N*-Desethyl methoxetamine and *O*-desmethyl methoxetamine may cause several adverse effects when methoxetamine is metabolized.

Keywords: *N*-Methyl-D-aspartate receptors, deoxymethoxetamine, methoxisopropamine

* Graduate School of Veterinary Medicine, Azabu University

吉見嵩志*, 張紅燕*, 堀井周文*, 小此木明*, 高橋隆二*, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広: 葛根湯エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究 (Ⅲ)
生薬学雑誌 2023;77:1-6.

As previously reported (Horii, C., *et al.*, *Shoyakugaku*

Zasshi, 68 (1), 9-12 (2014), *Shoyakugaku Zasshi*, 69 (2), 59-65 (2015), *Shoyakugaku Zasshi*, 68 (2), 65-69 (2014), *Shoyakugaku Zasshi*, 73 (2), 73-83 (2019), and *Shoyakugaku Zasshi*, 74 (1), 46-57 (2020)), we investigated the bioequivalence of the decoctions and extract preparations of Kakkonto, Shoseiryuto and Hachimijogan, demonstrating that some components may serve as marker compounds for the evaluation of bioequivalence. Of them, ephedrine and pseudoephedrine contained in the Ephedra Herba might serve as the most effective marker compounds for examining the bioequivalence between the decoction and the extract preparation in a increased number of subjects. The present study examined the bioequivalence between the decoction and the extract preparation of Kakkonto by comparing the plasma concentrations of the components of the decoction of Kakkonto and Kacie Kakkonto extract fine granules, prepared with the same crude drug, as test and control drugs, respectively, after administration to 20 human subjects. As a result, the decoction and the extract preparation showed no significant difference in the plasma concentrations, maximum plasma concentrations (C_{\max}), or area under the plasma concentration versus time curve (AUC_{24h}) at any blood sampling time. As the 90% confidence interval of the difference in the mean logarithmic values of the C_{\max} and AUC_{24h} of ephedrine and pseudoephedrine between the decoction and the extract preparation were within the range of log (0.80) to log (1.25) (criterion for bioequivalence), a statistical power (1- β) was employed. As a result, the C_{\max} and AUC_{24h} in ephedrine and pseudoephedrine has sufficient power (more than 80%), suggesting that the bioequivalence of the decoction and the extract preparation of Kakkonto can be evaluated using ephedrine and pseudoephedrine as marker compounds.

Keywords: bioequivalence, Kakkonto, ephedrine and pseudoephedrine plasma concentrations

* クラシエ製薬株式会社漢方研究所

内山奈穂子^{*21}, 新井玲子^{*21}, 田中誠司^{*21}, 丸山卓郎^{*21}, 伊藤雅文^{*1, 21}, 柴原豪了^{*2, 21}, 武田修己^{*3, 21}, 小栗志織^{*3, 21}, 佐々木隆宏^{*4, 21}, 岡秀樹^{*4, 21}, 白鳥誠^{*5, 21}, 曾原喜一郎^{*6, 21}, 浅野年紀^{*7, 21}, 日向野太郎^{*7, 21}, 杉本智潮^{*8, 21}, 近藤誠三^{*9, 21}, 吉田雅昭^{*9, 21},

西川加奈子^{*10, 21}, 山田修嗣^{*11, 21}, 山本豊^{*12, 21}, 玉木智生^{*13, 21}, 木内文之^{*14, 21}, 東田千尋^{*15, 21}, 竹林憲司^{*16, 21}, 小笠原勝^{*16, 21}, 中村高敏^{*21}, 中川和也^{*13, 21}, 横倉胤夫^{*13, 21}, 神本敏弘^{*3, 21}, 高尾正樹^{*3, 21}, 高橋喜久美^{*3, 21}, 高杉泰弘^{*3, 21}, 岡坂衛^{*17, 21}, 佐々木博^{*13, 21}, 井川裕之^{*10, 21}, 高谷和広^{*18, 21}, 川原信夫^{*19, 20, 21}, 河野徳昭^{*19, 21}, 袴塚高志^{*21}: 局外生規2022新規収載単味生薬エキスの確認試験及び定量法の設定について. *生薬学雑誌* 2023;77:7-23.

In this study, we report the designed and verified methods for the identification tests and assay of six single crude drug extracts, *i.e.* Ginseng Extract (1), Red Ginseng Extract (2), Polygala Root Extract (3), Bupleurum Root Extract (4), Peony Root Extract (5), and Citrus Unshiu Peel Extract (6), which were newly listed in Non-JPS 2022, published in March 2022. Ginsenoside Rg₁ was selected as the marker compound (MC) of 1 and 2 for the identification test by TLC, and ginsenoside Rg₁ and ginsenoside Rb₁ were selected as the MCs of 1 and 2 for the assay by HPLC. Tenuifolin and 3,6'-di-*O*-sinapoylsucrose were selected as the MCs of 3 for the identification test by TLC and the assay by HPLC, respectively. Saikosaponins a and c were selected as the MCs of 4 for the identification test by TLC. Saikosaponin b₂ was selected as the MC of 4 for the assay using HPLC. Paeoniflorin was selected as the MC of 5 for the identification test using TLC and the assay using HPLC. Hesperidin and narirutin were selected as the MCs of 6 for the identification test using HPLC and hesperidin was selected as the MC of 6 for the assay using HPLC.

Keywords: single crude drug extract, Non-JP Crude Drug Standards

*¹ 大幸薬品 (株)

*² 小林製薬 (株)

*³ (株) ツムラ

*⁴ ゼリア新薬工業 (株)

*⁵ ウチダ和漢薬 (株)

*⁶ ロート製薬 (株)

*⁷ 大正製薬 (株)

*⁸ 救心製薬 (株)

*⁹ 小太郎漢方製薬 (株)

*¹⁰ 松浦薬業 (株)

*¹¹ アルプス薬品工業 (株)

*¹² 栃本天海堂 (株)

*¹³ 日本粉末薬品 (株)

*¹⁴ 慶應大学薬学部

*¹⁵ 富山大学和漢医薬学総合研究所

*¹⁶ 富山県薬事総合研究開発センター

*¹⁷ 三星製薬 (株)

*¹⁸ 富士フイルム和光純薬 (株)

*¹⁹ (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

*²⁰ 高知県立牧野植物園

*²¹ 生薬製剤承認基準原案研究班 (単味生薬研究班) 及び日本薬局方外生薬規格2022作成ワーキンググループ

Kamata K^{*1,2}, Tatsuzaki J^{*1}, Ishikawa T^{*3}, Arai R, Hakamatsuka T^{*4}, Uchiyama N: HPLC analysis of ammonium glycyrrhizate listed in the European, United States, and Japanese Pharmacopoeias under reported and modified conditions: revision of the peak assignment for 18 α -glycyrrhizin in the European and United States Pharmacopoeias. *J. Nat. Med.* 2023;77:202-206. doi: 10.1007/s11418-022-01649-8.

We examined ammonium glycyrrhizate listed in the monographs of the European Pharmacopoeia (EP) and United States Pharmacopoeia (USP) as well as in the reagents and solutions used in the general test of the Japanese Pharmacopoeia by performing HPLC on their sample standards or reference reagents under reported and modified conditions. Comparative experiments involving five authentic samples, namely, 18 β -glycyrrhizin (1), 18 α -glycyrrhizin (2), licorice-saponin G2 (3), licorice-saponin H2 (4), and galacturonic acid-replaced glycyrrhizin (the 4''-epimer of 18 β -glycyrrhizin) (5), led us to propose the revision of the peak assignment of 18 α -glycyrrhizin (2) and postscript a possible co-existence of galacturonic acid-replaced glycyrrhizin (5) as a hidden component in the EP and USP. We also proposed that the α -configuration used in the nomenclature of the glycosidic bond between aglycone and the sugar units of ammonium glycyrrhizate and impurities in the EP and USP should be revised to the β -configuration.

Keywords: ammonium glycyrrhizate, 18 α -glycyrrhizin, European Pharmacopoeia

^{*1} Tokiwa Phytochemical Co., Ltd.

^{*2} Gunma University Center for Food Science and Wellness

*³ Nihon Pharmaceutical University

Yokoo H, Tanaka S, Yamamoto E, Tsuji G, Demizu Y, Uchiyama N: Advanced solid-state NMR analysis of two crystal forms of ranitidine hydrochloride: Detection of ¹H-¹⁴N intra-/intermolecular correlations.

Chem. Pharm. Bull. 2023;71:58-63. doi: 10.1248/cpb.c22-00628

In this study, we selected ranitidine hydrochloride, which is known to exist in two forms, 1 and 2, as the model drug and investigated each form using solid-state NMR. The ¹H-¹⁴N dipolar-based heteronuclear multiple quantum coherence (D-HMQC) analysis revealed the intermolecular correlation of Form 1 between the N atom of the nitro group and a proton of the furan moiety, which were closer than those of the intramolecular correlation reported using single X-ray crystal analysis. Thus, ¹H-¹⁴N D-HMQC analysis could be useful for characterizing intermolecular interaction in ranitidine hydrochloride crystals. In addition, we reassigned the ¹³C solid-state NMR signals of ranitidine hydrochloride according to the liquid-state and multiple solid-state NMR experiments.

Keywords: solid-state NMR, intermolecular correlation, ranitidine hydrochloride

Hirai T, Kono K, Kusakawa S, Yasuda S, Sawada R, Morishita A^{*1}, Hata S^{*1}, Wakita A^{*2}, Kageyama T^{*2}, Takahashi R^{*2}, Watanabe S^{*3}, Shiraishi N^{*4}, Sato Y: Evaluation of the reproducibility and positive controls of cellular immortality test for the detection of immortalized cellular impurities in human cell-processed therapeutic products.

Regen Ther. 2022;21:540-46. doi: 10.1016/j.reth.2022.10.009.

Introduction: Contamination of human cell-processed therapeutic products (hCTPs) with tumorigenic/immortalized cellular impurities is a major concern in the manufacturing and quality control of hCTPs. The cellular immortality test based on cell growth analysis is a method for detecting tumorigenic/immortalized cellular impurities in hCTPs. However, the performance of the cellular immortality test has not yet been well characterized. In this study, we examined the reproducibility of the cellular immortality test in detecting HeLa cells as a model of

tumorigenic cellular impurities, as well as the applicability of other models of cellular impurities with different tumorigenicity to the cellular immortality test. Methods: Using HeLa cells as a model for cellular impurities, we measured the growth rate of human mesenchymal stem cells (hMSCs) supplemented with HeLa cells at concentrations ranging from 0.01 to 0.0001% at each passage in three laboratories and evaluated the reproducibility of the detection of immortalized cellular impurities. In addition, HEK293 cells (another immortalized cell line) and MRC-5 cells (a non-immortalized cell line) were employed as cellular impurity models that exhibit different growth characteristics from HeLa cells, and the ability of the cellular immortality test to detect these different impurities when mixed with hMSCs was examined. Results: In the multisite study, the growth rate of hMSCs supplemented with 1 and 10 HeLa cells (0.0001% and 0.001%) significantly increased and reached a plateau in all three laboratories, whereas those of hMSCs alone eventually decreased. Moreover, when hMSCs were supplemented with 10 and 100 HEK293 and MRC-5 cells (0.001% and 0.01%), the growth rate significantly increased. The growth rate of hMSCs supplemented with HEK293 cells increased with passage and remained high, whereas that of hMSCs supplemented with MRC-5 cells eventually decreased, as in the case of hMSCs alone. Conclusions: These results indicate that the cellular immortality test is reproducible and can detect immortalized (*i.e.*, potentially tumorigenic) cells such as HEK293 cells with a lower growth rate than HeLa cells by discriminating against normal cells, which could contribute to ensuring the safety and quality of hCTPs. Keywords: cellular immortality test, tumorigenicity, human cell-processed therapeutic products

*¹ Ig-M

*² BoZo Research Center

*³ HEALIOS K.K.

*⁴ Kyowakirin

Hirasawa R^{*1}, Takakura M^{*2}, Hirai T, Kono K, Sato Y: Attitude and perception survey for the Japanese pharmaceutical industry to utilize next-generation sequencing for virus safety assessment of biologics. *Translat Regulat Sci.* 2022;4:61-7. doi: 10.33611/

trs.2022-004.

In the past decade, broad virus detection methods, as represented by next-generation sequencing (NGS) technology, have gained more recognition as an effective approach to assessing the virus safety of biologics such as antibody drugs, vaccines, and gene/cell therapy products. A global group was organized as a joint effort of regulatory and industry scientists from the United States and Europe to further discuss this regulatory issue and to facilitate the implementation of NGS testing in the virus safety assessment of biologics. This global activity has proactively promoted practical studies for performance evaluations of virus detection by NGS, as well as the development of analytical tools such as reference viral reagents and a virus database. However, in Japan, it is ambiguous whether this regulatory issue concerns domestic pharmaceutical companies or the regulatory body. Therefore, we conducted a questionnaire survey to gain a picture of the Japanese pharmaceutical industry's views regarding the utilization of NGS for virus safety assessment for biologics. The survey results indicate that most respondents have little or limited experience with NGS and a passive attitude towards NGS utilization for virus safety assessments. With the ongoing revision of the relevant guideline, ICH Q5A, concerned parties in Japanese industry and regulatory body must urgently catch up with global discussions on NGS utilization for the virus safety assessment of biologics and join the international movement.

Keywords: virus safety, next-generation sequencing, biologics

*¹ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

*² Japan Agency for Medical Research and Development

Watanabe T^{*1}, Yasuda S, Chen CL^{*2}, Delsing L^{*3}, Fellows MD^{*3}, Foldes G^{*4}, Kusakawa S, Mouries LP^{*2}, Sato Y: International evaluation study of a highly efficient culture assay for detection of residual human pluripotent stem cells in cell therapies.

Regenerative Medicine. 2022;18:219-27. doi: 10.2217/rme-2022-0207

Aim & methods: The Health and Environmental Sciences Institute Cell Therapy-TRacking, Circulation

& Safety Technical Committee launched an international, multisite study to evaluate the sensitivity and reproducibility of the highly efficient culture (HEC) assay, an *in vitro* assay to detect residual undifferentiated human pluripotent stem cells (hPSCs) in cell therapy products. **Results:** All facilities detected colonies of human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) when five hiPSCs were spiked into 1 million hiPSC-derived cardiomyocytes. Spiking with a trace amount of hiPSCs revealed that repeatability accounts for the majority of reproducibility while the true positive rate was high. **Conclusions:** The results indicate that the HEC assay is highly sensitive and robust and can be generally applicable for tumorigenicity evaluation of hPSC-derived cell therapy products.

Keywords: *in vitro* assay, multisite study, pluripotent stem cells

*¹ Takeda Pharmaceutical Company Limited

*² Health & Environmental Sciences Institute

*³ AstraZeneca

*⁴ Imperial College London

Oda S^{*1,2}, Nishiyama K^{*3}, Furumoto Y^{*3}, Yamaguchi Y^{*4}, Nishimura A^{*1,2}, Tang X^{*1,2}, Kato Y^{*3}, Numaga-Tomita T^{*1,5}, Kaneko T^{*4}, Mangmool S^{*6}, Kuroda T, Okubo R^{*3}, Sanbo M^{*1}, Hirabayashi M^{*1}, Sato Y, Nakagawa Y^{*7}, Kuwahara K^{*5}, Nagata R^{*8}, Iribe G^{*4}, Mori Y^{*7}, Nishida M^{*1,2,3}: Myocardial TRPC6-mediated Zn²⁺ influx induces beneficial positive inotropy through β -adrenoceptors.

Nat Commun, 2022;13:6374. doi: 10.1038/s41467-022-34194-9.

Baroreflex control of cardiac contraction (positive inotropy) through sympathetic nerve activation is important for cardiocirculatory homeostasis. Transient receptor potential canonical subfamily (TRPC) channels are responsible for α_1 -adrenoceptor (α_1 AR)-stimulated cation entry and their upregulation is associated with pathological cardiac remodeling. Whether TRPC channels participate in physiological pump functions remains unclear. We demonstrate that TRPC6-specific Zn²⁺ influx potentiates β -adrenoceptor (β AR)-stimulated positive inotropy in rodent cardiomyocytes. Deletion of *trpc6* impairs sympathetic nerve-activated positive inotropy but not chronotropy

in mice. TRPC6-mediated Zn²⁺ influx boosts α_1 AR-stimulated β AR/G_s-dependent signaling in rat cardiomyocytes by inhibiting β -arrestin-mediated β AR internalization. Replacing two TRPC6-specific amino acids in the pore region with TRPC3 residues diminishes the α_1 AR-stimulated Zn²⁺ influx and positive inotropic response. Pharmacological enhancement of TRPC6-mediated Zn²⁺ influx prevents chronic heart failure progression in mice. Our data demonstrate that TRPC6-mediated Zn²⁺ influx with α_1 AR stimulation enhances baroreflex-induced positive inotropy, which may be a new therapeutic strategy for chronic heart failure.

Keywords: chronic heart failure, transient receptor potential canonical 6, β -adrenoceptor

*¹ National Institutes of Natural Sciences

*² SOKENDAI

*³ Kyushu University

*⁴ Asahikawa Medical University

*⁵ Shinshu University School of Medicine

*⁶ Mahidol University

*⁷ Kyoto University

*⁸ Osaka University

Shirasago Y^{*1}, Fukazawa H^{*1}, Nagase S^{*2}, Shimizu Y^{*1,3}, Mizukami T^{*1}, Wakita T^{*1}, Suzuki T^{*4}, Tani H^{*5}, Kondoh M^{*2}, Kuroda T, Yasuda S, Sato Y, Hanada K^{*1}, Fukasawa M^{*1}: A single mutation in the E2 glycoprotein of hepatitis C virus broadens the claudin specificity for its infection.

Sci Rep, 2022;24:20243. doi: 10.1038/s41598-022-23824-3.

Entry of the hepatitis C virus (HCV) into host cells is a multistep process mediated by several host factors, including a tight junction protein claudin-1 (CLDN1). We repeatedly passaged HCV-JFH1-tau, an HCV substrain with higher infectivity, on Huh7.5.1-8 cells. A multi-passaged HCV-JFH1-tau lot was infectious to CLDN1-defective S7-A cells, non-permissive to original HCV-JFH1-tau infection. We identified a single mutation, M706L, in the E2 glycoprotein of the HCV-JFH1-tau lot as an essential mutation for infectivity to S7-A cells. The pseudovirus JFH1/M706L mutant could not infect human embryonic kidney 293 T (HEK293T) cells lacking CLDN family but infected HEK293T cells expressing CLDN1, CLDN6, or CLDN9.

Thus, this mutant virus could utilize CLDN1, and other CLDN6 and CLDN9, making HCV possible to infect cells other than hepatocytes. iPS cells, one of the stem cells, do not express CLDN1 but express CLDN6 and other host factors required for HCV infection. We confirmed that the HCV-JFH1-tau-derived mutant with an M706L mutation infected iPS cells in a CLDN6-dependent manner. These results demonstrated that a missense mutation in E2 could broaden the CLDN member specificity for HCV infection. HCV may change its receptor requirement through a single amino acid mutation and infect non-hepatic cells.

Keywords: hepatitis C virus, infection to non-hepatocytes, claudin

*¹ National Institute of Infectious Diseases

*² Osaka University

*³ Teikyo Heisei University

*⁴ Hamamatsu University

*⁵ Toyama Institute of Health

Yamamoto T^{*1}, Sato Y, Yasuda S, Shikamura M^{*1}, Tamura T^{*1}, Takenaka C^{*1}, Takasu N^{*2}, Nomura M^{*2}, Dohi H^{*2}, Takahashi M^{*3,4}, Mandai M^{*3}, Kanemura Y^{*5}, Nakamura M^{*6}, Okano H^{*6}, Kawamata S^{*1,3}: Correlation Between Genetic Abnormalities in Induced Pluripotent Stem Cell-Derivatives and Abnormal Tissue Formation in Tumorigenicity Tests.

Stem Cells Transl Med. 2022;11:527-538. doi: 10.1093/stcltm/szac014.

Cell therapy using induced pluripotent stem cell (iPSC) derivatives may result in abnormal tissue generation because the cells undergo numerous cycles of mitosis before clinical application, potentially increasing the accumulation of genetic abnormalities. Therefore, genetic tests may predict abnormal tissue formation after transplantation. Here, we administered iPSC derivatives with or without single-nucleotide variants (SNVs) and deletions in cancer-related genes with various genomic copy number variant (CNV) profiles into immunodeficient mice and examined the relationships between mutations and abnormal tissue formation after transplantation. No positive correlations were found between the presence of SNVs/deletions and the formation of abnormal tissues; the overall predictivity was 29%. However, a copy number higher

than 3 was correlated, with an overall predictivity of 86%. Furthermore, we found CNV hotspots at 14q32.33 and 17q12 loci. Thus, CNV analysis may predict abnormal tissue formation after transplantation of iPSC derivatives and reduce the number of tumorigenicity tests.

Keywords: Shibata List, single-nucleotide variants, tumorigenicity test

*¹ Foundation for Biomedical Research and Innovation

*² CiRA Foundation

*³ Riken BDR

*⁴ Vison Care Inc.

*⁵ National Hospital Organization Osaka National Hospital

*⁶ Keio University

Yoshida T, Morihiro K^{*1,2}, Naito Y^{*3,4}, Mikami A^{*1}, Kasahara Y^{*1,2}, Inoue T, Obika S^{*1,2}: Identification of nucleobase chemical modifications that reduce the hepatotoxicity of gapmer antisense oligonucleotides.

Nucleic Acids Research. 2022;50:7224-34. doi: 10.1093/nar/gkac562

Currently, gapmer antisense oligonucleotide (ASO) therapeutics are under clinical development for the treatment of various diseases, including previously intractable human disorders; however, they have the potential to induce hepatotoxicity. Although several groups have reported the reduced hepatotoxicity of gapmer ASOs following chemical modifications of sugar residues or internucleotide linkages, only few studies have described nucleobase modifications to reduce hepatotoxicity. In this study, we introduced single or multiple combinations of 17 nucleobase derivatives, including four novel derivatives, into hepatotoxic locked nucleic acid gapmer ASOs and examined their effects on hepatotoxicity. The results demonstrated successful identification of chemical modifications that strongly reduced the hepatotoxicity of gapmer ASOs. This approach expands the ability to design gapmer ASOs with optimal therapeutic profiles. Keywords: gapmer, hepatotoxicity, chemical modification

*¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

*² National Institutes of Biomedical Innovation Health

and Nutrition (NIBIOHN)

^{*3} Database Center for Life Science (DBCLS)

^{*4} National Institute of Genetics

Sakurai Y*, Yamaguchi T*, Yoshida T, Horiba M*, Inoue T, Obika S*: Synthesis and Properties of Nucleobase-Sugar Dual Modified Nucleic Acids: 2'-O-Me-RNA and scpBNA Bearing a 5-Hydroxycytosine Nucleobase.

J. Org. Chem. 2023;88:154-62. doi: 10.1021/acs.joc.2c02038

Naturally occurring 5-hydroxycytosine (^{5OH}Cyt), which is associated with DNA damage, was recently found to reduce the hepatotoxicity of antisense oligonucleotides (ASOs) without compromising its antisense activity when used as a replacement for cytosine (Cyt). Additionally, sugar-modified nucleic acids, such as 2'-O-methylribonucleic acid (2'-OMe-RNA) and 2'-O,4'-C-spirocyclopropylene-bridged nucleic acid (scpBNA), have emerged as useful antisense materials. Herein, we aimed to combine these two advantages by designing dual modified nucleic acids 2'-OMe-RNA-^{5OH}Cyt and scpBNA-^{5OH}Cyt bearing the ^{5OH}Cyt nucleobase to develop efficient and safe ASOs. We describe the synthesis of 2'-OMe-RNA-^{5OH}Cyt and scpBNA-^{5OH}Cyt phosphoramidites and their incorporation into oligonucleotides (ONs). The duplex-forming ability and base discrimination properties of 2'-OMe-RNA-^{5OH}Cyt- and scpBNA-^{5OH}Cyt-modified ONs were similar to those of 2'-OMe-RNA-Cyt- and scpBNA-mCyt-modified ONs, respectively. We also synthesized two 2'-OMe-RNA-^{5OH}Cyt-modified ASOs, and one of the two was found to exhibit reduced hepatotoxicity while retaining target mRNA knockdown activity in *in vivo* experiments.

Keywords: antisense oligonucleotide, hepatotoxicity, dual modified nucleic acid

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

Ohoka N, Suzuki M*, Uchida T*, Tsukumo Y, Yoshida M*, Inoue T, Ohki H*, Naito M: Development of a potent small-molecule degrader against oncogenic BRAF^{V600E} protein that evades paradoxical MAPK activation.

Cancer Science. 2022;113:2828-38. doi: 10.1111/

cas.15401

BRAF mutations are frequently observed in melanoma and hairy-cell leukemia. Currently approved rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF) kinase inhibitors targeting oncogenic BRAF V600 mutations have shown remarkable efficacy in the clinic, but their therapeutic benefits are occasionally hampered by acquired resistance due to RAF dimerization-dependent reactivation of the downstream MAPK pathway, which is known as paradoxical activation. There is also a concern that paradoxical activation of the MAPK pathway may trigger secondary cancer progression. In this study, we developed chimeric compounds, proteolysis targeting chimeras (PROTACs), that target BRAF^{V600E} protein for degradation. CRBN(BRAF)-24, the most effective chimera, potently degraded BRAF^{V600E} in a ubiquitin-proteasome system (UPS)-dependent manner and inhibited the proliferation of BRAF^{V600E}-driven cancer cells. In BRAF wild-type cells, CRBN(BRAF)-24 induced neither BRAF^{WT} degradation nor paradoxical activation of the MAPK pathway. Biochemical analysis revealed that CRBN(BRAF)-24 showed more potent and sustained suppression of MAPK signaling than a BRAF^{V600E} inhibitor, PLX-8394, in BRAF^{V600E}-driven cancer cells. Targeted degradation of BRAF^{V600E} by CRBN(BRAF)-24 could be a promising strategy to evade paradoxical activation of the RAF-MAPK pathway.

Keywords: BRAF, MAPK, PROTAC

* Daiichi Sankyo Company, Limited

Ohoka N, Suzuki M*, Uchida T*, Tsuji G, Tsukumo Y, Yoshida M*, Inoue T, Demizu Y, Ohki H*, Naito M: Development of Gilteritinib-Based Chimeric Small Molecules that Potently Induce Degradation of FLT3-ITD Protein.

ACS Medicinal Chemistry Letters. 2022;13:1885-91. doi: 10.1021/acsmmedchemlett.2c00402

Internal tandem duplication (ITD) in the gene encoding FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) (FLT3-ITD) is the most frequently observed mutation in acute myeloid leukemia (AML). Currently approved FLT3 kinase inhibitors have high efficacy, but drug resistance caused by reactivation of FLT3 kinase activity is often clinically observed. In this study, we

developed novel FLT3 degraders by introducing gilteritinib, an FDA-approved FLT3 inhibitor, into targeted protein degradation technology. The most active compound, CRBN(FLT3)-8, potently degraded FLT3-ITD via the ubiquitin-proteasome system and inhibited the proliferation of FLT3-ITD mutant AML cells more effectively than gilteritinib. These findings provide a new lead compound for degradation-based drugs targeting FLT3-ITD-positive cancers.

Keywords: FLT3, gilteritinib, degradation

* Daiichi Sankyo Company, Limited

Hashimoto D^{*1}, Okamoto Y, Onishi S^{*2}, Higashi K^{*2}, Wada T^{*3}, Toida T^{*1}: Quality control of proteoglycan obtained from salmon nasal cartilage in dietary supplements.

Jpn. J. Food Chem. Safety 2022;29:2:104-113. doi: 10.18891/jjfc.29.2_104

Aggrecan, which is a chondroitin sulfate proteoglycan (CSPG), has been considered as a superior functional nutraceutical for the treatment of joint diseases and other immune system diseases when compared to chondroitin sulfate (CS). The industrial production of CSPG generally employs salmon nasal cartilage, and the quality control of CSPG is required to meet the regulations for nutraceutical products prepared from natural resources. Although there are several commercially available nutraceuticals that contain CSPG as a major component, the quality and quantity of CSPG in each supplement are not guaranteed. This paper presents a simple, rapid, and reliable analytical approach for the quality control of CSPG during production, where electrophoresis, gel filtration HPLC, and CS unsaturated disaccharide analysis with CS degradation enzymes were employed. Finally, the quality of CSPG obtained from different extraction and purification processes were confirmed using these newly developed analytical procedures.

Keywords: chondroitin sulfate proteoglycan, salmon nasal cartilage, osteoarthritis, quality control, nutraceuticals

^{*1} Chiba University

^{*2} Tokyo University of Science

^{*3} Nihon Pharmaceutical Co. Ltd.

Yamamoto E, Hosogi N^{*}, Takechi-Haraya Y, Izutsu K, Uchiyama N, Goda Y: Folded, undulating, and fibrous doxorubicin sulfate crystals in liposomes. *Nanomedicine: Nanotechnology.*

Biology and Medicine. 2023;47:102631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2022.102631>.

High-resolution cryogenic transmission electron microscopy (cryo-TEM) evidenced that doxorubicin sulfate crystals in liposomes (prepared by remote loading with ammonium sulfate) form folded, undulating, and fibrous crystals with a diameter of approximately 2.4 nm. An undulating, fibrous crystal considered to be undergrowth, in addition to bundles of fibrous crystals, was also observed in doxorubicin-loaded liposomes. This explains the validity of the formation of doxorubicin sulfate crystals of various shapes, e.g., curved, U-shaped, or circular, in addition to cylinder and/or rod-like crystals reported in the literature. Liposomes that do not contain crystals have inner aqueous phases with high electron density, suggesting that the doxorubicin is remotely loaded and remains as a solute without precipitation.

Keywords: Liposomes, Doxorubicin sulfate, Nanocrystal, Morphology, Equivalency

* JEOL Ltd

Amano Y^{*}, Misawa T, Miyazaki T, Ando D, Koide T, Izutsu K, Kanazawa H^{*}, Hanaoka K^{*}, Yamamoto E: Real-time in situ X-ray micro-computed tomography study of the effect of impurities on the crystallization of amorphous nifedipine.

J Pharm Biomed Anal. 2023;226:115248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115248>.

Controlling the physical stability of noncrystalline active pharmaceutical ingredients remains a major challenge in the development of amorphous formulations such as amorphous solid-dispersion (ASD) formulations. To establish new evaluation and formulation strategies, the spatial distribution of the crystal phase in bulk amorphous nifedipine (NFD) was investigated as a model. The crystallization of amorphous NFD and the effect of a deliberately added impurity were investigated using powder X-ray diffraction (PXRD), differential scanning calorimetry and real-time in situ X-ray micro-computed tomography (X-ray CT). The stability data of

amorphous samples, i.e., NFD and a mixture of NFD with an oxidative degradation product of NFD, impurity A (Imp A), at a weight ratio of 90:10, presented as percent amorphous remaining, suggests that Imp A accelerates the bulk crystal growth of NFD. Real-time in situ X-ray CT results showed surface-enhanced crystal growth and cavity formation in solid NFD samples. Moreover, the crystals were heterogeneous in density. These results suggest that Imp A affects the physical stability of the amorphous NFD. X-ray CT equipped with a heating unit can aid in-situ evaluation and assessment of physicochemical properties and physical stability of amorphous samples and formulations.

Keywords: Image analysis, crystallization, crystal growth, degradation product, forced condition, stability

* Keio University

Hamahashi K^{*1}, Toyoda E^{*1}, Ishihara M^{*2}, Mitani G^{*1}, Takagaki T^{*1}, Kaneshiro N^{*1}, Maehara M^{*1}, Takahashi T^{*1}, Okada E^{*1}, Watanabe A^{*1}, Nakamura Y^{*1}, Kato R, Matoba R^{*3}, Takagi T^{*4}, Akutsu H^{*4}, Umezawa A^{*4}, Kobayashi H^{*1}, Akamatsu T^{*1}, Yamato M^{*5}, Okano T^{*6}, Watanabe M^{*1} and Sato M^{*1}: Polydactyly-derived allogeneic chondrocyte cell-sheet transplantation with high tibial osteotomy as regenerative therapy for knee osteoarthritis.

NPJ Regen Med. 2022;7:71, 2022. doi: 10.1038/s41536-022-00272-1.

Allogeneic cell therapies are not fully effective in treating osteoarthritis of the knee (OAK). We recently reported that transplantation of autologous chondrocyte cell-sheets along with open-wedge high tibial osteotomy promoted hyaline cartilage repair in humans. Here we describe our regenerative therapy for OAK using polydactyly-derived allogeneic chondrocyte cell-sheets (PD sheets) and temperature-responsive culture inserts. Ten patients with OAK and cartilage defects categorized arthroscopically as Outerbridge grade III or IV received the therapy. Cartilage viscoelasticity and thickness were assessed before and after transplantation. Arthroscopic biopsies obtained 12 months after transplantation were analyzed histologically. Gene expression was analyzed to evaluate the PD sheets. In this small initial

longitudinal series, PD sheet transplantation was effective in treating OAK, as indicated by changes in cartilage properties. Gene marker sets in PD sheets may predict outcomes after therapy and provide markers for the selection of donor cells. This combined surgery may be an ideal regenerative therapy with disease-modifying effects in OAK patients.

Keywords: cell-sheet transplantation, regenerative therapy, allogeneic chondrocyte

^{*1} Tokai University

^{*2} National Defense Medical College

^{*3} DNA Chip Research Inc.

^{*4} National Center for Child Health and Development

^{*5} Tokyo Women's Medical University

^{*6} University of Utah

Uematsu M, Miyamoto Y, Ito Y*, Naito T*, Fujii S*, Takahashi Y*, Sakoda H, Okamoto Y, Nakaoka R, Haishima Y: Novel method to recover and quantify residual proteins for cleanliness evaluation of reusable and reprocessed medical devices.

The Jpn J Med Instrum. 2022;92:400-414.

There is no standard cleanliness evaluation procedure for reusable medical devices, only recommended guidelines. Our aim was to develop an efficient and reproducible method to recover proteins in greater amounts than conventional procedures. In addition to the solvents indicated in the guidelines, sample buffers (SB1 and SB2) containing the detergent sodium dodecyl sulfate (SDS) were tested. Protein recovery was compared using pseudo-blood-contaminated samples heat-treated under dry and wet conditions. Protein recovery from dry-heated samples did not change significantly regardless of extraction conditions, whereas the recovery rate from wet-heated samples using Milli-Q water or 1% SDS decreased proportionately to the increase in temperature. SB1 and SB2 extraction showed excellent protein recovery up to 95 °C. In quantifying the protein using bicinchoninic acid (BCA), the interference of tris (2-carboxyethyl) phosphine in SB2, but not dithiothreitol in SB1, was quenched by pretreatment with iodoacetamide (IAM). After cleaning samples wet-heated at 95 °C for 10 min with a washer-disinfector, the protein recovery rate per sample was $8.67 \pm 3.0 \mu\text{g}$ using SB2 vs. $6.37 \pm 2.5 \mu\text{g}$ using 1%

SDS. These results indicate that residual proteins binding strongly to the surface of medical devices by thermal coagulation can be almost completely recovered and quantified by combining SB2 extraction, pretreatment with IAM, and BCA quantification.

Keywords: cleanliness evaluation, residual protein, reusable medical device

* R&D Block, Miura Co., Ltd.

Shimada K^{*1}, Daisaki H^{*2}, Higashiyama S^{*3}, Kawabe J^{*3}, Nakaoka R, Shimizu A^{*1}: Simulation of postmarket fine-tuning of a computer-aided detection system from bone scintigrams and its performance analysis

Adv Biomed Eng. 2023;12:51-63.

In this study, we performed simulations for bone scintigrams before and after a hotspot detection support system was fine-tuned using a postmarket dataset, and statistically identified the factors that affected the performance changes. Datasets from five hospitals were used to train the premarket system, and another postmarket hospital dataset was added to fine-tune the system. We applied pre- and postmarket fine-tuned systems to postmarket test data and computed the difference in the number of pixels of false positives and false negatives before and after fine-tuning. Structural equation modeling was used to analyze the relationship between the four possible factors and performance changes. The experimental results indicated that the image contrast and number of pixels of hot spots per image were the main factors affecting the performance. In addition, we identified the conditions for determining whether fine-tuning the system using postmarket datasets is appropriate. The experimental findings from this study will be useful for deriving an effective design scheme for continuous learning in artificial intelligence systems.

Keywords: computer-aided detection, postmarket learning, regulatory science

^{*1} Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*2} Gunma Prefectural College of Health Sciences

^{*3} Osaka Metropolitan University

Inuzuka, R.^{*1}, Tachimori, H.^{*2,3,4}, Kim, S. H.^{*5}, Matsui, H.^{*1}, Kobayashi, T.^{*6}, Kato, A.^{*7}, Fujii, T.^{*8},

Ho, M.^{*9}, Morikawa, H.^{*10}, Takahashi, S.^{*11}, Shirato, H.^{*11}, Haishima, Y., Okamoto, Y., Sakoda, H., Tomita, H.^{*8}: Practice and safety of static balloon atrial septostomy based on a nationwide registry data.

Circulation Journal 2022;86:1990-1997. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0185

Background: Balloon atrial septostomy (BAS) is an essential catheterization procedure for congenital heart lesions. Recently, a balloon catheter for static BAS was approved for the first time in Japan as an alternative to the conventional pull-through BAS. Despite the expected increase in the use of static BAS, reports on its safety are scarce worldwide.

Methods and Results: Data on static and pull-through BAS registered in a national registry between 2016 and 2018 were collected. During the study period, 247 sessions of static BAS and 588 sessions of pull-through BAS were performed on a total of 674 patients. Patients who underwent static BAS were older ($P<0.001$). The incidence of serious adverse events (4.3% vs. 0.9%, $P=0.03$) and the overall incidence of adverse events (8.1% vs. 3.2%, $P=0.03$) were higher in static BAS than in pull-through BAS. Among patients who underwent static BAS, the risk factor for adverse events was a body weight <3 kg at the time of the procedure (odds ratio: 4.3 [confidence interval: 1.7-11], $P=0.003$).

Conclusions: This nationwide study revealed differences in patient background between static and pull-through BAS, as well as a higher incidence of adverse events related to static BAS. Patients weighing <3 kg are at high risk for adverse events after static BAS and may require surgical and circulatory support backup.

Keywords: children, congenital heart disease, risk factors

^{*1} Department of Pediatrics, The University of Tokyo Hospital

^{*2} Department of Clinical Data Science, Clinical Research & Education Promotion Division, National Center of Neurology and Psychiatry

^{*3} Department of Healthcare Quality Assessment, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

^{*4} Endowed Course for Health System Innovation, Keio University School of Medicine

*⁵ Department of Cardiology, Shizuoka Children's Hospital

*⁶ Department of Data Science, National Center for Child Health and Development

*⁷ Department of Pediatric Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center

*⁸ Pediatric Heart Disease and Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

*⁹ Office of Medical Devices I, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

*¹⁰ Office of Medical Devices II, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

*¹¹ Office of Manufacturing Quality and Vigilance for Medical Devices, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

迫田秀行, 岡本吉弘: デラミネーション試験法の検出感度比較.

臨床バイオメカニクス 2022;43:149-153.

人工関節の超高分子量ポリエチレン部材におけるデラミネーションの発生リスクは, その材料強度に大きく依存する. しかし, 既存の単純往復動を用いる材料試験法は検出感度が低く, 限られた材料の評価にしか応用できない. 我々は, コの字型摺動を用いる新規デラミネーション試験法を提案し, 様々な材料に応用すると共に, その妥当性を示してきた. そこで本研究では, 規格化されている既存法と新規法の検出感度を直接比較した.

臨床上デラミネーションの発生リスクがある製品を模擬した, 2種の試験材料を両試験法で評価した. 既存法では一方でデラミネーションが再現されず, 臨床上のリスクを見逃す可能性があると共に, この材料と耐デラミネーション強度が同等以上の材料は評価できないことがわかった. 一方, 新規法ではいずれの材料でもデラミネーションが再現された. 新規法の検出感度は高く, 本法により幅広い材料の耐デラミネーション強度を評価可能である.

Keywords: artificial joint, ASTM, *in vitro* test

Oshima N, Takagi M, Sakai S, Ikarashi Y: Comparison of helium-alternative carrier gases for gas chromatography/mass spectrometry of standard test methods for indoor air quality guidelines in Japan.

BPB Reports 2022;5:84-7. doi: 10.1248/bpbreports.5.4_84

Helium is the most frequently used carrier gas for GC/MS, which is the official standardized test method

in Japan to assess chemical substances in indoor air. However, recent global challenges in the supply chain for helium have led to a need to validate GC/MS using alternative carrier gases. In this study, we examined the applicability of hydrogen and nitrogen as helium-alternative carrier gases in the standardized GC/MS analytical test method for volatile organic compounds (VOC) and phthalate esters in indoor air. Comparison of the signal-to-noise ratios of standard solutions showed that detection sensitivities of hydrogen and nitrogen analysis were enough for the standard test method, although these gases, especially nitrogen, were less sensitive than helium. Measurements using these alternative carrier gases showed good linearity and could quantify around 1/100th of Japanese guideline values for indoor air concentrations. Therefore, hydrogen and nitrogen gases can be applied to the standard GC/MS analysis test method for VOC and phthalate esters in indoor air as alternative carrier gases to helium.

Keywords: indoor air, helium, alternative carrier gas

Oshima N, Tahara M, Sakai S, Ikarashi Y: A nationwide survey on indoor air concentrations of benzene and naphthalene in general residential housings.

Indoor Environment 2022;25:177-184.

The World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe has established indoor air quality (IAQ) guidelines for benzene and naphthalene. However, these chemicals are not subjected to the guideline values for indoor air concentrations in Japan (Japanese IAQ guideline). Therefore, this survey was investigated the pollution level of benzene and naphthalene in houses. We measured the indoor and outdoor air at 28 houses in Japan four times a year and assessed their seasonal variations. The results showed that benzene had high indoor air concentrations from December to March. Also, indoor benzene concentrations in many houses exceeded the WHO IAQ guideline values. The naphthalene concentration in one house exceeded the WHO IAQ guideline values throughout the year although overall concentrations of other houses measured were low. Further, the indoor concentrations of benzene and naphthalene were higher than the outdoor concentrations in most houses, indicating that these pollution sources were originated

from indoors. The results obtained from this survey will be useful for the considering to set of Japanese IAQ guideline for benzene and naphthalene in the future.

Keywords: indoor air quality, sick house syndrome, nationwide survey

Sakai S, Tahara M, Kubota R, Kawakami T, Inoue K, Ikarashi Y: Characterization of synthetic turf rubber granule infill in Japan: Volatile organic compounds. *Sci Total Environ* 2022;838:156400. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.156400

There has been extensive studies on the composition of tires and industrial rubber. However, there is insufficient information on volatile organic compounds (VOCs) emitted from rubber granule products used to fill synthetic turf fields. In this study, we applied a passive sampling method for assessing the VOCs emitted from rubber granule products used for filling synthetic turf fields. We also performed a quantitative component analysis using a gas chromatography-mass spectrometer (GC-MS). The component analysis results of 46 rubber granule-based products showed the predominant presence of benzothiazole and methyl isobutyl ketone. The level of benzene, which the International Agency for Research on Cancer classifies as a substance with sufficient evidence for carcinogenicity to humans, was below the lower quantification limit in the products tested in this study. Our study included most of the rubber granule products used for synthetic turf fields in Japan (>95% of the products in the current domestic market of Japan). Therefore, we obtained a comprehensive overview of the VOCs emitted from the rubber granule-based products used in Japan's synthetic turf fields. Estimating the exposure to these airborne VOCs is essential to evaluate the adverse health effects of the VOCs emitted from these rubber granule-based products. Our sampling method and results can help provide key data for such risk assessment studies in the future.

Keywords: GC-MS, monolithic material sorptive extraction, rubber granule

Mori Y^{*1}, Tanaka-Kagawa T^{*2}, Tahara M, Kawakami T, Aoki A^{*1}, Okamoto Y^{*1}, Isobe T^{*2}, Ohkawara S^{*2}, Hanioka N^{*2}, Azuma K^{*3}, Sakai S, Jinno H^{*1}: Species differences in activation of TRPA1

by resin additive-related chemicals relevant to indoor air quality.

J Toxicol Sci. 2023;48(1):37-45. doi: 10.2131/jts.48.37

Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1), which is expressed in the airways, has causative and exacerbating roles in respiratory diseases. TRPA1 is known as a target of sick building syndrome-related air pollutants, such as formaldehyde. Thus, an *in vitro* TRPA1 activation assay would be useful for predicting the potential risk of air pollution. In this study, we used human TRPA1 (hTRPA1)- and mouse TRPA1 (mTRPA1)-expressing cell lines to measure TRPA1 activation by the emerging indoor air pollutants 2-ethyl-1-hexanol (2-EH), a mixture of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol 1- and 3-monoisobutyrate (Texanol), and 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB). The results indicated that 2-EH activated both hTRPA1 and mTRPA1 in a concentration-dependent manner, whereas TXIB did not activate hTRPA1 or mTRPA1. Texanol also activated hTRPA1 in a concentration-dependent manner. In contrast, a bell-shaped concentration-dependent curve was observed for mouse TRPA1 activation by Texanol, indicating inhibitory effects at a higher concentration range, which was also reported for menthol, a typical TRPA1 modulator. To further elucidate the mechanism underlying the species difference in TRPA1 activation by Texanol, V875G and G878V mutations were introduced into hTRPA1 and mTRPA1, respectively, which were reported to be key mutations for the inhibitory effect of menthol. These mutations switched the inhibitory effects of Texanol; thus, hTRPA1/V875G, but not mTRPA1/G878V, was inhibited at higher concentrations of Texanol. These results indicate that Texanol shares an interaction site with menthol. Overall, these findings suggest that careful interpretation is necessary when extrapolating rodent TRPA1-dependent toxicological effects to humans, especially with respect to the risk assessment of indoor air pollutants.

Keywords: Indoor air quality guideline, Nociceptive receptor, Transient Receptor Potential Ankyrin 1

^{*1} Meijo University

^{*2} Yokohama University of Pharmacy

^{*3} Kindai University

Hayazaki M^{*1}, Hanano O^{*2}, Shimabayashi S^{*1}, Akiyama T, Takemori H^{*1}, Hamamoto A^{*1}: Zebrafish as a new model for rhododendrol-induced leukoderma.

Pigment Cell Melanoma Res 2021;34:1029-38. doi: 10.1111/pcmr.13005

Idiopathic leukoderma is a skin disorder characterized by patchy loss of skin pigmentation due to melanocyte dysfunction or deficiency. Rhododendrol (RD) was approved as a cosmetic ingredient in Japan in 2008. However, it was shown to induce leukoderma in approximately 20,000 customers. The prediction of cytotoxicity, especially to melanocytes *in vivo*, is required to avoid such adverse effects. Since the use of higher vertebrates is prohibited for medicinal and toxicological assays, we used zebrafish, whose melanocytes were regulated by mechanisms similar to mammals. Zebrafish larvae were treated with RD in breeding water for 3 days, which caused body lightening accompanied by a decrease in the number of melanophores. Interestingly, black particles were found at the bottom of culture dishes, suggesting that the melanophores peeled off from the body. In addition, RT-PCR analysis suggested that the mRNA levels of melanophore-specific genes were significantly low. An increase in the production of reactive oxygen species was found in larvae treated with RD. The treatments of the fish with other phenol compounds, which have been reported to cause leukoderma, also induced depigmentation and melanophore loss. These results suggest that zebrafish larvae could be used for the evaluation of leukoderma caused by chemicals, including RD.

Keywords: rhododendrol, vitiligo, zebrafish

^{*1} Department of Chemistry and Biomolecular Science, Faculty of Engineering, Gifu University

^{*2} Department of Basic Medicine, Nara Medical University School of Medicine

Maeda N^{*1}, Shimizu S^{*1}, Takahashi Y^{*1,2}, Kubota R, Uomoto S^{*1}, Takesue K^{*1}, Takashima K^{*1,2}, Okano H^{*1,2}, Ojio R^{*1,2}, Ozawa S^{*1,2}, Tang Q^{*1,2}, Jin M^{*3}, Ikarashi Y, Yoshida T^{*1,2}, Shibutani M^{*1,2,4}: Oral Exposure to Lead Acetate for 28 Days Reduces the Number of Neural Progenitor Cells but Increases the Number and Synaptic Plasticity of Newborn Granule

Cells in Adult Hippocampal Neurogenesis of Young-Adult Rats.

Neurotox Res 2022; Dec;40(6):2203-20. doi: 10.1007/s12640-022-00577-5

Lead (Pb) causes developmental neurotoxicity. Developmental exposure to Pb acetate (PbAc) induces aberrant hippocampal neurogenesis by increasing or decreasing neural progenitor cell (NPC) subpopulations in the dentate gyrus (DG) of rats. To investigate whether hippocampal neurogenesis is similarly affected by PbAc exposure in a general toxicity study, 5-week-old Sprague-Dawley rats were orally administered PbAc at 0, 4000, and 8000 ppm (w/v) in drinking water for 28 days. After exposure to 4000 or 8000 ppm PbAc, Pb had accumulated in the brains. Neurogenesis was suppressed by 8000 ppm PbAc, which was related to decreased number of type-2b NPCs, although number of mature granule cells were increased by both PbAc doses. Gene expression in the 8000 ppm PbAc group suggested suppressed NPC proliferation and increased apoptosis resulting in suppressed neurogenesis. PbAc exposure increased numbers of metallothionein-I/II⁺ cells and GFAP⁺ astrocytes in the DG hilus, and upregulated *Mt1*, antioxidant genes (*Hmox1* and *Gsta5*), and *Il6* in the DG, suggesting the induction of oxidative stress and neuroinflammation related to Pb accumulation resulting in suppressed neurogenesis. PbAc at 8000 ppm also upregulated *Ntrk2* and increased the number of CALB2⁺ interneurons, suggesting the activation of BDNF-TrkB signaling and CALB2⁺ interneuron-mediated signals to ameliorate suppressed neurogenesis resulting in increased number of newborn granule cells. PbAc at both doses increased the number of ARC⁺ granule cells, suggesting the facilitation of synaptic plasticity of newborn granule cells through the activation of BDNF-TrkB signaling. These results suggest that PbAc exposure during the young-adult stage disrupted hippocampal neurogenesis, which had a different pattern from developmental exposure to PbAc. However, the induction of oxidative stress/neuroinflammation and activation of identical cellular signals occurred irrespective of the life stage at PbAc exposure.

Keywords: hippocampal neurogenesis, lead acetate, neuroinflammation

*¹ Laboratory of Veterinary Pathology, Division of Animal Life Science, Institute of Agriculture, 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

Kubota R, Obama T, Kawakami T, Sakai S, Inoue K, Ikarashi Y: Characterization of synthetic turf rubber granule infill in Japan: Total content and migration of metals.

Sci Total Environ 2022;842:156705. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.156705

We evaluated the total content of 28 metals in synthetic turf rubber granule infill and performed extraction tests using four types of simulated biofluids to assess the health effects of synthetic turf crumb rubbers used in Japan. The highest median metal concentration was obtained for Zn, with median concentrations above 100 µg/g, followed by Al, Fe, and Mn. The highest median Pb concentration was 19.9 µg/g. The metal concentrations of the samples were different depending on the origin/material. Among high-concentration metals, Al, Fe, and Mn were higher in ethylene propylene diene monomer rubber, and Zn was higher in tires. Significantly higher Sb and Sr concentrations were observed in other materials, including industrial rubber, synthetic rubber, and thermoplastic elastomer, compared with tires. However, significantly higher Sn, Co, Pb, and Cd concentrations were detected in tires compared with other materials. Metals with high concentrations independent of the origin/material were considered derived from materials added during the manufacturing process. To evaluate the bioaccessibility, extraction tests were conducted using simulated biofluids. In gastric fluid, many metals were detected in higher concentrations than in other biofluids, intestinal fluid, saliva, and sweat, and the extraction rate of most metals exceeded 10% in artificial gastric fluid. Because the amount of metals leached into the simulated biofluids was much lower than several standards on the amount of certain metals that have the potential to

be extracted from the object if ingested, the risk related to the exposure to metals from synthetic turf rubber granule infill is considered low.

Keywords: health risk, metals, rubber granule

飯島茂子^{*1}, 村山佳代^{*1}, 高山典子^{*1}, 秋山卓美, 杉山真理子^{*2,3}, 松永佳世子^{*2,3}, コカミドプロピルベタイン含有洗浄剤によるアレルギー性接触皮膚炎の1例—洗浄剤に含まれる不純物が原因抗原と考えられた例—

アレルギー 2022;71:1136-42. doi: 10.15036/areru.71.1136

コカミドプロピルベタイン (CAPB) は両性界面活性剤の1つで、起泡・洗浄などの作用を有し、シャンプー・ボディソープなどの多数の製品に含有されている。CAPBによるアレルギー性接触皮膚炎 (ACD) は、近年その中に微量に混入する不純物が感作物質であると考えられている。今回、CAPBによるACDを経験し、不純物を含めたパッチテストを施行した。症例は64歳女性。初診の1カ月前から、額と毛の生え際に発疹が出現し、その後、顔面、頸部、背部、胸部に拡大した。パッチテストにて持参のシャンプー・ボディソープ1%水溶液 (aq.) およびその成分CAPB 1% aq., ラウラミドプロピルベタイン (LAPB) 1% aq.に陽性、さらに不純物であるラウラミドプロピルジメチルアミン (LAPDMA) 0.05% aq.に陽性であった。以上より自験例をシャンプー・ボディソープによるACD、感作物質はLAPDMAの可能性を強く考えた。これらの界面活性剤を含有しない製品に変更後、皮疹は急速に改善した。界面活性剤には化粧品成分名称と医薬部外品成分名称が異なるものがあるので、十分な知識が必要である。

Keywords: allergic contact dermatitis, cocamidopropyl betaine, dimethylaminopropylamine

*¹ はなみずきクリニック

*² 皮膚安全性症例情報ネット

*³ 藤田医科大学医学部アレルギー疾患対策医療学

Kobayashi N, Takagi S^{*1}, Kinoshita T^{*2}, Sakata O^{*3}, Nakano F^{*4}, Watanabe N^{*5}, Nomura A^{*6}, Kawai N^{*7}, Hiraiwa T^{*8}, Okumura M^{*9}, Furukawa K^{*10}, Kasuya T^{*11}, Iwama N^{*12}, Yonekubo J^{*13}, Takahara R^{*14}, Tanaka S^{*15}, Tsuchiya Y, Ikarashi Y: Development and validation of an analytical method for simultaneous determination of perfluoroalkyl acids in drinking water by liquid chromatography/tandem mass spectrometry.

Journal of Water and Environment Technology
2022;20(6):219-37. doi: 10.2965/jwet.22-058

The environmental presence and drinking water contamination of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) have been reported since the early 2000s. This study seeks to develop a liquid chromatography/tandem mass spectrometry analytical method for the simultaneous determination of 21 perfluoroalkyl acids (PFAAs) in drinking water to support future regulations in Japan. Inter-laboratory tests were conducted in 16 laboratories using different instrument to verify the applicability of the developed method for a wide range of drinking water samples in Japan. Recovery tests of PFAA-fortified tap water samples obtained in each laboratory were conducted at set points of 1 and 10 ng/L. Calibration curve linearity, trueness (recovery), repeatability, and reproducibility at these analyte concentrations were calculated using data obtained from the recovery tests. The trueness, repeatability (RSD_r), and reproducibility (RSD_R) of most PFAA analytes were satisfactory when the recoveries were corrected by ^{13}C -PFAA extraction standards with similar recovery to the corresponding PFAS analytes. The developed analytical method is valid for the quantification of the target PFAAs in drinking water. However, satisfactory PFAA quantification requires recovery adjustment using surrogates with similar recovery characteristics to the PFAA analytes.

Keywords: per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), drinking water, LC/MS/MS

*¹ Osaka Institute of Public Health

*² Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*³ Saitama Institute of Public Health

*⁴ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*⁵ Waterworks Bureau, The City of Hiroshima

*⁶ Waterworks Bureau, City of Kawasaki

*⁷ Fukuyama City Waterworks and Sewerage Bureau

*⁸ Kanagawa Prefectural Public Enterprises Agency

*⁹ Nagoya City Waterworks and Sewerage Bureau

*¹⁰ Mie Prefecture Environmental Conservation Agency

*¹¹ Chiba Pharmaceutical Association

*¹² Gifu Research Center for Public Health

*¹³ Nihon Waters K.K.

*¹⁴ GL Sciences Inc.

*¹⁵ Agilent Technologies Japan Ltd.

小林憲弘, 土屋裕子, 高木総吉^{*1}, 吉田仁^{*1}, 大窪かおり^{*2}, 北原健一^{*2}, 坂本晃子^{*2}, 木下輝昭^{*3}, 仲野富美^{*4}, 橋本博之^{*5}, 古川浩司^{*6}, 粕谷智浩^{*7}, 岩間紀知^{*8}, 平林達也^{*9}, 小嶋隼^{*10}, 林幸範^{*11}, 古口健太郎^{*12}, 五十嵐良明:水道水中農薬のGC/MSターゲットスクリーニング分析のデータ解析における誤差要因の分析.

環境化学 2023;33:26-40. doi: 10.5985/jec.33.26

水道水質検査において, 検査時に標準品を測定せずにデータベースの登録情報を基に定性・定量を行う「スクリーニング分析」を実運用するためには, 様々な機関や検査員が解析しても, 一致した分析結果が得られる必要がある. 本研究では, クロマトグラムのデータ解析者による定性・定量結果の違いおよびその要因を明らかにするため, 16人の解析者が, 同一のデータベース, ソフトウェア, 試料クロマトグラムを用いたデータ解析のバリデーション試験を実施した. 解析者により検出農薬に大きな違いが見られ, その原因は主に2つあった. 1つは定量下限付近の低濃度ではピーク検出・不検出の判断が解析者によって異なることが多く, 特に定量下限の3倍未満の濃度では解析者の判断が分かれたためであった. もう1つは解析者によっては明らかな誤同定があり, 定量・定性イオンの存在比(QT比)やマススペクトルのデータベースとの一致度が低いにも関わらず, 予想保持時間の近くのピークを同定したり, 分解物・代謝物等のピークを誤同定した解析者もいた. 水質検査機関においてスクリーニング分析を実運用するためには, 本研究で実施したバリデーション試験の方法を参考として, 実試料のデータ解析において実用的な定量下限の設定や, 解析者間でのピーク同定・定量方法の擦り合わせを行うことが重要である.

Keywords: 農薬, スクリーニング分析, GC/MS

*¹大阪健康安全基盤研究所

*²佐賀県衛生薬業センター

*³東京都健康安全研究センター

*⁴神奈川県衛生研究所

*⁵千葉県衛生研究所

*⁶三重県環境保全事業団

*⁷千葉県薬剤師会検査センター

*⁸岐阜県公衆衛生検査センター

*⁹大阪市水道局

*¹⁰埼玉県水質管理センター

*¹¹横須賀市上下水道局

*¹²川崎市上下水道局

Kawakami T, Miyajima A, Komoriya K, Kato R,

Isama K: Effect of secondary particle size of nickel oxide nanoparticles on cytotoxicity in A549 cells.

J Toxicol Sci 2022;47:151-7. doi: 10.2131/jts.47.151

The effect of nanoparticle type, shape, as well as primary and secondary particle size on toxicity remains poorly characterized. In this study, suspensions of nickel oxide (NiO) nanoparticles with the same primary particle size (< 50 nm) but different secondary particle sizes were prepared, and their cytotoxicity was investigated. A planetary ball mill wet nanopulverizer with zirconium milling balls of decreasing sizes (ϕ : 0.5, 0.1, and 0.05 mm) yielded NiO nanoparticles of decreasing mean particle size (310.4 ± 6.7 , 172.0 ± 2.8 , and 102.0 ± 0.5 nm). Stock solutions were diluted to various concentrations in 10% heat-inactivated fetal bovine serum containing minimum essential medium, and shown to have the same primary particle size, but different secondary particle sizes. Tests with A549 cells revealed that cytotoxicity increased with increasing secondary particle size: milling ball diameter ϕ 0.05 mm (IC_{50} : $148 \mu\text{g/mL}$) < ϕ 0.1 mm (IC_{50} : $83.5 \mu\text{g/mL}$) < ϕ 0.5 mm (IC_{50} : $33.4 \mu\text{g/mL}$). Uptake experiments indicated that the intracellular amount of Ni increased with increasing secondary particle size. In summary, the present findings show that differences in secondary particle size affected the cytotoxicity of NiO suspensions, which could be ascribed at least in part to differences in the amount of NiO taken up by the cells.

Keywords: NiO nanoparticles, secondary particle, cytotoxicity

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;42:1078-90. 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 (0.5 mg/mL), amino acid derivative reactivity assay, between-laboratory reproducibility

^{*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

Kawakami T, Obama T, Sakai S, Takagi M, Takahashi N, Oshima N, Tahara M, Ikarashi Y: Free formaldehyde in non-medical face masks purchased

from Japanese market since the COVID-19 outbreak. *J Environ Sci Health Part A* 2022;57:193-7. doi: 10.1080/10934529.2022.2047560

Since the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic began, people have been wearing face masks for many hours every day. As these face masks are in contact with the skin, it is important to pay more attention to their quality and safety. This study examined the concentration of free formaldehyde in 90 non-medical face masks and related products (33 nonwoven, 30 woven cloth, 12 polyurethane, and 15 related products) because formaldehyde is a common contact allergen in textile products. For products consisting of mixed materials, each material was sampled, resulting in 103 samples for analysis. Free formaldehyde (34-239 $\mu\text{g/g}$) was found in three cloth masks, which consisted of cotton and polyester, with antibacterial and antiviral labelling. It was confirmed that the detected formaldehyde originated from the mask-finishing treatment by a hydrochloric acid extraction discrimination test. These masks may elicit contact dermatitis if the consumers have already been sensitized to formaldehyde. However, the risk of contact dermatitis caused by formaldehyde in masks may be considered low since the frequency of formaldehyde detection in masks in Japan is low.

Keywords: mask, formaldehyde, allergic contact dermatitis

Seo T*, Miyauchi T*, Kawakami T, Ujiie H*: Human figure-shaped contact dermatitis due to the illustration on the inner surface of compression sleeves.

J Dermatol 2022;49:e241-2. doi: 10.1111/1346-8138.16363

Venous thromboprophylaxis is a fundamental procedure in perioperative management that is conducted worldwide. An intermittent pneumatic compression device that uses compression sleeves. Here, we report a case of contact dermatitis in which the illustration on the inner surface of the sleeves was clearly imprinted on the skin. The manufacture disclosed that the illustration contains hydrogenated colophony, there was no information about other ingredients. To identify the other components, we performed chemical analysis using gas and liquid chromatograph mass spectrometer using a piece of the

sleeve, and we detected diisononyl phthalate and Solvent Blue 104, in addition to the colophony-related compounds from the illustration. Colophony-related compounds included methyl dihydroabietate, dihydroabietic acid and dehydroabietic acid. We made the final diagnosis of allergic contact dermatitis caused by colophony contained in the illustration. This illustration is printed as a safety precaution to ensure that the device is not misused. In practice, stockings or cylindrical bandages are often worn inside the sleeve, which may have prevented this issue in many cases, but the problem is that usage varies from hospital to hospital. In response to this case and a similar case, a specification change to move the illustration to the outer surface was conducted worldwide in 2021. We believe that our case will be helpful in preventing similar cases in the future and will improve important medical devices.

Keywords: intermittent pneumatic compression device, colophony, contact dermatitis

* Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Kawakami T, Sakai S, Obama T, Kubota R, Inoue K, Ikarashi Y: Characterization of synthetic turf rubber granule infill in Japan: Rubber additives and related compounds.

Sci Total Environ 2022;840:156716. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.156716

We have conducted several studies with an overall goal of assessing the effects of rubber granules in synthetic turf on the health of athletes, other players, and children in Japan. As part of these studies, the investigation reported herein was aimed at analyzing the concentrations of rubber additives (vulcanization accelerators, antioxidants, and cross-linking agents) and related chemicals in 46 rubber infills prior to their use in synthetic turf fields in Japan. Of the 36 chemicals selected for targeted analysis, 26 were detected and quantified. Nontargeted analyses further identified and quantified 16 compounds derived from vulcanization accelerators, plasticizers, and other additives. The types and concentrations of the detected compounds varied both between products and within the same product; in the case of rubber infill products made from recycled rubber, this

variation was caused by the different types of rubber products recycled as raw materials. Elution tests with four simulated biofluids (gastric juice, intestinal juice, saliva, and perspiration) revealed that the elution rates varied between compounds and were affected by the presence of coatings. Most compounds had low elution rates in all the simulated biofluids, with many at or below the limit of quantification. The data reported herein will be utilized in the risk characterization part of our subsequent study on the health risk assessment of rubber infill.

Keywords: synthetic turf, rubber additive, elution test

Nishi I*, Kawakami T, Sakai S, Obama T, Kubota R, Inoue K, Ikarashi Y: Characterization of synthetic turf rubber granule infill in Japan: Polyaromatic hydrocarbons and related compounds.

Sci Total Environ 2022;842:156684. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.156684

Although the health effects of artificial turf fillings have been investigated in Europe and the United States, the actual situation in Japan is unclear. To address this issue, the concentrations of 46 polyaromatic hydrocarbons (PAHs) and related compounds in rubber infills were analyzed prior to their use in synthetic turf fields in Japan. Based on information obtained from the sample suppliers, the investigated samples were divided into five categories: discarded tires, industrial rubber, combinations of these products or unidentified components (mixture/unknown), synthetic rubber specifically manufactured for synthetic turf, and special-purpose thermoplastic elastomers (TPEs). The industrial rubber samples were mixtures of styrene butadiene rubber, natural rubber, and ethylene propylene diene rubber (EPDM). The synthetic rubber samples consisted only of EPDM. A few or none of the PAHs were detected in the synthetic rubber and TPE samples. However, in the discarded tire and industrial rubber samples, benzo[*a*]pyrene, cyclopenta[*c,d*]pyrene, and 30 other compounds were detected. A comparison between these two categories indicated that the discarded tire samples exhibited higher concentrations of the target compounds than the industrial rubber samples. This finding can be attributed to the presence of EPDM in almost all of the industrial rubber samples, which were not present in the discarded tire samples. The

maximum PAH concentrations obtained in the present study were equivalent to or lower than the previously reported PAH concentrations. The total concentrations of the eight PAHs included in the European Chemical Agency (ECHA) assessment of health risks were lower in the present study than those reported by the ECHA. Furthermore, elution testing was performed with four simulated biofluids (gastric and intestinal juices, saliva, and perspiration). The actual elution amounts of all compounds were less than the limits. This report provides basic data for the risk assessment of PAHs in rubber infills.

Keywords: synthetic turf, PAH, elution test

* Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

Kawakami T, Tahara M, Ikarashi Y: A rosin-related compounds (abietic acid derivatives) concentrations in chloroprene rubber products and the amounts eluted into artificial sweat.

Dermatitis 2022;33:e47-8. doi: 10.1097/DER.0000000000000704

Rosin-related compounds are well-known contact allergens, however, few studies of these compounds in chloroprene rubber products have been reported. The objective was to elicit the concentrations of rosin-related compounds (abietic acid derivatives) in chloroprene rubber products, and the amounts eluted into artificial sweat. Seven rosin-related compounds were analyzed in 15 chloroprene rubber products, and elution tests using artificial acidic (pH 5.5) and alkaline sweat (pH 8.0) were also conducted. Five kinds of abietic acid derivatives (abietic acid, dehydroabietic acid, dihydroabietic acid, isopimaric acid, and dehydroabietic acid methyl ester) were detected (5.8 to 17,000 µg/g) in the products. These compounds, excluding dehydroabietic acid methyl ester, showed confirmed elution into artificial sweat, and the eluted amounts in alkaline sweat (0.34 to 1,400 µg/g) were higher than in acidic sweat (0.49 to 34 µg/g) because of their water solubilities based on their pKa values (4.71 to 4.74). The products investigated in this study may be used in close contact with the skin for a long time, and some products are intended for sweating. If allergic contact dermatitis due to chloroprene rubber products is confirmed, it should be considered to conduct patch test in rosin-related compounds.

Keywords: rosin, chloroprene rubber, elution test

Tahara M, Kawakami T, Sakai S, Ikarashi Y: Survey of phthalates, glycols, and several volatile organic compounds in domestic hand-pump spray products and evaluation of their effect on indoor air quality.

J Environ Chem 2022;32:84-94. doi: 10.5985/jec.32.84

The Committee on Sick House Syndrome: Indoor Air Pollution (Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan) recommended reviewing guideline values for harmful compounds for the purpose of risk evaluation. In this study we selected domestic hand-pump spray products and focused on compounds listed as candidates for revision of guideline values and as new additions to the guideline value list. We also examined appropriate analytical methods, surveyed the product states; and after using specific products, calculated the average indoor concentrations of the detected compounds and considered their effect on indoor air quality. A total of 33 compounds [9 phthalates, 20 glycols, and 4 volatile organic compounds (VOCs)] were analyzed in 33 products. Four phthalates (0.47 to 9.8 mg/L) were detected in six products, fifteen glycols (0.46 to 3,200 mg/L) in thirty-two products, and two VOCs (0.51 to 10 mg/L) in eight products, respectively. Estimation of the average concentrations of the detected compounds in indoor air after product use showed that phthalates and VOCs were within the recommended threshold values for indoor air, indicating that those products had a low probability of being a source of indoor air pollution. However, comparatively high concentrations of glycols, diethylene glycol monomethyl ether, and diethylene glycol monoethyl ether were measured, suggesting that the use of products containing these ingredients could markedly affect indoor air quality. The findings showed that domestic hand-pump spray products may act as a significant source of glycol emissions.

Keywords: indoor air quality, domestic spray product, phthalate and glycol

Fujimoto K^{*1}, Higaki T^{*1}, Abe J^{*1}, Fujita M^{*2}, Kawakami T: Confirmation of the theoretical validity of *in chemico* skin sensitization assay “ADRA” by the analysis of products formed by nucleophilic reagents and chemicals.

Chem Res Toxicol 2022;35:2107-21. doi: 10.1021/acs.

chemrestox.2c00228

Amino acid derivative reactivity assay (ADRA) is an *in chemico* assay for assessing the skin sensitization potential of chemicals by evaluating the reactivity of nucleophilic reagents that mimic skin proteins. *N*-(2-(1-naphthyl)acetyl)-L-cysteine (NAC) and α -*N*-(2-(1-naphthyl)acetyl)-L-lysine (NAL), used as nucleophilic reagents, are small-molecule derivatives of two different amino acids, each with a naphthalene ring attached. The rate of decrease in the amount of NAC or NAL in the reaction solution is evaluated in this assay as an indicator of the test substance's skin sensitization ability. However, the products formed between the nucleophilic reagent and the test substance, which play an important role *in vivo*, are not directly identified. Therefore, six highly reactive chemicals, including the proficiency substances listed in the OECD test guidelines—squaric acid diethyl ester, 2-methyl-2*H*-isothiazol-3-one (MI), *p*-benzoquinone, palmitoyl chloride, diphenylcyclopropenone (DPCP), and imidazolidinyl urea (IU)—were used to determine each formed product. Samples were prepared according to the standard ADRA method, and the formed products were predicted on the basis of the reaction mechanism. Excluding DPCP, the estimated structures were validated using mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectrometry on the synthesized samples. In this manner, the products of each nucleophile were confirmed for all examined test substances. The estimated structure products were obtained through a series of reactions initiated by the nucleophilic attack of NAC's thiol group or NAL's amino group on the test substance's electron-deficient carbonyl carbon. However, contrary to expectations, disulfide-linked-type ring-opened products were detected in the case of MI, and products with free formaldehyde in solution were detected in the case of IU. In summary, all skin sensitizers tested herein reacted with NAC and/or NAL to give products. This supports the theoretical validity of ADRA, which provides an indirect evaluation of the formed products based on a decrease in nucleophilic reagents.

Keywords: amino acid derivative reactivity assay, nucleophilic reagent, theoretical validity

^{*1} Sumitomo Chemical Co., Ltd.

*² Fujifilm Corporation

Kawakami T, Obama T, Tahara M, Ikarashi Y: Determination of carcinogenic primary aromatic amines contained as impurity in synthetic organic coloring agents.

J AOAC Int 2023;106:49-55. doi: 10.1093/jaoacint/qsac095

Several primary aromatic amines (PAAs) have been designated carcinogenic or suspected of carcinogenicity. Several kinds of PAAs may occur either via the reduction of azo compounds or as impurities in azo colorants or other agents. Analytical method was developed and applied to determine whether certain PAAs are present as impurities in synthetic organic colorants. The developed method utilizes the ultrasound extraction of the synthetic organic colorant with a hydrochloric acid solution containing 20% methanol, followed by conversion from an acidic to alkaline solution, and then extraction using a diatomaceous earth column. Using this method, we analyzed certain PAAs in 38 synthetic organic colorants, resulting in the detection of 2,4-dimethylaniline in 4 samples at 1.2 to 19 µg/g, *o*-toluidine in 3 samples at 1.0 to 3.4 µg/g, *p*-phenylazoaniline in 2 samples at 74 to 305 µg/g, and, in one sample each, 2,4,5-trimethylaniline (13 µg/g), 5-nitro-*o*-toluidine (12 µg/g), and 2-methyl-4-(2-tolylazo)aniline (13 µg/g). Nearly all PAAs were determined to be starting materials for colorant synthesis, although *p*-phenylazoaniline in Yellow No. 407 was apparently a byproduct formed during synthesis. For Red No. 225, in which high concentrations of *p*-phenylazoaniline were detected, additional samples were purchased from five companies, and *p*-phenylazoaniline was detected at concentrations of 88 to 370 µg/g in all samples. A method to analyze certain PAAs contained as impurities in synthetic organic colorants was developed, and the actual status of them in colorants was clarified.

Keywords: primary aromatic amine, synthetic organic colorant, impurity

Kawakami T, Tahara M, Ikarashi Y: Analysis of isothiazolinone and paraben preservatives in children's toy slime in Japan.

Contact dermatitis 2023;88:80-2. doi: 10.1111/cod.14229

Many cases of contact dermatitis induced by preservatives in children's toy slime have been reported in recent years. However, there are very few reports regarding the concentration of preservatives in slime toys. The aim of this study was to determine the concentrations of seven isothiazolinone and seven paraben preservatives in 10 slimes. Liquid chromatography tandem mass spectrometry was used to measure the preservatives in slimes. 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MI), 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one, and benzisothiazolin-3-one, were detected in six products (0.69-45 µg/g), four products (1.3-3.2 µg/g), and one product (35 µg/g), respectively. Methylparaben and propylparaben, were detected in six products (100-2,200 µg/g) and one product (360 µg/g), respectively. Although the concentrations of the detected isothiazolinone and paraben preservatives in slimes were lower than the limits allowed in cosmetics, allergic contact dermatitis induced by products containing similar concentrations of MI has been reported, so care is necessary in cases of previous sensitization to the products containing these compounds. Slime manufacturers should refrain from including isothiazolinone preservatives and customers (e.g., parents) should encourage children to perform careful handwashing by children after the use of these products in order to prevent prolonged contact of slime-component residues with the skin.

Keywords: allergic contact dermatitis, slime, isothiazolinone and paraben preservative

Sugaya N*, Inoue K, Tahara M, Kawakami T: Analysis and risk assessment of vinyl chloride emitted from aerosol products.

J Environ Sci Health Part A, 2023;58:284-94. doi: 10.1080/10934529.2023.2173925

The objectives of this study were to develop a novel analytical method for quantifying vinyl chloride (VC) emitted from aerosol products, to provide analytical data on VC in aerosol products, and to evaluate consumer VC exposure by aerosol products. Our quantitative method involves absorbing VC into dimethyl sulfoxide and analyzing it using headspace gas chromatography/mass spectrometry. The correlation coefficients of the VC calibration curves were ≥ 0.9994 in the range of 0.16-80 µg/mL VC

standard gases, which were prepared under either nitrogen or emission gases containing dimethyl ether or liquid petroleum gas. VC concentrations in these emission gases were calculated using a VC calibration curve from standard gases prepared under nitrogen; they were within $\pm 10\%$ of the actual concentrations. We analyzed 39 household aerosol products; VC concentrations of 0.095, 0.098, and 0.28 $\mu\text{g/L}$ were detected in three polyvinyl chloride spray paints. Consumer VC inhalation exposure level was estimated through an exposure scenario, and the hazard quotient was confirmed to be very low when comparing the exposure level with a cancer risk level of 10^{-5} for inhaled VC. These results suggest that the human health risk from VC in spray paint was low.

Keywords: vinyl chloride, inhalation exposure, headspace gas chromatography/mass spectrometry

* Yokohama City Institute of Public Health

竹脇優太郎*, 岡部亮*, 根本了, 青柳光敏*: LC-MS/MSによる畜産物中のキクロラックの分析法.
食品衛生学雑誌, 2022;63(5):177-181. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.63.177>

A liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)-based method was developed for determining quinclorac in livestock products. Quinclorac was extracted from the samples using a solution of acetone and hydrochloric acid mixed in a 99 : 1 ratio. The crude extract was purified with ethyl acetate under basic conditions, followed by quinclorac extraction with ethyl acetate under acidic conditions and analysis using LC-MS/MS. The average recoveries of quinclorac from five livestock products ($n=5$) fortified at the maximum residue limits or 0.01 mg/kg ranged from 85.6 to 93.5%, with the precision of repeatability ranging from 1.7 to 6.8%. The quantification limit in this analytical method was 0.01 mg/kg. These results suggest that the developed method is useful for analyzing quinclorac in livestock products.

Keywords: quinclorac, livestock products, LC-MS/MS

*北海道立衛生研究所

小林麻紀*, 酒井奈穂子*, 大町勇貴*, 森田有香*, 根本了, 大塚健治*: LC-MS/MSによる畜産物中のク

ロタロニル代謝物I分析法.

食品衛生学雑誌, 2022;63(6): 195-201. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.63.195>

An analytical method based on LC-MS/MS was developed for the determination of chlorothalonil metabolite I in livestock products. Chlorothalonil metabolite I in livestock products was extracted with acetone. The crude extracts were defatted by acetonitrile and *n*-hexane partitioning. Cleanup was carried out using a combination of ethylene diamine-*N*-propyl silylation silica gel (PSA) and silica gel (SI) mini columns with acidic condition. The sample solution was subjected to LCMS/MS using an external solvent calibration curve. The average recovery ($n=5$) of chlorothalonil metabolite I from five types of livestock products (cattle muscle, cattle fat, cattle liver, milk and egg) spike at the maximum residue limits (MRLs) or at a uniform limit of 0.01 mg/kg was 97.1-102.9%, with a relative standard deviation of 1.4-6.8%. The limit of quantitation of the developed method was calculated to be 0.01 mg/kg.

Keywords: chlorothalonil metabolite I, livestock products, LC-MS/MS

*東京都健康安全研究センター

Ishikawa K^{*1}, Hashimoto M^{*1}, Komatsu K^{*1}, Taguchi T, Okamoto S^{*2}, Ichinose K^{*1}: Characterization of stereospecific enoyl reductase ActVI-ORF2 for pyran ring formation in the actinorhodin biosynthesis of *Streptomyces coelicolor* A3(2).

Bioorg. Med. Chem. Lett. 2022;66:128727. doi: [10.1016/j.bmcl.2022.128727](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128727)

Actinorhodin (ACT) is a benzoisochromanquinone antibiotic produced by *Streptomyces coelicolor* A3(2), which has served as a favored model organism for comprehensive studies of antibiotic biosynthesis and its regulation. (S)-DNPA undergoes various modifications as an intermediate in the ACT biosynthetic pathway, including enoyl reduction to DDHK. It has been suggested that *actVI-ORF2* encodes an enoyl reductase (ER). However, its function has not been characterized *in vitro*. In this study, biochemical analysis of recombinant ActVI-ORF2 revealed that (S)-DNPA is converted to DDHK in a stereospecific manner with NADPH acting as a cofactor. (R)-DNPA

was also reduced to 3-*epi*-DDHK with the comparable efficacy as (S)-DNPA, suggesting that the stereospecificity of ActVI-ORF2 was not affected by the stereochemistry at the C-3 of DNPA. ActVI-ORF2 is a new example of a discrete ER, which is distantly related to known ERs according to phylogenetic analysis.

Keywords: actinorhodin, *Streptomyces coelicolor*, enoyl reductase

*¹ Musashino University

*² Institute of Food Research, NARO

田口貴章, 難波樹音, 山下涼香, 岸美紀^{*1}, 赤星千絵^{*1}, 岡部信彦^{*1}, 穂山浩^{*2}: 食品テロ対策のためのLC-MS/MSによる血液・尿等人体試料中のカーバメート系農薬の一斉分析法の検討.

日本食品化学学会誌 2022;29:77-84. doi: 10.18891/jjfc.29.2_77

Anti-food-terrorism measures are critical for identifying toxic substances and rescuing victims of food terrorism. A rapid analytical method based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) was examined to quantify 17 carbamate pesticides in human blood or urine samples. Blood or urine samples were extracted using methanol or acetone and subjected to reversed-phase LC-MS/MS. Sample preparation and LC-MS/MS analysis required approximately 25 and 20 min, respectively. The recoveries of 16 carbamates from blood and urine samples spiked with 50 ng/mL of each pesticide ranged between 13.4% and 164.1% (92.1% and 200.0%) and between 39.0% and 119.5% (36.4% and 112.1%), respectively, when methanol and acetone were used as extractants. Thiodicarb could not be recovered from the blood samples, suggesting that it was enzymatically converted into methomyl. The analytical method used in this study is simple and useful; therefore, it can be used by public health institutions as an anti-food-terrorism measure.

Keywords: 食品テロ対策, 血液試料, カーバメート系農薬

*¹ Kawasaki City Institute for Public Health

*² Hoshi University

Hashimoto M^{*1}, Watari S^{*1}, Taguchi T, Ishikawa

K^{*1}, Kumamoto T^{*2}, Okamoto S^{*3}, Ichinose K^{*1}: Actinorhodin Biosynthesis Terminates with an Unprecedented Biaryl Coupling Reaction.

Angew. Chem. Int. Ed. 2023;135:e2022144. doi: 10.1002/ange.202214400

A plethora of dimeric natural products exist with diverse chemical structures and biological activities. A major strategy for dimerization is aryl coupling catalyzed by cytochrome P450 or laccase. Actinorhodin (ACT) from *Streptomyces coelicolor* A3(2) has a dimeric pyranonaphthoquinone structure connected by a C–C bond. In this study, we identified an NmrA-family dimerizing enzyme, ActVA-ORF4, and a cofactor-independent oxidase, ActVA-ORF3, both involved in the last step of ACT biosynthesis. ActVA-ORF4 is a unique NAD(P)H-dependent enzyme that catalyzes the intermolecular C–C bond formation using 8-hydroxydihydrokalafungin (DHK-OH) as the sole substrate. On the other hand, ActVA-ORF3 was found to be a quinone-forming enzyme that produces the coupling substrate, DHK-OH and the final product, ACT. Consequently, the functional assignment of all essential enzymes in the biosynthesis of ACT, one of the best-known model natural products, has been completed.

Keywords: actinorhodin, biaryl Coupling, dimerizing enzyme

*¹ Musashino University

*² Hiroshima University

*³ Institute of Food Research, NARO

Kikuchi H, Takahashi M, Komatsu H^{*}, Axelsen PH^{*}: Post-Translational Chemical Modification of Amyloid- β Peptides by 4-Hydroxy-2-Nonenal.

J. Alzheimer's Dis. 2022;92:499-511. doi: 10.3233/JAD-220940

Background: The extraction and quantification of amyloid- β (A β) peptides in brain tissue commonly uses formic acid (FA) to disaggregate A β fibrils. However, it is not clear whether FA can disaggregate post-translationally modified A β peptides, or whether it induces artifact by covalent modification during disaggregation. Of particular interest are A β peptides that have been covalently modified by 4-hydroxy-2-nonenal (HNE), an oxidative lipid degradation product produced in the vicinity of amyloid plaques that

dramatically accelerates the aggregation of A β peptides.

Objective: Test the ability of FA to disaggregate A β peptides modified by HNE and to induce covalent artifacts.

Methods: Quantitative liquid-chromatography-tandem-mass spectrometry of monomeric A β peptides and identify covalently modified forms.

Results: FA disaggregated ordinary A β fibrils but also induced the time-dependent formylation of at least 2 residue side chains in A β peptides, as well as oxidation of its methionine side chain. FA was unable to disaggregate A β peptides that had been covalently modified by HNE.

Conclusion: The inability of FA to disaggregate A β peptides modified by HNE prevents FA-based approaches from quantifying a pool of HNE-modified A β peptides in brain tissue that may have pathological significance.

Keywords: amyloid- β (A β), 4-hydroxy-2-nonenal (HNE), LC-MS/MS

* Department of Pharmacology, University of Pennsylvania

菊地博之, 坂井隆敏, 大倉知子, 根本了, 穂山浩*, 田口貴章, 堤智昭: LC-MS/MSによる畜産物中のモエノマイシンAの分析法.

食品衛生学雑誌, 2023;64:61-8. doi: <https://doi.org/10.3358/shokueishi.64.61>

LC-MS/MSを用いて畜産物中のモエノマイシンAの分析法を検討した. フラボフォスフォリポールの規制対象であるモエノマイシンAを, 畜産物から効率的に抽出することが可能な溶媒の種類および温度を検討したところ, 50℃に加温したアンモニア水およびメタノール(1:9, v/v)混液を用いることで検討した全ての試料から十分な回収率を得ることが可能であった. さらに, 得られた抽出液を濃縮後に塩基性として, 酢酸エチルで洗浄した後, トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲルミニカラムで精製してLC-MS/MSで定量および確認する方法を開発した. 開発した分析法を用いて, 豚の筋肉, 豚の脂肪, 豚の肝臓および鶏卵の4食品に対して, 基準値濃度(0.05 mg/kg)および定量限界濃度(0.01 mg/kg)で添加回収試験を行ったところ, 真度および併行精度(RSD%)は, それぞれ79~93%および0.5~2.8%と良好であった. また, 各食品におけるマトリックス添加標準溶液の溶媒標準溶液に対するピーク面積比

は0.81~0.98であったことから, 本法は試料由来のマトリックスの影響を大きく受けることなく測定することが可能と考えられた. 以上のことから, 開発した分析法は, 畜産物中のフラボフォスフォリポールを基準値濃度および定量限界濃度で精度良く定量することが可能と考えられた.

Keywords: モエノマイシンA, 畜産物, LC-MS/MS

*星薬科大学

Nabeshi H, Hachisuka A, Matsuda R, Teshima R, Akiyama H, Tsutsumi T: Estimation of dietary intake of ^{90}Sr in Japan after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: market basket study, 2013-2018.

Food Addit Contam Part A 2022;39(12):1974-1986. doi: <https://doi.org/10.1080/19440049.2022.2129099>

Radionuclide contamination in foods has been a public concern in Japan after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant (FDNPP) accident. To estimate time and regional trends of daily intake and annual committed effective dose of strontium-90 (^{90}Sr) after the accident, we analysed Market basket samples using a low background 2π gas-flow counter. Samples were collected from six regions, once a year from 2013 to 2018. There appeared to be little variation in estimated daily intake and annual committed effective dose of ^{90}Sr across the time periods and regions. The estimated maximum annual committed effective dose of ^{90}Sr was 0.00076 mSv/year, a value sufficiently lower than the intervention exemption level, 1 mSv/year, in foods in Japan. There was no noticeable difference between the range of estimated daily intake of ^{90}Sr in this study compared with daily intake measured before the FDNPP accident. These results suggested that no obvious increase in dietary intake of ^{90}Sr was observed after the FDNPP accident, and that the effects on commercial foods from ^{90}Sr due to the FDNPP accident were negligible.

Keywords: Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident, strontium-90, dietary intake

Saito-Shida S, Saito M, Nemoto S, Tsutsumi T: GC-MS/MS method for determining quinalofop ethyl, quinalofop tefuryl, and their metabolites in foods.

J. Food Compos. Anal. 2023;115: 105011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.105011>

A gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC-MS/MS) method was developed for the quantitative analyses of quizalofop ethyl and quizalofop tefuryl herbicides as well as their metabolites (i.e., quizalofop and its conjugates). This method fulfills the residue definition established by Japan. Following sample reflux in a methanolic potassium hydroxide solution, the residues were converted to 6-chloro-2-methoxyquinoxaline (CMQ) and extracted with hexane. Cleanup was carried out using primary secondary amine and silica gel cartridges prior to GC-MS/MS analysis. The developed method was validated for quizalofop ethyl, quizalofop tefuryl, and quizalofop in six foods at 0.01 mg/kg and at their maximum residue limits set by Japan. A satisfactory analytical performance was achieved (trueness = 80-93%, relative standard deviation = 1-7%, limit of detection = 0.00025 mg/kg for all analytes), and no significant matrix effects were observed for the examined matrices. There were no interfering peaks near the retention time of CMQ, indicating the high selectivity of this method. A satisfactory recovery was also achieved for propaquizafop in soybeans, indicating that the proposed method also complies with the residue definition established by the European Union. This method is suitable for the regulatory analysis of quizalofop ethyl and quizalofop tefuryl residues.

Keywords: quizalofop ethyl, quizalofop tefuryl, GC-MS/MS

Suzuki Y, Kondo M, Akiyama H^{*1}, Ogra Y^{*2} : Presence of nano-sized mercury-containing particles in seafoods, and an estimate of dietary exposure.

Environ. Pollut. 2022;307:119555. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119555

The toxicity of nano-sized particles of mercury (NP-Hg), which are thought to be generated during the detoxification of methyl mercury (MeHg), may differ from that of MeHg, elemental Hg (Hg⁰), and inorganic Hg (I-Hg). From a human health perspective, it is important to evaluate the presence of NP-Hg in seafoods. We investigated the *in vivo* formation of NP-Hg in fish and shellfish, which are the main sources of Hg exposure in humans. NP-Hg was measured in 90 fish samples with single-particle inductively coupled plasma mass spectrometry (spICP-MS) after enzyme degradation with pancreatin and lipase. In addition to

NP-Hg, total Hg (T-Hg), MeHg, and selenium (Se) concentrations were evaluated. Transient Hg signals were detected as nanoparticles from almost all samples by using spICP-MS. Higher particle number concentrations (CPN) were observed in the tuna-swordfish group than in the shellfish group (17.7×10^7 vs. 1.2×10^6 particles/g, respectively). Although the CPN and maximum particle mass increased significantly with increasing T-Hg concentration, the increase in CPN was greater than those in maximum particle mass. Assuming that the NP-Hg detected was HgSe (tiemannite) and spherical based on previous reports, the maximum particle diameter was estimated to be 89 nm. The mean dietary exposures to NP-Hg, T-Hg, and MeHg were estimated to be 0.067, 5.75, and 5.32 µg/person per day, respectively. Generation of NP-Hg was inferred to be widespread in marine animals, with a preferential increase in the number of particles rather than an increase in particle size. The mean dietary exposure to NP-Hg in Japanese people was estimated to be 1.2 ng/kg body weight (BW) per day. Compared to PTWI of 4 µg/kg BW per week (0.57 µg/kg BW per day) derived by JECFA (2011), the health risk from redissolved I-Hg from NP-Hg is small.

Keywords: nanoparticle, tiemannite, methyl mercury

^{*1} Department of Analytical Chemistry, Hoshi University

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

Tamura M^{*1}, Suzuki Y, Akiyama H^{*2}, Hamada-Sato N^{*1,3}. Evaluation of the effect of *Lactiplantibacillus pentosus* SN001 fermentation on arsenic accumulation and antihypertensive effect of *Sargassum horneri* *in vivo*.

Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2022;395:1549-1556. doi: 10.1007/s00210-022-02288-2

Sargassum horneri contains water-soluble polysaccharides, which have antihypertensive effects, and arsenic, which is harmful to the human body. Boiling and other treatments are effective in removing arsenic; however, water-soluble polysaccharides are lost during processing. Therefore, a method to remove arsenic and further increase its antihypertensive effect is required. To this end, we investigated fermentation with *Lactiplantibacillus pentosus* SN001 in this study.

Boiled and fermented *S. horneri* were administered to spontaneously hypertensive rats (SHR), and blood pressure and arsenic accumulation in organs were observed to simultaneously examine the effects of fermentation on hypertension and arsenic accumulation. The ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibition rate, an indicator of antihypertensive effects, showed a maximum at 4 days of fermentation. Consecutive dosing studies using *S. horneri*, boiled *S. horneri*, and fermented boiled *S. horneri* in SHR were conducted. Although the boiled group showed high blood pressure values, the fermented boiled group showed lower blood pressure values than the boiled cohort. The amount of arsenic accumulated in the liver, kidney, and spleen of rats was significantly lower in the boiled and fermented boiled groups than that in the *S. horneri* group. This confirmed the arsenic removal effect of boiling pretreatment and the *in vivo* safety of fermented boiled *S. horneri*. These results suggest that fermentation of arsenic-free *S. horneri* with *L. pentosus* SN001 can enhance its antihypertensive effect *in vivo*. This is the first study to simultaneously examine the antihypertensive effect of fermentation of *S. horneri* and its effect on the arsenic accumulation *in vivo*.

Keywords: *Sargassum horneri*, arsenic, fermentation

^{*1} Course of Safety Management in Food Supply Chain, Tokyo University of Marine Science and Technology

^{*2} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

^{*3} Department of Food Science and Technology, Tokyo University of Marine Science and Technology

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を用いた食事性鉛曝露量分布の推定: トータルダイエツト試料への適用の試み.

食品衛生学雑誌, 2023;64:1-12. doi: 10.3358/shokueishi.64.1

トータルダイエツト (TD) 試料 [280試料 (14食品群×10地域×2年)] を用いて, 日本人の平均的な食事由来のPb曝露量を推定した. さらに, ベイズ推定を用いた二次元モンテカルロシミュレーション (2D-MCS) を行い, 推定の不確かさを考慮に入れた確率論的なPb曝露量評価を試みた. 推定に際しては, 不検出例には下

限值-上限値間の累積分布確率を用いた尤度関数を用いたベイズ推定を行った. 2D-MCSによるPb曝露量の中央値は5.85 µg/person/dayであり, 90%区間は2.52-17.0 µg/person/dayであった. これまでに報告されたPb曝露量分布との比較から, TD試料を用いたPb曝露量分布の推定は妥当であることが示された. Pb曝露量への寄与率は, 8群 (淡色野菜・海藻・きのこ類: 20.0±16.1%) > 1群 (米およびその加工品: 12.3±19.0%) > 10群 (魚介類: 10.5±13.9%) の順で高かったが, いずれも不確かさが大きく寄与率の大きい食品を特定することはできなかった. 一方で, Pb曝露量推定の不確かさには, 喫食量の不確かさよりもPb濃度の不確かさからの影響が大きく, 特に1群中Pb濃度の不確かさの影響は68.2%と大きかった. 曝露マージンを算出したところ, 曝露マージンが1未満となる確率は, 幼児への発達神経毒性: 14.5%, 血圧: 0.13%, 腎臓病: 0.93%と推定され, 食事性Pb曝露による健康リスクは小さいが, 無視できる確率ではないと考えられた.

Keywords: 鉛, 不検出値, 確率論的曝露評価

* 星薬科大学

Yamasaki Y, Moriwaki T^{*1}, Ogata S^{*2}, Ito S^{*3}, Ohtsuki S^{*3}, Minegishi G^{*4,5}, Abe S^{*6}, Ohta Y^{*6}, Kazuki K^{*6}, Kobayashi K^{*4,5}, Kazuki Y^{*1,6}. Influence of MDR1 gene polymorphism (2677G>T) on expression and function of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: utilizing novel P-glycoprotein humanized mice with mutation.

Pharmacogenet. Genomics, 2022;32(8):288-292. doi: 10.1097/FPC.0000000000000481

P-glycoprotein, the encoded product of the MDR1 / ABCB1 gene in humans, is expressed in numerous tissues including brain capillary endothelial cells and restricts the distribution of xenobiotics into the brain as an efflux pump. Although a large number of single nucleotide polymorphisms in the MDR1 gene have been identified, the influence of the nonsynonymous 2677G>T/A single nucleotide polymorphism on P-glycoprotein at the blood-brain barrier has remained unclear. In the present study, we developed a novel P-glycoprotein humanized mouse line carrying the 2677G>T mutation by utilizing a mouse artificial chromosome vector constructed by genetic engineering technology and we evaluated the influence of 2677G>T on the expression and function of P-glycoprotein at the blood-brain barrier *in vivo*. The

results of this study showed that the introduction of the 2677G>T mutation does not alter the expression levels of P-glycoprotein protein in the brain capillary fraction. On the other hand, the brain penetration of verapamil, a representative substrate of P-glycoprotein, was increased by the introduction of the 2677G>T mutation. These results suggested that the 2677G>T single nucleotide polymorphism may attenuate the function of P-glycoprotein, resulting in increased brain penetration of P-glycoprotein substrates, without altering the expression levels of P-glycoprotein protein in the blood-brain barrier. This mutant mouse line is a useful model for elucidating the influence of an MDR1 gene single nucleotide polymorphism on the expression and function of P-glycoprotein at the blood-brain barrier.

Keywords: P-glycoprotein, polymorphism, humanized mice

*¹ Faculty of Medicine, Tottori University

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

*³ Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

*⁴ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

*⁵ Meiji Pharmaceutical University

*⁶ Chromosome Engineering Research Center, Tottori University

Nakamura K, Chiba S, Kiuchi T, Nabeshi H, Tsutsumi T, Akiyama H, Hachisuka A: Comprehensive analysis of a decade of cumulative radiocesium testing data for foodstuffs throughout Japan after the 2011 Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident.

PLOS ONE, 2022;17:e0274070. doi: 10.1371/journal.pone.0274070

The unexpected accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station in Japan, which occurred on March 11th, 2011, after the Great East Japan Earthquake and tsunami struck the north-eastern coast of Japan, released radionuclides into the environment. Today, because of the amounts of radionuclides released and their relatively long half-life, the levels of radiocesium contaminating foodstuffs remain a significant food safety concern. Foodstuffs in Japan have been sampled and monitored for ¹³⁴, ¹³⁷Cs

since the accident. More than 2.5 million samples of foodstuffs have been examined with the results reported monthly during each Japanese fiscal year (FY, from April 1st to March 31st) from 2012 to 2021. A total of 5,695 samples of foodstuffs within the “general foodstuffs” category collected during this whole period and 13 foodstuffs within the “drinking water including soft drinks containing tea as a raw material” category sampled in FY 2012 were found to exceed the Japanese maximum permitted level (JML) set at 100 and 10 Bq/kg, respectively. No samples from the “milk and infant foodstuffs” category exceeded the JML (50 Bq/kg). The annual proportions of foodstuffs exceeding the JML in the “general foodstuffs” category varied between 0.37% and 2.57%, and were highest in FY 2012. The ¹³⁴, ¹³⁷Cs concentration for more than 99% of the foodstuffs monitored and reported has been low and not exceeding the JML in recent years, except for those foodstuffs that are difficult to cultivate, feed or manage, such as wild mushrooms, plants, animals and fish. The monitoring data for foodstuffs show the current status of food safety risks from ¹³⁴, ¹³⁷Cs contamination, particularly for cultured and aquaculture foodstuffs on the market in Japan.

Keywords: radionuclide, radiocesium, food

建部千絵, 藤原由美子, 鐘熙寧, 久保田浩樹, 多田敦子, 佐藤恭子: UV-Vis法を用いた食品添加物公定書塩化物試験法に関する検討.

日本食品化学学会誌 2022;29:61-68. doi:/10.18891/jjfs.29.2.61

第9版食品添加物公定書(公定書)の一般試験法の塩化物試験法は、食品添加物中に混在する塩化物の限度試験である。検液の濁度が比較液の濁度より濃くないかを目視により判定する試験法(目視法)であることから、目視により判別可能な塩化物濃度について検討した。その結果、目視法では、微量な塩化物濃度の差を判別することはできなかった。一方、紫外可視吸光光度計(600 nm)では、目視では濃度差の判別が困難な低濃度から高濃度(0.05~5 µg/mL)の範囲で定量が可能であった。また、3種類の試料を用いたUV-Vis法による妥当性確認の結果、良好な真度(≥ 92.6%), 併行精度(≤ 3.7%), 室内精度(≤ 7.3%)が得られ、UV-Vis法は検液中の塩化物濃度を精度よく定量できる簡便で有用な方法であることが示された。

Keywords: 食品添加物公定書, 塩化物試験法, 紫外可

視吸光光度計

Terami S, Kubota H, Koganesawa N^{*1}, Murakoshi S^{*1}, Satou M^{*2}, Sekine Y^{*3}, Watanabe S^{*3}, Tsuruoka N^{*3}, Sugiki M^{*4}, Tahara S^{*4}, Yasunaga M^{*5}, Kamimoto K^{*5}, Nakashima A^{*6}, Ihara S^{*6}, Takeshita T^{*7}, Kawahara R^{*7}, Takamine T^{*8}, Koja A^{*8}, Ebisu N^{*8}, Yanagimoto T, Tatebe C, Tada A, Sato K: Estimation of daily intake of food additives by Japanese young children using the market basket method in 2018.

Food Additives & Contaminants: Part A 2022;40:328-345. doi: 10.1080/19440049.2023.2167002

To estimate the daily intake of food additives by young children aged 1-6 years in Japan, an intake survey was conducted in 2018 using the market basket method for food additives, including twelve types of colourants, three kinds of preservatives, three kinds of sweeteners and two kinds of food manufacturing agents. A list of the daily consumption of processed foods was prepared based on a special survey (MHLW Citation2011) and used for the estimation. The results of the survey showed that the food additives with the highest daily intake were phosphorus compounds (phosphoric acid and its salts; 11.2 mg/kg bw/day, expressed as phosphorus), followed by propylene glycol (0.80 mg/kg bw/day). The daily intake of other food additives ranged from 0 to 0.20 mg/kg bw/day. The estimated daily intake of each food additives by young children was compared with the acceptable daily intake (ADI) or maximum tolerable daily intake (MTDI). The highest ratio of the estimated daily intake to ADI was 3.2% for propylene glycol, whereas the ratios of the estimated daily intake to ADI for colourants, preservatives and sweeteners ranged from 0 to 1.1% (benzoic acid). The ratio of the estimated daily intake to MTDI for phosphorus compounds was 16%.

Keywords: estimated daily intake, food additives, market basket method

^{*1} Sapporo City Institute of Public Health

^{*2} Sendai City Institute of Public Health

^{*3} Chiba Prefectural Institute of Public Health

^{*4} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*5} Kagawa Prefectural Research Institute for Environmental Sciences and Public Health

^{*6} Hiroshima Prefectural Technology Research Institute, Public Health and Environment Center

^{*7} Nagasaki Municipal Public Health and Environment Laboratory

^{*8} Okinawa Prefectural Institute of Health and Environment

堀江正一^{*}, 渡邊萌^{*}, 多田敦子, 佐藤恭子: HPLCおよびLC-MS/MSによる食品中の遊離型パントテン酸の分析.

食品衛生学雑誌 2022;64:47-52. doi: 10.3358/shokueishi.64.47

食品に含まれるパントテン酸の迅速かつ精度の高い分析法を構築した. 高タンパク食品の試験溶液は, 試料 2 gに水20 mLを加えてホモジナイズ抽出後, 15%硫酸亜鉛水溶液 1 mLを加えてよく混合し, 遠心分離後, 上清をろ過して試験溶液とした. 低タンパク食品は, 試料 2 gに1%ギ酸水溶液20 mLを加え, ホモジナイズ抽出後, 遠心分離し, 上清をろ過して試験液とした. HPLCの測定条件は, 分離カラムはL-column2 ODS, 移動相は0.02 mol/Lリン酸緩衝液 (pH3.0) /アセトニトリル (95:5) を用い, 検出波長は200 nmとした. LC-MS/MS条件は, 分離カラムにL-column2 ODS, 移動相に 5 mMギ酸アンモニウム (0.01%ギ酸含有) /メタノール (85:15) を用い, 検出には多重反応モニタリング (MRM) を用いた. 本法による調製粉乳や栄養機能食品等に対する添加回収率は, 85%以上と良好な結果が得られた. 都内で市販されているパントテン酸含有表示のある食品を分析した結果, 表示値とはほぼ同じ分析値が得られ, HPLC法とLC-MS/MSで得られた値には, 高い相関が認められた.

Keywords: パントテン酸, 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法, 食品添加物

^{*} 大妻女子大

阿部裕, 阿部智之^{*1}, 大野浩之^{*2}, 大橋公泰^{*3}, 尾崎麻子^{*4}, 風間貴充^{*5}, 片岡洋平, 鈴木公美^{*6}, 永井慎一郎^{*7}, 花澤耕太郎^{*8}, 早川雅人^{*9}, 平林直之^{*10}, 山口未来, 渡辺一成^{*9}, 六鹿元雄, 佐藤恭子: 台所用洗浄剤中のメタノール改良分析法の室間共同実験.

食品衛生学雑誌 2022;63:97-103. doi: 10.3358/shokueishi.63.97

台所用洗浄剤中のメタノール (MeOH) 分析法について, 汎用性の高いキャピラリーカラムを用いた改良分析法を考案し, 10試験所が参加する室間共同実験を行った. 濃度非明示で2濃度の試料を配付し, プロトコール

に従い試料中のMeOHを定量した。得られた試験所の分析結果を基に、国際的なハーモナイズドガイドラインに沿って統計的に解析した。共同実験の結果として推定された室間再現相対標準偏差 (RSD_R) と Horwitz/Thompson式を用いて計算した予測室間相対標準偏差 ($PRSD_R$) から HorRat値を算出した。その結果、2 試料の HorRat値は0.8および1.8となり、Codex委員会が分析法承認のために設定している性能規準の指標である2未満を満たした。したがって、本分析法は規格の判定を行う分析法として期待できる性能を有していると判断した。

Keywords: 台所用洗浄剤, メタノール, 室間共同実験

*¹ (公社) 日本食品衛生協会

*² 名古屋市衛生研究所

*³ (一財) 日本文化用品安全試験所

*⁴ (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*⁵ (一財) 日本食品分析センター

*⁶ 東京都健康安全研究センター

*⁷ (一財) 東京顕微鏡院

*⁸ (一財) 食品環境検査協会

*⁹ (一財) 化学研究評価機構 高分子試験・評価センター

*¹⁰ (一財) 食品薬品安全センター

片岡洋平, 六鹿元雄, 阿部智之^{*1}, 阿部 裕, 安藤景子^{*2}, 石原絹代^{*3}, 牛山温子^{*4}, 内山陽介^{*5}, 大坂郁恵^{*6}, 大野浩之^{*7}, 風間貴充^{*3}, 木村亜莉沙^{*8}, 佐藤環^{*9}, 高橋良幸^{*10}, 田中 葵^{*11}, 棚橋高志^{*12}, 谷 拓哉^{*13}, 照井善光^{*14}, 外岡大幸^{*15}, 永井慎一郎^{*16}, 野村千枝^{*17}, 花澤耕太郎^{*18}, 羽石奈穂子^{*19}, 早川雅人^{*18}, 平林尚之^{*20}, 藤吉智治^{*21}, 四柳道代, 渡辺一成^{*18}, 佐藤恭子: ポリカーボネート製器具・容器包装の溶出試験におけるビスフェノールA分析法の室間共同実験。

日本食品化学学会誌 2022;29:134-145. doi: 10.18891/jjfc.29.3_134

ポリカーボネート製器具・容器包装の溶出試験におけるビスフェノールAの告示分析法について23試験所が参加する室間共同実験を行った。得られた試験所の分析結果を国際的なハーモナイズドガイドラインに沿って統計的に解析した。室間共同実験の結果として推定された室間再現相対標準偏差 (RSD_R) と Horwitz/Thompson式により計算される予測室間相対標準偏差 ($PRSD_R$) から HorRat値を算出した。その結果、浸出用液が水、20%エタノール、4%酢酸の場合の分析法は、Codex委員会が分析法承認のために設定している性能規準の指標である2未満を満たしたが、浸出用液がヘプタンの場合の分

析法は、満たさなかった。したがって、浸出用液が水、20%エタノール、4%酢酸の場合は規格の判定を行う分析法として期待できる性能を有しているが、浸出用液がヘプタンの場合の分析法については、分析法の改良が必要であると判断した。

Keywords: ポリカーボネート, ビスフェノールA, 室間共同実験

*¹ (公社) 日本食品衛生協会

*² 長野県環境保全研究所

*³ (一財) 日本食品分析センター

*⁴ 川崎市健康安全研究所

*⁵ 神奈川県衛生研究所

*⁶ 埼玉県衛生研究所

*⁷ 名古屋市衛生研究所

*⁸ 静岡市環境保健研究所

*⁹ 福岡県保健環境研究所

*¹⁰ (一財) 千葉県薬剤師会検査センター

*¹¹ (一社) 日本海事検定協会

*¹² 愛知県衛生研究所

*¹³ (一財) 日本穀物検定協会

*¹⁴ (一財) 日本食品検査

*¹⁵ さいたま市健康科学研究センター

*¹⁶ (一財) 東京顕微鏡院

*¹⁷ (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*¹⁸ (一財) 化学研究評価機構

*¹⁹ 東京都健康安全研究センター

*²⁰ (一財) 食品薬品安全センター

*²¹ (一財) 食品分析開発センターSUNATEC

尾崎麻子^{*1}, 六鹿元雄, 岸 映里^{*1}, 阿部智之^{*2}, 阿部 裕, 安藤景子^{*3}, 石原絹代^{*4}, 牛山温子^{*5}, 内田晋作^{*6}, 大坂郁恵^{*7}, 大野浩之^{*8}, 風間貴充^{*4}, 加藤千佳^{*9}, 小林 尚^{*10}, 佐藤 環^{*11}, 柴田 博^{*12}, 関戸晴子^{*13}, 高島秀夫^{*14}, 田中 葵^{*15}, 外岡大幸^{*16}, 花澤耕太郎^{*17}, 山口未来, 山田悟志^{*18}, 吉川光英^{*19}, 渡辺一成^{*14}, 佐藤恭子: 合成樹脂製の器具・容器包装における溶出試験の精度の検証。

食品衛生学雑誌 2022;63:51-61. doi: 10.3358/shokueishi.63.51

溶出試験は器具・容器包装の規格適合性や安全性を確認するうえで重要な試験法であるが、溶出操作から定量までを含めた溶出試験全体の試験室間共同試験はほとんど実施されていない。そこで、22機関が参加し、広範なオクタノール/水分係数を有する10物質を添加した8種類の合成樹脂製モデル試料を用いて試験室間共同試験を行い溶出試験全体の精度を検証した。その結果、

HorRat (r) は大部分が基準を満たしたが, HorRat (R) は基準を超過したものが多かった. そのため, 単一試験室で行うには精度は概ね確保されるが, 試験室間の精度には問題があった. この主な原因としては, 試験機関間における溶出操作時の温度や時間管理等の試験溶液の調製操作の差異によるものと考えられた.

Keywords: 合成樹脂製器具・容器包装, 溶出試験, 試験室間共同試験

*1 (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*2 (公社) 日本食品衛生協会

*3 長野県環境保全研究所

*4 (一財) 日本食品分析センター

*5 川崎市健康安全研究所

*6 (一財) 日本穀物検定協会

*7 埼玉県衛生研究所

*8 名古屋市衛生研究所

*9 愛知県衛生研究所

*10 (一財) 食品分析開発センター SUNATEC

*11 福岡県保健環境研究所

*12 (一財) 東京顕微鏡院

*13 神奈川県衛生研究所

*14 (一財) 化学研究評価機構 高分子試験・評価センター

*15 (一社) 日本海事検定協会

*16 さいたま市健康科学研究センター

*17 (一財) 食品環境検査協会

*18 (一財) 日本食品検査

*19 東京都健康安全研究センター

Ozaki A*, Kishi E*, Ooshima T*, Kakutani N*, Abe Y, Mutsuga M, Yamaguchi Y*, Yamano T*: Determination of potential volatile compounds in polyethylene terephthalate (PET) bottles and their short- and long-term migration into food simulants and soft drink.

Food Chemistry, 2022;397;133758. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.133758

Head space (HS)-GC-MS was used to analyze possible migration of volatile compounds from polyethylene terephthalate (PET) bottles for soft drinks, and a total of six compounds were identified. Next, a rapid, simple, and accurate simultaneous method was established using purge-and-trap (PT)-GC-MS, to quantify their amounts in the liquid contents after short- and long-term storage in PET bottles. Starting with brand-new PET bottles, the

maximum migration of 2-methyl-1,3-dioxolane into distilled water and 50% aqueous ethanol after 2 years at 25°C were 2.3 and 19 ng/mL, respectively. In commercially available bottled mineral water sold inside and outside Japan, we were able to detect 2-methyl-1,3-dioxolane in the same way. While nonanal was also detected in some products, 2-methyl-1,3-dioxolane was confirmed as the main volatile compound. Finally, the human exposure to 2-methyl-1,3-dioxolane was estimated based on the per capita intake of soft drinks in Japan and the migration amount in this study.

Keywords: volatile compounds, polyethylene terephthalate, migration

* Osaka Institute of Public Health

Forest T^{*1}, Aeffner F^{*2}, Bangari DS^{*3}, Bawa B^{*4}, Carter J^{*5}, Fikes J^{*6}, High WB^{*7}, Hayashi S, Jacobsen M^{*8}, McKinney L^{*9}, Rudmann D^{*10}, Steinbach T^{*11}, Schumacher V^{*12}, Turner OC^{*13}, Ward JM^{*14}, Willson CJ^{*15}: Scientific and regulatory policy committee brief communication: 2019 survey on use of digital histopathology systems in nonclinical toxicology studies. *Toxicol Pathol*, 2022;50(3): 397-401. doi: 10.1177/01926233221084621.

Histopathologic evaluation and peer review using digital whole-slide images (WSIs) is a relatively new medium for assessing nonclinical toxicology studies in Good Laboratory Practice (GLP) environments. To better understand the present and future use of digital pathology in nonclinical toxicology studies, the Society of Toxicologic Pathology (STP) formed a working group to survey STP members with the goal of creating recommendations for implementation. The survey was administered in December 2019, immediately before the COVID-19 pandemic, and the results suggested that the use of digital histopathology for routine GLP histopathology assessment was not widespread. Subsequently, in follow-up correspondence during the pandemic, many responding institutions either began investigating or adopting digital WSI systems to reduce employee exposure to COVID-19. Therefore, the working group presents the survey results as a pre-pandemic baseline data set. Recommendations for use of WSI systems in GLP

environments will be the subject of a separate publication.

Keywords: GLP, scientific and regulatory policy committee, digital histopathology

*¹ Merck & Co., Inc.

*² Amgen, Inc.

*³ Sanofi R&D

*⁴ AbbVie, Inc.

*⁵ Labcorp Early Development Laboratories Ltd

*⁶ Biogen, Inc.

*⁷ High Preclinical Pathology Consulting, Rochester

*⁸ AstraZeneca

*⁹ US Food and Drug Administration

*¹⁰ Charles River Laboratories International, Inc.

*¹¹ Experimental Pathology Laboratories, Inc.

*¹² F. Hoffmann-La Roche Ltd

*¹³ Novartis

*¹⁴ Global VetPathology

*¹⁵ Inotiv-RTP

Forest T^{*1}, Aeffner F^{*2}, Bangari DS^{*3}, Bawa B^{*4}, Carter J^{*5}, Fikes J^{*6}, High WB^{*7}, Hayashi S, Jacobsen M^{*8}, McKinney L^{*9}, Rudmann D^{*10}, Steinbach T^{*11}, Schumacher V^{*12}, Turner O^{*13}, Ward JM^{*14}, Willson CJ^{*15}: Scientific and Regulatory Policy Committee Points to Consider: Primary Digital Histopathology Evaluation and Peer Review for Good Laboratory Practice (GLP) Nonclinical Toxicology Studies.

Toxicol Pathol, 2022;50(4): 531-543. doi: 10.1177/092623321099273.

The Society of Toxicologic Pathology's Scientific and Regulatory Policy Committee formed a working group to consider the present and future use of digital pathology in toxicologic pathology in general and specifically its use in primary evaluation and peer review in Good Laboratory Practice (GLP) environments. Digital histopathology systems can save costs by reducing travel, enhancing organizational flexibility, decreasing slide handling, improving collaboration, increasing access to historical images, and improving quality and efficiency through integration with laboratory information management systems. However, the resources to implement and operate a digital pathology system can be significant. Given the magnitude and risks involved in the decision

to adopt digital histopathology, this working group used pertinent previously published survey results and its members' expertise to create a Points-to-Consider article to assist organizations with building and implementing digital pathology workflows. With the aim of providing a comprehensive perspective, the current publication summarizes aspects of digital whole-slide imaging relevant to nonclinical histopathology evaluations, and then presents points to consider applicable to both primary digital histopathology evaluation and digital peer review in GLP toxicology studies. The Supplemental Appendices provide additional tabulated resources.

Keywords: digital pathology, GLP, histopathology

*¹ Merck & Co., Inc.

*² Amgen, Inc.

*³ Sanofi R&D

*⁴ AbbVie, Inc.

*⁵ Labcorp Early Development Laboratories Ltd

*⁶ Biogen, Inc.

*⁷ High Preclinical Pathology Consulting, Rochester

*⁸ AstraZeneca

*⁹ US Food and Drug Administration

*¹⁰ Charles River Laboratories International, Inc.

*¹¹ Experimental Pathology Laboratories, Inc.

*¹² F. Hoffmann-La Roche Ltd

*¹³ Novartis

*¹⁴ Global VetPathology

*¹⁵ Inotiv-RTP

Vij P^{*1}, Donahue DA^{*2}, Burke KP^{*2}, Hayashi S, Maronpot RR^{*3}: Lack of skin sensitization hazard potential for alpha-glycosyl isoquercitrin (AGIQ) utilizing the Local Lymph Node Assay.

Toxicol Rep, 2022;9: 1291-1296. doi: 10.1016/j.toxrep.2022.05.021.

Skin sensitization is an important aspect of safety assessment and is a key component in the toxicological evaluation of chemicals. alpha-Glycosyl isoquercitrin (AGIQ), is marketed in Japan as a food additive and is generally recognized as safe (GRAS) by the expert panel of the Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA) in 2005 and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2007. The Local Lymph Node Assay (LLNA) was used to assess AGIQ's potential to cause skin sensitization. Results

indicate that no excessive irritation was observed after the irritation screen (ear swelling < 25% and erythema score < 3) when AGIQ was tested at 5%, 10%, and 25% in N, N-dimethyl formamide [DMF]. Based on lack of irritation, AGIQ was further evaluated at 10%, 25%, and 50% in DMF in the main test resulting in stimulation indices of less than the positive threshold of 1.6 i.e., 1.2, 1.4, and 1.2 respectively. Therefore, AGIQ was not a dermal sensitizer in the LLNA.

Keywords: alpha-glycosyl isoquercitrin, sensitization, local lymph node assay

*¹ MB Research Laboratory

*² Integrated Laboratory Systems, Inc.

*³ Maronpot Consulting LLC

佐々木貴正, 米満研三*, 朝倉宏: 食鳥処理場における鶏肉のカンピロバクター汚染の定量調査.

鶏病研究会報 2022;58:17-21.

中部地方および九州地方の食鳥処理場において, プロイラーおよび地鶏の盲腸内容物およびその鶏群に由来する胸肉のカンピロバクター汚染状況を定量的に調査した. 分離株についてMultilocus sequence typingと薬剤感受性試験を実施したところ, 分離株の性状は食鳥処理場間でまったく異なった. 汚染鶏肉のカンピロバクター菌数および分離株の性状は, その由来となった鶏群が飼育された地域および鶏群が出荷された食鳥処理場によって特徴付けできる可能性があると考えられた.

Keywords: カンピロバクター, 鶏肉, フルオロキノロン耐性

* 国立感染症研究所

富川拓海^{*1}, 國吉杏子, 伊藤史織^{*2}, 佐久川さつき^{*3}, 石川輝^{*4}, 齋藤俊郎^{*5}, 小島尚^{*2}, 朝倉宏, 池原強^{*6}, 大城直雅: 日本沿岸産イシガキダイのシガトキシン分析.

食品衛生学雑誌 2022;63:190-194. doi: 10.3358/shokueishi.63.190

シガテラ魚類食中毒は, シガトキシン類 (CTXs) を含有する魚類による動物性自然毒食中毒で, 主に熱帯・亜熱帯で発生している. 日本では, 沖縄県を中心に発生報告があるが, 日本本土の太平洋岸産魚類による食中毒事例も散発的に発生し, 原因魚種のほとんどがイシガキダイ *Oplegnathus punctatus* の老成個体である. イシガキダイにおけるCTXsの含有状況を調査するために, 本州, 四国, 九州, 奄美, 沖縄, および小笠原の沿岸産176個

体 (標準体長: 13.1~60.0 cm, 体重: 100~6,350 g, 年齢: 0~11歳) を収集し, LC-MS/MSによる分析を実施した. そのうち沖縄産2個体 (全試料の1.1%) からCTXsが検出され, 沖縄産14個体に限定した検出率は14%であった. CTXsが検出された2個体の魚肉中の総CTX含量は, 0.014 µg/kgおよび0.040 µg/kgであり, いずれも米国FDAの推奨値0.01 µg CTX1B equivalent/kg以上であったが, ヒトの最小発症量 (10 MU, CTX1B換算で70 ng) に達するには, 1.5 kg以上の摂食が必要であるため, シガテラ魚類食中毒発症のリスクは高くないと考えられる. 沖縄産イシガキダイのCTXs組成はCTX1B系列のみで, バラフエダイやバラハタなどの肉食魚が含有するCTX1Bおよび52-*epi*-54-deoxyCTX1Bに加えて, 渦鞭毛藻が産生するCTX4AおよびCTX4BがCTX1Bと同程度のレベルで検出された. なお, CTX3C系列は検出されなかった.

Keywords: イシガキダイ, シガテラ, シガトキシン

*¹ 帝京科学大学大学院理工学研究科

*² 帝京科学大学生命環境学部

*³ 沖縄県衛生環境研究所

*⁴ 三重大学大学院生物資源学研究科

*⁵ 東海大学海洋学部

*⁶ (国研) 水産研究・教育機構水産大学校

山本詩織, 秋元真一郎^{*1}, 迫井千晶^{*2}, 山田研^{*2}, 壁谷英則^{*3}, 杉山広^{*4}, 高井伸二^{*5}, 前田健^{*4}, 朝倉宏: 低温調理による野生鹿肉及び猪肉での中心温度挙動と細菌不活化効果に関する検討.

日本食品微生物学会雑誌 2022;39:77-82. doi: 10.5803/jsfm.39.77

This study examined the thermal kinetics in wild deer and wild boar meats by low temperature cooking process as well as its bactericidal effect. The thermal processing so as to heat the inner-core of the samples at 65°C for 15 min, 68°C for 5 min, 75°C for 1 min in steam convection oven exhibited faster elevation rate of the internal temperature of wild deer meat than wild boar meat, while their sterilization values after the thermal processes were estimated to be almost equal. Naturally contaminated fecal indicator bacteria were not recovered from all samples after the above-mentioned processing. Spike experiment resulted that approximately 6.6-7.8 log CFU/g of STEC O157 and/or *Salmonella* spp. were not recovered from the wild deer meats after the three types of thermal cooking. Thus, these data indicated aptitude of these low temperature

cooking conditions to minimize the microbiological risks in the game meat.

Keywords: foodborne bacteria, game meat, low temperature cooking

*¹ エコール辻東京

*² 辻調理師専門学校

*³ 日本大学

*⁴ 国立感染症研究所

*⁵ 北里大学

Nakayama T^{*1}, Yamaguchi T^{*2}, Yamamoto S, Jinnai M^{*3}, Kumeda Y^{*4}, Hase A^{*5}: Genome sequence of carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* 0102-4P-1 harboring the IncC-type plasmid with a multidrug resistance site encoding *bla*_{NDM-1}, isolated from commercially imported shrimp.

Microbiology Resource Announcements. 2022;11:e01058-21. doi: 10.1128/mra.01058-21

A carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* 0102-4P-1 strain was isolated from commercially imported shrimp in Japan. Here, we present a draft genome sequence. The complete plasmid sequence was also determined by hybrid assembly sequencing using Oxford Nanopore and Illumina methods. The assembled whole genome and plasmid were 5,164,033 bp and 162,852 bp long, respectively.

Keywords: carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae*, imported shrimp, multidrug resistance

*¹ Hiroshima University

*² Osaka Institute of Public Health

*³ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*⁴ Osaka Prefecture University

*⁵ Tezukayama University

Ogawa A*, Nagaoka H*, Asakura H: Draft genome sequence of *Campylobacter jejuni* ST-508 strain Shizu21005, isolated from an asymptomatic food handler in Japan, 2021.

Microbiology Resource Announcements. 2022;11:e0031622. doi: 10.1128/mra.00316-22

Here, we report a draft genome sequence of *Campylobacter jejuni* strain Shizu21005, isolated from a food handler with no symptoms in Japan on March 2021. Its genome size was 1,656,785 bp, with 2 rRNAs, 35 tRNAs, and a coverage of 330×.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, draft genome

* Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

Yamamoto S, Kitagawa W^{*1}, Nakano M^{*1}, Asakura H, Nakayama T^{*2}, Iwabuchi E^{*3}, Sone T^{*1}, Asano K^{*1}: Prevalence and characterization of gentamicin resistance genes in *Escherichia coli* isolates from beef cattle feces in Japan.

Current Microbiology. 2022;79:217. doi: 10.1007/s00284-022-02913-6

Gentamicin is an important antibiotic for the treatment of opportunistic infections in the clinical field. Gentamicin-resistant bacteria have been detected in livestock animals and can be transmitted to humans through the food supply or direct contact. We have previously revealed that gentamicin-resistant *Escherichia coli* are distributed at a comparatively high rate from beef cattle in Japan, but few studies have focused on the molecular epidemiology of gentamicin-resistant bacteria. To understand these bacteria, this study examined the prevalence of various gentamicin resistance genes in gentamicin-resistant *E. coli* isolates from beef cattle feces. Of the 239 gentamicin-resistant *E. coli* isolates, the presence of the *aacC2*, *aadB*, or *aac(3)-VIa* genes was confirmed in 147, 84, and 8 isolates, respectively. All *aac(3)-VIa*-harboring isolates had an MIC value of 64 µg/mL for gentamicin and exhibited resistance to 11 antibiotic agents. An analysis of the representative *aac(3)-VIa*-harboring *E. coli* strain GC1-3-GR-4 revealed that the *aac(3)-VIa* gene was present on the IncA/C plasmid together with the *aadA* and *bla*_{CMY} genes. Furthermore, the upstream region of the *aac(3)-VIa* gene contained the *aadA* gene and the class 1 integron-integrase gene (*intI1*). The *aac(3)-VIa* gene was detected for the first time in Japan and is expected to be able to transfer between bacteria via the IncA/C plasmid and integron. These results reveal the expansion of the distribution or diversity of gentamicin resistance genes in Japan.

Keywords: beef cattle, *Escherichia coli*, gentamicin resistance

*¹ Hokkaido University

*² Hiroshima University

*³ Tenshi College

Sasaki Y, Iwata T^{*1}, Uema M, Yonemitsu K^{*2}, Igimi S^{*3}, Asakura H: *Campylobacter* spp. prevalence and fluoroquinolone resistance in chicken layer farms.

The Journal of Veterinary Medical Science. 2022;84:743-746. doi: 10.1292/jvms.22-0047

Chicken is a major source of human campylobacteriosis. Chicken meat originates not only from broilers but also from spent layers; however, few reports have documented the prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. in layers in Japan. Therefore, we investigated the prevalence and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* spp. in 47 layer farms in Japan. Fecal samples were collected from the youngest and oldest flocks on the farm, and *Campylobacter* spp. was isolated from 46/47 (97.9%) farms. Among the *C. jejuni* isolates, the resistance rates to ampicillin, tetracycline, and ciprofloxacin were 29.6%, 22.2%, and 19.8%, respectively. The ciprofloxacin resistance rate (7.3%) in *C. jejuni* isolated from old flocks was significantly ($P<0.01$) lower than that in young flocks (32.5%).

Keywords: *Campylobacter*, chicken layer, fluoroquinolone resistance

^{*1} National Institute of Animal Health, National Agriculture and Food Research Organization

^{*2} National Institute of Infectious Diseases

^{*3} Tokyo University of Agriculture

Sasaki Y, Asakura H, Asai T^{*}: Prevalence and fluoroquinolone resistance of *Campylobacter* spp. isolated from beef cattle in Japan.

Animal Diseases 2022;2:15. doi: 10.1186/s44149-022-00048-6

Beef is a source of human *Campylobacter* infections. Antimicrobial treatment is needed when patients are immunocompromised or have other comorbidities. Therefore, we investigated the prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. in beef cattle in Japan. Rectal swab samples were collected from 164 beef cattle at an abattoir between March 2021 and August 2021, and *Campylobacter* spp. were isolated from 94 (57.3%) cattle. *C. jejuni* and *C. coli* were isolated from 68 and 26 cattle, respectively. For *C. jejuni*, the resistant rates against ampicillin, tetracycline and ciprofloxacin were 20.6, 75.0 and 64.7%, respectively. For *C. coli*, the resistant rates

against ampicillin, tetracycline and ciprofloxacin were 53.8, 76.9 and 88.5%, respectively. No *Campylobacter* isolates were resistant to erythromycin. By multilocus sequence typing, *C. jejuni* and *C. coli* isolates were classified into 22 and 2 sequence types (STs). The top three STs of *C. jejuni* were ST806 (12 isolates), ST21 (nine isolates), and ST459 (eight isolates). The most frequent ST of *C. coli* was ST1068 (23 isolates). The results suggest that *Campylobacter* spp. are prevalent in the gastrointestinal tract of beef cattle slaughtered at abattoirs. Furthermore, the administration of erythromycin is effective against human campylobacteriosis caused by beef consumption. Monitoring the prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. in beef cattle could be useful for managing the risk of human campylobacteriosis.

Keywords: beef cattle, *Campylobacter*, fluoroquinolone resistance

* Gifu University

Sasaki Y, Nozawa-Takeda T^{*1,2}, Yonemitsu K^{*3}, Asai T^{*4}, Asakura H, Nagai H^{*5}: Characterization of *Campylobacter jejuni* in large-billed crows (*Corvus macrorhynchos*) in Tochigi prefecture, Japan.

The Journal of Veterinary Medical Science. 2022;84:1029-1033. doi: 10.1292/jvms.22-0055

As free-living crows are a potential source of *Campylobacter* infections in broilers and cattle, we characterized *Campylobacter* spp. isolated from crows using multilocus sequence typing and antimicrobial susceptibility testing. We obtained 82 samples from 27 birds captured at seven different times using a trap set in Tochigi prefecture, Japan. *Campylobacter jejuni* was isolated from 55 (67.1%) of the 82 samples and classified into 29 sequence types, of which 21 were novel. Tetracycline and streptomycin resistance rates were 18.2% and 3.6%, respectively. These results show that most types of *C. jejuni* infecting crows differ from those isolated from humans, broilers, and cattle. Thus, the importance of free-living crows as reservoirs of *Campylobacter* infections in broilers and cattle may be limited.

Keywords: antimicrobial resistance, *Campylobacter*, crow

^{*1} Utsunomiya University

*² Goto City Tamanoura Branch, Nagasaki

*³ National Institute of Infectious Diseases

*⁴ Gifu University

*⁵ Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

Yamamoto S, Hasegawa M*, Iwabuchi E*, Asakura H: Draft genome sequences of two *Listeria monocytogenes* strains isolated from raccoon feces in Japan.

Microbiology Resource Announcements. 2022;11:e0049522. doi: 10.1128/mra.00495-22

Listeria monocytogenes serotype 4b strains RF01 and RF06 were isolated from raccoon feces in Japan. Here, we report the draft genome sequences of the two isolated strains; the genome sizes were 2,918,024 and 2,872,491 bp, with 535× and 510× coverage, for the RF01 and RF06 strains, respectively.

Keywords: draft genome, *Listeria monocytogenes*

* Tenshi College

Sasaki Y, Aoki K*¹, Ishii Y*¹, Tamura Y*², Asai T*³: First isolation of ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying staphylococcal cassette chromosome mec type IVd from pig ears in Japan.

The Journal of Veterinary Medical Science. 2022;84:1211-1215. doi: 10.1292/jvms.22-0084

The emergence and increasing prevalence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) are a global concern. To investigate the prevalence and characteristics of sequence type 398 (ST398) MRSA in pig ears, 102 pig's ears were collected from 102 animals shipped from 51 farms at an abattoir. Eight ST398 MRSA isolates were isolated from the ears of eight pigs shipped from seven farms. Of the eight ST398 isolates, seven had the staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) type IVd and these were obtained from seven pigs shipped from six farms. Single nucleotide polymorphisms ranging from 13 to 26 were observed in the core-genome regions in the seven SCCmec type IVd isolates. We believe that this is the first report on the isolation of ST398 MRSA SCCmec type IVd in Japan.

Keywords: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, pig, sequence type 398

*¹ Toho University School of Medicine

*² Rakuno Gakuen University

*³ Gifu University

Asakura H, Yamamoto S, Yamada K*¹, Kawase J*², Nakamura H*³, Abe K*⁴, Sasaki Y, Ikeda T*⁵, Nomoto R*⁶: Quantitative detection and genetic characterization of thermotolerant *Campylobacter* spp. in fresh chicken meats at retail in Japan.

Frontiers in Microbiology. 2022;13:1014212. doi: 10.3389/fmicb.2022.1014212

Campylobacter jejuni and *C. coli* are one of the leading causes of gastrointestinal illnesses, and which are considered to be transmitted to humans mainly from chicken meats. Considering the less availability of quantitative contamination data in the retail chicken meats in Japan, 510 fresh chicken meats retailed at five distinct regions in Japan between June 2019 and March 2021 were examined. The quantitative testing resulted that 45.7% of the samples (254/510) were positive at mean \pm standard deviation of 1.15 ± 1.03 log CFU/g, whereas 43 samples (8.4%) exceeded 3.0 log CFU/g. Seasonal comparison revealed increased bacterial counts in fall compared with spring and summer. As for the chicken slaughter age, those slaughtered at >75 days old were less contaminated than those at <75 days old. Genome sequencing analyses of 111 representative *C. jejuni* isolates resulted in the detection of three antimicrobial resistance genes (*gyrA* substitution T86I, *tetO* and *blaOXA-61*) at 25.2, 27.9 and 42.3%, respectively. *In silico* MLST analysis revealed the predominance of sequence types (ST)-21 clonal complex (CC), followed by ST-45CC and ST-464CC. The single nucleotide polymorphism (SNP)-based phylogenetic tree largely classified the sequenced *C. jejuni* isolates into two clusters (I and II), where all *C. jejuni* from highly contaminated samples (STs-21CC, -22CC and -45CC) belonged to cluster I, independent of both season and slaughter age. To our knowledge, this is the first example to study the current status of *Campylobacter* contamination levels in fresh chicken meats retailed in Japan. Our data would be contributable to future quantitative microbial risk assessment, to establish effective control measures for campylobacteriosis.

Keywords: *Campylobacter jejuni/coli*, retailed poultry

meat, whole-genome sequencing

^{*1} Aichi Prefectural Institute of Public Health

^{*2} Shimane Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

^{*3} Osaka Institute of Public Health

^{*4} Kawasaki City Institute of Public Health

^{*5} Hokkaido Institute of Public Health

^{*6} Kobe Institute of Health

Sasaki Y, Yonemitsu K^{*1}, Uema M, Asakura H, Asai T^{*2}: Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* and *Salmonella* in layer flocks in Honshu, Japan.

The Journal of Veterinary Medical Science. 2022;84:1502-1507. doi: 10.1292/jvms.22-0257

Campylobacter and non-typhoidal *Salmonella* are the major causes of bacterial gastrointestinal infections in humans. Although antimicrobial therapy is typically not recommended in many cases of these infections, it may be life-saving in patients with severe symptoms. Since chicken eggs and meat derived from layers are destined for human consumption, we investigated the prevalence and antimicrobial resistance of these two bacterial genera in 82 layer flocks at chicken processing plants in Honshu, Japan. *Campylobacter* was isolated from 77 flocks (93.9%). Resistance to ampicillin, tetracycline, and ciprofloxacin was documented in 42.3 (30/71), 16.9 (12/71), and 14.1% (10/71) of *Campylobacter jejuni*, respectively. Multilocus-sequence typing identified ST4389 and ST5262 as the most frequent *C. jejuni* sequence types. In *C. coli*, resistance to ampicillin, tetracycline, and ciprofloxacin was found in 20.0 (7/35), 20.0 (7/35), and 25.7% (9/35), respectively. The most frequent sequence type in *C. coli* was ST8292. Erythromycin resistance was not observed among *Campylobacter* species. *Salmonella* was isolated from 14 flocks (17.1%). The two most frequent serovars were *Salmonella* Corvallis and *S. Braenderup*. Neither *S. Enteritidis* nor *S. Infantis* were isolated. Streptomycin resistance was observed in six isolates (26.1%), and all isolates were susceptible to cefotaxime and ciprofloxacin. Thus, chicken eggs and meat derived from layers are possible sources of these bacterial infections in humans. The antimicrobial susceptibility of these isolates was maintained, reflecting restrictions on the

use of antimicrobial agents on layers.

Keywords: *Campylobacter*, layer, *Salmonella*

^{*1} National Institute of Infectious Diseases

^{*2} Gifu University

Uema M, Yonemitsu K^{*}, Sasaki Y, Asakura H: Detection of hepatitis E virus RNA from pig bile collected at a slaughterhouse in Japan.

AIMS Microbiology. 2022;8:566-574. doi: 10.3934/microbiol.2022036

Hepatitis E virus genes was detected from pig bile processed for food at slaughterhouse, and it was found that HEV genes were detected in 10% of pigs, indicating that HEV contaminated pork may be distributed in markets.

Keywords: bile, hepatitis E virus, pig

^{*} National Institute of Infectious Diseases

Oshiro N, Nagasawa H^{*1}, Nishimura M^{*2}, Kuniyoshi K, Kobayashi N^{*1}, Sugita-Konishi Y^{*1}, Ikehara T^{*3}, Tachihara K^{*4}, Yasumoto T^{*5}: Analytical Studies on Ciguateric Fish in Okinawa, Japan (II): The Grouper *Variola albigmarginata*.

Journal of Marine Science and Engineering. 2023;11:242. doi: 10.3390/jmse11020242

Ciguatera fish poisoning (CFP) refers to an illness caused by ingesting fish that have accumulated ciguatoxins (CTXs). CFP frequently occurs in the tropical and subtropical Indo-Pacific Ocean and the Caribbean Sea. In Japan, CFP occurs sporadically but constantly in Okinawa and the Amami Islands. The grouper *Variola albigmarginata* is regarded to be safe for consumption. To assess the real risk of *V. albigmarginata*, we analyzed 133 specimens of the fish in Okinawa using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Ciguatoxin-1B, 54-deoxyciguatoxin-1B, and 52-*epi*-54-deoxyciguatoxin-1B were detected in 28 specimens (21%). In 11 of these specimens (8%), the CTX levels exceeded the US FDA guidance level (0.01 µg/kg CTX1B equivalent). However, only one fish (<1%) was found to have levels above the recommended level in Japan (0.175 µg/kg CTX1B equivalent). The amount of CTXs in the flesh (280 g) of the most toxic specimen (0.225 µg/kg) did not reach the level needed to cause

illness. The CFP risk due to the consumption of this species was thus considered to be low in Okinawa, supporting local belief. The CTX levels in the flesh were positively correlated with standard length, body weight, and age. The total CTX levels significantly fluctuated between the male and the female of the species. The estimated annual catch of *V. albigmarginata* in Okinawa and Yaeyama Islands was 4909 kg or 13,636 fish. As many as 1227 fish had levels over the US FDA guidance level, but only 136 fish had levels above the Japanese recommendation. Risk management based on the Japanese recommendation level seems to be effective in protecting public health and enabling appropriate exploitation of fishery resources.

Keywords: ciguatera, ciguatoxin, *Variola albigmarginata*

^{*1} School of Life and Environmental Science, Azabu University

^{*2} Graduate School of Science and Engineering, University of the Ryukyus

^{*3} National Fisheries University

^{*4} Faculty of Science, University of the Ryukyus

^{*5} Japan Food Research Laboratories

Uema M, Hyuga M, Yonemitsu K^{*1}, Hyuga S^{*2}, Amakura Y^{*3}, Uchiyama N, Mizoguchi K^{*4}, Odaguchi H^{*2}, Goda Y: Antiviral Effect of Ephedrine Alkaloids-Free Ephedra Herb Extract against SARS-CoV-2 *In Vitro*.

Microorganisms. 2023;11:534. doi:10.3390/microorganisms11020534

In vitro experiments, it was revealed that EFE suppresses the growth of the SARS-CoV-2 by more than 90%. It was also clarified that EFE shows suppressive effect against mutant viruses including the Omicron type.

Keywords: antiviral therapeutic, ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract, SARS-CoV-2

^{*1} National Institute of Infectious Diseases

^{*2} Oriental Medicine Research Center, Kitasato University

^{*3} College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

^{*4} Kampo Research & Development Division, Tsumura & Co.

Suzuki H^{*}, Hahoed AWR^{*}, Midoh R^{*}, Okada Y: Microbiological quality of pasteurized milk in Japan and testing method comparison.

Journal of Food Science and Nutrition. 2023;11:185-192. doi: 10.12691/jfnr-11-3-3

A total of 73 samples of pasteurized milk retailed in Japan, which comprised 47 low-temperature long-time pasteurized samples (LTLT; 63-66°C, 30 min), 13 high-temperature short-time pasteurized samples (HTST; 72-79°C, 15 sec), and 13 high-temperature long-time pasteurized samples (HTLT; 75-85°C, 15-30 min), were analyzed for hygiene indicator microorganisms to assess microbiological quality using the Japanese Official Method, International Standard Organization Methods, and commercial dehydrated medium sheets. Of the 73 milk samples, one LTLT milk sample was positive for both coliforms and *Enterobacteriaceae*, and another LTLT milk sample exceeded the Japanese microbiological criterion. All the samples tested were negative for *E. coli* and *S. aureus*.

Keywords: dehydrated medium sheet, method comparison, pasteurized milk

^{*} College of Agriculture, Ibaraki University

Arai S, Ooka T^{*1}, Shibata M^{*2}, Nagai Y^{*3}, Tokoi Y^{*4}, Nagaoka H^{*5}, Maeda R^{*6}, Tsuchiya A^{*7}, Kojima Y^{*8}, Ohya K, Ohnishi T, Konishi N^{*9}, Ohtsuka K^{*10}, Hara-Kudo Y: Development of a novel real-time polymerase chain reaction assay to detect *Escherichia albertii* in chicken meat.

Foodborne Pathog Dis. 2022;19(12):823-829. doi: 10.1089/fpd.2022.0042.

Escherichia albertii is an emerging enteropathogen. Several foodborne outbreaks of *E. albertii* have been reported in Japan; however, foods associated with most outbreaks remain unidentified. Therefore, polymerase chain reaction (PCR) assays detecting *E. albertii* specifically and sensitively are required. Primers and probe for real-time PCR assays targeting *E. albertii*-specific gene (EA-rtPCR) was designed. With 74 strains, including 43 *E. albertii* strains and several of its close relatives, EA-rtPCR specifically amplified *E. albertii*; therefore, the sensitivity of EA-rtPCR was then evaluated. The detection limits were 2.8 and 2.0-3.2 log colony-forming unit (CFU)/mL for *E. albertii* culture and enriched chicken culture inoculated with

the pathogen, respectively. In addition, *E. albertii* was detected from 25 g of chicken meat inoculated with 0.1 log CFU of the pathogen by EA-rtPCR. The detection of *E. albertii* from chicken meat by EA-rtPCR was also evaluated by comparing with the nested-PCR assay, and 28 retail chicken meat and 193 dissected body parts from 21 chicken carcass were tested. One and three chicken meat were positive in the nested-PCR assay and EA-rtPCR, respectively. Fourteen carcasses had at least one body part that was positive for EA-rtPCR, and 36 and 48 samples were positive for the nested-PCR assay and EA-rtPCR, respectively. A total of 37 strains of *E. albertii* were isolated from seven PCR-positive samples obtained from six chicken carcass. All *E. albertii* isolates harbored *eae* gene, and were classified as *E. albertii* O-genotype (EAOg)3 or EAOg4 by EAO-genotyping. The EA-rtPCR developed in this study has potential to improve *E. albertii* detection in food and advance research on *E. albertii* infection.

Keywords: *Escherichia albertii*, real-time PCR, chicken meat, chicken carcass

*¹ Kagoshima University

*² Shizuoka City Institute of Environmental Sciences and Public Health

*³ Mie Prefecture Health and Environment Research Institute

*⁴ Utsunomiya City Institute of Public Health and Environment

*⁵ Shizuoka Institute of Environment and Hygiene

*⁶ Kumamoto Prefectural Institute of Public-Health and Environmental Science

*⁷ Saitama City Institute of Health Science and Research

*⁸ Kawasaki City Institute for Public Health

*⁹ Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*¹⁰ Saitama Institute of Public Health

Bryła M^{*1}, Stępniewska S^{*1}, Modrzewska M^{*1}, Waśkiewicz A^{*2}, Podolska G^{*3}, Ksieniewicz-Woźniak E^{*1}, Yoshinari T, Stepień Ł^{*4}, Urbaniak M^{*4}, Roszko M^{*1}, Gwiazdowski R^{*5}, Kanabus J^{*1}, Pierzgański A^{*1}: Dynamics of Deoxynivalenol and Nivalenol Glucosylation in Wheat Cultivars Infected with *Fusarium culmorum* in Field Conditions—A 3 Year Study (2018-2020).

J Agric Food Chem. 2022;70(14):4291-4302. doi: 10.1021/acs.jafc.2c00314.

Fusarium head blight (FHB) caused by pathogenic species of *Fusarium* fungi is one of the most important diseases of cereal plants and a factor contributing to losses in plant production. The growth of FHB-associated species is often accompanied by biosynthesis of secondary metabolites—mycotoxins, which serve as a virulence factor. The aim of the study was to evaluate the ratios between deoxynivalenol (DON) and nivalenol (NIV) and their derivatives in the ears of six cultivars of winter wheat with varying resistance to FHB, taking into account a range of factors (weather conditions, location, cultivar, and year) after inoculation with *Fusarium culmorum*, during a 3 year field experiment, 2018-2020. The presence of toxins in the ears was measured within 21 days of inoculation. The toxins were found in the ears as soon as on the third day from the start of the experiment, whereas relative humidity higher than 80% was a decisive factor for FHB incidence. All wheat cultivars showed the ability to biotransform DON and NIV present in the ears to glucosides, that is, deoxynivalenol-3-glucoside (DON-3G) and nivalenol-3-glucoside (NIV-3G).

Keywords: *Fusarium*, field experiment, modified mycotoxins, wheat plants

*¹ Prof. Wacław Dąbrowski Institute of Agricultural and Food Biotechnology

*² Poznań University of Life Sciences

*³ Institute of Soil Science and Plant Cultivation

*⁴ Institute of Plant Genetics of the Polish Academy of Sciences

*⁵ Institute of Plant Protection-National Research Institute,

Elamin A*, Enomoto H*, Watanabe M, Sakuda S*: The mechanism of ochratoxin contamination of artificially inoculated licorice root.

Toxins (Basel). 2023;15(3):219. doi: 10.3390/toxins15030219.

This study was performed to investigate the mechanism of ochratoxin (OT) contamination of licorice (*Glycyrrhiza* sp.) root. Licorice root samples were inoculated with the spores of ochratoxigenic *Aspergillus westerdijkiae*. After incubation for 10 and

20 days, the OT contents of the samples were determined by high-performance liquid chromatography, and microtome sections prepared from the samples were analyzed by desorption electrospray ionization tandem mass spectrometry, to visualize OT localization. The same sections were further examined by light microscopy and scanning electron microscopy, to investigate the path of fungal mycelial penetration of the inner roots. OT concentrations tended to increase from the upper- to the middle-root parts. OTs were located in cut areas and areas of cork layer damage; they were not present in the undamaged cork layer, indicating that the structure of this layer prevents OT contamination of the licorice root.

Keywords: ochratoxins, licorice root, *Aspergillus westerdijkiae*

* Teikyo University

Hirose S, Nakamura Y*, Arai S, Hara-Kudo Y: The development and evaluation of a selective enrichment for the detection of *Escherichia albertii* in food.

Foodborne Pathog Dis. 2022;19(10):704-712. doi: 10.1089/fpd.2022.0048.

Escherichia albertii is an emerging pathogen causing foodborne infections with diarrhea, abdominal pain, and fever. *E. albertii* has been isolated from various food sources, such as chicken and pork. Although many foodborne outbreaks of *E. albertii* have been reported, the causative food has not been identified. It is necessary to develop effective detection methods for *E. albertii*. Because enrichment procedure as the first step of food test is important for growing pathogens, this study aimed to develop a novel effective enrichment for *E. albertii* detection in food. In this study, we investigated the optimal concentration and combination of cefixime and tellurite for supplementing modified EC broth (mEC) to effectively isolate *E. albertii* from chicken meat. The results showed that mEC supplemented with 50 lg/L cefixime and 2.5 mg/L tellurite (CT-mEC) inhibited the growth of competitive bacteria in chicken meat but not that of *E. albertii*. Therefore, it was indicated that CT-mEC had strong potential to selectively grow *E. albertii*. In an *E. albertii* foodborne outbreak, CT-mEC was evaluated. *E.*

albertii was successfully isolated from a food sample, a kind of salad, by enrichment with CT-mEC but not buffered peptone water and mEC. In this study, CT-mEC as a selective enrichment broth has been developed to detect *E. albertii* in chicken meat. It was demonstrated that the selective enrichment broth was effective for the efficient detection of *E. albertii* in food. Keywords: *Escherichia albertii*, selective enrichment, cefixime, tellurite, foodborne pathogen

* Otsu City Public Health Center

Modrzewska M^{*1}, Błaszczyk L^{*2}, Stępień Ł^{*2}, Urbaniak M^{*2}, Waśkiewicz A^{*3}, Yoshinari T, Bryła M^{*1}: *Trichoderma* versus *Fusarium*-Inhibition of Pathogen Growth and Mycotoxin Biosynthesis. *Molecules*. 2022;27(23):8146. doi: 10.3390/molecules27238146.

This study evaluated the ability of selected strains of *Trichoderma viride*, *T. viridescens*, and *T. atroviride* to inhibit mycelium growth and the biosynthesis of mycotoxins deoxynivalenol (DON), nivalenol (NIV), zearalenone (ZEN), α -(α -ZOL) and β -zearalenol (β -ZOL) by selected strains of *Fusarium culmorum* and *F. cerealis*. For this purpose, an *in vitro* experiment was carried out on solid substrates (PDA and rice). After 5 days of co-culture, it was found that all *Trichoderma* strains used in the experiment significantly inhibited the growth of *Fusarium* mycelium. When *Fusarium* and *Trichoderma* were co-cultured on rice, *Trichoderma* strains were found to inhibit DON biosynthesis by about 73% to 98%, NIV by about 87% to 100%, and ZEN by about 12% to 100%, depending on the pathogen and antagonist strain.

Keywords: *Trichoderma* spp., *Fusarium* spp., mycotoxins, plant biocontrol

^{*1} Wacław Dabrowski Institute of Agricultural and Food Biotechnology

^{*2} Institute of Plant Genetics, Polish Academy of Sciences

^{*3} Poznań University of Life Sciences

Noda K^{*1,2}, Hirakawa Y^{*3}, Nishino T^{*1}, Sekizuka R^{*1}, Kishimoto M^{*2,4}, Furukawa T^{*4}, Sawane S^{*1}, Matsunaga A^{*1}, Kobayashi N^{*1}, Sugita K^{*1}, Oonaka K^{*1}, Kawakami H^{*5}, Otsuka Y^{*5}, Yamamoto T^{*5},

Yamamoto T^{*5}, Yoshiya T^{*5}, Watanabe M, Saka M^{*1,6}, Momma K^{*3}, Kushiro M^{*4}, Miyake S^{*1}: Preparation of Monoclonal Antibodies Specifically Reacting with the Trichothecene Mycotoxins Nivalenol and 15-Acetyl nivalenol via the Introduction of a Linker Molecule into Its C-15 Position.

Toxins (Basel). 2022;14(11):747. doi: 10.3390/toxins14110747.

To establish an immunoassay, we prepared nivalenol (NIV), introduced a linker, and generated antibodies against it. NIV was prepared from a culture of *Fusarium kyushuense* obtained from pressed barley through chromatographic procedures with synthetic adsorbents and silica gel. NIV was reacted with glutaric anhydride, and the reaction was stopped before mono-hemiglutaryl-NIV was changed to di-hemiglutaryl-NIV. 15-O-Hemiglutaryl-NIV was isolated via preparative HPLC and bound to keyhole limpet hemocyanin (KLH) using the active ester method. Two different monoclonal antibodies were prepared by immunizing mice with the NIV-KLH conjugate. The 50% inhibitory concentration values were 36 and 37 ng/mL. These antibodies also showed high reactivity in a direct competitive enzyme-linked immunosorbent assay and specifically reacted with NIV and 15-acetyl-NIV but not with deoxynivalenol and 4-acetyl-NIV.

Keywords: *Fusarium* head blight, hapten, nivalenol

^{*1} Azabu University

^{*2} Ochanomizu University

^{*3} Kyoto Women's University

^{*4} National Agriculture and Food Research Organization

^{*5} Peptide Institute, Inc.

^{*6} Eco-Science Co.

Ohnishi T, Banzai A^{*1}, Hara-Kudo Y, Sugiyama Y^{*2}: Prevalence and abundance of *Anisakis larvae* in ready-to-eat mackerel products in Japan.

J Int Food Microbiol. 2023;395:110181. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2023.110181.

The risk of contracting anisakiasis from consuming ready-to-eat (RTE) mackerel products in Japan was investigated by examining the prevalence and abundance of *Anisakis simplex* and its sibling species in these products. From 2019 to 2021, a total of 448

RTE mackerel products were purchased in Japan. *Anisakis* larvae were isolated from 244 of the 448 samples (54%), and live larvae were isolated from 161 of the 448 samples (36%). In total, 3170 *Anisakis* larvae, which included 919 live larvae, were isolated. The isolated *Anisakis* larvae consisted of 3118 *A. simplex* (s. s.), 27 *A. pegreffii*, and 25 hybrid genotype (*A. simplex* [s. s.] × *A. pegreffii*) larvae. No *A. berlandi* larvae were isolated. The prevalence of larvae in samples of mackerel caught in the Southern Japan region and Sea of Japan was much lower than that in mackerel caught in other areas. Both the prevalence of *Anisakis* larvae in all samples and their abundance in larvae-positive samples exhibited specific seasonal variations, being high in spring.

Keywords: *Anisakis*, food-borne disease, contamination

^{*1} Azabu University

^{*2} National Institute of Infectious Diseases

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^{*10}, Yanai M^{*7}, Tsurikisawa N^{*1,2}: Effects of mite allergen avoidance in children in two distant towns in Japan.

Rev Fr Allergol. 2022;62:661-669. doi: 10.1016/j.reval.2022.03.012.

We investigated the prevalence of asthma, rhinitis, and atopic dermatitis and evaluated changes in mite allergen levels on mattresses and allergic symptoms in children after allergen avoidance in two distant regions of Japan after the Great East Japan Earthquake. We performed an International Study of Asthma and Allergies in Childhood survey of 49 school children aged 6-10 years in Iwanuma in 2017 and 57 school children aged 6-10 years in Oiso in 2018, and measured levels of Dermatophagoides group 1 (Der 1) in their bedding. Children in the intervention group attended an allergen avoidance seminar. In the same season the following year, we again measured Der 1 level in bedding and examined changes in allergic symptoms. The Der 1 level in the intervention group in both towns significantly decreased after implementing allergen avoidance ($P < 0.01$) but did not decrease in either non-intervention group. In each town, symptoms of allergic rhinitis were significantly lower ($P < 0.05$)

among children whose Der 1 level were reduced to less than 10% of initial levels. Allergen avoidance ameliorated allergic symptoms in school children.

Keywords: allergic symptoms, children, Der 1

*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

Watanabe M, Ohnishi T, Arai S, Kawakami T, Hayashi K, Ohya K, Hirose S, Yoshinari T, Taharaguchi S^{*1}, Mekata H^{*2}, Taniguchi T^{*3}, Ikarashi T, Honma M, Goda Y, Hara-Kudo Y: Survival of SARS-CoV-2 and bovine coronavirus on common surfaces of living environments.

Sci Rep. 2022;12(1):10624. doi: 10.1038/s41598-022-14552-9.

To understand the survival potential of the virus, the viral titers of bovine coronavirus (BCoV), as a model virus, and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) were measured on porous and non-porous surfaces. The amount of infectious BCoV recovered remained relatively high on non-porous substrates. However, it quickly decreased on several non-porous surfaces such as nitrile rubber. On porous substrates other than non-woven masks, the amount of virus recovered quickly decreased, and then remained at a low level. The decrease in the amount of infectious virus recovered was similar to that of BCoV, although that of SARS-CoV-2 was more rapid. RNA derived from SARS-CoV-2 remained on surfaces much longer than infectious virus, on all substrates. Therefore, it is important to measure the viral titer to avoid the overestimation of infectious virus contamination in the environments. Our results suggest that the surface structure was not directly related to viral survivability.

Keywords: SARS-CoV-2, BCoV, porous, surface structure

*¹ Azabu University

*² University of Miyazaki

*³ Tokyo University of Agriculture and Technology

Yoshinari T, Watanabe M, Hara-Kudo Y: Cross-genus inhibitory activity of polyoxins against aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus* and fumonisin production by *Fusarium fujikuroi*.

FEMS Microbiol Lett. 2022;369(1):fnac048. doi: 10.1093/femsle/fnac048.

Co-exposure to aflatoxin and fumonisin is a health concern where corn is a staple food, and a method to prevent co-contamination of these mycotoxins in foods is urgently needed. Polyoxins are chitin synthase inhibitors produced by *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis*. The aflatoxin production inhibitory activity of a commercially available polyoxin D and four polyoxins purified from polyoxin AL water-soluble powder, an agricultural chemical containing polyoxins, was tested. The five polyoxins dose-dependently inhibited aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus* and the IC₅₀ values of polyoxin A, B, D, K and L were 16, 74, 110, 9 and 280 μmol/L, respectively. Polyoxins also inhibited fumonisin production by *Fusarium fujikuroi*, and the IC₅₀ values of polyoxin B, D, K and L were 270, 42, 65 and 62 μmol/L, respectively. These results suggest that a mixture of polyoxins may effectively prevent co-contamination of aflatoxin and fumonisin in foods.

Keywords: aflatoxin, fumonisin, polyoxin, inhibitor

オブライエン悠木子^{*1}, 渡辺麻衣子, 池内隼佑^{*1}, Tran Vu Linh^{*1,2}, Bui Thi Hien^{*1}, 林谷秀樹^{*1}: 本邦で市販される愛玩鳥の餌における真菌汚染の状況. *日本獣医師会雑誌* 2023;76:e51-e54. doi: 10.12935/jvma.76.e51.

平成21年に「愛がん動物用飼料の安全性の確保に関する法律」(ペットフード安全法)が施行され、犬猫の餌は一定の安全性が担保された一方、愛玩鳥の餌は同法の範疇外であり、微生物や化学物質汚染の実態は調べられていない。本研究では、愛玩鳥の餌を汚染する可能性のある微生物のうち、特に真菌に焦点を当て分離・同定を行った。その結果、愛玩鳥の餌72検体のうち58検体(80.6%)から真菌が分離された。また、分離された真菌182菌株中157菌株が同定され、*Aspergillus*属の真菌が最も多く89菌株(56.7%)であった。愛玩鳥の餌は海外からの輸入が多く、亜熱帯・熱帯由来の*Aspergillus*はカ

ビ毒産生株, 特にアフラトキシン産生性が高い菌株が多いことから, 今後分離株のカビ毒産生性を調べる必要がある。

Keywords: 真菌, *Aspergillus*属, ペットフード安全法, 愛玩鳥餌

*¹ 東京農工大学

*² カントー大学

都丸亜希子*, 登田美桜, 工藤由起子: 日本のヒスタミン食中毒事例における魚種およびヒスタミン生成菌に関する文献情報解析。

食品衛生学会誌 2022;63(3):109-116. doi: 10.3358/shokueishi.63.109.

1998年から2020年に国内で発生したヒスタミン食中毒事例の傾向を解析した結果, ヒスタミン食中毒は毎年発生し, 1年あたりの平均事例数は9.7件, 患者数は195.3名であった。施設別による事例数は, 飲食店が最も多く, 患者数では給食施設が最も多かった。食中毒の原因となった魚種は, マグロ, カジキおよびサバが主であった。文献情報調査の結果, 国内に流通する魚種から単離されたヒスタミン生成菌は, 23属であり, 最も報告が多かった菌種は腸内細菌科である*Morganella morganii*であった。また, 海洋性細菌である*Photobacterium damsela*の報告も多かったが, 低温性の*Morganella psychrotolerans*や*Photobacterium phosphoreum*の報告もみられた。

Keywords: ヒスタミン食中毒, 文献情報解析, 魚種, ヒスタミン産生菌

* 東京大学大学院

Fujita M, Tsuchiya K, Kurohara T, Fukuhara K*, Misawa T, Demizu Y: *In silico* optimization of peptides that inhibit Wnt/ β -catenin signaling
Bioorg. Med. Chem. 2023;84:117264. doi: 10.1016/j.bmc.2023.117264

The Wnt/ β -catenin signaling pathway causes transcriptional activation through the interaction between β -catenin and T cell-specific transcription factor (TCF) and regulates a wide variety of cellular responses, including proliferation, differentiation and cell motility. Excessive transcriptional activation of the Wnt/ β -catenin pathway is implicated in developing or exacerbating various cancers. We have recently reported that liver receptor homolog-1 (LRH-1)-derived peptides inhibit the β -catenin/TCF interaction.

In addition, we developed a cell-penetrating peptide (CPP)-conjugated LRH-1-derived peptide that inhibits the growth of colon cancer cells and specifically inhibits the Wnt/ β -catenin pathway. Nonetheless, the inhibitory activity of the CPP-conjugated LRH-1-derived peptide was unsatisfactory (ca. 20 μ M), and improving the bioactivity of peptide inhibitors is required for their *in vivo* applications. In this study, we optimized the LRH-1-derived peptide using *in silico* design to enhance its activity further. The newly designed peptides showed binding affinity toward β -catenin comparable to the parent peptide. In addition, the CPP-conjugated stapled peptide, Penetratin-st6, showed excellent inhibition (ca. 5 μ M). Thus, the combination of *in silico* design by MOE and MD calculations has revealed that logical molecular design of PPI inhibitory peptides targeting β -catenin is possible. This method can be also applied to the rational design of peptide-based inhibitors targeting other proteins.

Keywords: *in silico* design, helical peptide, stapled peptide

* Graduate School of Pharmacy, Showa University

Osawa H, Kurohara T, Ito T, Shibata N, Demizu Y: CRBN ligand expansion for Hematopoietic Prostaglandin D₂ Synthase (H-PGDS) targeting PROTAC design and their *in vitro* ADME profiles
Bioorg. Med. Chem. 2023;84:117259. doi: 10.1016/j.bmc.2023.117259

An increasing number of research reports are describing modifications of the E3 ligand, in particular, cereblon (CRBN) ligands, to improve the chemical and metabolic stabilities as well as the physical properties of PROTACs. In this study, phenyl-glutarimide (PG) and 6-fluoropomalidomide (6-F-POM), recently used as CRBN ligands for PROTAC design, were applied to hematopoietic prostaglandin D₂ synthase (H-PGDS)-targeted PROTACs. Both PROTAC-5 containing PG and PROTAC-6 containing 6-F-POM were found to have potent activities to induce H-PGDS degradation. Furthermore, we obtained *in vitro* ADME data on the newly designed PROTACs as well as our previously reported PROTACs(H-PGDS) series. Although all PROTACs(H-PGDS) are relatively stable toward metabolism, they had poor PAMPA values.

Nevertheless, PROTAC-5 showed Papp values similar to TAS-205, which is in Phase 3 clinical trials, and is expected to be the key to improving the pharmacokinetics of PROTACs.

Keywords: PROTAC, H-PGDS, ADME

Takada M, Ito T, Kurashima M, Matsunaga N, Demizu Y, Misawa T: Structure-Activity Relationship Studies of Substitutions of Cationic Amino Acid Residues on Antimicrobial Peptides.

Antibiotics (Basel). 2022;12(1):19. doi: 10.3390/antibiotics12010019.

Antimicrobial peptides (AMPs) have received considerable attention as next-generation drugs for infectious diseases. Amphipathicity and the formation of a stabilized secondary structure are required to exert their antimicrobial activity by insertion into the microbial membrane, resulting in lysis of the bacteria. We previously reported the development of a novel antimicrobial peptide, 17KKV, based on the Magainin 2 sequence. The peptide was obtained by increasing the amphipathicity due to the replacement of amino acid residues. Moreover, we studied the structural development of 17KKV and revealed that the secondary structural control of 17KKV by the introduction of non-proteinogenic amino acids such as α,α -disubstituted amino acids or side-chain stapling enhanced its antimicrobial activity. Among them, peptide 1, which contains 2-aminobutyric acid residues in the 17KKV sequence, showed potent antimicrobial activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) without significant hemolytic activity against human red blood cells. However, the effects of cationic amino acid substitutions on secondary structures and antimicrobial activity remain unclear. In this study, we designed and synthesized a series of peptide 1 by the replacement of Lys residues with several types of cationic amino acids and evaluated their secondary structures, antimicrobial activity, hemolytic activity, and resistance against digestive enzymes.

Keywords: antimicrobial peptides (AMPs), cationic amino acid, chemical stability

Kurohara T, Ito T, Tsuji G, Misawa T, Yokoo H, Kawamura M, Shoda T, Hanajiri-Kikura R, Demizu Y: Comprehensive synthesis of 20 fentanyl

derivatives for use as reference materials

Heterocycles 2023;106:82-93. doi: 10.3987/COM-22-14760

Fentanyl, a selective agonist of opioid μ receptors, is a broadly used clinical agent for anesthesia and pain relief. Despite its clinical benefits, the abuse of fentanyl and its derivatives causes a number of health concerns, which are increasing at an alarming rate; its abuse has become a serious social problem. These compounds are often difficult to obtain as reagents, which hinders forensic toxicological analysis. Therefore, it is important to address their unavailability by synthesizing the structural derivatives of fentanyl. In this study, we synthesized 20 fentanyl derivatives, such as o- or p-fluorofentanyl and furanylfentanyl, and determined their purities using HPLC (95.2%-100%). Moreover, the GC-MS analysis of the synthesized fentanyl derivatives was performed for the rapid differentiation of the synthesized fentanyl derivatives. We demonstrate that our method achieves a convenient and efficient synthesis of fentanyl derivatives.

Keywords: fentanyl, HPLC analysis, GC-MS analysis

辻巖一郎, 伊藤貴仁, 内山奈穂子, 細江潤子, 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3報): クロモグリク酸ナトリウムおよびトリヘキシフェニジル塩酸塩のHPLCによる定量法設定に向けた検討

Yakugaku Zasshi, 2023;143: 297-307. doi: 10.1248/yakushi.22-00188

The Japanese Pharmacopoeia (JP) is an official normative publication for establishing the authenticity and properties and maintaining the quality of pharmaceutical products in Japan. The JP is revised every five years and partially revised in order to respond to the progress of science and technology, the demand for medical care, and international harmonization. Thus, "Internationalization of the JP" is one of the most important issues to address for the revision of the JP, which is also referred to the basic principles for the preparation of the JP 19th edition. For instance, the incorporation of the test methods that have been used in other pharmacopeias, such as the European Pharmacopoeia (EP) and the United States Pharmacopoeia (USP), into the JP is one of promising approaches. From this perspective, we have

recently reported changes in test methods, establishment of a quantitative test method for the JP-listed clonidine hydrochloride as well as lorazepam from using a potentiometric titration method to using HPLC method. As our ongoing study to change test methods for internationalization, we selected sodium cromoglicate and trihexyphenidyl hydrochloride. Each pharmaceutical product is analyzed using a potentiometric titration method as listed in the 18th JP; however, both the EP and the USP use HPLC method for quantitative analysis of these drugs.

In this study, we synthesized the related impurities of sodium cromoglicate and trihexyphenidyl hydrochloride listed in the EP and determined their purities using quantitative NMR. The separation conditions of these compounds were examined using HPLC and simultaneous analyses were performed.

Keywords: international harmonization, the Japanese Pharmacopoeia, HPLC

Murakami Y, Osawa H, Kurohara T, Yanase Y, Ito T, Yokoo H, Shibata N, Naito M^{*1}, Aritake K^{*2}, Demizu Y: Structure-activity relationship study of PROTACs against hematopoietic prostaglandin D₂ synthase *RSC Med. Chem.* 2022;13:1495-1503. doi: 10.1039/d2md00284a

Degradation of hematopoietic prostaglandin D₂ synthase (H-PGDS) by proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) is expected to be important in the treatment of allergic diseases and Duchenne's muscular dystrophy. We recently reported that PROTAC(H-PGDS)-7 (PROTAC1), which is composed of H-PGDS inhibitor (TFC-007) and cereblon (CRBN) E3 ligase ligand (pomalidomide), showed potent H-PGDS degradation activity. Here, we investigated the structure-activity relationships of PROTAC1, focusing on the C4- or C5-conjugation of pomalidomide, in addition, the H-PGDS ligand exchanging from TFC-007 with the biaryl ether to TAS-205 with the pyrrole. Three new PROTACs were evaluated for H-PGDS affinity, H-PGDS degrading activity, and inhibition of prostaglandin D₂ production. All compounds showed high H-PGDS degrading activities, but PROTAC (H-PGDS)-4-TAS-205 (PROTAC3) was slightly less active than the other compounds. Molecular dynamics simulations suggested that the decrease in activity of PROTAC3 may be due to the lower stability of the

CRBN-PROTAC-H-PGDS ternary complex.

Keywords: PROTAC, H-PGDS, structure-activity relationship

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

^{*2} Daiichi University of Pharmacy

Tsuchiya K, Kiyoshi M, Hashii N, Fujita M, Kurohara T, Ishii-Watabe A, Fukuhara K^{*}, Misawa T, Demizu Y: Development of a penetratin-conjugated stapled peptide that inhibits Wnt/ β -catenin signaling. *Bioorg Med Chem.* 2022;73:117021. doi: 10.1016/j.bmc.2022.117021

Wnt/ β -catenin pathway triggers the formation of a complex between β -catenin and T cell-specific transcription factor (TCF), which induces transcriptional activation. Excessive transcriptional activation of this pathway is associated with the development, cause, and deterioration of various cancers. Therefore, the Wnt/ β -catenin pathway is an attractive drug target for cancer therapeutics and small molecule- and peptide-based protein-protein interaction (PPI) inhibitors have been developed. However, peptide-based PPI inhibitors generally have low cell-membrane permeability because of their large molecular size. To improve cell-membrane permeability, conjugating cell-penetrating peptides (CPPs) to PPI-inhibiting peptides is a useful method for developing intracellularly targeted PPI inhibitors. In this study, we focused on the interaction between β -catenin and liver receptor homologue-1 (LRH-1) and designed and synthesized a series of LRH-1-derived peptides to develop inhibitors against Wnt/ β -catenin signaling. The results showed that a penetratin-conjugated LRH-1-derived peptide (Penetratin-st7) predominantly inhibited DLD-1 cell growth at 20 μ M treatment via inhibition of the Wnt signaling pathway. This result suggests that Penetratin-st7 is one of promising PPI inhibitors between TCF and β -catenin. Keywords: CPP-conjugated peptide, cell-penetrating peptide, protein-protein interaction

^{*} Graduate School of Pharmacy, Showa University

Takyo M, Sato Y, Hirata N, Tsuchiya K, Ishida H^{*}, Kurohara T, Yanase Y, Ito T, Kanda Y, Yamamoto

K*, Misawa T, Demizu Y: Oligoarginine-Conjugated Peptide Foldamers Inhibiting Vitamin D Receptor-Mediated Transcription.

ACS Omega. 2022;7:46573-46582. doi: 10.1021/acsomega.2c05409.

The vitamin D receptor (VDR) is a nuclear receptor, which is involved in several physiological processes, including differentiation and bone homeostasis. The VDR is a promising target for the development of drugs against cancer and bone-related diseases. To date, several VDR antagonists, which bind to the ligand binding domain of the VDR and compete with the endogenous agonist $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, have been reported. However, these ligands contain a secosteroidal skeleton, which is chemically unstable and complicated to synthesize. A few VDR antagonists with a nonsecosteroidal skeleton have been reported. Alternative inhibitors against VDR transactivation that act via different mechanisms are desirable. Here, we developed peptide-based VDR inhibitors capable of disrupting the VDR-coactivator interaction. It was reported that helical SRC2-3 peptides strongly bound to the VDR and competed with the coactivator *in vitro*. Therefore, we designed and synthesized a series of SRC2-3 derivatives by the introduction of nonproteinogenic amino acids, such as β -amino acids, and by side-chain stapling to stabilize helical structures and provide resistance against digestive enzymes. In addition, conjugation with a cell-penetrating peptide increased the cell membrane permeability and was a promising strategy for intracellular VDR inhibition. The nonaarginine-conjugated peptides **24** with side-chain stapling and **25** with cyclic β -amino acids showed strong intracellular VDR inhibitory activity, resulting in suppression of the target gene expression and inhibition of the cell differentiation of HL-60 cells. Herein, the peptide design, structure-activity relationship (SAR) study, and biological evaluation of the peptides are described.

Keywords: vitamin D receptors, cell-penetrating peptides, protein-protein interaction

oligoarginine.

Bioorg. Med. Chem., 2022;72:116997. doi: 10.1016/j.bmc.2022.116997

Arginine (Arg)-rich peptides can penetrate the cell membrane and deliver nucleic acid-based therapeutics into cells. In this study, a helical template designed with a repeating sequence composed of two L-leucines (L-Leu) and a 2-aminoisobutyric acid (Aib) (L-Leu-L-Leu-Aib) was conjugated to nona-arginine on either the C- or N- terminus, designated as Block 1 and Block 2. Each terminal modification induced helical structure formation and improved the physicochemical properties of peptide/plasmid DNA (pDNA) complexes, resulting in efficient intracellular pDNA delivery. The introduction of a helical template may be effective for the endosomal escape of pDNA and pDNA release from complexes in cells. These results emphasized the potency of a helical template for the development of novel cell-penetrating peptides for pDNA delivery.

Keywords: cell-penetrating peptide, arginine, gene transfer

^{*1} Faculty of Pharmacy, Osaka Medical and Pharmaceutical University

^{*2} Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

^{*3} Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Katagiri K*, Kuriyama M*, Yamamoto K*, Demizu Y, Onomura O*: Organocatalytic synthesis of phenols from diaryliodonium salts with water under metal-free conditions.

Org. Lett. 2022;24:5149-54. doi: 10.1021/acs.orglett.2c01989

The metal-free synthesis of phenols from diaryliodonium salts with water was developed by using N-benzylpyridin-2-one as an organocatalyst. In this process, sterically congested, functionalized, and heterocycle-containing iodonium salts were smoothly converted to the desired products, and the clofibrate and mecloqualone derivatives were also synthesized in high yields. In addition, the gram-scale experiment was successfully carried out with 10 mmol of a sterically congested substrate.

Keywords: organocatalyst, phenol, metal-free condition

* Graduate School of Pharmacy, Showa University

Yokoo H, Misawa T, Kato T^{*1}, Tanaka M^{*2}, Demizu Y, Oba M^{*3}: Development of delivery carriers for plasmid DNA by conjugation of a helical template to

* Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Xu H, Kurohara T, Takano R, Yokoo H, Shibata N, Ohoka N, Inoue T, Naito M*, Demizu Y: Development of rapid and facile solid-phase synthesis of PROTACs via a variety of binding styles *ChemistryOpen* 2022;11:e303300131. doi: 10.1002/open.202200131

Optimizing linker design is important for ensuring efficient degradation activity of proteolysis-targeting chimeras (PROTACs). Therefore, developing a straightforward synthetic approach that combines the protein-of-interest ligand (POI ligand) and the ligand for E3 ubiquitin ligase (E3 ligand) in various binding styles through a linker is essential for rapid PROTAC syntheses. Herein, a solid-phase approach for convenient PROTAC synthesis is presented. We designed azide intermediates with different linker lengths to which the E3 ligand, pomalidomide, is attached and performed facile PROTACs synthesis by forming triazole, amide, and urea bonds from the intermediates.

Keywords: BRD4, H-PGDS, PROTAC

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Takada H, Tsuchiya K, Demizu Y: Helix-stabilized cell-penetrating peptides for delivery of antisense morpholino oligomers: Relationships among helicity, cellular uptake, and antisense activity.

Bioconjug. Chem. 2022;38:1311-18. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.2c00199

The secondary structures of cell-penetrating peptides (CPPs) influence their properties including their cell-membrane permeability, tolerability to proteases, and intracellular distribution. Herein, we developed helix-stabilized arginine-rich peptides containing α,α -disubstituted α -amino acids and their conjugates with antisense phosphorodiamidate morpholino oligomers (PMOs), to investigate the relationships among the helicity of the peptides, cellular uptake, and antisense activity of the peptide-conjugated PMOs. We demonstrated that helical CPPs can efficiently deliver the conjugated PMO into cells

compared with non-helical CPPs and that their antisense activities are synergistically enhanced in the presence of an endosomolytic reagent or endosomal escape domain peptide.

Keywords: cell-penetrating peptide, antisense oligonucleotide, peptide-conjugated PMO

Yamamoto K*, Suganomata Y*, Inoue T*, Kuriyama M*, Demizu Y, Onomura O*: Copper-catalyzed asymmetric oxidative desymmetrization of 2-substituted 1,2,3-triols.

J. Org. Chem. 2022;87:6479-91. doi: 10.1021/acs.joc.2c00398

Asymmetric oxidative desymmetrization of 2-substituted glycerols has been achieved by using a new chiral bisoxazoline ligand/copper catalyst system with 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin and MeOH. The present transformation smoothly proceeds with readily accessible 2-(hetero)aryl- and alkyl-substituted glycerols and provides straightforward access toward various glycerate derivatives in good to high yields with high enantioselectivities. The synthetic utility of the present protocol was demonstrated by the transformation of the optically active glycerol into a glyceraldehyde derivative.

Keywords: asymmetric oxidative desymmetrization, catalyst, glycerol

* Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Tsuji G, Nakajima S^{*1,2}, Watashi K^{*1,2,3}, Torii S^{*4,5}, Suzuki R^{*6}, Fukuhara T^{*6}, Ohoka N, Inoue T, Demizu Y: Antiviral activity of ciclesonide acetal derivatives blocking SARS-CoV-2 RNA replication. *J. Pharmacol. Sci.* 2022;149:81-4. doi: 10.1016/j.jphs.2022.04.001

Ciclesonide (Cic) is approved as an inhalant for asthma and was clinically tested as a candidate therapy for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Its active metabolite Cic2 was recently reported to suppress genomic RNA replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. In this study, we designed and synthesized a set of ciclesonide-acetal (Cic-acetal) derivatives. Among designated compounds, some Cic-acetal derivatives with a linear alkyl chain exhibited strong viral copy-number

reduction activities compared with **Cic2**. These compounds might serve as lead compounds for developing novel anti-COVID-19 agents.

Keywords: SARS-CoV2, antiviral activity, ciclesonide

^{*1} National Institute of Infectious Diseases

^{*2} Choji Medical Institute

^{*3} Department of Applied Biological Sciences, Tokyo University of Science

^{*4} Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

^{*5} Department of Virology, Institute Pasteur

^{*6} Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Yanase Y, Tsuji G, Nakamura M, Shibata N, Demizu Y: Control of STING agonistic/antagonistic activity using amine skeleton-based c-di-GMP analogues.

Int. J. Mol. Sci. 2022;23:6847. doi: 10.3390/ijms23126847

Stimulator of Interferon Genes (STING) is a type of endoplasmic reticulum (ER)-membrane receptor. STING is activated by a ligand binding, which leads to an enhancement of the immune-system response. Therefore, a STING ligand can be used to regulate the immune system in therapeutic strategies. However, the natural (or native) STING ligand, cyclic-dinucleotide (CDN), is unsuitable for pharmaceutical use because of its susceptibility to degradation by enzymes and its low cell-membrane permeability. In this study, we designed and synthesized CDN derivatives by replacing the sugar-phosphodiester moiety, which is responsible for various problems of natural CDNs, with an amine skeleton. As a result, we identified novel STING ligands that activate or inhibit STING. The cyclic ligand **7**, with a cyclic amine structure containing two guanines, was found to have agonistic activity, whereas the linear ligand **12** showed antagonistic activity. In addition, these synthetic ligands were more chemically stable than the natural ligands.

Keywords: STING, cyclic dinucleotide, amines

Tsuchiya K, Kurohara T, Fukuhara K*, Misawa T, Demizu Y: Helical Foldamers and stapled peptides as new modalities in drug discovery: Modulators of protein-protein interactions.

Processes, 2022;10:924. doi: 10.3390/pr10050924

A “foldamer” is an artificial oligomeric molecule with a regular secondary or tertiary structure consisting of various building blocks. A “stapled peptide” is a peptide with stabilized secondary structures, in particular, helical structures by intramolecular covalent side-chain cross-linking. Helical foldamers and stapled peptides are potential drug candidates that can target protein-protein interactions because they enable multipoint molecular recognition, which is difficult to achieve with low-molecular-weight compounds. This mini-review describes a variety of peptide-based foldamers and stapled peptides with a view to their applications in drug discovery, including our recent progress.

Keywords: foldamers, protein-protein interaction, helical structure

^{*} Graduate School of Pharmacy, Showa University

辻巖一郎, 内山奈穂子, 合田幸広, 出水庸介: 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 (第4報)

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:37-52. doi: 10.51018/pmdrs.53.1_37

日本薬局方 (JP) は、医薬品の性状及び品質の適正を図るために定められた、日本の医薬品の公的な規範書であり、JPで規定される医薬品の試験法には普遍性が要求される。JPは5年ごとに改正が行われており、科学技術の進展並びに国際調和に対応するため、部分改正等を適宜行っている。筆者らは、第十八改正日本薬局方作成基本方針に掲げられた「保健医療上重要な医薬品の全面的収載」、「最新の学問・技術の積極的導入による質的向上」、「医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進」、「必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用」、「日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の普及」の5本柱の中で、「最新の学問・技術の積極的導入による質的向上」として、薬局方試験法における有害試薬の可及的排除を目的とした代替試験法、定量法改定等の検討を行ってきた。令和元年度は、各条 (クロニジン塩酸塩) を対象として、低毒性溶媒への検討を行うとともに、定量法として設定されている電位差滴定をより簡便HPLC法への変更 (米国薬局方 (USP) や欧州薬局方 (EP) では既にHPLC法が設定されている) についての検討を行った。このように、USPやEPなど他局で規定されているより優れた試験方法についてJPでの採用の可能性を検討し、国内外の関係者に利用されるようJPの普及を図ることは、医

薬品各条の国際調和という観点で重要である。第十九改正日本薬局方作成基本方針（案）においても、引き続き「最新の学問・技術の積極的導入による質的向上」が5本の柱として掲げられている。また、「日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の国内外への普及」も挙げられている。令和2年度は、ロラゼパムを対象として、合成した類縁物質の定量NMR (qNMR) による純度決定、定量法の設定に向けたHPLCクロマトグラム上における各化合物の完全分離の条件を検討した。更に、トリヘキシフェニジル塩酸塩及びクロモグリク酸ナトリウムについても同様に、試験法の設定を目的として類縁物質の合成、qNMRによる純度決定、HPLCにおける各化合物の完全分離条件の検討を行った。

Keywords: international harmonization, the Japanese Pharmacopoeia, HPLC

Naganuma M, Ohoka N, Tsuji G, Tsujimura H, Matsuno K^{*1}, Inoue T, Naito M^{*2}, 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/acsmchemlett.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

^{*1} Department of Chemistry and Life Science,

Kogakuin University

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Takabatake R^{*1}, Egi T^{*2}, Soga K, Narushima J, Yoshida S, Shibata N, Nakamura K, Kondo K, Kishine M^{*1}, Mano J^{*1}, Kitta K^{*1}: Development and interlaboratory validation of a novel reproducible qualitative method for GM soybeans using comparative Cq-based analysis for the revised non-GMO labeling system in Japan.

Analytical Chemistry. 2022;94:13447-54. doi: 10.1021/acs.analchem.2c02447

Many countries have implemented the labeling system of genetically modified organisms (GMO). In Japan, the regulatory threshold for non-GMO labeling will be revised and restricted to undetectable by April 2023. The practical criterion for the revised system is based on the limit of detection (LOD). However, determining whether the commingling of GMO levels exceeds the LOD is challenging because GM contents close to the LOD are usually below the limit of quantification. In this study, we developed a qualitative method based on comparative Cq-based analysis targeting cauliflower mosaic virus 35S promoter and GM soybean MON89788 event-specific sequences that could be applicable to the revised non-GMO labeling. ΔCq values between the target and endogenous sequences were calculated, and the $\Delta \Delta Cq$ value obtained was used as a criterion to determine analytical samples with GM contents exceeding the threshold. To improve the reproducibility of the method, we used a standard plasmid that yields equivalent and stable ΔCq values comparable with those obtained from LOD samples. The developed method was validated with an interlaboratory study. The new qualitative detection concept would be useful for ensuring robust and reproducible results among laboratories, particularly for detecting low-copy-number DNA samples.

Keywords: genetically modified soybean, real-time PCR, limit of detection

^{*1} National Agriculture and Food Research Organization

^{*2} Food and Agricultural Materials Inspection Center

Soga K, Nakamura K, Egi T^{*1}, Narushima J, Yoshiba S, Kishine M^{*2}, Mano J^{*2}, Kitta K^{*2}, Takabatake R^{*2}, Shibata N, Kondo K: Development and validation of a new robust detection method for low-content DNA using $\Delta\Delta$ Cq-based real-time PCR with optimized standard plasmids as a control sample.

Analytical Chemistry. 2022;94:14475-83. doi: 10.1021/acs.analchem.2c03680

Real-time polymerase chain reaction (PCR) is the gold standard for DNA detection in many fields, including food analysis. However, robust detection using a real-time PCR for low-content DNA samples remains challenging. In this study, we developed a robust real-time PCR method for low-content DNA using genetically modified (GM) maize at concentrations near the limit of detection (LOD) as a model. We evaluated the LOD of real-time PCR targeting two common GM maize sequences (P35S and TNOS) using GM maize event MON863 containing a copy of P35S and TNOS. The interlaboratory study revealed that the LOD differed among laboratories partly because DNA input amounts were variable depending on measurements of DNA concentrations. To minimize this variability for low-content DNA samples, we developed $\Delta\Delta$ Cq-based real-time PCR. In this study, Δ Cq and $\Delta\Delta$ Cq are as follows: Δ Cq = Cq (P35S or TNOS) - Cq (SSIIb; maize endogenous gene), $\Delta\Delta$ Cq = Δ Cq (analytical sample) - Δ Cq (control sample at concentrations near the LOD). The presence of GM maize was determined based on $\Delta\Delta$ Cq values. In addition, we used optimized standard plasmids containing SSIIb, P35S, and TNOS with Δ Cq equal to the MON863 genomic DNA (gDNA) at concentrations near the LOD as a control sample. A validation study indicated that at least 0.2% MON863 gDNA could be robustly detected. Using several GM maize certified reference materials, we have demonstrated that this method was practical for detecting low-content GM crops and thus for validating GM food labeling. With appropriate standards, this method would be applicable in many fields, not just food.

Keywords: genetically modified maize, real-time PCR, limit of detection

^{*1} Food and Agricultural Materials Inspection Center

^{*2} National Agriculture and Food Research

Organization

Narushima J, Kimata S, Shiwa Y^{*1}, Gondo T^{*2}, Akimoto S, Soga K, Yoshiba S, Nakamura K, Shibata N, Kondo K: Unbiased prediction of off-target sites in genome-edited rice using SITE-Seq analysis on a web-based platform.

Genes to Cells. 2022;27:706-18. doi: 10.1111/gtc.12985

Genome-editing using the CRISPR-Cas9 system has the potential to substantially accelerate crop breeding. Since off-target editing is one of problems, a reliable method for comprehensively detecting off-target sites is needed. A number of *in silico* methods based on homology to on-target sequence have been developed, however the prediction without false negative is still under discussion. In this study, we performed a SITE-Seq analysis to predict potential off-target sites. SITE-Seq analysis is a comprehensive method that can detect double-strand breaks *in vitro*. Furthermore, we developed a systematic method using SITE-Seq in combination with web-based Galaxy system (Galaxy for Cut Site Detection), which can perform reproducible analyses without command line operations. We conducted a SITE-Seq analysis of a rice genome targeted by *OsFHI5* gRNA-Cas9 as a model, and found 41 candidate off-target sites in the annotated regions. Detailed amplicon-sequencing revealed mutations at one off-target site in actual genome-edited rice. Since this off-target site has an uncommon protospacer adjacent motif, it is difficult to predict using *in silico* methods alone. Therefore, we propose a novel off-target assessment scheme for genome-edited crops that combines the prediction of off-target candidates by SITE-Seq and *in silico* programs and the validation of off-target sites by amplicon-sequencing.

Keywords: genome-editing, off-target, SITE-Seq

^{*1} Tokyo University of Agriculture

^{*2} University of Miyazaki

Shibata N, Soga K, Sugino M, Narushima J, Yoshiba S, Egi T^{*1}, Takabatake R^{*2}, Kondo K: Evaluation of conversion factor for rapid quantification of authorized genetically modified maize and soybean in Japan.

Biological and Pharmaceutical Bulletin Reports. 2022;

5:115-20. doi: 10.1248/bpbreports.5.5_11

With the increasing development of genetically modified (GM) crops authorized for use in food, a rapid and accurate method of quantifying the weight-based amount of GM crops is needed to ensure consumers' rights to choose. Conversion factor (C_f) value is the ratio of the copy number of a GM-specific sequence to an endogenous sequence in the GM crop and is used to convert a copy number ratio of the GM-specific sequence to the endogenous sequence of a sample into weight-based amount of GM crops. However, in the current Japanese official method for GM crops, determining C_f values using real-time PCR instruments capable of rapid measurements has not been established. In this study, C_f values for GM maize and soybean authorized for use as food in Japan were experimentally determined using an Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System, which is capable of rapid measurement. The C_f values were almost the same as those of the PCR instruments described in the Japanese official method, and the weight-based amount of GM maize MON810 measured using this C_f value showed similar results. These results suggest that rapid quantification by this PCR instrument has the same performance as the recommended PCR instruments and may contribute to the labeling regulation of GM crops in Japan.

Keywords: genetically modified food, rapid quantitative method, conversion factor

*¹ Food and Agricultural Materials Inspection Center

*² National Agriculture and Food Research Organization

Yamada T^{*1}, Furutaka K^{*1}, Hachinohe M^{*2} and Hachisuka A: Applicability of non-destructive equipment for radioactivity measurement to screening radio-caesium in foods.

Applied Radiation and Isotope. 2023;194:110671. doi: 10.1016/j.apradiso.2023.110671

This study aimed to evaluate the applicability of non-destructive radioactivity measurement equipments for screening radio-caesium in whole foods without sample preparation procedures. Wild mushrooms and bamboo shoots were collected and studied using five different non-destructive radioactivity devices, and activity concentration was determined by conventional

gamma-ray spectrometry using a Ge-detector. Linear regression analyses of activity concentrations were conducted and prediction intervals determined as uncertainties. Overall, non-destructive radioactivity measurement devices found to be suitable for screening radioactive cesium contamination in foods with an effective screening level.

Keywords: radioactivity measurement, non-destructive inspection, screening, cesium, gamma-ray spectrometry

*¹ Kindai University

*² National Agriculture and Food Research Organization

Okazaki F^{*1}, Momma K^{*2}, Hirakawa Y^{*2}, Kawai N^{*3}, Yamaguchi-Murakami Y^{*3}, Adachi R, Yuji Mori Y^{*4}, Kondo Y^{*4}, Narita H^{*2,3}: Determination of Severe Peach Allergens, Gibberellin-Regulated Protein, and Lipid Transfer Protein, Using Monoclonal Antibodies. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2022;68:221-227. doi: 10.3177/jnsv.68.221.

In this study, monoclonal antibodies against two major fruit allergens-gibberellin-regulated protein (GRP) and lipid transfer protein (LTP)-were established. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) for the quantification of peach GRP and LTP were constructed using these antibodies. Both ELISAs reacted with the respective antigens when heated at 100 °C for 20 min, but not when reduced with sodium sulfite, indicating that GRP and LTP are heat-stable, while disulfide bonds play an important role in their native steric structures. GRP and LTP in peaches and peach-containing foods were quantified by these ELISAs. In both cases, there were few differences among peach cultivars normally available on the market; however, concentrations were higher when the peach was ripe. GRP was localized in the pulp of the peach, while LTP was present in the peel. They could be quantified in peach-containing beverages, as well as in dried and canned peaches. GRP in Japanese apricots could also be determined using this ELISA, as its amino acid sequence is the same as that of peach GRP. Then, high concentrations of GRP were detected in umeboshi, a traditional Japanese pickled apricot. Peach leaves were found to have a high LTP content, accordingly, LTP was also observed in lotions containing peach leaf extract. The

ability to quantitatively detect GRP and LTP in this study will, therefore, contribute to the improvement of component-resolved diagnoses and quality of life in patients allergic to peaches.

Keywords: GRP, LTP, allergen labeling

*¹ Ryukoku University

*² Kyoto Women's University

*³ Kyoto College of Nutritional and Medical Sciences

*⁴ Fujita Health University

Nishimaki-Mogami T, Ito S*, Cui H, Akiyama T, Tamehiro N, Adachi R, Wakamatsu K*, Ikarashi Y, Kondo K: A cell-based evaluation of human tyrosinase-mediated metabolic activation of leukoderma-inducing phenolic compounds.

J Dermatol Sci. 2022;108:77-86. doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.12.002

Background: Chemical leukoderma is a skin depigmentation disorder induced through contact with certain chemicals, most of which have a p-substituted phenol structure similar to the melanin precursor tyrosine. The tyrosinase-catalyzed oxidation of phenols to highly reactive o-quinone metabolites is a critical step in inducing leukoderma through the production of melanocyte-specific damage and immunological responses.

Objective: Our aim was to find an effective method to evaluate the formation of o-quinone by human tyrosinase and subsequent cellular reactions.

Methods: Human tyrosinase-expressing 293T cells were exposed to various phenolic compounds, after which the reactive o-quinones generated were identified as adducts of cellular thiols. We further examined whether the o-quinone formation induces reductions in cellular GSH or viability.

Results: Among the chemicals tested, all 7 leukoderma-inducing phenols/catechol (rhododendrol, raspberry ketone, monobenzene, 4-tert-butylphenol, 4-tert-butylcatechol, 4-S-cysteaminyphenol and p-cresol) were oxidized to o-quinone metabolites and were detected as adducts of cellular glutathione and cysteine, leading to cellular glutathione reduction, whereas 2-S-cysteaminyphenol and 4-n-butylresorcinol were not. *In vitro* analysis using a soluble variant of human tyrosinase revealed a similar substrate-specificity. Some leukoderma-inducing phenols

exhibited tyrosinase-dependent cytotoxicity in this cell model and in B16BL6 melanoma cells where tyrosinase expression was effectively modulated by siRNA knockdown.

Conclusion: We developed a cell-based metabolite analytical method to detect human tyrosinase-catalyzed formation of o-quinone from phenolic compounds by analyzing their thiol-adducts. The detailed analysis of each metabolite was superior in sensitivity and specificity compared to cytotoxicity assays for detecting known leukoderma-inducing phenols, providing an effective strategy for safety evaluation of chemicals.

Keywords: Chemical leukoderma, Tyrosinase, ortho-Quinone

* Fujita Health University

Sugano Y*, Sakata K, Nakamura K, Hosokawa A*, Kouguchi H*, Suzuki T*, Kondo K: Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for rapid and easy identification of *Omphalotus japonicus*.

Food Chemistry: Molecular Sciences. 2022;5:100115. doi: 10.1016/j.fochms.2022.100115

Omphalotus japonicus is a major toxic mushroom in Japan. When food poisoning caused by *O. japonicus* occurs, quick and accurate identification using a method that does not rely on morphological discrimination is required. Because the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method meets these requirements, we developed a LAMP method for detecting *O. japonicus*. Amplification occurred within 60 min, and the presence or absence of *O. japonicus* was confirmed within 2 h, including the DNA extraction protocol. The LAMP method did not show cross-reactivity with 13 species of edible mushrooms, had high specificity toward *O. japonicus*, and had sufficient detection sensitivity even in a mixed mushroom sample containing 1% *O. japonicus*. Additionally, *O. japonicus* could be detected in simulated food poisoning samples of heated and digested mushrooms, and in actual food poisoning residual samples.

Keywords: loop-mediated isothermal amplification, toxic mushroom, genetic identification

* Hokkaido Institute of Public Health

Watanabe T, Kataoka Y, Hayashi K, Matsuda R, Uneyama C: Dietary exposure of the Japanese general population to elements: Total diet study 2013-2018.

Food Safety. 2022;10:83-101. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.D-22-00003

Some countries have conducted a total diet study (TDS) focused on the estimation of specific trace elements. Although some results of a Japanese TDS examining trace elements were published, there have been no reports of a nationwide TDS across Japan over a multi-year period to estimate the level of exposure to multiple elements. In the present study, a TDS using a market basket approach was performed to estimate the dietary exposure levels of the general population of Japan to 15 elements, including aluminum (Al), total arsenic (tAs), boron (B), barium (Ba), cadmium (Cd), cobalt (Co), chromium (Cr), total mercury (THg), molybdenum (Mo), nickel (Ni), lead (Pb), antimony (Sb), selenium (Se), tin (Sn), and uranium (U). Samples prepared in eight regions across Japan over a 6-year period were analyzed using validated methods. The robust mean exposure estimates for Al, tAs, B, Ba, Cd, Co, Cr, THg, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Sn, and U were 48, 4.2, 29, 8.6, 0.35, 0.17, 0.49, 0.14, 4.2, 2.8, 0.15, 0.022, 1.8, 0.10, and 0.021 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight/day, respectively. Although the variability in exposure estimates varied greatly from element to element, the relative standard deviations calculated from the robust means and robust standard deviations were $\leq 50\%$ for all elements except Sn. Compared against the health-based guidance values, none of the robust and precise estimates obtained for the target elements would be associated with urgent health risk concern. In addition, the estimated exposure levels were generally in agreement with previously reported estimates, indicating that health risks associated with exposure to these elements have not changed markedly nationwide in Japan in recent years.

Keywords: total diet study, exposure assessment, element

Kageyama D^{†*1}, Harumoto T^{†*2,3}, Nagamine K^{*1}, Fujiwara A^{*4,5}, Sugimoto TN^{*1}, Jouraku A^{*1}, Tamura M, Katoh TK^{*6,7}, Watada M^{*6,7}: A male-killing gene encoded by a symbiotic virus of *Drosophila*.

Nature Communications. 2023;14:1357. doi: 10.1038/s41467-023-37145-0.

In most eukaryotes, biparentally inherited nuclear genomes and maternally inherited cytoplasmic genomes have different evolutionary interests. Strongly female-biased sex ratios that are repeatedly observed in various arthropods often result from the male-specific lethality (male-killing) induced by maternally inherited symbiotic bacteria such as *Spiroplasma* and *Wolbachia*. However, despite some plausible case reports wherein viruses are raised as male-killers, it is not well understood how viruses, having much smaller genomes than bacteria, are capable of inducing male-killing. Here we show that a maternally inherited double-stranded RNA (dsRNA) virus belonging to the family Partitiviridae (designated DbMKPV1) induces male-killing in *Drosophila*. DbMKPV1 localizes in the cytoplasm and possesses only four genes, i.e., one gene in each of the four genomic segments (dsRNA1-dsRNA4), in contrast to ca. 1000 or more genes possessed by *Spiroplasma* or *Wolbachia*. We also show that a protein (designated PVMKp1; 330 amino acids in size), encoded by a gene on the dsRNA4 segment, is necessary and sufficient for inducing male-killing. Our results imply that male-killing genes can be easily acquired by symbiotic viruses through reassortment and that symbiotic viruses are hidden players in arthropod evolution. We anticipate that host-manipulating genes possessed by symbiotic viruses can be utilized for controlling arthropods.

Keywords: pest control, male-killing, symbiotic virus

^{*1} Institute of Agrobiological Sciences, National Agriculture and Food Research Organization

^{*2} Hakubi Center for Advanced Research, Kyoto University

^{*3} Graduate School of Biostudies, Kyoto University

^{*4} Center for Food Science and Wellness, Gunma University

^{*5} Chemical Genomics Research Group, RIKEN Center for Sustainable Resource Science

^{*6} Graduate School of Science and Engineering, Ehime University

^{*7} Present address: Department of Biological Sciences, Tokyo Metropolitan University

† These authors contributed equally.

Sun Y, Nitta S^{*1}, Saito K, Hosogai R^{*1}, Nakai K^{*1}, Goda R^{*2}, Shimizu H^{*3}, Fujita H^{*3}, Kakehi M^{*3}, Murata K^{*4}, Yamaguchi T^{*4}, Okuzono T^{*5}, Yamane S^{*5}, Kawabata M^{*6}, Matsunuma T^{*7}, Takahara K^{*7}, Kato N^{*8}, Yamada M^{*8}, Yoshida T, Inoue T, Saito Y: Development and multicenter validation of an LC/MS-based bioanalytical method for antisense therapeutics.

Bioanalysis. 2022;14:113-122. doi: 10.4155/bio-2022-0126.

Background: Many bioanalytical methods for antisense oligonucleotides (ASOs) using LC-MS have been reported. However, no data have been available on the reproducibility and robustness of a single bioanalytical method for ASOs. As such, in the current study, we evaluated the reproducibility and robustness of LC-MS-based bioanalytical methods for ASOs in multiple laboratories. Methods/Results: Seven independent laboratories were included in this study. Mipomersen was measured by ion-pairing LC-MS (IP-LC-MS) as a model ASO using different LC-MS. The validation results of calibration curve, accuracy, precision and selectivity met the criteria of conventional bioanalytical method validation guidelines using LC/GC-MS for drugs in all laboratories. Meanwhile, carryover (>20%) was detected in three laboratories. Conclusion: We first demonstrated the multicenter-validated IP-LC-MS bioanalytical method for ASOs. Our data showed that the method was sensitive, robust and reproducible. However, the occurrence of carryover should be carefully monitored in its future application.

Keywords: antisense oligonucleotide, clarity OTX, multilaboratory validation

^{*1} LSI Medience Corporation

^{*2} Daiichi Sankyo Company, Limited

^{*3} Takeda Pharmaceutical Company, Limited

^{*4} Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

^{*5} Sekisui Medical Co., Ltd.

^{*6} Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

^{*7} Thermo Fisher Scientific K.K.

^{*8} Shimadzu Corporation

Arakawa N, Ushiki A^{*1}, Abe M^{*2}, Matsuyama S, Saito Yoshinobu^{*3}, Kashiwada T^{*3}, Horimasu Y^{*4}, Gemma A^{*3}, Tatsumi K^{*2}, Hattori N^{*5}, Tsushima

K^{*6}, Miyashita K, Saito K, Nakamura R, Toyoda T, Ogawa K, Sato M^{*7}, Takamatsu K^{*7}, Mori K^{*8}, Nishiya T^{*9}, Izumi T^{*10}, Ohno Y^{*10}, Saito Yoshiro, Hanaoka M^{*1}: Stratifin as a novel diagnostic biomarker in serum for diffuse alveolar damage.

Nat Commun. 2022;13(1):5854. doi: 10.1038/s41467-022-33160-9.

Among the various histopathological patterns of drug-induced interstitial lung disease (DILD), diffuse alveolar damage (DAD) is associated with poor prognosis. However, there is no reliable biomarker for its accurate diagnosis. Here, we show stratifin/14-3-3σ (SFN) as a biomarker candidate found in a proteomic analysis. The study includes two independent cohorts (including totally 26 patients with DAD) and controls (total 432 samples). SFN is specifically elevated in DILD patients with DAD, and is superior to the known biomarkers, KL-6 and SP-D, in discrimination of DILD patients with DAD from patients with other DILD patterns or other lung diseases. SFN is also increased in serum from patients with idiopathic DAD, and in lung tissues and bronchoalveolar lavage fluid of patients with DAD. *In vitro* analysis using cultured lung epithelial cells suggests that extracellular release of SFN occurs via p53-dependent apoptosis. We conclude that serum SFN is a promising biomarker for DAD diagnosis.

Keywords: drug-induced interstitial lung disease, diffuse alveolar damage, stratifin, diagnostic marker, respiratory distress syndrome, proteome

^{*1} Shinshu University School of Medicine

^{*2} Chiba University

^{*3} Nippon Medical School

^{*4} Hiroshima University Hospital

^{*5} Hiroshima University

^{*6} International University of Health and Welfare

^{*7} Astellas Pharma Inc.

^{*8} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

^{*9} Daiichi Sankyo RD Novare Co., Ltd.

^{*10} Kihara Memorial Foundation

Arakawa N, Matsuyama S, Matsuoka M^{*1}, Kitamura I^{*2}, Miyashita K, Kitagawa Y^{*1}, Imai K^{*3}, Ogawa K, Maeda T^{*1}, Saito Y, Hasegawa C^{*2}: Serum stratifin and presepsin as candidate biomarkers for early detection of COVID-19 disease progression.

J Pharmacol Sci. 2022;150(1):21-30. doi: 10.1016/j.jphs.2022.06.002.

The prognosis of patients with severe cases of COVID-19 is poor; thus, biomarkers for earlier prediction of COVID-19 progression are vital. We measured levels of five lung injury-related biomarkers, SP-D, KL-6, presepsin, kallistatin and stratifin, in serum samples collected serially during hospitalization from 31 patients with mild/moderate or severe/critical COVID-19 pneumonia, and their predictive performances were compared. Like the previously reported presepsin, a new biomarker candidate, stratifin, was significantly elevated with the onset of severe or critical symptoms in COVID-19 patients and decreased with symptom improvement. Notably, changes in stratifin and presepsin levels were distinctly earlier than those in SP-D, KL-6 and even SpO₂/FiO₂ values. Furthermore, serum levels of these biomarkers were significantly higher at the pre-severe stage (before the start of oxygen support) of patients who eventually advanced to severe/critical stages than in the patients who remained at the mild/moderate stage. These results were confirmed in an independent cohort, including 71 mild/moderate and 14 severe/critical patients, for whom the performance of stratifin and presepsin in discriminating between mild/moderate and pre-severe conditions of COVID-19 patients was superior to that of the SpO₂/FiO₂ ratio. Therefore, we concluded that stratifin and presepsin could be used as prognostic biomarkers for severe COVID-19 progression.

Keywords: COVID-19, predictive biomarker, presepsin, stratifin

Aim: Previous reports suggested that null genotype (*0/*0) of glutathione S-transferase (GST) M1 and/or GSTT1 could be one of the risk factors of drug-induced liver injury (DILI), however multi-institutional pharmacogenetic research with various suspected drugs on this issue had rarely been performed in Japan. Therefore, the aim of this study is to investigate the role of GSTM1 and GSTT1 null genotype in the occurrence of DILI in Japanese patients. Methods: Blood samples of 270 DILI cases from 23 hospitals all over Japan collected between 2010 and 2018 were subjected to the genotyping of null genotypes of GSTM1 and GSTT1 using SmartAmp-2 method. We also collected an information on DILI types, time to onset of DILI, pharmacological classification of suspected drugs and DDW-Japan score as well as genotypes of GSTM1 and GSTT1 in each DILI patient. Results: The distribution of a combination of null genotypes of GSTM1 and GSTT1 in Japanese DILI patients was significantly different from the reported one in general Japanese population. Especially, the incidence of GSTM1 null genotype in DILI patients was significantly higher than that of control population. The significant relationship between the frequency of GSTM1 and GSTT1 null genotypes and pharmacological classification of suspected drugs, time to onset of DILI and DDW-Japan scores was not observed. Conclusions: GSTM1 null genotype was considered to increase the incidence of DILI in Japanese patients.

Keywords: drug-induced liver injury, glutathione S-transferase M1, glutathione S-transferase T1

*¹ Saitama Medical University Hospital

*² Nagoya City University East Medical Centre

*³ Self-Defense Forces Central Hospital

Maeda K^{*1}, Takikawa H^{*2}, Aiso M^{*2}, Tsuji K^{*3}, Kagawa T^{*4}, Watanabe M^{*5}, Sato K^{*6}, Sakisaka S^{*7}, Hiasa Y^{*8}, Takei Y^{*9}, Ohira H^{*10}, Hashimoto E^{*11}, Ayada M^{*12}, Ikegami T^{*13}, Arakawa N, Kusuvara H^{*14}, Saito Y, Sugiyama Y^{*15}: Frequency of null genotypes of glutathione S-transferase M1 and T1 in Japanese patients with drug-induced liver injury. *Hepatol Res.* 2022;52(10):882-887. doi: 10.1111/hepr.13812.

*¹ Kitasato University School of Pharmacy

*² Teikyo University

*³ Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Survivors Hospital

*⁴ Tokai University School of Medicine

*⁵ Kitasato University Medical Center

*⁶ Gunma University

*⁷ Fukuoka University

*⁸ Ehime University

*⁹ Mie University

*¹⁰ Fukushima Medical University

*¹¹ Tokyo Women's Medical University

*¹² Heiannomori Memorial Hospital

*¹³ Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

*¹⁴ The University of Tokyo

*¹⁵ Josai International University

Tanaka Y, Takahashi K^{*1}, Hattori N^{*2}, Yokoyama H^{*3}, Yamaguchi K^{*3}, Shibui Y^{*2}, Kawaguchi S^{*2}, Shimazaki T^{*3}, Nakai K^{*1}, Kusuhara H^{*4}, Saito Y: The influence of serial 50 µL microsampling on rats administered azathioprine, the immunosuppressive drug.

Toxicol Rep. 2023;10: 334-340. doi: 10.1016/j.toxrep.2023.02.016

According to the ICH S3A Q&A, microsampling is applicable to pharmaceutical drugs and toxicological analysis. Few studies have reported the effect of microsampling on the toxicity of immunotoxicological drugs. The aim of this multicenter study was to evaluate the toxicological effects of serial microsampling on rats treated with azathioprine as a model drug with immunotoxic effects. Fifty microliters of blood were collected from the jugular vein of Sprague-Dawley rats at six time points from day 1 to 2 and 7 time points from day 27 to 28. The study was performed at three organizations independently. The microsampling effect on clinical signs, body weights, food consumption, hematological parameters, biochemical parameters, urinary parameters, organ weights, and tissue pathology was evaluated. Azathioprine-induced changes were observed in certain hematological and biochemical parameters and thymus weight and pathology. Microsampling produced minimal or no effects on almost all parameters; however, at 2 organizations, azathioprine-induced changes were apparently masked for two leukocytic, one coagulation, and two biochemical parameters. In conclusion, azathioprine toxicity could be assessed appropriately as overall profiles even with blood microsampling. However, microsampling may influence azathioprine-induced changes in certain parameters, especially leukocytic parameters, and its usage should be carefully considered.

Keywords: Microsampling, Azathioprine, Rat, Toxicokinetics, Jugular vein, Hematological parameter

*¹ LSIM Safety Institute Corporation

*² Ajinomoto Fine-Techno Co., Inc.

*³ Japan Tobacco Inc.

*⁴ The University of Tokyo

Yamamoto N^{*1}, Tanno Y^{*1}, Tanaka Y, Hira D^{*2}, Terada T^{*2}, Saito Y, Yokozawa Y^{*1}: Development of Novel Mass Spectrum-based Assay for Simultaneous Detection of 36 Variants in the 14 Pharmacogenetic Genes for the Japanese Population.

Biol Pharm Bull. 2023;46:511-516. doi: 10.1248/bpb.b22-00810.

Pharmacogenetics (PGx) enhances personalized care, often reducing medical costs, and improving patients' Quality of Life (QOL). Unlike single variant analysis, multiplex PGx panel tests can result in applying comprehensive PGx-guided medication to maximize drug efficacy and minimize adverse reactions. Among PGx genes, drug-metabolizing enzymes and drug transporters have significant roles in the efficacy and safety of various pharmacotherapies. In this study, a genotyping panel has been developed for the Japanese population called PGx_JPN panel comprising 36 variants in 14 genes for drug-metabolizing enzymes and drug transporters using a mass spectrometry-based genotyping method, in which all the variants could be analyzed in two wells for multiplex analysis. The verification test exhibited good concordance with the results analyzed using the other standard genotyping methods (microarray, TaqMan assay, or another mass spectrometry-based commercial kit). However, copy number variations such as *CYP2D6**5 could not apply to this system. In this study, we demonstrated that the mass spectrometry-based multiplex method could be useful for in the simultaneous genotyping of more than 30 variants, which are essential among the Japanese population in two wells, except for copy number variations. Further study is needed to assess our panel to demonstrate the clinical use of pharmacogenomics for precision medicine in the Japanese population.

Keywords: mass spectrometry-based method, multiplex panel, pharmacogenetics, variant detection

*¹ VERITAS Corporation

*² Kyoto University Hospital

Zhao J^{*1}, Ueki M^{*1}, Sawai S^{*1}, Sugiyama M^{*1}, Tetashita Y^{*1}, Hirabayashi S^{*1}, Cho Y^{*1}, Kobayashi R^{*2}, Tanaka Y, Manabe A^{*1,3}: The heterozygous *NUDT15* variant is not associated with the severity of 6-mercaptopurine-related side effects in early

intensification therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia.

EJC Paediatric Oncology. 2023;1:100006. doi: 10.1016/j.ejcped.2023.100006.

Background: In the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL), 6-mercaptopurine (6-MP) is essential for early intensification and maintenance of therapy. Recently, an association between genetic variants of nudix hydrolase 15 (NUDT15) rs116855232 and 6-MP-induced severe myelotoxicity was reported. Given that the *NUDT15* variant is relatively common in East Asian and Hispanic populations, it is important to evaluate its impact on 6-MP treatment and determine the dose for an effective therapy and avoid side effects in those populations. Since all the previous reports have focused on maintenance therapy, we studied the clinical impact of the *NUDT15* variants in the early intensification therapy for the first time. Methods: Thirty patients with ALL who received early intensification therapy were retrospectively registered in this study. Clinical and laboratory data were collected from their clinical records, and genetic analysis of the *NUDT15* variant was performed. Results: Twenty-four patients had CC (wild-type), six patients had CT (heterozygous variant), and none had TT (homozygous variant) of *NUDT15* rs116855232. All patients showed myelotoxicity and hepatotoxicity but a correlation between these side effects and the *NUDT15* haplotype was not observed. Conclusion: The heterozygous *NUDT15* variant was not associated with 6-MP toxicity during early intensification therapy and a dose modification of 6-MP may not be recommended in children with the heterozygous variant of *NUDT15*.

Keywords: leukemia, children, NUDT15, mercaptopurine, side effects

genetic variation associated with 6-mercaptopurine tolerance in a genome-wide association study of Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia.

Br J Haematol. 2022;199:260-269. doi: 10.1111/bjh.18405.

Inherited genetic variation is associated with 6-mercaptopurine (6-MP) dose reduction and frequent 6-MP induced toxicities. However, tolerable dose for 6-MP is not completely predicted by the known variation in *NUDT15* and *TPMT* among Asian children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). We performed a genome-wide association study (GWAS) related to 6-MP dose among Japanese children with ALL. This GWAS comprised 224 patients previously enrolled in Tokyo Children's Cancer Study Group clinical studies with replication attempted in 55 patients. Genome-wide single nucleotide polymorphism (SNP) genotypes were evaluated for association with 6-MP average dose during initial 168 days of maintenance therapy. Possible associations were observed across 5 gene coding regions, among which only variants at 13q14.2 were genome-wide significant and replicated (rs116855232, *NUDT15*, $\beta = -10.99$, $P = 3.7 \times 10^{-13}$). Notable findings were observed for variants in *AFB3* (rs75364948, $P = 2.05 \times 10^{-6}$) and *CHST11* (rs1148407, $P = 2.09 \times 10^{-6}$), but were not replicated possibly due to small numbers. A previously reported candidate SNP in *MTHFR* was associated with higher 6-MP average dose (rs1801133, $P = 0.045$), and *FOLH1* (rs12574928) was associated in a candidate region evaluation ($P_{\text{adjust}} = 0.013$). This study provides strong evidence that rs116855232 in *NUDT15* is the prominent genetic factor associated with 6-MP tolerable dose in Japanese.

Keywords: 6-mercaptopurine, tolerance, genetic variant, genome-wide association study, Japanese

*¹ Hokkaido University Hospital

*² Hokuyu Hospital

*³ Hokkaido University Graduate School of Medicine

Tanaka Y, Urayama KY^{*1,2}, Mori M^{*3}, Arakawa Y^{*3}, Hasegawa D^{*4}, Noguchi Y^{*5}, Yanagimachi M^{*6,7}, Keino D^{*6,8}, Ota S^{*9}, Akahane K^{*10}, Inukai T^{*10}, Hangai M^{*2}, Kawaguchi T^{*11}, Takagi M^{*12}, Koh K^{*3}, Matsuda F^{*11}, Manabe A^{*13}: Prominence of *NUDT15*

*¹ St. Luke's International University

*² National Center for Child Health and Development

*³ Saitama Children's Medical Center

*⁴ St. Luke's International Hospital

*⁵ Japanese Red Cross Narita Hospital

*⁶ Kanagawa Children's Medical Center

*⁷ Yokohama City University Hospital

*⁸ St. Marianna University

*⁹ Teikyo University Chiba Medical Center

*¹⁰ University of Yamanashi

*¹¹ Kyoto University

*¹² Tokyo Medical and Dental University

*¹³ Hokkaido University

Ohtsuka H^{*1}, Takahashi K^{*2}, Kitaura H^{*1}, Kandori H^{*1}, Danbayashi K^{*1}, Higuchi T^{*1}, Jinno F^{*1}, Nitta S^{*3}, Mori K^{*3}, Iwai A^{*2}, Nakai K^{*2}, Saito K, Saito Y: No obvious toxicological influences of 50 μ L microsampling from rats administered phenacetin as a drug with hematological toxicity.

J Toxicol. Sci. 2022;47:193-199. DOI: 10.2131/jts.47.193

According to ICH S3A Q & A focusing on microsampling, its application should be avoided in main study animals for test drugs that could exacerbate hematological parameters with frequent blood sampling. However, no study has reported the effects of microsampling on toxicity parameters of drugs known to induce hematological toxicity. Therefore, we assessed the toxicological effects of serial microsampling on rats treated with phenacetin as a model drug. In a common 28-day study, 50 μ L of microsampling was performed at 6-time points on days 1 to 2 and 7-time points on days 27 to 28 from the jugular vein of Sprague Dawley rats. The study was performed independently by two organizations. The toxicological influence of microsampling was evaluated on body weight, food consumption, hematology, blood clinical chemistry, urine parameters, organ weights, and tissue pathology. Phenacetin treatments induced significant changes of various hematological parameters (including hemoglobin and reticulocytes), some organ weights (including liver and spleen), and some hematology-related pathological parameters in the liver, spleen and bone marrow. Meanwhile, serial microsampling exhibited minimal influence on the assessed parameters, although 20 parameters showed statistical differences mostly at one organization. The current results support the notion that serial 50 μ L microsampling from the jugular vein had minimal impacts on overall toxicological profiles even in rats treated with a drug inducing hematological toxicity, but the potential adverse effect on certain parameters could not be fully excluded. Accordingly, this microsampling technique has possibility to be employed even for non-clinical rat toxicity studies using drugs with potentially hematological toxicity.

Keywords: Hematological toxicity, Jugular vein, Microsampling, Rats

*¹ Axcelead Drug Discovery Partners Inc.

*² LSIM Safety Institute Corporation.

*³ LSI Medience Co.

Muta K^{*}, Saito K, Kemmochi Y^{*}, Masuyama T^{*}, Kobayashi A^{*}, Saito Y, Sugai S^{*}: Phosphatidylcholine (18:0/20:4), a potential biomarker to predict ethionamide-induced hepatic steatosis in rats.

J Appl Toxicol. 2022;42:1533-1547. DOI: 10.1002/jat.4324

Ethionamide (ETH), a second-line drug for multidrug-resistant tuberculosis, is known to cause hepatic steatosis in rats and humans. To investigate predictive biomarkers for ETH-induced steatosis, we performed lipidomics analysis using plasma and liver samples collected from rats treated orally with ETH at 30 and 100 mg/kg for 14 days. The ETH-treated rats developed hepatic steatosis with Oil Red O staining-positive vacuolation in the centrilobular hepatocytes accompanied by increased hepatic contents of triglycerides (TG) and decreased plasma TG and total cholesterol levels. A multivariate analysis for lipid profiles revealed differences in each of the 35 lipid species in the plasma and liver between the control and the ETH-treated rats. Of those lipids, phosphatidylcholine (PC) (18:0/20:4) decreased dose-dependently in both the plasma and liver. Moreover, serum TG-rich very low-density lipoprotein (VLDL) levels, especially the large particle fraction of VLDL composed of PC containing arachidonic acid (20:4) involved in hepatic secretion of TG, were decreased dose-dependently. In conclusion, the decreased PC (18:0/20:4) in the liver, possibly leading to suppression of hepatic TG secretion, was considered to be involved in the pathogenesis of the ETH-induced hepatic steatosis. Therefore, plasma PC (18:0/20:4) levels are proposed as mechanism-related biomarkers for ETH-induced hepatic steatosis.

Keywords: DILI, lipid profile, lipidomics, triglyceride, very low-density lipoprotein

* JAPAN TOBACCO Inc.

Saito K, Ishikawa R, Kitamura I^{*1}, Ogawa K, Arakawa N, Sun Y, Imai K^{*2}, Maeda T^{*3}, Saito Y, Hasegawa C^{*1}: Characterization of serotonin as a candidate biomarker of severity and prognosis of COVID-19 using LC/MS analysis.

J Pharmacol Sci. 2022;50:49-55. DOI: 10.1016/j.jphs.2022.06.005

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has been associated with high mortality worldwide. Owing to its complicated pathophysiology, diagnostic and prognostic biomarkers for effective patient management remain scarce. We analyzed kynurenine, tryptophan, and serotonin levels in the serum of patients with COVID-19 via liquid chromatography/mass spectrometry analysis. Serum serotonin levels were decreased in patients with more severe COVID-19, along with increased kynurenine and decreased tryptophan concentrations. Patients with moderate disease who subsequently worsened showed significantly lower serotonin concentrations compared with those who did not experience severe disease. Serum serotonin levels may represent a valuable biomarker for COVID-19 severity and prognosis.

Keywords: Biomarker, COVID-19, Disease severity, Prognosis, Serotonin

^{*1} Nagoya City University East Medical Centre

^{*2} Self-Defense Forces Central Hospital

^{*3} Saitama Medical University Hospital

Saito K, Gemma A^{*1}, Tatsumi K^{*2}, Hattori N^{*3}, Ushiki A^{*4}, Tsushima K^{*5}, Saito Y^{*1}, Abe M^{*2}, Horimasu Y^{*3}, Kashiwada T^{*2}, Mori K^{*6}, Sato M^{*7}, Nishiya T^{*6}, Takamatsu K^{*7}, Sun Y, Arakawa N, Izumi T^{*8}, Ohno Y^{*8}, Saito Y, Hanaoka M^{*4}: Identification and characterization of lysophosphatidylcholine 14:0 as a biomarker for drug-induced lung disease.

Sci. Rep. 2022;12:19819. DOI: 10.1038/s41598-022-24406-z

Drug-induced interstitial lung disease (DILD) occurs when drug exposure causes inflammation of the lung interstitium. DILD can be caused by different types of drugs, and some DILD patterns results in a high mortality rate; hence, DILD poses a serious problem in clinical practice as well as drug development, and strategies to diagnose and distinguish DILD from other

lung diseases are necessary. We aimed to identify novel biomarkers for DILD by performing lipidomics analysis on plasma samples from patients with acute and recovery phase DILD. Having identified lysophosphatidylcholines (LPCs) as candidate biomarkers for DILD, we determined their concentrations using validated liquid chromatography/mass spectrometry biomarker assays. In addition, we evaluated the ability of LPCs to discriminate patients with acute phase DILD from those with recovery phase DILD, DILD-tolerant, or other lung diseases, and characterized their association with clinical characteristics. Lipidomics analysis revealed a clear decrease in LPC concentrations in the plasma of patients with acute phase DILD. In particular, LPC (14:0) had the highest discriminative index against recovery phase and DILD-tolerant patients. LPC(14:0) displayed no clear association with causal drugs, or subjects' backgrounds, but was associated with disease severity. Furthermore, LPC(14:0) was able to discriminate between patients with DILD and other lung diseases, including idiopathic interstitial pneumonia and lung disease associated with connective tissue disease. LPC(14:0) is a promising biomarker for DILD that could improve the diagnosis of DILD and help to differentiate DILD from other lung diseases, such as idiopathic interstitial pneumonia and connective tissue disease.

Keywords: lysophosphatidylcholine, drug-induced interstitial lung disease, biomarker, drug exposure, inflammation, lung interstitium

^{*1} Nippon Medical School

^{*2} Chiba University

^{*3} Hiroshima University Hospital

^{*4} Shinshu University School of Medicine

^{*5} International University of Health and Welfare

^{*6} Daiichi Sankyo RD Novare Co., Ltd.

^{*7} Astellas Pharma Inc.

^{*8} Kihara Memorial Foundation

青木良子, 佐井君江, 勝田由紀子, 鈴木美佳, 鈴木康夫*, 石井明子, 斎藤嘉朗: 本邦における抗体及び抗体関連医薬品のバイオシミラー採用及び処方に関する医師の意識調査.

薬学雑誌 2022;142:547-560. doi: 10.1248/yakushi.21-00216.

Biosimilars are less expensive than their originators, and Japanese government policies call for their development and promotion. However, the adoption and prescription of some biosimilars, especially antibody/its-related ones, have been delayed for use in Japan, possibly due to concerns on the differences in quality attributes such as glycan structures between the originators and their biosimilars, and that clinical efficacy/safety studies are conducted for usually one disease and its results extrapolated to other indications. We conducted a questionnaire survey among physicians in four disease areas (hematology, medical oncology, rheumatoid arthritis, and inflammatory bowel disease), where biosimilars of antibody/its-related drugs have been approved, regarding their thoughts on the adoption and prescription of biosimilars in Japan from January to April 2020. We received totally 1024 responses. When adopting biosimilars and explaining them to patients, physicians requested specific information including the comparative results of phase III clinical trials and quality characteristics between biosimilars and their originators; the results of clinical studies on switching from originators to their biosimilars; and a comparison of the estimated cost on patients in consideration of the high medical cost payment system. Priority differed depending on the studied disease areas. In terms of post-marketing information, physicians requested a variety of information. When explaining biosimilars to the patients, physicians would like to use general material from government describing the comparability between originators and their biosimilars. These results suggest that physicians sought more comparative information on the quality, efficacy, and patients' cost between originators and their biosimilars when adopting or prescribing biosimilars.

Keywords: biosimilar, questionnaire survey, antibody therapeutics

* 東邦大学医療センター佐倉病院IBDセンター

Yuda M*, Aizawa S*, Tsuboi I*, Hirabayashi Y, Harada T*, Hino H*, Hirai S*: Imbalanced M1 and M2 Macrophage Polarization in Bone Marrow Provokes Impairment of the Hematopoietic Microenvironment in a Mouse Model of

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.

Biol Pharm Bull. 2022;45:1602-1608. doi: 10.1248/bpb.b22-00108

Lipopolysaccharide (LPS) treatment induced hemophagocytic lymphohistiocytosis in senescence-accelerated mice (SAMP1/TA-1), but not in senescence-resistant control mice (SAMR1). SAMP1/TA-1 treated with LPS exhibited functional impairment of the hematopoietic microenvironment, which disrupted the dynamics of hematopoiesis. Macrophages are a major component of the bone marrow (BM) hematopoietic microenvironment, which regulates hematopoiesis. Qualitative and quantitative changes in activated macrophages in LPS-treated SAMP1/TA-1 are thought to contribute to the functional deterioration of the hematopoietic microenvironment. Thus, we examined the polarization of pro-inflammatory (M1) and anti-inflammatory (M2) macrophages, and the dynamics of macrophage production in the BM of SAMP1/TA-1 and SAMR1 after LPS treatment. After LPS treatment, the proportions of M1 and M2 macrophages and the numbers of macrophage progenitor (CFU-M) cells increased in both SAMP1/TA-1 and SAMR1. However, compared to the SAMR1, the increase in the M1 macrophage proportion was prolonged, and the increase in the M2 macrophage proportion was delayed. The increase in the number of CFU-M cells was prolonged in SAMP1/TA-1 after LPS treatment. In addition, the levels of transcripts encoding an M1 macrophage-inducing cytokine (interferon- γ) and macrophage colony-stimulating factor were markedly increased, and the increases in the levels of transcripts encoding M2 macrophage-inducing cytokines (interleukin (IL)-4, IL-10, and IL-13) were delayed in SAMP1/TA-1 when compared to SAMR1. Our results suggest that LPS treatment led to the severely imbalanced polarization of activated M1/M2 macrophages accompanied by a prolonged increase in macrophage production in the BM of SAMP1/TA-1, which led to the impairment of the hematopoietic microenvironment, and disrupted the dynamics of hematopoiesis.

Keywords: hematopoietic microenvironment, hemophagocytic lymphohistiocytosis, senescence-accelerated mouse

* Nihon University School of Medicine

Kuwagata M, Tsuboi M*, Igarashi T, Tsurumoto M, Nishimura T, Taquahashi Y, Kitajima S: A 90-day dose Toxicity Study of 2-(2H-benzotriazol-2-yl)-6-dodecyl-4-methylphenol in Rats.

Fundam Toxicol Sci. 2023;10(2):59-68. doi:10.2131/fts.10.59

2-(2H-benzotriazol-2-yl)-6-dodecyl-4-methylphenol (BTMLP, CAS No. 125304-04-3) is widely used as a liquid ultraviolet absorber that prevents deterioration of synthetic resins and so on. To investigate its toxicological properties and determine the no-observed-adverse-effect level (NOAEL), a 90-day repeated oral toxicological study of BTMLP was conducted in Crl:CD (SD) rats at doses of 0 (vehicle control, corn oil), 100, 300, and 1000 mg/kg/day. There was no observed mortality or abnormal clinical signs related to the treatment of any group. Body weight and food consumption were not affected by BTMLP treatment. In males, significant prolongations of prothrombin time and activated partial thrombin time were observed in the BTMLP-treated groups. Histopathological examination revealed a slight increase of the eosinophilic bodies and hyaline droplets in the renal cortical tubules in the 1000 mg/kg group in males. As mentioned above, the toxic effect of the BTMLP was noted in the blood coagulation system and kidneys only in males. Based on these findings, the NOAEL was judged to be less than 100 mg/kg/day in males and 1000 mg/kg/day in females under this study's condition.

Keywords: 2-(2H-benzotriazol-2-yl)-6-dodecyl-4-methylphenol, a 90-day repeated oral toxicity study, rats

* Research Laboratories *in Vitro* and *in Vivo*, Higashimatsuyama Laboratories, Drug Safety Testing Center Co., Ltd.

Kuwagata M, Tsuboi M*, Igarashi T, Tsurumoto M, Nishimura T, Taquahashi Y, Kitajima S: A 90-day repeated oral dose toxicity study of 2-Butylbenzo[d]isothiazol-3(2H)-one in Rats.

Fundam Toxicol Sci. 2023;10 (2):69-82. doi:10.2131/fts.10.69

2-Butylbenzo[d]isothiazol-3(2H)-one (BBIT, CAS

No. 4299-07-4) is widely used as an industrial antiseptic and antifungal agent. To investigate its toxicological properties and determine the no-observed-adverse-effect level (NOAEL), a 90-day repeated oral toxicological study of BBIT was conducted in Crl:CD (SD) rats at doses of 0 (vehicle control, corn oil), 30, 90, or 270 mg/kg/day. There was no mortality or abnormal clinical signs related to treatment in any group. Slightly decreased body weight and food consumption were observed in the 270 mg/kg group in females. Increased urine volume and kidney weight, increased liver weight, and thickening of the forestomach mucosa in autopsy were observed in both sexes in the 270 mg/kg group. Histopathological examination revealed that hyperplasia of the squamous epithelium of the forestomach with parakeratosis and/or hyperkeratosis was observed in both sexes in all the BBIT-treated groups. Moreover, centrilobular hypertrophy of hepatocytes was observed in both sexes of the 270 mg/kg group. Similarly, increased depositions of eosinophilic bodies and/or hyaline droplets in the proximal tubules of the kidney were observed among the male in the 270 mg/kg group. Based on the forestomach changes, NOAEL was judged to be less than 30 mg/kg/day in both sexes under this study's conditions.

Keywords: 2-Butylbenzo[d]isothiazol-3(2H)-one, a 90-day repeated oral toxicity study, rats

* Research Laboratories *in Vitro* and *in Vivo*, Higashimatsuyama Laboratories, Drug Safety Testing Center Co., Ltd.

Kuwagata M, Sato A^{*1}, Izumi Y^{*2}, Chihara K^{*3}, Yamasaki H^{*4}, Katsumata Y^{*5}, Ooshima Y^{*5}, Buschmann J^{*6}, Fujiwara M^{*7}: Current activities between the DevTox Berlin workshops and the Japanese Teratology Society Terminology Committee in harmonizing the terminology for classifying anomalies in laboratory animals in developmental toxicity studies: Report from the Satellite Workshop of the 60th Annual Meeting of the Japanese Teratology Society.

Congenit Anom (Kyoto). 2022;62(5):198-202. doi:10.1111/cga.12480.

In recent years, the Japanese Teratology Society has worked with the DevTox Berlin Workshops project to

provide internationally consistent terminology for teratogenic effects. This paper summarizes a satellite workshop of the 60th Annual Meeting of the Japanese Teratology Society, which was entitled “Current activities between DevTox Berlin Workshops to develop a harmonized terminology for classifying anomalies in laboratory animals in developmental toxicity studies.” The Japanese Teratology Society - Laboratory Animal Terminology Project (JTS-LATP) reviewed “gray zone” anomalies and focused on developing criteria for reclassifying a large number of gray zone anomalies to clarify them and to make it easier to judge fetal categories. This effort will lead to international agreement, based on shared conceptions. The present article aimed to provide the reader with a summary of the issues discussed at the 2020 satellite meeting, which included discussions on open issues from the DevTox Berlin Workshops, ongoing work by the JTS-LATP on gray zone (GZ) anomalies, current industrial concerns, and future challenges.

Keywords: DevTox Berlin workshops, harmonization of terminology in developmental toxicology, the terminology committee in a laboratory animal terminology project

^{*1} Institute of Environmental Toxicology, Ibaraki, Japan

^{*2} Takeda Pharmaceutical Company Limited, Kawasaki, Japan

^{*3} Sumitomo Pharma Co., Ltd., Osaka, Japan

^{*4} Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan

^{*5} JTS Terminology Committee in Laboratory Animal Term Project, Japan

^{*6} Consultant in General and Reproductive Toxicology, Hannover, Germany

^{*7} Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan

Hojo M^{*1}, Maeno A^{*1}, Sakamoto Y^{*1}, Ohnuki A^{*1}, Tada Y^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Ikushima K^{*1}, Inaba R^{*1}, Suzuki J^{*1}, Taquahashi Y, Yokota S, Kobayashi N, Ohnishi M^{*2}, Goto Y^{*2}, Numano T^{*3}, Tsuda H^{*4}, Alexander DB^{*4}, Kanno J, Hirose A, Inomata A^{*1}, Nakae D^{*5,6}: Two-year intermittent exposure of a multiwalled carbon nanotube by intratracheal instillation induces lung tumors and pleural mesotheliomas in F344 rats.

Part Fibre Toxicol. 19(1):38. (2022) doi: 10.1186/

s12989-022-00478-7

Background: A mounting number of studies have been documenting the carcinogenic potential of multiwalled carbon nanotubes (MWCNTs); however, only a few studies have evaluated the pulmonary carcinogenicity of MWCNTs *in vivo*. A 2-year inhalation study demonstrated that MWNT-7, a widely used MWCNT, was a pulmonary carcinogen in rats. In another 2-year study, rats administered MWNT-7 by intratracheal instillation at the beginning of the experimental period developed pleural mesotheliomas but not lung tumors. To obtain data more comparable with rats exposed to MWNT-7 by inhalation, we administered MWNT-7 to F344 rats by intratracheal instillation once every 4-weeks over the course of 2 years at 0, 0.125, and 0.5 mg/kg body weight, allowing lung burdens of MWNT-7 to increase over the entire experimental period, similar to the inhalation study. **Results:** Absolute and relative lung weights were significantly elevated in both MWNT-7-treated groups. Dose- and time-dependent toxic effects in the lung and pleura, such as inflammatory, fibrotic, and hyperplastic lesions, were found in both treated groups. The incidences of lung carcinomas, lung adenomas, and pleural mesotheliomas were significantly increased in the high-dose group compared with the control group. The pleural mesotheliomas developed mainly at the mediastinum. No MWNT-7-related neoplastic lesions were noted in the other organs. Cytological and biochemical parameters of the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were elevated in both treated groups. The lung burden of MWNT-7 was dose- and time-dependent, and at the terminal necropsy, the average value was 0.9 and 3.6 mg/lung in the low-dose and high-dose groups, respectively. The number of fibers in the pleural cavity was also dose- and time-dependent.

Conclusions: Repeated administration of MWNT-7 by intratracheal instillation over the 2 years indicates that MWNT-7 is carcinogenic to both the lung and pleura of rats, which differs from the results of the 2 carcinogenicity tests by inhalation or intratracheal instillation.

Keywords: MWCNT, carcinogenicity, intratracheal instillation

^{*1} Department of Pharmaceutical and Environmental

Sciences, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Tokyo, Japan

^{*2} Japan Bioassay Research Center, Japan Organization of Occupational Health and Safety, Kanagawa, Japan

^{*3} DIMS Institute of Medical Science, Aichi, Japan

^{*4} Nanotoxicology Project, Nagoya City University, Aichi, Japan

^{*5} Animal Medical Course, Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University, Chiba, Japan

^{*6} Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture, Tokyo, Japan

Kanno S*, Mizota K*, Okubo Y, Kageyama T*, Yan L*, Fukuda J*: Luciferase assay system to monitor fibroblast growth factor signal disruption in human iPSCs.

STAR Protoc. 2022;7(2):101439. doi: 10.1016/j.xpro.2022.101439

We describe a protocol for a live-cell luciferase assay system for continuously monitoring fibroblast growth factor (FGF) signal disruption in human-induced pluripotent stem cells (iPSCs). Signal disrupting effects of chemicals are used as an indicator to evaluate toxicity. The assay is reliably predictive of the effects of limb malformation chemicals (AUC = 0.93). The current approach is limited to FGF signal disruption, and combinations with other types of signaling will be required to detect the effects of different toxicants. For complete details on the use and execution of this protocol, please refer to Kanno et al. (2022a).

Keywords: luciferase assay, FGF signal, human iPSC cells

* Faculty of Engineering, Yokohama National University

Isano Y^{*1}, Fujita H^{*2}, Murakami K^{*1}, Ni S^{*1}, Kurotaki Y^{*1}, Takano T^{*1}, Isoda Y^{*1}, Matsuda R^{*1}, Nakamura F^{*1}, Nishitai Y^{*1}, Ochirkhuyag N.^{*1}, Inoue K^{*1}, Kawakami H^{*1}, Okubo Y, Ueno K^{*3}, Fujie T^{*2}, Ota H^{*1}: Transparent and Breathable Ion Gel - Based Sensors toward Multimodal Sensing Ability. *Adv Mater Technol.* 2022;7 (11):2200209. doi: 10.1002/admt.202200209

Polymer thin-film sensors have attracted considerable attention in various applications owing to their highly transparent, flexible, and gas-permeable features. However, conventional thin-film sensors based on nanomaterials suffer from poor selectivity in sensing targets and scalability of functions. Therefore, a new approach is required for achieving higher selectivity with simple processibility. This study proposes highly transparent, ultra-flexible, and gas-permeable polymer thin-film sensors using ion gels as the sensing material; the sensors demonstrated the capacity for selective detections. Particularly, this study demonstrates simultaneous and independent sensing of temperature and humidity as a proof of concept. The sensors are fabricated using a simple spray coating method on a thin silicone rubber film ($\approx 25 \mu\text{m}$ thickness). Owing to their thin-film shape, the sensors exhibit more than 80% visible light transmittance and a higher gas permeability than the human transepidermal water loss. The temperature and humidity are simultaneously detected with a high sensitivity of 15.4% $^{\circ}\text{C}^{-1}$ and 2.0% per percentage of the relative humidity, respectively, using gels containing two different ionic liquids (ILs). The results suggest that the easily modifiable nature of ILs enables the fabrication of ultra-flexible and transparent sensors that can detect various objects using a simple method. Keywords: multimodal sensing ability, flexible, gas-permeable

^{*1} Department of Mechanical Engineering, Yokohama National University

^{*2} School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology

^{*3} Department of Chemistry and Life Science, Yokohama National University

Kageyama T*, Shimizu A*, Anakama R*, Nakajima R*, Suzuki S*, Okubo Y, Fukuda J*: Reprogramming of three-dimensional microenvironments for *in vitro* hair follicle induction.

Sci Adv. 2022;8(42):eadd4603. doi: 10.1126/sciadv.add4603

During embryonic development, reciprocal interactions between epidermal and mesenchymal layers trigger hair follicle morphogenesis. This study revealed that microenvironmental reprogramming via

control over these interactions enabled hair follicle induction *in vitro*. A key approach is to modulate spatial distributions of epithelial and mesenchymal cells in their spontaneous organization. The de novo hair follicles with typical morphological features emerged in aggregates of the two cell types, termed hair follicloids, and hair shafts sprouted with near 100% efficiency *in vitro*. The hair shaft length reached ~3 mm in culture. Typical trichogenic signaling pathways were up-regulated in hair follicloids. Owing to replication of hair follicle morphogenesis *in vitro*, melanosome production and transportation were also monitored in the hair bulb region. This *in vitro* hair follicle model might be valuable for better understanding hair follicle induction, evaluating hair growth and inhibition of hair growth by drugs, and modeling gray hairs in a well-defined environment.

Keywords: hair follicloids, melanosome, microenvironmental reprogramming

* Faculty of Engineering, Yokohama National University

Miyaso H^{*1}, Takano K^{*2}, Nagahori K^{*2}, Li Z^{*2}, Kawata S^{*2}, Kuramasu M^{*2}, Ogawa Y^{*2}, Yoshioka H^{*1}, Matsuno Y^{*3}, Yokota S, Itoh M^{*2}: Neonatal corticosterone administration increases p27-positive Sertoli cell number and decreases Sertoli cell number in the testes of mice in prepuberty.

Sci Rep. 2022;12(1):19402. doi:10.1038/s41598-022-23695-8

Cortisol and corticosterone (CORT) are steroid, antistress hormones and one of the glucocorticoids in humans and animals, respectively. This study evaluated the effects of CORT administration on the male reproductive system in early life stages. CORT was subcutaneously injected at 0.36 (low-), 3.6 (middle-), and 36 (high-dosed) mg/kg body weight from postnatal day (PND) 1 to 10 in ICR mice. We observed a dose-dependent increase in serum CORT levels on PND 10, and serum testosterone levels were significantly increased only in high-dosed-CORT mice. Triiodothyronine levels were significantly higher in the low-dosed mice but lower in the middle- and high-dosed mice. However, testicular weights did not change significantly among the mice. Sertoli cell numbers were significantly reduced in low- and

middle-dosed mice, whereas p27-positive Sertoli cell numbers increased in low- and middle-dosed mice. On PND 16, significant increases in testicular and relative testicular weights were observed in all-dosed-CORT mice. On PND 70, a significant decrease in testicular weight, Sertoli cell number, and spermatozoa count was observed. These results revealed that increased serum CORT levels in early life stages could induce p27 expression in Sertoli cells and terminate Sertoli cell proliferation, leading to decreased Sertoli cell number in mouse testes.

Keywords: developmental toxicity, Sertoli cell, corticosterone

^{*1} Department of Anatomy, Faculty of Medicine, School of Medicine, International University of Health and Welfare

^{*2} Department of Anatomy, Tokyo Medical University

^{*3} Center for Basic Medical Research, Narita Campus, International University of Health and Welfare

Yokota S, Miyaso H^{*1}, Hirai T^{*2}, Suga K, Wakayama T^{*3}, Taquahashi Y, Kitajima S: Development of a non-invasive method to evaluate testicular toxicity using a novel compact magnetic resonance imaging system.

J Toxicol Sci. 2023;48(2):57-64. doi:10.2131/jts.48.57

In non-clinical animal studies for drug discovery, histopathological evaluation is the most powerful tool to assess testicular toxicity. However, histological analysis is extremely invasive; many experimental animals are needed to evaluate changes in the pathology and anatomy of the testes over time. As an alternative, small animal magnetic resonance imaging (MRI) offers a non-invasive methodology to examine testicular toxicity without radiation. The present study demonstrated the suitability of a new, ready-to-use compact MRI platform using a high-field permanent magnet to assist with the evaluation of testicular toxicity. To validate the utility of the MRI platform, male mice were treated with busulfan (40 mg/kg, intraperitoneal injection). Twenty-eight days after treatment, both testes in busulfan-treated and control mice (n = 6/group) were non-invasively scanned *in situ* by MRI at 1 tesla. On a T1-weighted 3D gradient-echo MRI sequences (voxel size: 0.23 × 0.23 × 0.50 mm), the total testicular volume in busulfan-

treated mice was significantly smaller than in controls. On T1-weighted images, the signal intensity of the testes was significantly higher in busulfan-treated mice than in controls. The mice were sacrificed, and the testes were isolated for histopathological analysis. The weight of the testes in busulfan-treated mice significantly decreased, similar to the results of the non-invasive analysis. Additionally, periodic acid-Schiff stain-positive effusions were observed in the interstitium of the busulfan-treated mouse testes, potentially explaining T1 shortening due to a high concentration of glycoproteinaceous content. The present data demonstrated a rapid evaluation of testicular toxicity *in vivo* by compact MRI.

Keywords: magnetic resonance imaging, busulfan, testicular toxicity

^{*1} Department of Anatomy, Faculty of Medicine, School of Medicine, International University of Health and Welfare

^{*2} Department of Diagnostic Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

^{*3} Department of Histology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

Sasaki T^{*1}, Saito H, Furukawa Y, Tominaga T^{*2}, Kitajima S, Kanno J, Tanemura K^{*1}: Exposure to bisphenol A or its phenolic analogs during early life induces different types of anxiety-like behaviors after maturity in male mice.

J Toxicol Sci. 2023;48(4), 211-219. doi: 10.2131/jts.48.211

Products used in daily life contain multiple chemicals capable of inducing endocrine disruption in animals, including humans. One such typical substance is bisphenol A (BPA). BPA has been widely used in epoxy resins and polycarbonate plastics and can exert several adverse effects. Furthermore, given their structural similarity to BPA, phenolic analogs of BPA, i.e., synthetic phenolic antioxidants (SPAs), are considered to exhibit similar toxicity; however, the effects of early SPA exposure on the adult central nervous system remain poorly clarified. In the present study, we aimed to evaluate and compare the neurobehavioral effects of early life exposure to BPA and two selected SPAs, 4,4'-butylidenebis (6-tert-butyl-m-cresol) (BB) and 2,2'-methylenebis (6-tert-butyl-p-

cresol) (MB). We exposed mice to low levels of these chemicals through drinking water during prenatal and postnatal periods. Subsequently, we examined the adverse effects of these chemicals on the central nervous system using a mouse behavioral test battery, comprising the open field test, light/dark transition test, elevated plus-maze test, contextual/cued fear conditioning test, and prepulse inhibition test, at 12-13 weeks old. Based on the behavioral analysis, SPAs, like BPA, may cause affective disorders even at low doses, although qualitative differences were noted in anxiety-related behaviors. In conclusion, our findings could be valuable for clarifying the potential adverse developmental risks of SPA exposure in early life.

Keywords: central nervous system, developmental neurotoxicity, endocrine disrupting chemicals

^{*1} Laboratory of Animal Reproduction and Development, Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University

^{*2} Laboratory for Neural Circuit Systems, Institute of Neuroscience, Tokushima Bunri University

Saito H, Tanemura K*, Furukawa Y, Sasaki T, Kanno J, Kitajima S: Behavioral effects induced by the oral administration of acetamiprid in male mice during the postnatal lactation period or adulthood.

J Toxicol Sci. 2023;48(4), 203-210. doi: 10.2131/jts.48.203

Acetamiprid (ACE), a neonicotinoid chemical, is widely used as a pesticide due to its rapid insecticidal activity. Although neonicotinoids exert very low toxicity in mammals, the effects of early exposure to neonicotinoids on the adult central nervous system are poorly understood. This study investigated the effects of ACE exposure in early life on brain function in adult mice. We exposed male C57BL/6N mice to ACE (10 mg/kg) orally when they were two (postnatal lactation) or 11 weeks old (adult). We examined the effects of ACE on the central nervous system using the mouse behavioral test battery, consisting of the open field test, light/dark transition test, elevated plus-maze test, contextual/cued fear conditioning test, and pre-pulse inhibition test at 12-13 weeks old. In the mouse behavioral test battery, learning memory abnormalities were detected in the mature treatment group. In addition, learning memory and emotional

abnormalities were detected in the postnatal lactation treatment group. These results suggest that the behavioral effects of postnatal lactation treatment with ACE were qualitatively different from the behavioral abnormalities in the mature treatment group.

Keywords: acetamiprid, central nervous system, developmental neurotoxicity

* Laboratory of Animal Reproduction and Development, Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University

Tsukiboshi Y^{*1}, Ogata A^{*1}, Noguchi A^{*1}, Mikami Y^{*2}, Yokota S, Ogata K^{*2}, Yoshioka H^{*1}: Sasa veitchii extracts protect phenytoin-induced cell proliferation inhibition in human lip mesenchymal cells through modulation of miR-27b-5p.

Biomed Res (Tokyo). 2023;44 (2):73-80. doi: 10.2220/biomedres.44.73

A cleft lip, with or without a cleft palate, is a common birth defect caused by environmental factors or genetic mutations. Environmental factors, such as pharmaceutical exposure in pregnant women, are known to induce cleft lip, with or without cleft palate in the child. This study aimed to investigate the protective effect of Sasa veitchii extract (SE) on phenytoin-induced inhibition of cell proliferation in human lip mesenchymal cells (KD cells) and human embryonic palatal mesenchymal cells (HEPM cells). We demonstrated that cell proliferation was inhibited by phenytoin in a dose-dependent manner in both KD and HEPM cells. Co-treatment with SE restored phenytoin-induced toxicity in KD cells but did not protect HEPM cells against phenytoin-induced toxicity. Several microRNAs (miR-27b, miR-133b, miR-205, miR-497-5p, and miR-655-3p) is reported to associate with cell proliferation in KD cells. We measured the seven kinds of microRNAs (miR27b-3p, miR-27b-5p, miR-133b, miR-205-3p, miR-205-5p, miR-497-5p, and miR-655-3p) and found that SE suppressed miR-27b-5p induced by phenytoin in KD cells. Furthermore, co-treatment with SE enhanced the expression of miR-27b-5p downstream genes (PAX9, RARA, and SUMO1). These results suggest that SE protects phenytoin-induced cell proliferation inhibition by modulating miR-27b-5p.

Keywords: human lip, development, microRNA

^{*1} Department of Pharmacy, Gifu University of Medical Science

^{*2} Section of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Faculty of Dental Science, Kyushu University

Kaneko S^{*1}, Okada Y^{*2}, Yokota S, Takamatsu K^{*1}: Reactive Blue Dye: Highlights of Vacuoles in Human Sperm.

J Med Diagn Meth. 2023;12(2):400. doi: 10.35248/2168-9784.23.12.400

Objectives: The WHO reference manual for andrology considers the outline of sperm head as a key parameter for assessing male infertility and classifies internal vacuoles as head defects. The features of vacuoles were heterogeneous among interindividual as well as inter-sperm. The present study reported some unique properties of Reactive Blue 2 (RB2). The dye exhibited pH-dependent cellular specificity for human sperm and spermatid.

Materials and Methods: Human sperm and spermatid were stained with RB2 at pH 10.0.

Results: RB2 stained human sperm and spermatids, which appeared as translucent bluish bodies, but did not stain lymphocytes, while inner vacuoles appeared as toneless spots. RB2 staining also revealed degraded spermatids that had undergone protamination but were arrested prior to tail elongation. The majority of azoospermic semen specimens (16/23 cases) included sperm or degraded spermatids. Although the features of the head outline and vacuoles were heterogeneous among interindividual, RB2 staining in the presence of 2.0 mmol/L Dithiothreitol universally re-formed the outline into an oval shape and led to the disappearance of the vacuoles, regardless of their original features.

Conclusion: Three sulfate residues in RB2 interacted selectively with guanidyl residues in Arg of protamines at pH 10. The cellular specificity was due to the Arg content of the nucleoproteins. RB2 revealed the head outline and internal vacuoles of the sperm and arrested spermatids those had undergone protamination. Local failure of disulfide cross-linkage might play a critical role in vacuole formation. RB2 staining opened new methods for exploring spermiogenesis.

Keywords: human sperm, sperm vacuole

^{*1} Department of Obstetrics and Gynaecology, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College

^{*2} Laboratory of Pathology and Development, Institute for Quantitative Biosciences, The University of Tokyo

Yoshioka H^{*1}, Yokota S, Tominaga S^{*2}, Tsukiboshi Y^{*1}, Suzui M^{*2}, Shinohara Y^{*3}, Yoshikawa M^{*3}, Sasaki H^{*4}, Sasaki N^{*4}, Maeda T^{*3}, Miura N^{*5}: Involvement of Bmal1 and Clock in bromobenzene metabolite-induced diurnal renal toxicity.

Biol Pharm Bull. 2023 *In press* doi:10.2220/biomedres.44.73

Circadian rhythms are endogenous oscillators that regulate 24 h behavioral and physiological processes. Our previous investigation demonstrated that bromobenzene metabolite (4-bromocatechol:4-BrCA) exhibited chronotoxicity (i.e., the nephrotoxicity induced by 4-BrCA was observed during the dark phase, while not observed at light phase in mice). However, the molecular mechanism is still unknown. The aim of the present study is to investigate the cellular molecule(s) involved in the 4-BrCA-induced nephrotoxicity using mouse renal cortex tubular cell lines (MuRTE61 cells).

We found that 4-BrCA showed dose dependent (0.01-1 mM) cell proliferation defect in MuRTE61 cells. By treating with 0.03 mM 4-BrCA, we demonstrated that major clock genes (Bmal1, Clock, Cry1, Cry2, Per1, and Per2) were significantly downregulated. Interestingly, the expression levels of two genes, Bmal1 and Clock, continued to decrease after 3 h of treatment with 4-BrCA, while Cry1, Per1, and Per2 were unchanged until 24 h of treatment. Moreover, BMAL1 and CLOCK levels are higher at light phase. We speculated that BMAL1 and CLOCK might function defensively against 4-BrCA-induced nephrotoxicity since the expression levels of Bmal1 and Clock were rapidly decreased. Finally, overexpression of Bmal1 and Clock restored 4-BrCA-induced cell proliferation defect in MuRTE61 cells. Taken together, our results suggest that Bmal1 and Clock have protective roles against 4-BrCA-induced nephrotoxicity.

Keywords: 4-bromocatechol, circadian rhythm, chronotoxicity

^{*1} Department of Pharmacy, Gifu University of Medical Science

^{*2} Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Science

^{*3} College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University

^{*4} Laboratory of Laboratory Animal Science and Medicine, School of Veterinary Medicine, Kitasato University

^{*5} Department of Health Science, Yokohama University of Pharmacy

Tang X^{*1,2,3}, Nishimura A^{*1,2,3}, Ariyoshi K^{*4}, Nishiyama K^{*4}, Kato Y^{*4}, Vasileva EA^{*5}, Mishchenko NP^{*5}, Fedoreyev SA^{*5}, Stonik VA^{*5}, Kim HK^{*6}, Han J^{*6}, Kanda Y, Umezawa K^{*7}, Urano Y^{*8,9}, Akaike T^{*10}, Nishida M^{*1,2,3,4}: Echinochrome Prevents Sulfide Catabolism-Associated Chronic Heart Failure after Myocardial Infarction in Mice.

Marine Drugs. 2023;21:52.

Abnormal sulfide catabolism, especially the accumulation of hydrogen sulfide (H₂S) during hypoxic or inflammatory stresses, is a major cause of redox imbalance-associated cardiac dysfunction. Polyhydroxynaphthoquinone echinochrome A (Ech-A), a natural pigment of marine origin found in the shells and needles of many species of sea urchins, is a potent antioxidant and inhibits acute myocardial ferroptosis after ischemia/reperfusion, but the chronic effect of Ech-A on heart failure is unknown. Reactive sulfur species (RSS), which include catenated sulfur atoms, have been revealed as true biomolecules with high redox reactivity required for intracellular energy metabolism and signal transduction. Here, we report that continuous intraperitoneal administration of Ech-A (2.0 mg/kg/day) prevents RSS catabolism-associated chronic heart failure after myocardial infarction (MI) in mice. Ech-A prevented left ventricular (LV) systolic dysfunction and structural remodeling after MI. Fluorescence imaging revealed that intracellular RSS level was reduced after MI, while H₂S/HS⁻ level was increased in LV myocardium, which was attenuated by Ech-A. This result indicates that Ech-A suppresses RSS catabolism to H₂S/HS⁻ in LV myocardium after MI. In addition, Ech-A reduced oxidative stress formation by MI. Ech-A suppressed RSS catabolism caused by hypoxia in neonatal rat cardiomyocytes and human iPS cell-derived cardiomyocytes. Ech-A also

suppressed RSS catabolism caused by lipopolysaccharide stimulation in macrophages. Thus, Ech-A has the potential to improve chronic heart failure after MI, in part by preventing sulfide catabolism.

Keywords: cardiac remodeling, echinochrome, hydrogen sulfide

^{*1} Division of Cardiocirculatory Signaling, National Institute for Physiological Sciences (NIPS), National Institutes of Natural Sciences

^{*2} Exploratory Research Center on Life and Living Systems, National Institutes of Natural Sciences

^{*3} Department of Physiological Sciences, School of Life Science, The Graduate University for Advanced Studies

^{*4} Department of Physiology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

^{*5} G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Science

^{*6} Cardiovascular and Metabolic Disease Center, Inje University

^{*7} Research Team for Mechanism of Aging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

^{*8} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

^{*9} Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

^{*10} Department of Environmental Medicine and Molecular Toxicology, Tohoku University Graduate School of Medicine

Nakayama-Kitamura K, Shigemoto-Mogami Y, Toyoda H^{*1}, Mihara I^{*1}, Moriguchi H^{*1}, Naraoka H^{*1}, Furihata T^{*2}, Ishida S^{*3}, Sato K: Usefulness of a humanized tricellular static transwell blood-brain barrier model as a microphysiological system for drug development applications. - A case study based on the benchmark evaluations of blood-brain barrier microphysiological system.

Regen Ther. 2023 Feb 24;22:192-202. doi: 10.1016/j.reth.2023.02.001. eCollection 2023 Mar. PMID: 36891355

Microphysiological system (MPS), a new technology for *in vitro* testing platforms, have been acknowledged as a strong tool for drug development. In the central

nervous system (CNS), the blood-brain barrier (BBB) limits the permeation of circulating substances from the blood vessels to the brain, thereby protecting the CNS from circulating xenobiotic compounds. At the same time, the BBB hinders drug development by introducing challenges at various stages, such as pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD), safety assessment, and efficacy assessment. To solve these problems, efforts are being made to develop a BBB MPS, particularly of a humanized type. In this study, we suggested minimal essential benchmark items to establish the BBB-likeness of a BBB MPS; these criteria support end users in determining the appropriate range of applications for a candidate BBB MPS. Furthermore, we examined these benchmark items in a two-dimensional (2D) humanized tricellular static transwell BBB MPS, the most conventional design of BBB MPS with human cell lines. Among the benchmark items, the efflux ratios of P-gp and BCRP showed high reproducibility in two independent facilities, while the directional transports mediated through Glut1 or TfR were not confirmed. We have organized the protocols of the experiments described above as standard operating procedures (SOPs). We here provide the SOPs with the flow chart including entire procedure and how to apply each SOP. Our study is important developmental step of BBB MPS towards the social acceptance, which enable end users to check and compare the performance the BBB MPSs.

Keywords: microphysiological system, blood-brain barrier, humanized model

^{*1} Stem Cell Evaluation Technology Research Association

^{*2} Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

^{*3} Sojo University

Takahashi K, Chen L^{*1}, Sayama M^{*1}, Wu M^{*1}, Kato-Hayashi M^{*2}, Irie T, Ohwada T^{*1}, Sato K: Leucine 434 is essential for docosahexaenoic acid-induced augmentation of L-glutamate transporter current. *J Biol Chem.* 2023 Jan;299(1):102793. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102793. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36509140

Astrocytic excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) plays a major role in removing the excitatory neurotransmitter L-glutamate (L-Glu) from

synaptic clefts in the forebrain to prevent excitotoxicity. Polyunsaturated fatty acids such as docosahexaenoic acid (DHA, 22:6 n-3) enhance synaptic transmission, and their target molecules include EAATs. Here, we aimed to investigate the effect of DHA on EAAT2 and identify the key amino acid for DHA / EAAT2 interaction by electrophysiological recording of L-Glu-induced current in *Xenopus* oocytes transfected with EAATs, their chimeras, and single mutants. DHA transiently increased the amplitude of EAAT2 but tended to decrease that of excitatory amino acid transporter subtype 1 (EAAT1), another astrocytic EAAT. Single mutation of leucine (Leu) 434 to alanine (Ala) completely suppressed the augmentation by DHA, while mutation of EAAT1 Ala 435 (corresponding to EAAT2 Leu434) to Leu changed the effect from suppression to augmentation. Other polyunsaturated fatty acids (docosapentaenoic acid, eicosapentaenoic acid, arachidonic acid, and α -linolenic acid) similarly augmented the EAAT2 current and suppressed the EAAT1 current. Finally, our docking analysis suggested the most stable docking site is the lipid crevice of EAAT2, in close proximity to the L-Glu and sodium binding sites, suggesting that the DHA/Leu434 interaction might affect the elevator-like slide and/or the shapes of the other binding sites. Collectively, our results highlight a key molecular detail in the DHA-induced regulation of synaptic transmission involving EAATs.

Keywords: glutamate transporter, polyunsaturated fatty acid (PUFA), electrophysiology

*¹ The University of Tokyo, Tokyo

*² Showa Women's University

Kato Y^{*1}, Nishiyama K^{*1}, Man Lee J^{*2}, Ibuki Y^{*3}, Imai Y^{*4}, Noda T^{*5, 6, 7, 8}, Kamiya N^{*9, 10}, Kusakabe T^{*11}, Kanda Y, Nishida M^{*1, 12}: TRPC3-Nox2 Protein Complex Formation Increases the Risk of SARS-CoV-2 Spike Protein-Induced Cardiomyocyte Dysfunction through ACE2 Upregulation.

International Journal of Molecular Sciences. 2022;24:102.

Myocardial damage caused by the newly emerged coronavirus (SARS-CoV-2) infection is one of the key determinants of COVID-19 severity and mortality.

SARS-CoV-2 entry to host cells is initiated by binding with its receptor, angiotensin-converting enzyme (ACE) 2, and the ACE2 abundance is thought to reflect the susceptibility to infection. Here, we report that ibudilast, which we previously identified as a potent inhibitor of protein complex between transient receptor potential canonical (TRPC) 3 and NADPH oxidase (Nox) 2, attenuates the SARS-CoV-2 spike glycoprotein pseudovirus-evoked contractile and metabolic dysfunctions of neonatal rat cardiomyocytes (NRCMs). Epidemiologically reported risk factors of severe COVID-19, including cigarette sidestream smoke (CSS) and anti-cancer drug treatment, commonly upregulate ACE2 expression level, and these were suppressed by inhibiting TRPC3-Nox2 complex formation. Exposure of NRCMs to SARS-CoV-2 pseudovirus, as well as CSS and doxorubicin (Dox), induces ATP release through pannexin-1 hemichannels, and this ATP release potentiates pseudovirus entry to NRCMs and human iPS cell-derived cardiomyocytes (hiPS-CMs). As the pseudovirus entry followed by production of reactive oxygen species was attenuated by inhibiting TRPC3-Nox2 complex in hiPS-CMs, we suggest that TRPC3-Nox2 complex formation triggered by pannexin1-mediated ATP release participates in exacerbation of myocardial damage by amplifying ACE2-dependent SARS-CoV-2 entry.

Keywords: NADPH oxidase, SARS-CoV-2, chemical stress

*¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

*² Laboratory of Creative Science for Insect Industries, Faculty of Agriculture, Kyushu University

*³ Graduate Division of Nutritional and Environmental Sciences, University of Shizuoka

*⁴ Laboratory of Regulation for Intractable Infectious Diseases, Center for Vaccine and Adjuvant Research, National Institutes of Biomedical Innovation Health and Nutrition

*⁵ Department of Psychiatry, National Center of Neurology and Psychiatry

*⁶ Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry

*⁷ Department of Neuropsychopharmacology, National Institute of Mental Health

*⁸ Department of Brain Bioregulatory Science, The

Jikei University Graduate School of Medicine

^{*9} Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyushu University

^{*10} Division of Biotechnology, Center for Future Chemistry, Kyushu University

^{*11} Laboratory of Insect Genome Science, Faculty of Agriculture, Kyushu University

^{*12} National Institute for Physiological Sciences, Exploratory Research Center on Life and Living Systems, National Institutes of Natural Sciences

Uchiyama Y^{*1}, Yamazaki D, Kobayashi N^{*2}, Kanda Y, Sugita-Konishi Y^{*3}: Electrophysiological Effect of Citreoviridin on Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes.

Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2022;63:210-217.

Citreoviridin (CTV) is a mycotoxin produced by various fungi, including *Penicillium citreonigrum*. One of the toxicities reportedly associated with CTV is neurotoxicity. CTV is also suspected to be associated with acute cardiac beriberi (also known as “Shoshin-kakke”) and Keshan disease, which can have adverse effects on the heart, so the *in vivo* and *in vitro* toxicity of CTV on the heart or cardiomyocytes in experimental animal models have been reported. However, the toxicity of CTV for the human heart, especially its electrophysiological effect, remains poorly understood. Therefore, to investigate the electrophysiological effect of CTV on the human cardiomyocytes, we conducted a multi-electrode array (MEA) using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs). The MEA revealed that 30 $\mu\text{mol/L}$ of CTV stopped the beating of hiPSC-CMs, and the field potential duration and first peak amplitude were shortened at 10 $\mu\text{mol/L}$. Before the hiPSC-CMs stopped beating, the length of the inter-spike interval varied two- to four-fold. These results demonstrated that CTV induced an electrophysiological disturbance on human cardiomyocytes. This is first paper to elucidate the electrophysiological effect of CTV on human heart directly and may aid in analyzing the risk associated with CTV to ensure food safety.

Keywords: cardiotoxicity, citreoviridin, hiPSC-CM

^{*2} Department of Food and Life Science, Azabu University

^{*3} Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture

Yasuhiko Y, Ishigami M^{*}, Machino S^{*}, Fujii T^{*}, Aoki M^{*}, Irie F^{*}, Kanda Y, Yoshida M^{*}: Comparison of the lower limit of benchmark dose confidence interval with no-observed-adverse-effect level by applying four different software for tumorigenicity testing of pesticides in Japan.

Regul Toxicol Pharmacol 2022 Aug;133:105201. DOI: 10.1016/j.yrtph.2022.105201.

The benchmark dose (BMD) approach is updated to create an international harmonizing process following rapid theoretical sophistication. We calculated the lower limit of BMD confidence interval (BMDL) for carcinogenicity based on 193 tumorigenicity bioassay data published in 50 pesticide risk assessment reports by the Food Safety Commission of Japan (FSCJ) to validate the appropriateness and necessity for the refinement of the FSCJ-established BMD guidance. Three well-known BMD software, PROAST, BMDS, and BBMD were used to compare their BMDLs with no-observed-adverse-effect levels (NOAELs) for carcinogenicity. Recently implemented methodologies such as model averaging or Bayesian inference were also used. Our results indicate that the BMD approach provides a point of departure similar to the NOAEL approach if the data used exhibit a clear dose-response relationship. In some cases, particularly in software with a frequentist approach, the calculation failed to provide BMDL or provided considerably lower BMDLs than NOAELs. However, most of the datasets that resulted in failed calculations or extremely low BMDLs exhibited unclear dose-response relationships, i.e., non-monotonous and sporadic responses. The expert review on the shape of the dose-response plot would help better apply the BMD approach. Furthermore, we observed that Bayesian approaches provided fewer failed or extreme BMD calculations than the frequentist approaches.

Keywords: benchmark dose (BMD), pesticide, risk assessment

^{*1} Department of Physical and Chemical Sciences, Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

^{*} Food Safety Commission of Japan

Hirata N, Horinouchi T*, Kanda Y: Effects of cigarette smoke extract derived from heated tobacco products on the proliferation of lung cancer stem cells.

Toxicology Reports. 2022;9:1273-1280.

Epidemiological studies have suggested that cigarette smoking can increase a person's risk of developing several types of cancer, including lung cancer. Lung cancer originates from cancer stem cells (CSCs), which constitute a minor cell population in tumors, and contribute to drug resistance and recurrence. Heated tobacco products (HTPs) produce aerosols that contain nicotine and toxic chemicals. Current evidence, however, is insufficient to accurately determine if HTPs are less harmful than burned cigarettes. This study has investigated the effects of cigarette smoke extract (CSE) from HTPs on lung CSCs in lung cancer cell lines. We found that CSEs induced the proliferation of lung CSCs and increased the expression levels of stem cell markers. In addition, CSE induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) expression and cytokine production. These results suggest that HTPs can induce lung CSCs *in vitro*.

Keywords: aldehyde dehydrogenase, cancer stem cell, cigarette smoke extract

* Department of Cellular Pharmacology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Yamada S, Masuno H^{*1}, Kagechika H^{*1}, Tanatani A^{*2}, Kanda Y: A Novel Lithocholic Acid Derivative Upregulates Detoxification-Related Genes in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Intestinal Organoids.

Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2022;45:1720-1724.

Vitamin D is a fat-soluble micronutrient that plays essential roles in a range of biological processes, including cell proliferation, inflammation, and metabolism. In this study, we investigated the effects of a novel synthetic lithocholic acid derivative with vitamin D activity (Dcha-20) on pharmacokinetic gene expression in human induced pluripotent stem cell-derived intestinal organoids. Compared with vitamin D3 treatment, Dcha-20 was found to upregulate the expression and enzyme activity of the drug-metabolizing enzyme CYP3A4, an indicator of

intestinal functional maturation. In addition, Dcha-20 specifically increased expression levels of the xenobiotic detoxification enzyme UGT1A and excretion transporter MRP2. These results suggest that Dcha-20 promotes activity of the intrinsic defense system of the intestinal epithelium.

Keywords: Dcha-20, detoxification, intestine

^{*1} Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

^{*2} Department of Chemistry, Faculty of Science, Ochanomizu University

Ishida K^{*1}, Tatsumi K^{*1}, Minamigawa Y^{*1}, Mori K^{*1}, Matsumaru D^{*1}, Nagase H^{*2}, Kanda Y, Takuma K^{*3}, Nakanishi T^{*1}: Neuronal differentiation reporter mice as a new methodology for detecting *in vivo* developmental neurotoxicity.

Biochemical Pharmacology. 2022;206:115332.

Current *in vivo* developmental neurotoxicity (DNT) tests are not performed routinely for chemical risk assessment because they are time and resource intensive and require many animals. Therefore, new methodologies are required that can detect and evaluate the DNT potential of chemicals in a more simple, quantitative, and objective manner. Toward this end, we generated transgenic mice expressing reporter genes (luciferase and lacZ) under the control of the rat synapsin 1 promoter (Syn-Rep mice) and evaluated their usefulness as a DNT detection tool. Brain luciferase expression levels in Syn-Rep mice increased dramatically from just before to after birth, peaked early in the postnatal period, subsequently decreased sharply, and then remained low after weaning. This pattern is analogous to the generally recognized temporal changes in synapse numbers in the developing mammal brain. To evaluate further the responsiveness of Syn-Rep mice during DNT induction, we administered valproic acid (VPA), a reference DNT-inducing chemical, to pregnant mice and evaluated its effect on reporter gene expression in the developing brains of Syn-Rep pups. *In vivo* luminescence in the brains of VPA-exposed pups was significantly lower than in controls from postnatal days 4 to 13. Moreover, luciferase activity in the prefrontal cortexes of 8-week-old VPA-exposed offspring was significantly lower than in controls, reflecting the

reduced number of neurons in the prefrontal cortex. These results suggest that the Syn-Rep mice are potentially useful tools for streamlined detection of chemical-induced DNT in the developing mammalian brain.

Keywords: DNT testing, *in vivo* imaging, luciferase

^{*1} Laboratory of Hygienic Chemistry and Molecular Toxicology, Gifu Pharmaceutical University

^{*2} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Gifu University of Medical Science

^{*3} Department of Pharmacology, Graduate School of Dentistry, Osaka University

Satsuka A, Hayashi S, Yanagida S, Ono A*, Kanda Y: Contractility assessment of human iPSC-derived cardiomyocytes by using a motion vector system and measuring cell impedance.

Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2022;118:107227.

Predicting drug-induced cardiotoxicity during the non-clinical stage is important to avoid severe consequences in the clinical trials of new drugs. Human iPSC-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) hold great promise for cardiac safety assessments in drug development. To date, multi-electrode array system (MEA) has been widely used as a tool for the assessment of proarrhythmic risk with hiPSC-CMs. Recently, new methodologies have been proposed to assess *in vitro* contractility, such as the force and velocity of cell contraction, using hiPSC-CMs. Herein, we focused on an imaging-based motion vector system (MV) and an electric cell-substrate impedance sensing system (IMP). We compared the output signals of hiPSC-CMs from MV and IMP in detail and observed a clear correlation between the parameters. In addition, we assessed the effects of isoproterenol and verapamil on hiPSC-CM contraction and identified a correlation in the contractile change of parameters obtained with MV and IMP. These results suggest that both assay systems could be used to monitor hiPSC-CM contraction dynamics.

Keywords: iPSC, motion vector, impedance

^{*} Division of Pharmaceutical Sciences, Graduated School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Chiba K^{*1,2}, Kambayashi R^{*1}, Onozato M^{*3}, Goto A^{*1}, Izumi-Nakaseko H^{*1}, Takei Y^{*1}, Matsumoto A^{*4}, Tanaka K^{*2}, Kanda Y, Fukushima T^{*3}, Sugiyama A^{*1,4}: Imatinib induces diastolic dysfunction and ventricular early-repolarization delay in the halothane-anesthetized dogs: Class effects of tyrosine kinase inhibitors.

Journal of Pharmacological Sciences. 2022;150:154-162.

Imatinib has been reported to induce heart failure and/or QTc prolongation. To better understand their underlying mechanisms, we assessed its effects on cardiohemodynamic, electrocardiographic and echocardiographic variables along with biomarkers of myocardial damage. Imatinib mesylate in doses of 1 and 10 mg/kg was intravenously administered to the halothane-anesthetized beagle dogs (n = 4). Effects of imatinib on each phase of isovolumetric contraction, ejection, isovolumetric relaxation and filling were studied, whereas its electrophysiological effects on early and late repolarization were analyzed by measuring J-Tpeak and Tpeak-Tend, respectively. The low and high doses of imatinib provided peak plasma concentrations of 3.23 and 17.39 µg/mL, reflecting clinically-relevant and supratherapeutic concentrations, respectively. Neither lethal ventricular tachyarrhythmia nor cardiohemodynamic collapse was observed. Imatinib decreased amplitude of peak -dP/dt, indicating suppression of isovolumetric relaxation, whereas no significant change was detected in the other phases. Imatinib prolonged QTc and J-Tpeakc without altering Tpeak-Tend, indicating increase of net inward current, which leads to intracellular Ca²⁺ overload. Thus, imatinib suppressed ventricular active relaxation and early repolarization, which may suggest the association of mitochondrial dysfunction-associated inhibition of ATP production. Since those findings were also reported for dasatinib, sunitinib and lapatinib, they could be common cardiac phenotype of tyrosine kinase inhibitors *in vivo*.

Keywords: diastolic dysfunction, imatinib, QTc

^{*1} Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Toho University

^{*2} Department of Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Toho University

^{*3} Department of Analytical Chemistry, Faculty of

Pharmaceutical Sciences, Toho University

*4 Department of Aging Pharmacology, Faculty of Medicine, Toho University

Li M^{*1,2}, Nawa Y^{*1,2}, Ishida S^{*1,3}, Kanda Y, Fujita S^{*1,2}, Fujita K^{*1,2,4}: Label-free chemical imaging of cytochrome P450 activity by Raman microscopy.

Communications Biology. 2022;5:778.

Although investigating drug modulation of cytochrome P450 (CYP) activity under physiological conditions is crucial in drug development to avoid severe adverse drug reactions, the current evaluation approaches that rely on the destructive and end-point analysis can be misleading due to invasive treatments and cellular heterogeneity. Here, we propose a non-destructive and high-content method for visualizing and quantifying intracellular CYP activity under drug administration by Raman microscopy. The redox-state and spin-state sensitive Raman measurement indicated that the induced CYPs in living hepatocytes were in oxidized and low-spin state, which is related to monooxygenase function of CYP. Moreover, glycogen depletion associated with CYP induction was simultaneously observed, indicating a relevant effect on glucose metabolism. By deciphering the overall changes in the biochemical fingerprints of hepatocytes, Raman microscopy offers a non-destructive and quantitative chemical imaging method to evaluate CYP activity at the single-cell level with the potential to facilitate future drug development schemes.

*1 AIST-Osaka University Advanced Photonics and Biosensing Open Innovation Laboratory

*2 Department of Applied Physics, Osaka University

*3 Division of Applied Life Science, Graduate School of Engineering, Sojo University

*4 Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives, Osaka University

Goto A^{*1}, Sakamoto K^{*2}, Kambayashi R^{*1}, Izumi-Nakaseko H^{*1}, Kawai S^{*3}, Takei Y^{*1}, Matsumoto A^{*4}, Kanda Y, Sugiyama A^{*1,3,4}: Validation of Risk-Stratification Method for the Chronic Atrioventricular Block Cynomolgus Monkey Model and Its Mechanistic Interpretation Using 6 Drugs With Pharmacologically Distinct Profile.

Toxicological Sciences. 2022;190:99-109.

Validation of risk-stratification method for the chronic atrioventricular block cynomolgus monkey model and its mechanistic interpretation was performed using 6 pharmacologically distinct drugs. The following drugs were orally administered in conscious state, astemizole: 1, 5, and 10 mg/kg (n = 6); haloperidol: 1, 10, and 30 mg/kg (n = 5); amiodarone: 30 mg/kg (n = 4); famotidine: 10 mg/kg (n = 4); levofloxacin: 100 mg/kg (n = 4); and tolterodine: 0.2, 1, and 4.5 mg/kg (n = 4). Astemizole of 5 and 10 mg/kg significantly prolonged $\Delta \Delta Q T c F$, whereas no significant change was observed by the others. Torsade de pointes (TdP) was induced by astemizole of 5 and 10 mg/kg in 3/6 and 6/6, and by haloperidol of 10 and 30 mg/kg in 1/5 and 1/5, respectively, which was not observed in the others. Torsadogenic risk of the drugs was quantified using the criteria for the monkey model specified in our previous study. Namely, high-risk drugs induced TdP at ≤ 3 times of their maximum clinical daily dose. Intermediate-risk drugs did not induce TdP at this dose range, but induced it at higher doses. Low/no-risk drugs never induced TdP at any dose tested. The magnitude of risk was intermediate for astemizole and haloperidol, and low/no risk for the others. The prespecified, risk-stratification method for the monkey model may solve the issue existing between nonclinical models and patients with labile repolarization, which can reinforce the regulatory decision-making and labeling at time of marketing application of nondouble-negative drug candidate (hERG assay positive and/or *in vivo* QT study positive).

Keywords: *in silico* model, CiPA, atrioventricular block

*1 Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Toho University

*2 Ina Research Inc.

*3 Department of Inflammation & Pain Control Research, Faculty of Medicine, Toho University

*4 Department of Aging Pharmacology, Faculty of Medicine, Toho University

Yanagida S, Satsuka A, Hayashi S, Ono A^{*}, Kanda Y: Proarrhythmia risk assessment using electromechanical window in human iPS cell-derived cardiomyocytes.

Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2022;45:940-

947

Evaluation of drug-induced cardiotoxicity is still challenging to avoid adverse effects, such as torsade de pointes (TdP), in non-clinical and clinical studies. Numerous studies have suggested that human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) are a useful platform for detecting drug-induced TdP risks. Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay (CiPA) validation study suggested that hiPSC-CMs can assess clinical TdP risk more accurately than the human ether-a-go-go-related assay and QT interval prolongation. However, there were still some outliers, such as bepridil, mexiletine, and ranolazine, among the CiPA 28 compounds in the CiPA international multi-site study using hiPSC-CMs. In this study, we assessed the effects of the positive compound dofetilide, the negative compound aspirin, and several CiPA compounds (bepridil, mexiletine, and ranolazine) on the electromechanical window (E-M window), which were evaluated using multi-electrode array assay and motion analysis, in hiPSC-CMs. Similar to previous *in vivo* studies, dofetilide, which has a high TdP risk, decreased the E-M window in hiPSC-CMs, whereas aspirin, which has a low TdP risk, had little effect. Bepridil, classified in the high TdP-risk group in CiPA, decreased the E-M window in hiPSC-CMs, whereas ranolazine and mexiletine, which are classified in the low TdP-risk group in CiPA, slightly decreased or had little effect on the E-M window of hiPSC-CMs. Thus, the E-M window in hiPSC-CMs can be used to classify drugs into high and low TdP risk.

Keywords: electro-mechanical window, induced pluripotent stem cell, proarrhythmia

* Division of Pharmaceutical Sciences, Graduated School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Nishiuchi S^{*1,2}, Yagi K^{*3}, Saito H^{*1}, Zamami Y^{*1,4}, Niimura T^{*3}, Miyata K^{*1}, Sakamoto Y^{*1}, Fukunaga K^{*1}, Ishida S^{*2}, Hamano H^{*1,4}, Aizawa F^{*2}, Goda M^{*1,4}, Chuma M^{*5}, Izawa-Ishizawa Y^{*6}, Nawa H^{*7}, Yanagawa H^{*3}, Kanda Y, Ishizawa K^{*1,2,3}: Investigation of drugs for the prevention of doxorubicin-induced cardiac events using big data analysis.

European Journal of Pharmacology. 2022;928:175083.

Aim: Doxorubicin, an anthracycline anti-tumour agent, is an essential chemotherapeutic drug; however, the adverse events associated with doxorubicin usage, including cardiotoxicity, prevent patients from continuing treatment. Here, we used databases to explore existing approved drugs with potential preventative effects against doxorubicin-induced cardiac events and examined their efficacy and mechanisms.

Methods: The Gene Expression Omnibus (GEO), Library of Integrated Network-based Cellular Signatures (LINCS), and Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS) databases were used to extract candidate prophylactic drugs. Mouse models of doxorubicin-induced cardiac events were generated by intraperitoneal administration of 20 mg/kg of doxorubicin on Day 1 and oral administration of prophylactic candidate drugs for 6 consecutive days beginning the day before doxorubicin administration. On Day 6, mouse hearts were extracted and examined for mRNA expression of apoptosis-related genes.

Results: GEO analysis showed that doxorubicin administration upregulated 490 genes and downregulated 862 genes, and LINCS data identified sirolimus, verapamil, minoxidil, prednisolone, guanabenz, and mosapride as drugs capable of counteracting these genetic alterations. Examination of the effects of these drugs on cardiac toxicity using FAERS identified sirolimus and mosapride as new prophylactic drug candidates. In model mice, mosapride and sirolimus suppressed the Bax/Bcl-2 mRNA ratio, which is elevated in doxorubicin-induced cardiotoxicity. These drugs also suppressed the expression of inflammatory cytokines Il1b and Il6 and markers associated with myocardial fibrosis, including Lgal3 and Timpl.

Conclusion: These findings suggest that doxorubicin-induced cardiac events are suppressed by the administration of mosapride and sirolimus.

Keywords: cardiology, chemotherapy, data analysis

^{*1} Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

^{*2} Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital,

^{*3} Clinical Research Centre for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital

^{*4} Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

^{*5} Department of Hospital Pharmacy and Pharmacology, Asahikawa Medical University

^{*6} Department of Pharmacology, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

^{*7} Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Shujitsu University

Yamada S, Noda T^{*1,2}, Okabe K^{*1}, Yanagida S, Nishida M^{*3,4}, Kanda Y: SARS-CoV-2 induces barrier damage and inflammatory responses in the human iPSC-derived intestinal epithelium.

Journal of Pharmacological Sciences. 2022;149:139-146.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has rapidly spread and led to global health crises. COVID-19 causes well-known respiratory failure and gastrointestinal symptoms, such as diarrhea, nausea, and vomiting. Thus, human gastrointestinal cell models are urgently needed for COVID-19 research; however, it is difficult to obtain primary human intestinal cells. In this study, we examined whether human induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived small intestinal epithelial cells (iPSC-SIECs) could be used as a SARS-CoV-2 infection model. We observed that iPSC-SIECs, such as absorptive and Paneth cells, were infected with SARS-CoV-2, and remdesivir treatment decreased intracellular SARS-CoV-2 replication in iPSC-SIECs. SARS-CoV-2 infection decreased expression levels of tight junction markers, ZO-3 and CLDN1, and transepithelial electrical resistance (TEER), which evaluates the integrity of tight junction dynamics. In addition, SARS-CoV-2 infection increased expression levels of proinflammatory genes, which are elevated in patients with COVID-19. These findings suggest iPSC-SIECs as a useful *in vitro* model for elucidating COVID-19 pathology and drug development.

Keywords: barrier function, SARS-CoV-2, small intestinal epithelial cell

^{*1} National Center of Neurology and Psychiatry

^{*2} The Jikei University Graduate School of Medicine

^{*3} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

^{*4} National Institute for Physiological Sciences and Exploratory Research Center on Life and Living Systems

Kato Y^{*1}, Nishiyama K^{*1}, Nishimura A^{*2,3,4}, Noda T^{*5,6,7,8}, Okabe K^{*5}, Kusakabe T^{*9}, Kanda Y, Nishida M^{*1,2,3}: Drug repurposing for the treatment of COVID-19.

Journal of Pharmacological Sciences. 2022;149:108-114.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) remains prevalent worldwide since its onset was confirmed in Wuhan, China in 2019. Vaccines against the causative virus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), have shown a preventive effect against the onset and severity of COVID-19, and social and economic activities are gradually recovering. However, the presence of vaccine-resistant variants has been reported, and the development of therapeutic agents for patients with severe COVID-19 and related sequelae remains urgent. Drug repurposing, also called drug repositioning or eco-pharma, is the strategy of using previously approved and safe drugs for a therapeutic indication that is different from their original indication. The risk of severe COVID-19 and mortality increases with advancing age, cardiovascular disease, hypertension, diabetes, and cancer. We have reported three protein-protein interactions that are related to heart failure, and recently identified that one mechanism increases the risk of SARS-CoV-2 infection in mammalian cells. This review outlines the global efforts and outcomes of drug repurposing research for the treatment of severe COVID-19. It also discusses our recent finding of a new protein-protein interaction that is common to COVID-19 aggravation and heart failure.

Keywords: cardiomyocyte, eco-pharma, NADPH oxidase

^{*1} Department of Physiology, Graduate School of Pharmaceutical Science, Kyushu University

^{*2} Division of Cardiocirculatory Signaling, National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences

^{*3} Department of Creative Research, Exploratory

Research Center on Life and Living Systems,
National Institutes of Natural Sciences

*⁴ Department of Physiological Sciences, SOKENDAI

*⁵ Department of Psychiatry, National Center of
Neurology and Psychiatry

*⁶ Integrative Brain Imaging Center, National Center
of Neurology and Psychiatry

*⁷ Department of Neuropsychopharmacology, National
Institute of Mental Health, National Center of
Neurology and Psychiatry

*⁸ Department of Brain Bioregulatory Science, The
Jikei University Graduate School of Medicine

*⁹ Laboratory of Insect Genome Science, Graduate
School of Bioresource and Bioenvironmental
Sciences, Kyushu University

Hirata N, Yamada S, Yanagida S, Ono A*, Yasuhiko
Y, Kanda Y: Transforming Growth Factor Beta
Promotes the Expansion of Cancer Stem Cells via
S1PR3 by Ligand-Independent Notch Activation.
Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2022;45: 649-
658.

Growing evidence suggests that cancer originates
from cancer stem cells (CSCs), which can be identified
by aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity-based
flow cytometry. However, the regulation of CSC
growth is not fully understood. In the present study,
we investigated the effects of Transforming Growth
Factor- β (TGF β) in breast CSC expansion. Stimulation
with TGF β increased the ALDH-positive breast CSC
population via the phosphorylation of sphingosine
kinase 1 (SphK1), a sphingosine-1-phosphate (S1P)
-producing enzyme, and subsequent S1P-mediated S1P
receptor 3 (S1PR3) activation. These data suggest
that TGF β promotes breast CSC expansion via the
ALK5/SphK1/S1P/S1PR3 signaling pathway. Our
findings provide new insights into the role of TGF β in
the regulation of CSCs.

Keywords: ALK5, Notch, Transforming Growth
Factor- β (TGF β)

* Division of Pharmaceutical Sciences, Graduated
School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical
Sciences, Okayama University

Piantino M^{*1}, Kang DH^{*1}, Furihata T^{*2}, Nakatani
N^{*3}, Kitamura K, Shigemoto-Mogami Y, Sato K,

Matsusaki M^{*1}: Development of a three-dimensional
blood-brain barrier network with opening capillary
structures for drug transport screening assays.

Mater Today Bio. 2022 Jun 15;15:100324. doi: 10.1016/
j.mtbio.2022.100324. eCollection 2022 Jun. PMID:
35757028

The blood-brain barrier (BBB), a selective barrier
regulating the active and passive transport of solutes
in the extracellular fluid of the central nervous system,
prevents the delivery of therapeutics for brain
disorders. The BBB is composed of brain
microvascular endothelial cells (BMEC), pericytes and
astrocytes. Current *in vitro* BBB models cannot
reproduce the human structural complexity of the
brain microvasculature, and thus their functions are
not enough for drug assessments. In this study, we
developed a 3D self-assembled microvascular network
formed by BMEC covered by pericytes and astrocyte
end feet. It exhibited perfusable microvasculature due
to the presence of capillary opening ends on the
bottom of the hydrogel. It also demonstrated size-
selective permeation of different molecular weights of
fluorescent-labeled dextran, as similarly reported for *in
vivo* rodent brain, suggesting the same permeability
with actual *in vivo* brain. The activity of P-glycoprotein
efflux pump was confirmed using the substrate
Rhodamine 123. Finally, the functionality of the
receptor-mediated transcytosis, one of the main routes
for drug delivery of large molecules into the brain,
could be validated using transferrin receptor (TfR)
with confocal imaging, competition assays and
permeability assays. Efficient permeability coefficient
(Pe) value of transportable anti-TfR antibody (MEM-
189) was seven-fold higher than those of isotype
antibody (IgG1) and low transportable anti-TfR
antibody (13E4), suggesting a higher TfR transport
function than previous reports. The BBB model with
capillary openings could thus be a valuable tool for the
screening of therapeutics that can be transported
across the BBB, including those using TfR-mediated
transport.

Keywords: blood-brain barrier, *in vitro* model,
transferrin receptor

*¹ Osaka University

*² Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

*³ SCREEN Holdings Co.,Ltd.

Yosuke Uchiyama^{*1}, Daiju Yamazaki, Naoki Kobayashi^{*2}, Yasunari Kanda, Yoshiko Sugita-Konishi^{*3}: Electrophysiological Effect of Citreoviridin on Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes.

Shokuhin Eiseigaku Zasshi 2022;63:210-217. doi: 10.3358/shokueishi.63.210

Citreoviridin (CTV) is a mycotoxin produced by various fungi, including *Penicillium citreonigrum*. One of the toxicities reportedly associated with CTV is neurotoxicity. CTV is also suspected to be associated with acute cardiac beriberi (also known as “Shoshin-kakke”) and Keshan disease, which can have adverse effects on the heart, so the *in vivo* and *in vitro* toxicity of CTV on the heart or cardiomyocytes in experimental animal models have been reported. However, the toxicity of CTV for the human heart, especially its electrophysiological effect, remains poorly understood. Therefore, to investigate the electrophysiological effect of CTV on the human cardiomyocytes, we conducted a multi-electrode array (MEA) using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs). The MEA revealed that 30 $\mu\text{mol/L}$ of CTV stopped the beating of hiPSC-CMs, and the field potential duration and first peak amplitude were shortened at 10 $\mu\text{mol/L}$. Before the hiPSC-CMs stopped beating, the length of the inter-spike interval varied two- to four-fold. These results demonstrated that CTV induced an electrophysiological disturbance on human cardiomyocytes. This is first paper to elucidate the electrophysiological effect of CTV on human heart directly and may aid in analyzing the risk associated with CTV to ensure food safety.

Keywords: cardiotoxicity, citreoviridin, hiPSC-CMs

^{*1} Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

^{*2} Azabu University

^{*3} Tokyo University of Agriculture

Kobayashi T^{*1}, Kishimoto S^{*1}, Watanabe S^{*1}, Yoshioka Y^{*1}, Toyoda T, Ogawa K, Watanabe K^{*1}, Totsuka Y^{*2}, Wakabayashi K^{*1}, Miyoshi N^{*1}: Cytotoxic homo- and hetero-dimers of *o*-toluidine, *o*-anisidine, and aniline formed by *in vitro* metabolism.

Chem Res Toxicol. 2022;35:1625-30. doi: 10.1021/acs.

chemrestox.2c00226.

Several aromatic amine compounds, including 4-aminobiphenyl, are urinary bladder carcinogen with metabolic activation followed by DNA adduct formation as carcinogenic mechanism. Activated metabolites and DNA adducts of polycyclic aromatic amines such as 4-aminobiphenyl have been identified, whereas that of monocyclic aromatic amines such as *o*-toluidine (*o*-Tol) and *o*-anisidine (*o*-Ans), aniline (Ani) have not been fully determined. We have recently reported that *o*-Tol or *o*-Ans were metabolically converted *in vitro* and *in vivo* to cytotoxic and mutagenic *p*-semidine type dimers, 2-methyl-*N*⁴-(2-methylphenyl) benzene-1,4-diamine (MMBD) and 2-methoxy-*N*⁴-(2-methoxyphenyl) benzene-1,4-diamine (MxMxBD), respectively, suggesting roles in urinary bladder carcinogenesis. In this study, we found that when *o*-Tol and *o*-Ans were incubated with S9 mix, not only MMBD and MxMxBD, but also two isomeric heterodimers named MMxBD and MxMBD were formed. Therefore, any two of *o*-Tol, *o*-Ans and Ani (10 mM each) were incubated with S9 mix up to 24 hours, then applied to LC-MS to investigate their metabolic kinetics. Metabolic conversions to all 9 kinds of *p*-semidine type homo- and heterodimers were observed, peaking at 6 hours of incubation with S9 mix, especially MxMxBD, reaching $6.1 \pm 1.4 \mu\text{M}$. Homo- and heterodimers containing *o*-Ans moiety in the diamine structure rather than *o*-Tol or Ani showed faster dimerization ratio, whereas levels of these dimers such as MxMxBD were markedly declined with further incubation. Dimers containing *o*-Tol and Ani were relatively stable even after an incubation for 24 hours. The electron donating group of *o*-Ans moiety may be involved in a rapid metabolic conversion. In cytotoxic assay, dimers with *o*-Ans moiety in the diamine structure and MMBD showed about 2-4 fold stronger cytotoxicity than other dimers in human bladder cancer T24 cells. These chemical and biological properties of homo- and heterodimers of monocyclic aromatic amine might be important to consider the combined exposure risk of bladder carcinogenesis.

Keywords: aromatic amine, cytotoxicity, urinary bladder

^{*1} University of Shizuoka

*² Nihon University

Takasu S, Ishii Y, Namiki M, Nakamura K, Mitsumoto T, Takimoto N, Nohmi T, Ogawa K: Comprehensive analysis of the general toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity of 3-acetyl-2,5-dimethylfuran in male *gpt* delta rats.

Food Chem Toxicol. 2022;172:113544. doi: 10.1016/j.fct.2022.113544.

The safety of flavoring agents has been evaluated according to classification by chemical structure and using a decision tree approach. The genotoxic potential found in some flavoring agents has highlighted the importance of efficient toxicity studies. We performed a comprehensive toxicity analysis using reporter gene transgenic rats to assess the safety of 3-acetyl-2,5-dimethylfuran (ADF), a flavoring agent exhibiting genotoxic potential in *in silico* and *in vitro* assays. Male F344 *gpt* delta rats were given 0, 30, or 300 mg/kg body weight/day ADF by gavage for 13 weeks. In serum biochemistry analyses, triglyceride, total cholesterol, phospholipid, and total protein levels and albumin/globulin ratios were significantly altered in the 30 and 300 mg/kg groups. Histopathologically, nasal cavity toxicity and hepatocellular hypertrophy were observed in the 300 mg/kg group. In the livers of 300 mg/kg group, a significant increase in *gpt* mutant frequencies were observed along with ADF-specific DNA adduct formation. The number and area of glutathione S-transferase placental form-positive foci were significantly increased in the same group. Thus, ADF affected nasal cavity, liver, and lipid metabolism and showed genotoxicity and possible carcinogenicity in the liver. Overall, our comprehensive toxicity study using *gpt* delta rats provided insights into the safety evaluation of ADF.

Keywords: 3-acetyl-2,5-dimethylfuran, flavoring agent, *gpt* delta rat

Kuroda K, Ishii Y, Takasu S, Matsushita K, Kijima K, Nohmi T, Umemura T: Toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity of 2-methylfuran in a 90-day comprehensive toxicity study in *gpt* delta rats.

Food Chem Toxicol. 2022;168:113365. doi: 10.1016/j.fct.2022.113365.

2-Methylfuran (2-MF) exists naturally in foods and is used as a flavoring agent. Furan, the core structure

of 2-MF, possesses hepatocarcinogenicity in rodents. Accumulation of toxicological information on furan derivatives is needed to elucidate their carcinogenic mode of action. In the current study, we examined the comprehensive toxicological studies of 2-MF using *gpt* delta rats. 2-MF was intragastrically administered to groups of 10 male and 10 female Sprague-Dawley *gpt* delta rats at a dose of 0, 1.2, 6, or 30 mg/kg/day for 13 weeks. Effects of 2-MF on the hepatobiliary system including an increase in serum alkaline phosphatase were observed in the 6 and 30 mg/kg groups, and cholangiofibrosis was found in the 30 mg/kg group. The no observed adverse effect level was set at 1.2 mg/kg/day for both sexes and 1.14 mg/kg/day was determined as the benchmark dose low. The acceptable daily intake was calculated to be 11.4 µg/kg/day. Increases in the number and areas of glutathione S-transferase placental form-positive foci in the 30 mg/kg group were apparent, suggesting the hepatocarcinogenicity of 2-MF in rats. By contrast, the lack of increase in *in vivo* mutagenicity in the liver implied that 2-MF hepatocarcinogenesis may not involve genotoxic mechanisms.

Keywords: 2-methylfuran, carcinogenesis, *gpt* delta rat

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, genotoxicity, madder color

Akane H, Toyoda T, Mizuta Y, Cho YM, Ide T, Kosaka T*, Tajima H*, Aoyama H*, Ogawa K: Histopathological and immunohistochemical evaluation for detecting changes in blood hormone levels caused by endocrine disruptors in a 28-day repeated-dose study in rats.

J Appl Toxicol. 2022;42:1603-17. doi: 10.1002/jat.4327.

Although measurements of blood hormone levels in rodent toxicological studies can provide important information on the mechanisms of toxicity and extrapolation to humans, there are several difficulties such as large individual differences and limited sample volume. To develop a more simplified method that does not depend solely on blood samples, we examined the possible application of immunohistochemistry for detecting endocrine disruptors in short-term studies. Aminotriazole (AMT), propylthiouracil (PTU), phenobarbital, aminogluthethimide (AGT), estradiol, and vitamin D3 were administered orally to 6-week-old male and female SD rats (five/group) for 28 days. Measurements of serum hormone levels revealed decreases in triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) in the AMT and PTU groups, an increase in thyroid stimulating hormone (TSH) in the AMT, PTU, and AGT groups, and an increase in adrenocorticotrophic hormone in the AGT group. Increased thyroid, pituitary, and adrenal gland weights; histopathological lesions, including follicular hypertrophy/hyperplasia, hypertrophy/vacuolation of anterior pituitary cells, and increased adrenocortical vacuolation were observed in

association with the hormone level changes. Immunohistochemical analysis revealed a decreased T4 level in the thyroid gland of the AMT and PTU groups and an increased area of TSH positive immunostaining in the pituitary gland of the AMT, PTU, and AGT groups, consistent with the changes in serum T4 and TSH levels, respectively. These results suggest that histopathological analysis and immunohistochemistry for T4 and TSH might be useful and sensitive methods of detecting thyroid dysfunction, and that combining organ weight measurements is a reliable parameter of detecting endocrine disruptors.

Keywords: endocrine disruptor, immunohistochemistry, thyroid gland

* Institute of Environmental Toxicology

Toyoda T, Kobayashi T*, Miyoshi N*, Matsushita K, Akane H, Morikawa T, Ogawa K: Toxicological effects of two metabolites derived from *o*-toluidine and *o*-anisidine after 28-day oral administration to rats.

J Toxicol Sci. 2022;47:457-66. doi.org/10.2131/jts.47.457.

Although both *o*-toluidine and *o*-anisidine are known as aromatic amines with bladder carcinogenicity, the specific metabolites involved in carcinogenesis are still unclear. Here, we examined the toxicological effects of head-to-tail dimers of *o*-toluidine and *o*-anisidine, 2-methyl-*N*⁴-(2-methylphenyl) benzene-1,4-diamine (MMBD) and 2-methoxy-*N*⁴-(2-methoxyphenyl) benzene-1,4-diamine (MxMxBD), respectively, in rats. Six-week-old male F344 rats were orally administered MMBD, MxMxBD, *o*-toluidine, and *o*-anisidine at a dose of 100 mg/kg/day for 28 days. Rats administered 400 mg/kg *o*-toluidine and 600 mg/kg/day *o*-anisidine were set as high-dose groups for comparison. Histopathology and immunohistochemistry for γ -H2AX, a DNA damage biomarker, and bladder stem cell markers, including aldehyde dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1), were performed. MMBD and MxMxBD caused different toxicities than their monomers, inducing hepatotoxicity such as vacuolar degeneration but not splenic lesions due to methemoglobinemia. Bladder lesions, including urothelial hyperplasia, were observed in the high-dose *o*-toluidine and *o*-anisidine

groups, whereas no obvious changes were induced in the low-dose groups or their dimers. Although γ -H2AX formation was significantly increased by *o*-toluidine and *o*-anisidine treatment, γ -H2AX formation did not differ among the MMBD, MxMxBD, and control groups. Notably, immunohistochemistry revealed marked increases in ALDH1A1 expression in the bladder urothelium of the MMBD and MxMxBD groups and in the *o*-toluidine and *o*-anisidine groups, suggesting that the two dimers may contribute to the bladder carcinogenic effects of *o*-toluidine and *o*-anisidine to some extent. The degrees of bladder lesions and γ -H2AX formation did not correlate with the amount of unchanged *o*-toluidine and *o*-anisidine in urine, indicating the presence of other metabolites responsible for these findings.

Keywords: aromatic amine, γ -H2AX, urinary bladder

* University of Shizuoka

Yamada T, Toyoda T, Matsushita K, Akane H, Morikawa T, Cho YM, Ogawa K: Persistent γ -H2AX formation and expression of stem cell markers in *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced bladder carcinogenesis in rats.

Toxicol Sci. 2022;189:51-61. doi: 10.1093/toxsci/kfac064.

We investigated γ -H2AX formation, a biomarker of DNA damage, and expression of stem cell markers (SCMs), including cytokeratin 14, aldehyde dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1), and CD44, in the development of rat bladder tumors induced by short-term administration of *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN). Histopathological examination showed that diffuse simple hyperplasia of the bladder urothelium induced by BBN recovered to the normal-appearing urothelium after withdrawal, whereas focal proliferative lesions were newly developed and subsequently progressed to benign papilloma and carcinoma. Immunohistochemical analysis revealed that BBN-induced γ -H2AX formation and ALDH1A1 and CD44 expression persisted at higher levels in the normal-appearing urothelium than those in the control group for long periods after withdrawal. Since persistent chronic inflammation was observed even after withdrawal, targeted gene expression analysis of inflammation-related factors revealed 101 genes that

showed persistent high expression. Pathway analysis suggested that Stat3 and/or Myc activation may be associated with SCM expression. We focused on hepatocyte growth factor (*Hgf*), one of the genes predicted in relation to *Stat3/Myc*, and confirmed that HGF-positive cells increased by BBN persisted in the normal-appearing urothelium after withdrawal and colocalized with γ -H2AX and SCMs. These results suggested that the long-term persistence of γ -H2AX formation and SCM expression, which occurred during the early stages of bladder tumorigenesis, is not a transient response to exposure and might contribute to bladder tumorigenesis. Although further studies are needed, BBN-induced rat bladder tumors may originate from focal hyperplasia arising from SCM-positive cells via activation of the STAT3/MYC pathway after DNA damage involving γ -H2AX formation.

Keywords: carcinogenicity, γ -H2AX, urinary bladder

Hayashi TI*, Furuhashi A, Yokomizo H*, Yamamoto H*: Quantitative analyses of misclassification rates in the hazard classification of environmental chemicals: Evaluation of procedures for deriving predicted no-effect concentrations in the Chemical Substance Control Law in Japan.

Risk Anal. 2023;43:686-699. doi: 10.1111/risa.13952.

The quality of chemical management depends more or less on practical procedures used to assess chemicals. This study quantitatively assessed the efficacy of a derivation procedure for calculating no-effect concentrations for screening assessment of environmental hazards under the Chemical Substance Control Law in Japan. We first evaluated the derivation procedure by applying a series of test ecotoxicity datasets to the procedure and calculating the resulting misclassification rates of the hazardous class of chemicals. In this study, a chemical was deemed to have been misclassified if its classification differed from its classification based on the full dataset (chronic toxicity data for three trophic levels), which was defined as the correct assignment. We also calculated the effects of additional uncertainty factors to decrease the variance (i.e., to improve the consistency) of the misclassification rates among cases with different data availability in the derivation procedure. The results showed that the derivation procedure resulted in very high rates of

misclassification when only particular sets of ecotoxicity data were available (e.g., only chronic toxicity data of algae were available). Our analyses also showed that the use of additional uncertainty factors improved the consistency of the misclassification rates within the derivation procedure. Our study presents a broadly applicable calculation framework for quantifying error rates in assessment procedures and serves as a case study for future development and reforms of chemical assessment processes and policies, while additional analyses using more extensive ecotoxicity data with various modes of actions are needed in the future.

Keywords: Chemical Substance Control Law, ecotoxicity, hazard classification

* National Institute for Environmental Studies

Honma M, Yamada M, Yasui M, Horibata K, Sugiyama K, Masumura K: Genotoxicity assessment of food-flavoring chemicals used in Japan.

Toxicol Rep. 2022;9:1008-1012. doi: 10.1016/j.toxrep.2022.04.026.

We assessed the genotoxicity of 30 food-flavoring chemicals used in Japan that have not been investigated before. These 30 food-flavoring chemicals have representative chemical structures belonging to 18 chemical classes. The Ames and chromosomal aberration (CA) tests (*in vitro* tests) were first conducted in accordance with the “Food Additive Risk Assessment Guidelines” of the Japan Food Safety Commission. If the *in vitro* test yielded a positive result, an *in vivo* micronucleus test or a transgenic mouse gene mutation assay was performed to verify the *in vitro* test results. Of the 30 food-flavoring chemicals, 3 yielded a positive result in both Ames and CA tests. Another 11 chemicals yielded positive results in the CA test. However, none of the chemicals yielding positive *in vitro* test results yielded positive results in the *in vivo* tests. These findings indicate no genotoxicity concerns of the food-flavoring chemicals belonging to the abovementioned 18 chemical classes used in Japan unless there are other structural modifications.

Keywords: food safety commission, food flavor, genotoxicity

Sugiyama K, Kinoshita M, Grúz P, Kasamatsu T, Honma M: Bisphenol-A reduces DNA methylation after metabolic activation.

Genes Environ. 2022;44:20. doi: 10.1186/s41021-022-00249-y

Bisphenol-A (BPA) is an important environmental contaminant with adverse health effects suspected to be mediated through epigenetic mechanisms. We had reported that the FLO1-dependent flocculation of transgenic yeast expressing human DNA methyltransferase (DNMT yeast) is a useful tool in epigenotoxicology studies. In this report, we have investigated the effects of BPA in the presence of metabolic activation (S-9 mix) on the transcription level of the FLO1 gene in the DNMT yeast. In the presence of metabolic activation, BPA inhibited the intensity of green fluorescence reporter protein (GFP) driven by the FLO1 promoter. A metabolite of BPA, 4-methyl-2,4-bis(p-hydroxyphenyl) pent-1-ene (MBP), also exhibited similar inhibitory effect. Furthermore, BPA in the presence of S-9 mix had only a weak while MBP had no inhibitory effects on the expression of modified GFP reporter gene under the control of FLO1 promoter with reduced CpG motifs. Aforementioned behavior was confirmed by the inhibition of flocculation as well as FLO1 gene mRNA expression. In addition, the global DNA methylation level in the human HEK293 cells was also reduced by MBP. These results indicate that BPA metabolites have inhibitory effect on DNA methylation. Our approach offers a novel *in vitro* method for screening for chemicals that can alter the epigenome by a mechanism dependent on their metabolic activation.

Keywords: bisphenol-A, DNA methylation, metabolic activation

Horibata K, Takasawa H^{*1}, Hojo M^{*2}, Taquahashi Y, Shigano M^{*1}, Yokota S, Kobayashi N, Sugiyama K, Honma M, Hamada S^{*3}: *In vivo* genotoxicity assessment of a multiwalled carbon nanotube in a mouse *ex vivo* culture.

Genes Environ. 2022;44:24. doi: 10.1186/s41021-022-00253-2

Background: Multiwalled carbon nanotubes (MWCNTs) are suspected lung carcinogens because their shape and size are similar to asbestos. Various MWCNT types are manufactured; however, only

MWNT-7 is classified into Group 2B by The International Agency for Research on Cancer. MWNT-7's carcinogenicity is strongly related to inflammatory reactions. On the other hand, inconsistent results on MWNT-7 genotoxicity have been reported. We previously observed no significant differences in both *Pig-a* (blood) and *gpt* (lung) mutant frequencies between MWNT-7-intratracheally treated and negative control rats. In this study, to investigate *in vivo* MWNT-7 genotoxicity on various endpoints, we attempted to develop a lung micronucleus assay through *ex vivo* culture targeting the cellular fraction of Clara cells and alveolar Type II (AT-II) cells, known as the initiating cells of lung cancer. Using this system, we analyzed the *in vivo* MWNT-7 genotoxicity induced by both whole-body inhalation exposure and intratracheal instillation. We also conducted an erythrocyte micronucleus assay using the samples obtained from animals under intratracheal instillation to investigate the tissue specificity of MWNT-7 induced genotoxicities.

Results: We detected a significant increase in the incidence of micronucleated cells derived from the cellular fraction of Clara cells and AT-II cells in both MWNT-7-treated and positive control groups compared to the negative control group under both whole-body inhalation exposures and intratracheal instillation. Additionally, the erythrocyte micronucleus assay detected a significant increase in the incidence of micronucleated reticulocytes only in the positive control group.

Conclusions: Our findings indicated that MWNT-7 was genotoxic in the lungs directly exposed by both the body inhalation and intratracheal instillation but not in the hematopoietic tissue.

Keywords: MWNT-7, *in vivo* genotoxicity, lung micronucleus assay

cell-cycle progression.

Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2023;887:503608. doi: 10.1016/j.mrgentox.2023.503608

The fat mass and obesity-associated protein FTO is an “eraser” of N6-methyladenosine, the most abundant mRNA modification. FTO plays important roles in tumorigenesis. However, its activities have not been fully elucidated and its possible involvement in DNA damage - the early driving event in tumorigenesis - remains poorly characterized. Here, we have investigated the role of FTO in the DNA damage response (DDR) and its underlying mechanisms. We demonstrate that FTO responds to various DNA damage stimuli. FTO is overexpressed in mice following exposure to the promutagens aristolochic acid I and benzo[a]pyrene. Knockout of the FTO gene in TK6 cells, via CRISPR/Cas9, increased genotoxicity induced by DNA damage stimuli (micronucleus and TK mutation assays). Cisplatin- and diepoxybutane-induced micronucleus frequencies and methyl methanesulfonate- and azathioprine-induced TK mutant frequencies were also higher in FTO KO cells. We investigated the potential roles of FTO in DDR. RNA sequencing and enrichment analysis revealed that FTO deletion disrupted the p38 MAPK pathway and inhibited the activation of nucleotide excision repair and cell-cycle-related pathways following cisplatin (DNA intrastrand cross-links) treatment. These effects were confirmed by western blotting and qRT-PCR. FTO deletion impaired cell-cycle arrest at the G2/M phase following cisplatin and diepoxybutane treatment (flow cytometry analysis). Our findings demonstrated that FTO is involved in several aspects of DDR, acting, at least in part, by impairing cell cycle progression.

Keywords: nucleotide excision repair, p38, MAPK

*¹ LSIM Safety Institute Corporation

*² Department of Pharmaceutical and Environmental Sciences, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*³ BoZo Research Center Inc.

Liu W^{*1}, Yasui M, Sassa A^{*2}, You X^{*1}, Wan J^{*1}, Cao Y^{*1}, Xi J^{*1}, Zhang X^{*1}, Honma M, Luan Y^{*1}: FTO regulates the DNA damage response via effects on

*¹ School of Public Health, Hongqiao International Institute of Medicine, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

*² Graduate School of Science, Chiba University

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Cabral H^{*2}, Aoyagi K^{*3}, Hirose A, Perkins EJ^{*4}, Yokozaki H^{*5}, Sasaki H^{*3}: Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition Pathway and Artificial Intelligence-Based Modeling for Pathway Activity Prediction.

Onco. 2023;3(1):13-25. doi: 10.3390/onco3010002

Because activity of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) is involved in anti-cancer drug resistance, cancer malignancy, and shares some characteristics with cancer stem cells (CSCs), we used artificial intelligence (AI) modeling to identify the cancer-related activity of the EMT-related pathway in datasets of gene expression. We generated images of gene expression overlayed onto molecular pathways with Ingenuity Pathway Analysis (IPA). A dataset of 50 activated and 50 inactivated pathway images of EMT regulation in the development pathway was then modeled by the DataRobot Automated Machine Learning platform. The most accurate models were based on the Elastic-Net Classifier algorithm. The model was validated with 10 additional activated and 10 additional inactivated pathway images. The generated models had false-positive and false-negative results. These images had significant features of opposite labels, and the original data were related to Parkinson's disease. This approach reliably identified cancer phenotypes and treatments where EMT regulation in the development pathway was activated or inactivated thereby identifying conditions where therapeutics might be applied or developed. As there are a wide variety of cancer phenotypes and CSC targets that provide novel insights into the mechanism of CSCs' drug resistance and cancer metastasis, our approach holds promise for modeling and simulating cellular phenotype transition, as well as predicting molecular-induced responses.

Keywords: artificial intelligence, epithelial-mesenchymal transition, molecular pathway network

*¹ Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

*² University of Tokyo

*³ National Cancer Center Research Institute

*⁴ U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC), Vicksburg, MS, USA

*⁵ Kobe University of Graduate School of Medicine

Kawashima A, Inoue K, Ushida K, Kai K, Suzuki H, Matsumoto M, Masumura K, Hirose A: Derivation of human health hazard assessment values for toluene under the Japanese Chemical Substances Control Law.

Fundam Toxicol Sci. 2022;9(4):123-133. doi: 10.2131/

fts.9.123

Toluene had been designated as a priority assessment chemical substance under the Japanese Chemical Substances Control Law (CSCL), and as a result of prioritization, a detailed human health hazard assessment was conducted under Assessment II. We evaluated its general, reproductive, and developmental toxicities, as well as its genotoxicity and carcinogenicity, based on the hazard information provided by domestic and international risk assessment organizations, and the following hazard assessment values for oral and inhalation exposure are proposed. The hazard assessment value of 0.223 mg/kg/day for oral exposure was calculated from a no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of 312 mg/kg/day (equal to an average daily dose of 223 mg/kg/day) based on liver and kidney weight increases in a 13-week oral toxicity study in rats by using an uncertainty factor (UF) of 1,000 (interspecies variation: 10, intraspecies variation: 10, and short test period: 10). The hazard assessment value of 0.1 ppm (0.383 mg/m³) for inhalation exposure was calculated from a NOAEL of 45 ppm (equal to a continuous exposure level of 10.7 ppm) based on toxic effects on the central nervous system found in epidemiological investigations of occupational exposure by using a UF of 100 (intraspecies variation: 10 and severe effect: 10).
Keywords: toluene (CAS No. 108-88-3), Chemical Substance Control Law (CSCL), Assessment II for human health effects

Murayama N^{*1}, Yamada T, Yamazoe Y^{*2}: Application of CYP1A2-Template system to understand metabolic processes in the safety assessment.

Food Safety. 2022;10:129-139. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.D-22-00008

Cytochrome P450 (CYP)-mediated metabolisms of four chemicals have been investigated to understand their unresolved phenomena of their metabolisms using human CYP-Template systems developed in our previous studies (Drug Metab Pharmacokinet 2019, 2021, 2022). Simulation experiments of a topoisomerase-targeting agent, amonafide, offered a possible new inhibitory-mechanism as Trigger-residue inactivation on human CYP1A2 Template. N-Acetylamonafide as well as amonafide would

inactivate CYP1A2 through the interference of Trigger-residue movement with their dimethylaminoethyl parts. The mechanism was also supported on the inhibition/inactivation of two other drugs, DSP-1053 and binimetinib. Both the drugs, after other CYP-mediated slight structural alterations, were expected to interact with Trigger-residue for the intense inhibition on CYP1A2 Template. Possible formation of reactive intermediates of amonafide and 3-methylindole was also examined on CYP1A2 Template. Placements of amonafide suggested the scarce N-oxidation of the arylamine part due to the Trigger-residue interaction. Placements of 3-methylindole suggested the formation of a reactive intermediate, 3-methyleneindolenine, rather selectively on rodent CYP1A2 than on human CYP1A2, in consistent with the experimental data. These results suggest that CYP Template systems developed are effective tools to warn an appearance of unstable reactive intermediates. Our CYP-Template systems would support confident judgements in safety assessments through offering the mechanistic understandings of the metabolism.

Keywords: metabolic process, ligand-enzyme interaction, CYP1A2 Template system

*¹ Showa Pharmaceutical University

*² Tohoku University

Yamada T, Kawamura T, Tsujii S, Miura M, Ohata H, Katsutani K, Matsumoto M, Hirose A: Formation and evaluation of mechanism-based chemical categories for regulatory read-across assessment of repeated-dose toxicity: a case of hemolytic anemia.

Regul Toxicol Pharmacol. 2022;136:105275. doi: 10.1016/j.yrtph.2022.105275

The aim of this study is to define chemical categories that can be applied to regulatory read-across assessments for repeated-dose toxicity, by classifying toxic substances based on their structures and mechanism of actions (MoAs). Hemolytic anemia, which often appears primarily, was examined as an example. An integrated database was constructed by collecting publicly available datasets on repeated-dose toxicity, in which 423 out of a total of 1518 chemicals were identified as capable of inducing hemolytic anemia. Subsequently, by grouping these chemicals

based on their chemical structures and plausible MoAs on hemolytic substances, we identified the following categories: (i) anilines, (ii) nitrobenzenes, (iii) nitroanilines, (iv) dinitroanilines, (v) ethylene glycol alkyl ethers, (vi) hydroquinones, (vii) oximes, and (viii) hydrazines. In these categories, the toxicant and the measurable key events leading to hematotoxicity were identified, thereby allowing us to justify the categories and to discriminate the category substances. Moreover, toxicokinetics seems to critically affect the hemolytic levels of the category substances. Overall, the categories were validated through a comprehensive analysis of the collected information, while the utility was demonstrated by conducting a case study on the selected category. Further endeavors with this approach would attain categories for other organ toxicity endpoints.

Keywords: category approach, mode of action, repeated-dose toxicity

Yamada T, Katsutani K, Maruyama T, Kawamura T, Yamazaki H^{*1}, Murayama N^{*1}, Tong W^{*2}, Yamazoe Y^{*3}, Hirose A: Combined risk assessment of food-derived coumarin with *in silico* approaches.

Food Safety. 2022;10:73-82. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.D-21-00015

Hepatotoxicity associated with food-derived coumarin occurs occasionally in humans. We have, herein, assessed the data of existing clinical and nonclinical studies as well as those of *in silico* models for humans in order to shed more light on this association. The average intakes of food-derived coumarin are estimated to be 1-3 mg/day, while a ten-times higher level is expected in the worst-case scenarios. These levels are close to or above the tolerable daily intake suggested by a chronic study in dogs. The human internal exposure levels were estimated by a physiologically-based pharmacokinetic model with the use of virtual doses of coumarin in the amounts expected to derive from foods. Our results suggest that: (i) coumarin can be cleared rapidly *via* 7-hydroxylation in humans, and (ii) the plasma levels of coumarin and of its metabolite, *o*-hydroxyphenylacetic acid associated with hepatotoxicity, are considerably lower than those yielding hepatotoxicity in rats. Pharmacokinetic data suggest a low or negligible concern regarding a

coumarin-induced hepatotoxicity in humans exposed to an average intake from foods. Detoxification of coumarin through the 7-hydroxylation, however, might vary among individuals due to genetic polymorphisms in CYP2A6 enzyme. In addition, the CYP1A2- and CYP2E1-mediated activation of coumarin can fluctuate as a result of induction caused by environmental factors. Furthermore, the daily consumption of food-contained coumarin was implicated in the potential risk of hepatotoxicity by the drug-induced liver injury score model developed by the US Food and Drug Administration. These results support the idea of the existence of human subpopulations that are highly sensitive to coumarin; therefore, a more precise risk assessment is needed. The present study also highlights the usefulness of *in silico* approaches of pharmacokinetics with the liver injury score model as battery components of a risk assessment.

Keywords: coumarin, hepatotoxicity, individual susceptibilities

^{*1} Showa Pharmaceutical University

^{*2} National Center for Toxicological Research, Food and Drug Administration

^{*3} Tohoku University

Fujita M^{*1}, Nakashima N^{*1}, Wanibuchi S^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Kojima H, Ono A^{*2}, Kasahara T^{*1}: Assessment of commercial polymers with and without reactive groups using amino acid derivative reactivity assay based on both molar concentration approach and gravimetric approach.

J Appl Toxicol. 2023;43(3):446-457. doi: 10.1002/jat.4395

The amino acid derivative reactivity assay (ADRA), an alternative method for testing skin sensitization, has been established based on the molar concentration approach. However, the additional development of gravimetric concentration and fluorescence detection methods has expanded its range of application to mixtures, which cannot be evaluated using the conventional testing method, the direct peptide reactivity assay (DPRA). Although polymers are generally treated as mixtures, there have been no reports of actual polymer evaluations using alternative methods owing to their insolubility. Therefore, in this study, we evaluated skin sensitization potential of

polymers, which is difficult to predict, using ADRA. As polymers have molecular weights ranging from several thousand to more than several tens of thousand Daltons, they are unlikely to cause skin sensitization due to their extremely low penetration into the skin, according to the 500-Da rule. However, if highly reactive functional groups remain at the ends or side chains of polymers, relatively low-molecular-weight polymer components may penetrate the skin to cause sensitization. Polymers can be roughly classified into three major types based on the features of their constituent monomers; we investigated the sensitization capacity of each type of polymer. Polymers with alert sensitization structures at their ends were classified as skin sensitizers, whereas those with no residual reactive groups were classified as nonsensitizers. Although polymers with a glycidyl group need to be evaluated carefully, we concluded that ADRA (0.5 mg/ml) is generally sufficient for polymer hazard assessment.

Keywords: ADRA-FL, ADRA-UV, skin sensitization

^{*1} Safety Evaluation Center, FUJIFILM Corporation

^{*2} Okayama University

Kojima H, Nakada T^{*1}, Yagami A^{*2}, Todo H^{*3}, Nishimura J^{*4}, Yagi M^{*4}, Yamamoto K^{*4}, Sugiyama M^{*5}, Ikarashi Y, Sakaguchi H^{*6}, Yamaguchi M^{*6}, Hirota M^{*6}, Aizawa S^{*6}, Nakagawa S^{*6}, Hagino S^{*6}, Hatao M^{*6}: A step-by-step approach for assessing acute oral toxicity without animal testing for additives of quasi-drugs and cosmetic ingredients. *Curr Res Toxicol.* 2022;4:100100. doi: 10.1016/j.crtox.2022.100100

Animal testing of cosmetic ingredients and products has been banned in the European Union since 2013. However, in Japan, the application of new quasi-drugs requires the generation of data on acute oral toxicity through animal testing. A weight of evidence approach for assessing oral toxicity was challenged. This approach used a combination of safety data, including a neutral red uptake cytotoxicity assay using BALB/c3T3 cells (3T3-NRU cytotoxicity assay), which can assess the acute oral toxicity of quasi-drugs or cosmetic ingredients. We conclude that the step-by-step approach can be used to assess test substances that cause low acute oral toxicity, such as the median

lethal dose (LD 50) > 2000 mg/kg, thereby avoiding animal testing.

Keywords: acute oral toxicity, 3T3-NRU, cytotoxicity assay

^{*1} Showa University Fujigaoka Hospital

^{*2} Fujita Health University School of Medicine

^{*3} Josai University

^{*4} Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

^{*5} Skin Safety Case Information Network

^{*6} Japan Cosmetic Industry Association

Akagi T^{*1}, Yamada T^{*2}, Miyazaki H^{*3}, Taguchi H^{*4}, Ikeda H^{*5}, Katoh M^{*6}, Mura S^{*7}, Couvreur P^{*7}, Chetprayoon P^{*8}, Maniratanachote R^{*8}, Yoshida H^{*9}, Ajiro H^{*9}, Hashimoto K^{*10}, Ashikaga, T, Kojima H, Akashi M^{*1}: Validation study for *in vitro* skin irritation test using reconstructed human skin equivalents constructed by layer-by-layer cell coating technology.

J Appl Toxicol. 2023;43(6):874-886. doi: 10.1002/jat.4431

The aim of this study is to validate an *in vitro* skin irritation test (SIT) using three-dimensional reconstructed human epidermal (RhE) skin equivalents prepared by layer-by-layer (LbL) method (LbL-3D Skin) in a series of interlaboratory studies. The goal of these validation studies is to evaluate the ability of this *in vitro* test to reliably discriminate skin irritant from nonirritant chemicals, as defined by OECD and UN GHS. This meta-validation study is to assess the within- and between-laboratory reproducibility, as well as the predictive capacity, of the LbL-3D Skin SIT in accordance with performance standards for OECD TG 439. The developed skin model, LbL-3D Skin had a highly differentiated epidermis and dermis, similar to the validated reference methods (VRM) and native human skin. The quality parameters (cell survival in controls, tissue integrity, and barrier function) were similar to VRM and in accordance with OECD TG 439. The LbL-3D Skin SIT validation study was performed by three participating laboratories and consisted of three independent tests using 20 reference chemicals. The results obtained with the LbL-3D Skin demonstrated high within-laboratory and between-laboratory reproducibility, as well as high accuracy for use as a

stand-alone assay to distinguish skin irritants from nonirritants. The predictive potency of LbL-3D Skin SIT using total 54 test chemicals were comparable to those in other RhE models in OECD TG 439. The validation study demonstrated that LbL-3D Skin has proven to be a robust and reliable method for predicting skin irritation.

Keywords: reconstructed skin equivalents, skin irritation, validation

^{*1} Graduate School of Frontier Bioscience, Osaka University

^{*2} Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital

^{*3} National Defense Medical College Research Institute

^{*4} Kao Corporation

^{*5} Mandom Corporation

^{*6} Japan Tissue Engineering Co., Ltd

^{*7} Institut Galien Paris-Sud, France.

^{*8} National Science and Technology Development Agency, Thailand

^{*9} Nara Institute of Science and Technology

^{*10} Ehime Prefectural University of Health Sciences

Kimura Y^{*1}, Yasuno R^{*2}, Iwaki T^{*3}, Fujimura C^{*1}, Ohmiya Y^{*2}, Nakajima Y^{*3}, Omori T^{*4}, Corsini E^{*5}, Inoue T^{*6}, Rogen EL^{*7}, Kojima H, Aiba S^{*1}: An international validation study of the interleukin-2 luciferase leukocyte toxicity test (IL-2 Luc LTT) to evaluate potential immunosuppressive chemicals and its performance after use with the interleukin-2 luciferase assay (IL-2 Luc assay).

Toxicol In Vitro. 2022;88:105535. doi: 10.1016/j.tiv.2022.105535

We previously reported that the IL-2 Luc LTT can detect immunosuppressive effects of drugs that are attributed to their antimetabolic activity. Here, we report an official validation study of the IL-2 Luc LTT. In the Phase I study that evaluated five coded chemicals, the within-laboratory reproducibility of three independent laboratories was 100.0%. In the combined results of the Phase I and II studies that evaluated 20 coded chemicals, the between-laboratory reproducibility was 92.0%. When compared with the reference data based on the previously-reported immunotoxicological information, the predictivity of the combined Phase I and II studies was 76.0% for Lab A and 72.0% for Labs

B and C. In contrast, in the study in which the lead laboratory examined 37 non-pharmaceutical chemicals, the predictivity of the IL-2 Luc LTT and the IL-2 Luc assay was 48.6% and 64.9%, respectively, whereas that of the combined assays was 74.3%. It is clear that an integrated approach combining multiple assays is necessary for the development of *in vitro* immunosuppression testing. These data suggest that the IL-2 Luc LTT alone is not sufficient as a component of the integrated approach, but the combination of the IL-2 Luc assay and IL-2 Luc LTT is promising.

Keywords: IL-2, immunotoxicity test, antimetabolic activity

*¹ Department of Dermatology, Tohoku University Graduate School of Medicine

*² Biomedical Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

*³ Health and Medical Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

*⁴ Department of Clinical Biostatistics, Graduate School of Medicine Kyoto University

*⁵ Laboratory of Toxicology, Department of Pharmacological Sciences, Università degli Studi di Milano, Italy

*⁶ Former- Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁷ 3RSMC Aps, Denmark

Fukuhara K^{*1}, Nakanishi I^{*2}, Imai K^{*1}, Mizuno M^{*1}, Matsumoto K^{*3}, Ohno A: DTPA-Bound Planar Catechin with Potent Antioxidant Activity Triggered by Fe³⁺ Coordination.

Antioxidants (Basel), 2023;12(2):225. doi: 10.3390/antiox12020225.

In diseases related to oxidative stress, accumulation of metal ions at the site of pathogenesis results in the generation of reactive oxygen species (ROS) through the reductive activation of oxygen molecules catalyzed by the metal ions. If these metals can be removed and the generated ROS can be strongly scavenged, such diseases can be prevented and treated. Planar catechins exhibit stronger radical scavenging activity than natural catechins and can efficiently scavenge hydroxyl radicals generated by the Fenton reaction without showing pro-oxidant effects, even in the presence of iron ions. Hence, in the current study, we designed a compound in which diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), a metal chelator, was bound to a planar catechin with enhanced radical scavenging activity by immobilizing the steric structure of a natural catechin to be planar. This compound showed almost no radical scavenging activity due to intramolecular hydrogen bonding of DTPA with the planar catechins; however, when coordinated with Fe³⁺, it showed more potent radical scavenging activity than planar catechins. Owing to its potent antioxidant activity triggered by metal coordination and its inhibition of ROS generation by trapping metal ions, this compound might exert excellent preventive and therapeutic effects against oxidative stress-related diseases.

Keywords: Fe³⁺, antioxidant activity, catechin

*¹ School of Pharmacy, Showa University

*² Institute for Quantum Life Science (iQLS), Quantum Life and Medical Science Directorate, National Institutes for Quantum Science and Technology (QST)

*³ Department of Radiation Regulatory Science Research, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), Quantum Life and Medical Science Directorate, National Institutes for Quantum Science and Technology (QST)

合田幸広：多成分系植物エキ스는，機能性表示成分になりますか？

Foods & Food Ingredients Journal of Japan. 2022;227:336-8. doi: 10.34457/ffj.227.4_336

食品分野においても，多成分系のエキスを有効成分として取り扱い，機能性表示を行うことが出来る制度が立ち上がっているが，現在のところ一向にこの制度を活用する機能性表示食品は生まれてこない。機能性表示食品は，食品メーカーの性善説に基づいた制度であるが，制度を利用するメーカーが，科学の常識ではなく，自社の常識に基づいて利用すると，制度は徐々に胡散臭いものになる。食品は，大前提として安全であることが最優先であるが，食品について機能性が表示できる時代になった今，機能性の根拠であるヒト臨床試験での結果について再現性ある製品であるためには，制度を利用する際，正しい入り口から入ることが必須で，さらに品質を保証するための試験の設定が重要と考える。そのような考え方を持つ食品メーカーが多ければ多いほど，機能性表示食品制度の未来は明るい。

Keywords: health food product, pharmaceuticals, food with health claims

合田幸広：第十八改正日本薬局方と第十九改正日本薬局方作成基本方針。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2021;12:323-8. doi: 10.14982/rsmp.12.323

The Japanese Pharmacopoeia (JP) 18th edition was published on June 7, 2021 and its key topics are as follows: (1) implementation of ICH-Q3D; (2) 33 new monographs, (3) one new and five revised general tests; (4) seven new general information; and (5) removal of harmful reagents, and use of the word “enantiomer” instead of “optical isomer;” (6) removal of some alias names (commonly used names), and revision of several titles. This article summarizes the above key topics. In addition, the difference in the basic principles for the preparation of the JP 18th edition and those of the JP 19th edition, which was announced on September 2, 2021, are presented.

Keywords: the Japanese Pharmacopoeia 18th edition, the Japanese Pharmacopoeia 19th edition, the basic principle for the preparation of the Japanese Pharmacopoeia

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。

食品衛生学雑誌 2022;63:J41-4.

レギュラトリーサイエンス (RS) とは，内山充国立医薬品食品衛生研究所 (国立衛研) 元所長が1987年に提唱した研究分野であり「科学技術の進歩を真に人と社会に役立つ最も望ましい姿に調整するための予測・評価・判断の科学」であり，国の用語としても定着している。国立衛研では，このRS研究を継続的に展開しているが，RSの基本は，品質保証であり，国立衛研の設立当時のミッションである。筆者は，国立衛研の前身である国立衛生試験所食品添加物部に入所以来，安全性と有効性のバランスを考え，品質保証を保証するRS研究を継続的に行ってきた。本稿では，そのうち，合成色素に関する研究，天然食品添加物に関する研究，遺伝子組換え食品に関する研究，植物毒・天然有害物質に関する研究，健康食品・食品素材の品質に関する研究について紹介する。

Keywords: 品質保証, レギュラトリーサイエンス, 食品と食品添加物

Goda, Y.: Regulatory science of natural products.

J. Nat. Med. 2022;76:732-47. doi: 10.1007/s11418-022-01639-w

Foods and pharmaceuticals play key roles in public health and welfare and ensuring that these products meet their quality assurance standards is a top priority in health and medical care. Quality assurance of natural products is essential in pharmaceutical sciences because the outset of a medicine is a natural, crude drug. Regulatory science underpins scientific regulations and is closely related to the quality assurance of foods and pharmaceuticals to ensure their safety and efficacy. During my time at the National Institute of Health Sciences, Japan, from 1986 to present, the regulatory science of natural products has been my main research focus. This review discusses 24 studies related to the regulatory science of natural food additives, 26 related to foods, 23 related to borderline products, 16 related to illicit psychotropic mushrooms, plants, and agents, and 57 related to herbal medicines. In later sections, the regulatory science for ethical Kampo products with new dosage forms and herbal medicines that use Kampo extracts as active pharmaceutical ingredients are discussed. My experience from the early twenty-first century in research projects on the bioequivalence of Kampo products and the development of ephedrine alkaloid-

free Ephedra Herb extract demonstrate that regulatory science is crucial for developing new drugs. Keywords: regulatory science, quality assurance, herbal products

吉田寛幸, 阿部康弘, 伊豆津健一: 後発医薬品の継続的な品質改善に向けたジェネリック医薬品品質情報検討会の取り組み.

医療薬学 2022;48:431-42.

Recent recalls of many generic drugs caused by violations of Good Manufacturing Practice (GMP) rules caused a severe shortage of the products and associated substantial impact on medical care system. This mini review introduces 15-year activities of Expert Committee on Quality of Generic Drug Products (ECQGDP), which was established to discuss issues related to quality of generic drugs by the Ministry of Health, Labour and Welfare. ECQGDP coordinates annual specification test program of generic drugs performed by official medicines control laboratories. In addition, ECQGDP performs comparative dissolution tests using four dissolution media at different pH to avoid significant non-bioequivalence between products, and impurity analysis of injection formulations of brand and generic products. Some properties of formulations that are not listed in their specifications (e.g., adhesion durability of patch formulations) were also discussed to avoid their significant difference in usability between the products. The committee also assesses issues of generic drugs reported in literatures, academic conferences, and inquiry calls to PMDA. Discussions at ECQGDP have led to improvements in many products. The improved collaboration of the quality testing and GMP inspections should significantly reduce compliance issues in pharmaceutical manufacturing.

Keywords: generic drugs, quality, Expert Committee on Quality of Generic Drug Products

佐々木哲朗*, 坂本知昭, 大塚誠*: 高い周波数制度を持つ連続波GaPテラヘルツ分光スペクトル測定装置を利用した医薬品検査.

レーザー研究 2022;50:167-171.

Since terahertz (THz) spectra are sensitive to crystal structures, they are available for crystal polymorph identification and quantification. They can also be utilized to detect defects in crystal, such as

impurity molecules. Thus, THz spectroscopy provide high sensitivity and a low detection limit for pharmaceutical inspection. In this paper, we first present our originally developed high-frequency accurate CW Gallium Phosphide (GaP) THz spectrometer and then demonstrate trace impurity detection in pharmaceuticals. Such high-frequency accurate spectroscopy has potential for the inspection of middle molecular weight (MMW) pharmaceuticals, which are expected to become mainstream in the near future.

Keywords: THz spectroscopy, trace impurity detection, crystal quality

* 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各条試験及び製造工程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3報)-.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:152-9. doi: 10.51018/pmdrs.53.2_152

In order to evaluate the applicability of terahertz spectroscopy to the Japanese Pharmacopoeia (JP) identification test, the distinctiveness of terahertz (THz) spectra among four Japanese Pharmacopoeia levofloxacin (LVFX) tablets was examined. As a result, although it is stated in the package insert that LVFX hemihydrate is used, a commercially available formulation was found to contain a mixture of hemihydrate and monohydrate by THz spectral analysis. An analysis of the dehydration process of tablets having similar components suggested that polymorphic conversion from hemihydrate to monohydrate has occurred in LVFX tablets D during manufacturing or storage process. The coexistence of monohydrate may promote dehydration under a drying environment in general THz spectral measurements. Our finding suggests that THz spectroscopy, which can sensitively detect pseudo-polymorphism, would be applicable for use not only use as a JP identification test, but also to check substandard drugs on the market.

Keywords: terahertz spectroscopy, qualitative analysis, pseudo-polymorphs

* 日立ハイテク

坂本知昭：品質に関するトピックの動向 ICH Q9 (R1)：「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」の改訂.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53: 543-6. doi: 10.51018/pmdrs.53.6_543

ICH Q9 (R1)「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」の改訂（案）の進捗について報告した.

Keywords: ICH Q9 (R1), quality risk management, ICH guideline

Takechi-Haraya Y, Ohgita T^{*1}, Demizu Y, Saito H^{*1}, Izutsu K, Sakai-Kato K^{*2}: Current status and challenges of analytical methods for evaluation of size and surface modification of nanoparticle-based drug formulations.

AAPS PharmSciTech. 2022;23:150. doi: 10.1208/s12249-022-02303-y

The present review discusses the current status and difficulties of the analytical methods used to evaluate size and surface modifications of nanoparticle-based pharmaceutical products (NPs) such as liposomal drugs and new SARS-CoV-2 vaccines. We identified the challenges in the development of methods for (1) measurement of a wide range of solid-state NPs, (2) evaluation of the sizes of polydisperse NPs, and (3) measurement of non-spherical NPs. Although a few methods have been established to analyze surface modifications of NPs, the feasibility of their application to NPs is unknown. The present review also examined the trends in standardization required to validate the size and surface measurements of NPs. It was determined that there is a lack of available reference materials and it is difficult to select appropriate ones for modified NP surface characterization. Research and development are in progress on innovative surface-modified NP-based cancer and gene therapies targeting cells, tissues, and organs. Next-generation nanomedicine should compile studies on the practice and standardization of the measurement methods for NPs to design surface modifications and ensure the quality of NPs.

Keywords: nanoparticle-based pharmaceutical product, size, surface chemistry

^{*2} Kitasato University

阿部康弘, 山本栄一：「リポソームと関連試験法」について.

薬剤学 2022;82:195-200. doi: 10.14843/jpstj.82.195

第十七改正日本薬局方第二追補にて、製剤総則の部〔3〕製剤各条「3.1 注射剤」の項に新たに「3.1.4 リポソーム注射剤」が記載された。本製剤各条ではリポソーム注射剤の定義が示されるとともに、基本的な要求事項として「本剤は、適切な放出特性を有する」、および「本剤は、適切な粒子径を有する」と規定されている。リポソームという複雑な剤形に応じた製剤特性を評価するうえで、適切な試験法を検討又は開発することが重要であるが、リポソーム注射剤の「放出特性」と「粒子径」について具体的な試験法の選択基準までは記載されていない。本稿では、これらの関連試験法について概説し、分析上の留意点を整理した。

Keywords: リポソーム注射剤, 粒子径評価法, 放出性評価法

伊豆津健一, 阿部康弘, 栗田麻里, 吉田寛幸：医療用医薬品の品質問題と安定供給.

薬学雑誌 2023;143:139-52. doi: 10.1248/yakushi.22-00185

Several good manufacturing practice (GMP) compliance issues and their associated quality problems that have been revealed since 2020 have led to large-scale recalls and supply suspensions of drug products in Japan. This paper provides an overview of the causes and countermeasures for supply disruptions of low-molecular-weight chemical pharmaceutical agents, focusing on quality-related issues. A recent increase in the use of generic drugs emphasized the importance of strengthening active pharmaceutical ingredient (API) supply chains and ensuring GMP compliance among drug manufacturers. In addition, increasing recalls in the drug products of certain marketing authorization holders due to storage stability problems strongly suggests the need to improve their development process considerably. Other measures to stabilize the supply of pharmaceuticals, including increasing stockpiles of APIs, were also discussed.

Keywords: drug shortage, quality, good manufacturing practice compliance

^{*1} Kyoto Pharmaceutical University

末友裕行^{*1}, 桂真治^{*2}, 高垣香菜^{*3}, 中子真由美^{*4},

馬場一彦^{*2}, 丸吉京介^{*5}, 三原和敏^{*6}, 湯村恭平^{*7}, 日向昌司, 原園景, 柴田寛子, 鳥巢哲生^{*8}, 内山進^{*8}, 石井明子: バイオ医薬品のCMC研究開発におけるデジタルトランスフォーメーション (DX) に向けた現状と課題. 第1回バイオ医薬品CMC研究開発におけるDigitizationおよびDigitalizationに関する現状.

ファームテクジャパン. 2022;38(10):85-91.

近年, 様々な分野でDigitization, Digitalization, 及びこれらに基づくDigital transformation (DX) が推進されていることを踏まえ, AMED創薬基盤推進事業の官民共同研究班におけるアンケートと議論に基づき, バイオCMC研究開発におけるDXに向けた現状と課題について, 3回の連載で概説した. 連載第1回では, DXに関連する用語を整理し, バイオ医薬品CMC研究開発におけるDigitizationおよびDigitalizationの現状について論述した.

Keywords: バイオ医薬品, CMC研究開発, デジタルトランスフォーメーション

^{*1} 協和キリン (株)

^{*2} 大鵬薬品工業 (株)

^{*3} アステラス製薬 (株)

^{*4} 住友ファーマ (株)

^{*5} 第一三共 (株)

^{*6} JCRファーマ (株)

^{*7} 中外製薬 (株)

^{*8} 大阪大学

末友裕行^{*1}, 大澤賢太郎^{*2}, 西風隆司^{*3}, 早川禎宏^{*3}, 柴田寛子, 高垣香菜^{*4}, 桂真治^{*5}, 中子真由美^{*6}, 馬場一彦^{*7}, 丸吉京介^{*7}, 三原和敏^{*8}, 湯村恭平^{*9}, 日向昌司, 原園景, 鳥巢哲生^{*10}, 内山進^{*10}, 石井明子: バイオ医薬品のCMC研究開発におけるデジタルトランスフォーメーション (DX) に向けた現状と課題. 第2回バイオ医薬品の製法開発や品質評価における分析結果および分析機器のDigitizationおよびDigitalizationの現状.

ファームテクジャパン. 2022;38(11):83-88.

連載第2回では, バイオ医薬品の製法開発や品質評価における分析結果および分析機器に焦点をあてて, DigitizationおよびDigitalizationの現状について紹介した.

Keywords: バイオ医薬品, CMC研究開発, デジタルトランスフォーメーション

^{*1} 協和キリン (株)

^{*2} (株) 日立ハイテク

^{*3} (株) 島津製作所

^{*4} アステラス製薬 (株)

^{*5} 大鵬薬品工業 (株)

^{*6} 住友ファーマ (株)

^{*7} 第一三共 (株)

^{*8} JCRファーマ (株)

^{*9} 中外製薬 (株)

^{*10} 大阪大学

末友裕行^{*1}, 柴田寛子, 高垣香菜^{*2}, 山口祐希^{*3}, 叶井正樹^{*4}, 本山賢人^{*4}, 江連徹^{*4}, 西風隆司^{*4}, 早川禎宏^{*4}, 大澤賢太郎^{*5}, 桂真治^{*6}, 中子真由美^{*7}, 馬場一彦^{*6}, 丸吉京介^{*8}, 三原和敏^{*9}, 湯村恭平^{*10}, 日向昌司, 原園景, 鳥巢哲生^{*3}, 内山進^{*3}, 石井明子: バイオ医薬品のCMC研究開発におけるデジタルトランスフォーメーション (DX) に向けた現状と課題. 第3回バイオ医薬品CMC研究開発におけるDigitizationおよびDigitalizationに関する事例紹介.

ファームテクジャパン. 2022;38(12):109-121.

連載第3回では, バイオCMC研究開発において用いられる分析 (水素/重水素交換質量分析による高次構造解析, 3次元ホモダイナミクス検出法による凝集体のハイスループット評価), データ解析 (データマイニングシステムを用いたバイオ医薬品生産プロセスの改善, 機械学習を活用した微粒子の由来判別), 一連のシステム (メタボロミクス解析技術とDXを活用した効率的な抗体医薬品製造プロセスの理解, 電子ラボノートシステムの運用) に関して, Digitization, Digitalizationの事例を紹介した.

Keywords: バイオ医薬品, CMC研究開発, デジタルトランスフォーメーション

^{*1} 協和キリン (株)

^{*2} アステラス製薬 (株)

^{*3} 大阪大学

^{*4} (株) 島津製作所

^{*5} (株) 日立ハイテク

^{*6} 大鵬薬品工業 (株)

^{*7} 住友ファーマ (株)

^{*8} 第一三共 (株)

^{*9} JCRファーマ (株)

^{*10} 中外製薬 (株)

橋井則貴, 田尻道子^{*}, 石井明子: Multi-attribute Methodによる抗体医薬品の品質評価.

Yakugaku Zasshi. 2022;142(7):731-744. doi: 10.1248/yakushi.21-00211-2

In the development of therapeutic monoclonal antibodies (mAbs), it is essential to characterize the modifications causing structural heterogeneity because certain modifications are associated with safety and efficacy. However, the rapid structural analysis of mAbs remains challenging due to their structural complexity. The multi-attribute method (MAM) is a structural analytical method based on peptide mapping using LC/MS, and has drawn attention as a new quality control method for therapeutic mAbs instead of conventional structural heterogeneity analyses using several chromatographic techniques. Peptide mapping, which is regarded as an identification test method, is used to confirm that the amino acid sequence corresponds to that deduced from the gene sequence for the desired product. In contrast, MAM is used for simultaneously monitoring the modification rates of individual amino acid residues of therapeutic mAbs, indicating that MAM is used as quantitative test rather than identification test. In this review, we summarized the typical structural heterogeneities of mAbs and the general scheme of MAM. We also introduced our optimized sample preparation method for MAM, and examples of simultaneous monitoring of several modifications including deamidation, oxidation, N-terminal pyroglutamination, C-terminal clipping and glycosylation by our MAM system.

Keywords: multi-attribute method, monoclonal antibody, peptide mapping

* 横浜市立大学

豊島聡*, 石井明子: バイオ創薬の基盤強化に向けた製造・品質管理の技術革新と国際貢献.

Yakugaku Zasshi. 2022;142(7):721-722. doi: 10.1248/yakushi.21-00211-F

本誌上シンポジウムでは、バイオ創薬の基盤強化に向けた国内の最新動向として、連続生産等の新しい製造技術開発とそれを支える分析技術やレギュラトリーサイエンス、及びバイオ医薬品製造・品質管理に関する国内での技術開発や人材育成に係わる特色のある活動について紹介し、日本から海外への貢献を含め、今後の方向性について論述した。

Keywords: 抗体医薬品, 製造, 国際貢献

* バイオロジクス研究・トレーニングセンター

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—.

Yakugaku Zasshi. 2022;142(6):611-618. doi: 10.1248/yakushi.21-00234-2

Antibodies play a major role in immune responses against viruses, which inhibit infection by binding to target viral antigen. Antibodies are induced by viral entry to the body and vaccination that artificially induces immune responses; therefore, antibody tests are used in research for infection history and evaluation of vaccine efficacy. Currently, antibody tests against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) by immunochromatography, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA), or other kits used for automated analyzer are available. However, the test results should be carefully interpreted because requirements for the antibody test to obtain reliable results have not been established. Also, antibodies in human samples are heterogeneous, and their expression level changes over time. This review briefly explains the basic knowledge about antibodies against SARS-CoV-2 and outlines the classification and characteristics of the antibody tests with points to consider in their use. A summary of the collaborative study that evaluated the analytical performance of antibody test kits conducted by the National Institute of Health Sciences is also introduced. Then, the issues in ensuring the reliability of antibody tests results are discussed by considering the usefulness and availability of the World Health Organization international standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin.

Keywords: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, vaccine, antibody test

奥平真一*, 石井明子: バイオ医薬品分野における連続生産の進捗.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2022;53(3):192-197. doi: 10.51018/pmdrs.53.3_192

連続生産とは、複数の単位操作を含む工程が稼働している期間中、連続的に原材料が製造工程内に供給され生産物が取り出される生産方法であり、幅広い製造スケールに対応できる利点等が期待され、今後の医薬品産業における主要な製造技術の一つとなり得ると考えられる。本文書では、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、培養及び精製工程の特徴を従来のバッチ

生産と比較し、考慮すべき主要な事項についてまとめた。

Keywords: バイオ医薬品, 連続生産, 管理戦略

* 医薬品医療機器総合機構

石井明子: 新型コロナウイルスに対する抗体検査。

ファルマシア. 2022;58(5):430-434. doi: 10.14894/faruawpsj.58.5_430

新型コロナウイルスに対する抗体検査は、パンデミック初期には感染履歴の調査等に用いられ、最近ではワクチンの有効性評価との関連で関心が寄せられている。PCR検査や抗原検査と異なり、測定対象となる抗体に多様性があるため、抗体検査の結果の解釈には注意を要する。本稿では、抗体検査に用いられている技術と分析性能、および抗体価の標準化に関する国際的動向を紹介し、今後の課題を考察した。

Keywords: 新型コロナウイルス, 抗体検査, 標準品

Kaur S^{*1}, Alley SC^{*2}, Szapacs M^{*3}, Wilson A^{*4}, Ciccimaro E^{*5}, Su D^{*6}, Henderson N^{*7}, Chen L^{*8}, Garofolo F^{*9}, Hengel S^{*2}, Jian W^{*10}, Kellie JF^{*11}, Lee A^{*12}, Mehl J^{*11}, Palandra J^{*13}, Qiu H^{*14}, Savoie N^{*15}, Shakleya D^{*16}, Staelens L^{*17}, Sugimoto H^{*18}, Sumner G^{*14}, Welink J^{*19}, Wheller R^{*20}, Xue YJ^{*5}, Zeng J^{*5}, Zhang J^{*16}, Zhou H^{*21}, Wang J^{*22}, Summerfield S^{*23}, Kavetska O^{*24}, Dillen L^{*25}, Ramanathan R^{*26}, Baratta M^{*18}, Dasgupta A^{*16}, Edmison A^{*27}, Ferrari L^{*28}, Fischer S^{*1}, Fraier D^{*28}, Haidar S^{*16}, Heermeier K^{*29}, James C^{*30}, Ji A^{*31}, Luo L^{*24}, Lima Santos GM^{*32}, Post N^{*33}, Rosenbaum AI^{*34}, Sporning S^{*34}, Surapaneni S^{*5}, Vinter S^{*35}, Wan K^{*24}, Woolf E^{*36}, Kavetska O^{*24}, Cho SJ^{*16}, Kossary E^{*37}, Prior S^{*36}, Abhari MR^{*16}, Soo C^{*27}, Wang YM^{*16}, Bandukwala A^{*16}, Cherry E^{*27}, Cludts I^{*36}, Ghosh S^{*16}, Hopper S^{*36}, Ishii-Watabe A, Kirshner S^{*16}, Maher K^{*16}, Maxfield K^{*16}, Pedras-Vasconcelos J^{*16}, Saito Y, Smith D^{*27}, Solstad T^{*38}, Verthelyi D^{*16}, Wadhwa M^{*36}, Wagner L^{*16}, Waxenecker G^{*39}, Yan H^{*16}, Zhang L^{*27}: 2021 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: Mass Spec of Proteins, Extracellular Vesicles, CRISPR, Chiral Assays, Oligos; Nanomedicines Bioanalysis; ICH M10 Section 7.1; Non-Liquid & Rare Matrices; Regulatory Inputs (Part 1A - Recommendations on Endogenous Compounds, Small Molecules, Complex Methods, Regulated Mass Spec of Large Molecules, Small

Molecule, PoC & Part 1B - Regulatory Agencies' Inputs on Bioanalysis, Biomarkers, Immunogenicity, Gene & Cell Therapy and Vaccine).

Bioanalysis. 2022 May;14(9):505-580. doi: 10.4155/bio-2022-0078

The 15th edition of the Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (15th WRIB) was held on 27 September to 1 October 2021. This 2021 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop, and is aimed to provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This publication (Part 1A) covers the recommendations on Endogenous Compounds, Small Molecules, Complex Methods, Regulated Mass Spec of Large Molecules, Small Molecule, PoC. Part 1B covers the Regulatory Agencies' Inputs on Bioanalysis, Biomarkers, Immunogenicity, Gene & Cell Therapy and Vaccine.

Keywords: bioanalysis, biomarkers, cell therapy

*¹ Genentech

*² Seattle Genetics

*³ Abbvie

*⁴ Integrated Bioanalysis

*⁵ Bristol-Myers Squibb

*⁶ Mersana

*⁷ Integrated Bioanalysis

*⁸ Boehringer Ingelheim

*⁹ BRI

*¹⁰ Janssen Research & Development, Spring House

*¹¹ GlaxoSmithKline

*¹² Merck

*¹³ Pfizer

*¹⁴ Regeneron

*¹⁵ WRIB

*¹⁶ US FDA

*¹⁷ UCB

*¹⁸ Takeda

*¹⁹ EU EMA

*²⁰ LGC

*²¹ BioMarin

*²² Crinetics

*²³ GlaxoSmithKline

*²⁴ Pfizer

- *²⁵ Janssen Research & Development
- *²⁶ Vertex
- *²⁷ Health Canada
- *²⁸ F. Hoffmann-La Roche,
- *²⁹ Sanofi, Frankfurt
- *³⁰ Amgen Research
- *³¹ Sanofi
- *³² Brazil ANVISA
- *³³ Ionis
- *³⁴ Integrated Bioanalysis
- *³⁵ Novo Nordisk
- *³⁶ UK MHRA
- *³⁷ WHO
- *³⁸ Norway NoMA
- *³⁹ Austria AGES.

Loo L^{*1}, Harris S^{*2}, Milton M^{*3}, Meena^{*4}, Lembke W^{*5}, Berisha F^{*6}, Bertholet S^{*7}, Dessy F^{*8}, Dodge R^{*9}, Fang X^{*10}, Fiscella M^{*11}, Garofolo F^{*12}, Gorovits B^{*13}, Gupta S^{*14}, Jawa V^{*15}, Ishii-Watabe A, Long B^{*14}, Lu Y^{*16}, Mack T^{*15}, McGuire K^{*17}, Nolan K^{*18}, Pan L^{*19}, Potthoff B^{*20}, Purushothama S^{*21}, Smith D^{*22}, Solstad T^{*23}, Sonderegger I^{*24}, Taddeo F^{*19}, Tangri S^{*25}, Wagner L^{*26}, Wu B^{*6}, Xu Y^{*27}, Kirshner S^{*26}, Verthelyi D^{*26}, Yan H^{*26}, Maxfield K^{*26}, Pedras-Vasconcelos J^{*26}, Abhari MR^{*26}, Gupta S^{*28}, Wu Y^{*29}, Rajadhyaksha M^{*30}, Andisik M^{*17}, Baltrukonis D^{*31}, Cherry E^{*22}, Cludts I^{*32}, Gunn G^{*33}, Millner AH^{*34}, Jordan G^{*35}, Kar S^{*21}, Kubiak R^{*29}, Lotz GP^{*35}, Palmer R^{*36}, Peng K^{*37}, Poetzel J^{*38}, Richards S^{*36}, Savoie N^{*21}, Staack RF^{*35}, Stubenrauch K^{*35}, Wadhwa M^{*32}, Waxenecker G^{*39}, Yang TY^{*6}, Zhang L^{*22}: 2021 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: TAb/NAb, Viral Vector CDx, Shedding Assays; CRISPR/Cas9 & CAR-T Immunogenicity; PCR & Vaccine Assay Performance; ADA Assay Comparability & Cut Point Appropriateness (Part 3 - Recommendations on Gene Therapy, Cell Therapy, Vaccine Assays; Immunogenicity of Biotherapeutics and Novel Modalities; Integrated Summary of Immunogenicity Harmonization).

Bioanalysis. 2022 May 17. doi: 10.4155/bio-2022-0081

The 15th edition of the Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (15th WRIB) was held on 27 September to 1 October 2021. This 2021 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop, and is aimed to

provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. This publication (Part 3) covers the recommendations on TAb/NAb, Viral Vector CDx, Shedding Assays; CRISPR/Cas9 & CAR-T Immunogenicity; PCR & Vaccine Assay Performance; ADA Assay Comparability & Cut Point Appropriateness. Keywords: bioanalysis, biomarkers, cell therapy

-
- *¹ Vertex
 - *² HilleVax
 - *³ Novartis
 - *⁴ Stoke
 - *⁵ UCB Farchim SA
 - *⁶ Janssen R&D
 - *⁷ GlaxoSmithKline Vaccines
 - *⁸ GlaxoSmithKline
 - *⁹ Novartis
 - *¹⁰ AskBio
 - *¹¹ REGENXBIO
 - *¹² BRI
 - *¹³ Sana Bio
 - *¹⁴ BioMarin
 - *¹⁵ Bristol-Myers Squibb
 - *¹⁶ Sangamo
 - *¹⁷ Regeneron Pharmaceuticals
 - *¹⁸ Merck
 - *¹⁹ Takeda
 - *²⁰ Novartis, Basel
 - *²¹ WRIB
 - *²² Health Canada
 - *²³ Norwegian Medicines Agency
 - *²⁴ Takeda
 - *²⁵ Navigate
 - *²⁶ US FDA
 - *²⁷ Intellia
 - *²⁸ AbbVie
 - *²⁹ AstraZeneca
 - *³⁰ Alexion
 - *³¹ Pfizer
 - *³² UK MHRA
 - *³³ GlaxoSmithKline
 - *³⁴ Novo Nordisk
 - *³⁵ Roche Pharma Research & Early Development
 - *³⁶ Sanofi

*³⁷ Genentech

*³⁸ Sandoz

*³⁹ Austria AGES.

橋井則貴, 石井明子: Multi-attribute method (MAM) を利用した抗体医薬品の構造特性評価について.

医薬品レギュラトリーサイエンス. 2022;53(4):307-309. doi: 10.2745/dd.36.342

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 modifications

日向昌司, 石井明子: バイオ医薬品に残存する宿主細胞由来タンパク質 (HCP) の定量方法と留意点.

Pharm Stage. 2022;22(6):13-16.

バイオ医薬品に残存する宿主細胞由来タンパク質 (HCP) の定量方法に関して, 抗HCPポリクローナル抗体を用いたELISA (HCP-ELISA) の概要, 液体クロマトグラフィー/質量分析を用いたHCP解析手法の現状と課題, HCPの管理手法の展望について概説した.

Keywords: 宿主細胞由来タンパク質, ELISA, 液体クロマトグラフィー/質量分析

井上敬介^{*1}, 寒川陵史^{*2}, 柴田寛子^{*3}, 高津まり^{*3}, 檜山行雄: ICH分析法バリデーションガイドラインの改訂 (Q2 (R2)) 及び分析法開発ガイドライン (Q14) – 意見公募案の概要と解説 –.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54:2-13.

ICH分析法バリデーションガイドラインの改定 (Q2 (R2)) 及び分析法開発ガイドライン (Q14) の意見公募案1, 2) の主要な点を説明した.

Keywords: 分析法バリデーション, ICH Q2 (R2)/

Q14

*¹ 武田薬品工業 (株)

*² シオノギヘルスケア (株)

*³ 医薬品医療機器総合機構

柴田寛子, 川北哲也^{*1}, 内田圭介^{*2}, 有安葵^{*3}, 井上敬介^{*3}, 江原潤平^{*4}, 小笠原実穂^{*5}, 奥田章博^{*6}, 尾崎恭代^{*7}, 坂本大^{*8}, 新妻亮直^{*9}, 餅田貴美子^{*2, 10}, 小出達夫, 石井明子, 木吉真人, 原園景, 高津まり^{*11}, 松田嘉弘^{*11}, 檜山行雄: 「より進んだ手法」を活用した分析法開発への期待 – AQbD研究班からのレポート –

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54:14-21.

ICH Qカルテットが整備され, 「より進んだ手法 (enhanced approach)」であるQuality by Design (QbD) の考え方が浸透した. それに伴い, 分析法の開発についても, 科学とリスクに基づいた「より進んだ手法」が浸透しつつある. 2018年6月のICH神戸会議において「ICH Q2 (R2)/Q14分析法開発と分析法バリデーション改訂」として正式に採択されてから, Q14の円滑な国内実装に向けて, 薬事申請に用いるCTD (コモン・テクニカル・ドキュメント) 及びPACMP (承認後変更管理実施計画書) モックアップの作成にフォーカスして活動してきた. 本稿では, 「より進んだ手法」を活用した分析法開発について概説した後, AQbD分科会で作成したCTDモックアップの内容を紹介した.

Keywords: AQbD, 分析法開発, ICH Q2 (R2)/Q14

*¹ 第一三共 (株)

*² 中外製薬 (株)

*³ 武田薬品工業 (株)

*⁴ 旭化成ファーマ (株)

*⁵ アステラス製薬 (株)

*⁶ グラクソ・スミスクライン (株)

*⁷ アストラゼネカ (株)

*⁸ 小野薬品工業 (株)

*⁹ 福島県会津保健所

*¹⁰ 東京医薬品工業協会

*¹¹ 医薬品医療機器総合機構

日向昌司, 石井明子: 分子標的薬のこれから バイオ医薬品の現状と展望.

小児内科 2023;55:175-179.

バイオ医薬品に分類される分子標的薬に焦点を絞り, 主な医薬品の構造や作用, 主な対象疾患に対する小児へ

の適応状況について現状を整理し、臨床での使用における留意点について概説した。

Keywords: バイオ医薬品, 分子標的薬, 小児

Andrews PW^{*1}, Barbaric I^{*1}, Benvenisty N^{*2}, Draper JS^{*3}, Ludwig T^{*4}, Merkle FT^{*5}, Sato Y, Spits C^{*6}, Stacey GN^{*7}, Wang H^{*7}, Pera MF^{*8}: The consequences of recurrent genetic and epigenetic variants in human pluripotent stem cells.

Cell Stem Cell. 2022;29:1624-1636. doi: 10.1016/j.stem.2022.11.006.

It is well established that human pluripotent stem cells (hPSCs) can acquire genetic and epigenetic changes during culture *in vitro*. Given the increasing use of hPSCs in research and therapy and the vast expansion in the number of hPSC lines available for researchers, the International Society for Stem Cell Research has recognized the need to reassess quality control standards for ensuring the genetic integrity of hPSCs. Here, we summarize current knowledge of the nature of recurrent genetic and epigenetic variants in hPSC culture, the methods for their detection, and what is known concerning their effects on cell behavior *in vitro* or *in vivo*. We argue that the potential consequences of low-level contamination of cell therapy products with cells bearing oncogenic variants are essentially unknown at present. We highlight the key challenges facing the field with particular reference to safety assessment of hPSC-derived cellular therapeutics.

Keywords: genetic integrity, human pluripotent stem cell, safety assessment

^{*1} University of Sheffield

^{*2} The Hebrew University of Jerusalem

^{*3} Stem Cell Network

^{*4} University of Wisconsin-Madison

^{*5} University of Cambridge

^{*6} Vrije Universiteit Brussel

^{*7} Chinese Academy of Sciences

^{*8} The Jackson Laboratory

Tsuchiya A^{*1}, Terai S^{*1}, Horiguchi I^{*2}, Homma Y^{*3}, Saito A^{*2}, Nakamura N^{*2,4,5}, Sato Y, Ochiya T^{*6}, Kino-oka M^{*2}, Working Group of Attitudes for Preparation and Treatment of Exosomes of Japanese Society of Regenerative Medicine: Basic points to

consider regarding the preparation of extracellular vesicles and their clinical applications in Japan.

Regen Ther. 2022;21:19-24. doi: 10.1016/j.reth.2022.05.003

In recent years, extracellular vesicles (EVs) have attracted attention as a new therapeutic tool. In Europe, the United States, and Asia, there is an accelerating trend of moving beyond basic research on clinical trials. However, treatment using EVs is still in the research and development stage, and the general public has insufficient awareness and understanding of the risks involved in ensuring safety and efficacy, the status of laws and regulations, and global research and development trends regarding their use. The Japanese Society for Regenerative Medicine, which has promoted the research and development of regenerative medicine, an innovative medical technology based on the principle of delivering it safely, effectively, and promptly, including the establishment of laws and regulations, would like to express two positions in light of the rapid development of therapies using EVs: 1) concern about treatments that are based solely on the discretion of medical practitioners, and 2) active promotion of treatments based on sound scientific evidence. Because EVs are released from cells, there are many similarities between EVs and processed cells in terms of manufacturing processes and safety hazards. As for efficacy, the mechanism of action of EVs is still unclear, as is the case with specified processed cells; in such cases, it is difficult to measure potency, identify efficacy-related quality attributes, and evaluate the comparability of quality before and after a change in the manufacturing process. In other words, the number of quality attributes that can be obtained for EVs is limited because of their complex characteristics, and it is difficult to grasp their quality through specifications and characterization. Therefore, while designing a quality control strategy for EVs, it is important to ensure the quality of the final product (EVs) by controlling the raw materials and manufacturing process. On the contrary, since EVs do not contain living cell components and are not classified into specified processed cells, non-commercial clinical research on treatments using EVs and individual medical treatments with EVs at the discretion of medical practitioners are out of the scope

of the Act on the Safety of Regenerative Medicine of Japan. At present, there are no relevant laws or regulations for the use of EVs other than the Medical Practitioners' Act and the Medical Care Act in Japan. Therefore, there is a concern that treatment will be performed without sufficient objective evaluation of the scientific basis for safety and efficacy. Despite these concerns, the development of therapies using EVs is underway worldwide. This could potentially lead to a wide variety of new therapeutic areas if the methods needed to stably secure and mass cultivate cells as raw materials and the technologies needed for the mass production of EVs can be developed, in addition to understanding the risks involved and developing relevant laws and regulations. As part of the Japanese Society for Regenerative Medicine, we will continue to work on the development of these methods and technologies and hope that such a promising field will be promoted with a high level of safety before reaching the public.

Keywords: Act on the safety of regenerative medicine, exosomes, regenerative medicine

*¹ Niigata University

*² Osaka University

*³ Juntendo University School of Medicine

*⁴ Osaka University Graduate School of Medicine

*⁵ Osaka Health Science University

*⁶ Tokyo Medical University

高田のぞみ, 佐藤陽治: 再生医療におけるわが国の法令および規制.

日本医師会雑誌. 2022;151:556

再生医療等製品を規制する「医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律」および「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の特徴や違い等について概説した.

Keywords: 再生医療等製品, 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律, 再生医療等の安全性の確保等に関する法律

佐藤陽治: ヒト細胞加工製品の製造における *in vitro* 細胞特性評価の重要性

PHARM STAGE. 2022;22:1-3

ヒト細胞加工製品の産業化における現在の課題 (大量製造やコスト, 評価技術の標準化等) について概説した. また, 製法工程変更前後の品質の同等性/同質性の評価

において重要となるcritical quality attribute (CQA) を把握する意義やその評価の課題について概説し, *in vitro*細胞特性評価の重要性を紹介した.

Keywords: ヒト細胞加工製品, 同等性/同質性, critical quality attribute

平井孝昌, 佐藤陽治: 遺伝子改変されたブタ心臓のヒトへの移植について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2022;53:424-6.

世界で初めて実施された遺伝子改変されたブタの心臓を用いた異種移植を取り上げ, 異種移植におけるウイルス感染や規制に関する問題点を概説した.

Keywords: 異種移植, 遺伝子改変動物, ウイルス安全性

田中直子^{*1}, 阿部浩幸^{*2}, 荒木紀帆^{*3}, 石井匡^{*3}, 上野高嗣^{*4}, 黒田拓也, 佐治大介^{*2}, 中村和靖^{*4}, 南保泰希^{*3}, 西田仁^{*1}, 坂東清子^{*5}, 藤田大樹^{*3}, 松浦哲也^{*5}, 三浦巧, 三木健次^{*4}, 望月秀美^{*6}, 安田智, 吉本将成^{*2}, 渡辺夏巳^{*7}, 佐藤陽治: 細胞加工製品の腫瘍形成リスクの合理的評価を目指して (1).

再生医療. 2023;1:30-35.

細胞加工製品の製造では, 長期間の培養等で細胞中のゲノムが不安定になり遺伝子変異が生じや易くなる可能性がある. 一般に, 遺伝子変異の蓄積は, 細胞加工製品の腫瘍化につながると考えられる. そのため, 細胞加工製品のゲノム不安定性又は遺伝子変異と最終製品の投与後の腫瘍形成リスクとの関係を適切に評価できれば, 製品の安全性の更なる確保が期待できる. 細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価に関する官共同研究 (MEASURE2プロジェクト) では, 合理的な腫瘍形成リスク評価の実施に貢献するため, ゲノム不安定性及び遺伝子変異の評価の実施状況と国内外の規制動向に関する調査を行った. 細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価法の一つとして用いられているがん関連遺伝子での一塩基置換や挿入・欠損変異の検出試験については, 非臨床*in vivo*造腫瘍性試験や臨床での投与後の腫瘍形成の予測能を示す文献は見つけられなかった. また, 国内外の規制文書では, 未分化多能性幹細胞の残存や形質転換細胞出現による腫瘍形成は重要な潜在的リスクであると記載されているものの, 具体的なゲノム不安定性試験方法についての記載はされておらず, 今後, 標準的な試験法の確立が必要と考えられた.

Keywords: 細胞加工製品, ゲノム不安定性, 遺伝子変異

- *¹ テルモ (株)
*² 日精バイリス (株)
*³ iHeart Japan (株)
*⁴ (株) エスアールエル
*⁵ 住友ファーマ (株)
*⁶ (株) イナリサーチ
*⁷ 武田薬品工業 (株)

樋口ゆり子*¹, 草森浩輔*², 佐藤陽治, 坂東博人*³:
薬剤学で切り拓く創薬モダリティの未来 (3) 細胞医薬・細胞製剤の現状と薬剤学で切り拓く未来
薬剤学. 2023;83:19-24. doi: <https://doi.org/10.14843/jpstj.83.19>

細胞医薬のDDSや製造および品質管理, 3次元細胞の利用をテーマに, 開発研究の現状と期待される未来についての対談の様子が掲載された.

Keywords: 細胞医薬, drug delivery system, 品質管理

- *¹ 京都大学
*² 東京理科大学
*³ Minaris Regenerative Medicine (株)

井上貴雄: 核酸医薬開発の潮流.
Dementia Japan 2022;36:245-57.

アンチセンス医薬やsiRNA (small interfering RNA) 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. 核酸医薬の開発は, 治療法に乏しい難治性疾患や遺伝性疾患に対するものを中心に行われてきた. さらに近年では, 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, 作用機序, 開発動向

井上貴雄, 大岡伸通: mRNA医薬の開発動向と規制整備に向けた取り組み.
PHARM STAGE 2022;22:1-10.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するmRNAワクチンの開発を契機に, 「mRNA医薬」が新たなモダリティとして大きな注目を集めている. mRNA医薬は目的とするタンパク質の遺伝子配列さえわかれば, 迅速かつ簡便に設計・製造できる点が特徴であり, 一度開発のプラットフォーム (原薬の化学構造・配列デ

ザイン・製造法, 送達キャリアの構造・製剤化技術など) が確立すれば, 配列を変えるだけで次なるmRNA医薬を短期間に開発できるという利点を有する. 規制科学的な側面では, 開発プラットフォームが同一であれば, その品質特性, 薬力学的特性, 薬物動態特性, 安全性プロファイルなどを比較的容易に予測・評価できるという特徴がある. 本稿では, mRNA医薬の構造や特徴を解説した上で, 活発化するmRNA医薬の最新の臨床開発動向を概説する. また, mRNA医薬の規制整備に向けた取り組みについても概説した.

Keywords: mRNA医薬, 開発動向, 規制整備

井上貴雄: 多様化する医薬品モダリティと新型コロナウイルスワクチン.
JVPA DIGEST 2022;74:1-12.

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り, 健康・医療戦略 (第二期: 2020年3月閣議決定) においても, 「遺伝子治療, 核酸医薬などの新規モダリティ等を含む治療法の研究開発」などの文言で, 「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. モダリティの定義は厳密には定まっていないが, 一般的には「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」を指す. 現在, 臨床現場で中心的に用いられているモダリティは, 低分子医薬 (化学合成医薬品の一種) ならびに抗体医薬 (バイオ医薬品の一種) であるが, この数年で, 核酸医薬や遺伝子治療用製品などの実用化例が増えており, 医薬品開発におけるモダリティの選択肢が広がっている. 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医薬品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, ワクチン

井上貴雄: 核酸医薬-オリゴ核酸による遺伝子発現制御-.
遺伝子医学 2022;12:73-86.

RNAのレベルで生体を制御できる核酸医薬の実用化が近年急速に進んでいる. 核酸医薬は核酸モノマーが連結したオリゴ核酸で構成される共通の特徴を持ち, 有効性の高い配列のスクリーニングが低分子医薬と比較して容易であることなどから, ひとつのプラットフォームが完成すれば短期間のうちに新薬を開発することが可能である. 本稿では, 核酸医薬の定義, 分類, 作用機序や, 核酸医薬に利用される修飾核酸などの基礎的な知見を解説するとともに, 「オリゴ核酸による遺伝子発現制御」

の中心的なモダリティであるアンチセンス医薬とsiRNA (small interfering RNA) 医薬について開発動向を概説した。

Keywords: 核酸医薬, オリゴ核酸, 遺伝子発現制御

井上貴雄: 先を読み, 備える。

Drug Delivery System 2022;37:193-94.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のワクチン開発を契機に, mRNAが極めて有効な医療モダリティであることが明らかとなり, その存在は一般にも広く知られることとなった。臨床試験段階にあるmRNA医薬はこの数年で急増しており, 2019年初頭には20品目足らずであった臨床開発品は, 2022年5月には80品目近くにまで増加している。にわかに注目を集めることとなったmRNA医薬であるが, 国内におけるmRNA医薬の規制整備については, COVID-19パンデミック以前から開始されており, その成果がmRNAワクチンを受け入れる上での基盤情報となり, また, mRNAワクチンが審査される際に活かされてきた。本稿では, mRNA医薬の規制整備に向けた国内における取り組みについて, これまでの経緯を概説した。

Keywords: mRNA, mRNA医薬, 規制整備

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, 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, いずれの遺伝子治療も欧米を中心に臨床開発が活発に進められている。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。本総説では, 遺伝子治療製品に関する規制の国際動向を概説するため, これまでに欧米の規制当局が遺伝子治療分野で発出してきた42の規制文書について調査研究を行い, これまでの遺伝子治療の発展にともなう欧米の規制整備の経過を俯瞰するとともに, 特に2018年以降に両局から発出された最新の規制文書に焦点を当て, ゲノム編集技術に対する安全性やAAVベクターの品質評価法・製造工程管理法等の最新トピックスに関する両局の考え方を取り纏めた。

Keywords: 遺伝子治療, 規制動向, 品質安全性

築茂由則, 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信頼性確保に向けた取り組み。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:116-20.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の拡大を受け, 国内においてもPCR法や等温増幅法を基本原理とする多数の核酸増幅検査薬が緊急開発され, COVID-19の診断に用いられた。本稿では, 国立医薬品食品衛生研究所が「新型コロナウイルス感染症に係る体外診断薬の信頼性確保事業 (令和2年度第一次補正予算)」において取り組んだ, 緊急開発された核酸増幅検査薬の一斉性能評価試験の概要を紹介した。

Keywords: COVID-19, 核酸増幅検査薬, 性能評価試験

井上貴雄, 山本武範, 大岡伸通, 吉田徳幸, 内田恵理子: 新型コロナmRNAワクチンの輸送の影響に関する検証。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53:219-222.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のワクチン開発の経験から, mRNAが新たなワクチンモダリティとして脚光を浴びている。一方, mRNAワクチンは「モノ」として不安定である可能性が指摘されており, 今般のCOVID-19予防mRNAワクチンについても, 当初は流通あるいは接種の現場において, その取り扱いに不安の声が挙がっていた。特に, ファイザー社のmRNAワクチン (コミナティ) については, その保存条件や物流, 輸送資材等の観点から, 解凍した溶液状態で輸送せざるを得ない状況が生じ, 揺れや振動の影響が強く懸念された。これに対し, 厚生労働省はバイクや自転車による輸送を避けるなどの対応を行ったが, mRNAワクチンの輸送時の安定性に関する知見がなく, 輸送条件の設定に関して科学的根拠に乏しい状況であった。このような中, 筆者らは厚生労働省からの依頼を受け, mRNAワクチン (コミナティ) の輸送の影響に関する緊急検証を行った。本稿ではその概要を紹介した。

Keywords: mRNAワクチン, 輸送, 品質評価

井上貴雄: 新型コロナワクチン—多様化するワクチンモダリティ。

臨床免疫・アレルギー科 2022;78:377-84.

2020年初頭に始まった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 拡大の脅威により, 新型コロナワクチンの開発は大きな注目を集め, 「コロナ収束の切り札=ワクチン」の図式が老若男女を問わず, 世界的に広く認識されることとなった。強い使命感と緊張感の下に進めら

れた新型コロナワクチンの開発には、科学技術の最新の英知が結集され、mRNAワクチンに代表される新しいタイプのワクチンが誕生した。本稿では、緊急開発された新型コロナワクチンを例に、ワクチンの作用機構、種類、構造、特徴を解説した。

Keywords: 新型コロナウイルス感染症, ワクチン, モダリティ

井上貴雄: 台頭するmRNA医薬。

現代化学 2022;620:28-31.

新型コロナウイルス感染症のワクチン開発においては、「メッセンジャーRNA (mRNA) ワクチン」が彗星のごとく現れ、その驚異的な開発スピードと圧倒的な予防効果で大きな注目を集めた。国内でもファイザー社とモデルナ社のmRNAワクチンが広く接種され、その存在は一般にも広く認知されることとなった。このmRNAワクチンの成功により、「mRNA」が医薬品として有用であることが実証され、今後、「mRNA医薬」として更なる臨床応用が進んでいくと期待される。本稿では、mRNA医薬を基礎から解説し、その将来展望を考察した。

Keywords: mRNA医薬, mRNAワクチン, 開発動向

宮田直樹^{*1}, 田辺光男^{*2}, 内田恵理子, 川崎ナナ^{*3}: 薬の名前 追補-11 神経系作用薬を定義する新しいシステム「-fenacin」, 「-fensine」, 「-isant」, 「-laner」.

PHARM TECH JAPAN 2022;38:1311-16.

医薬品の国際一般名 (INN) の命名に用いられるシステムとその定義、およびそのシステムを用いた医薬品について紹介している。本稿では、神経系作用薬を定義する新たなシステムとしてムスカリン受容体拮抗薬を定義するシステム「-fenacin」、ノルアドレナリン・セロトニン・ドパミン再取り込み阻害薬を定義するシステム「-fensine」、ヒスタミンH₃受容体拮抗薬を定義するシステム「-isant」、GABAが制御するCl⁻チャンネル拮抗薬/駆虫薬を定義するシステム「-laner」について紹介した。

Keywords: INN, stem, 医薬品一般的名称

^{*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

Nagai S^{*1}, Nishihara H^{*2}, Suzuki T, Nishio K^{*3}, Taniguchi H^{*4}, Tsuchihara K^{*5}, Nakamura K^{*2}, Takamatsu R^{*2}, Ueno T^{*6}, Aburatani H^{*7}, Kohno T^{*8}, Kohsaka S^{*6}: Recommendations related to the analytical equivalence assessment of gene panel

testing.

Cancer Sci. 2022 Oct;113(10):3282-3290. doi: 10.1111/cas.15513

Advances in cancer genome care over the past few years have included the development of gene panel testing for various biomarkers. This article summarizes issues and provides recommendations related to analytical performance evaluations for new oncology gene panels. The scope of these recommendations includes comprehensive genomic profiling assays related to gene panel testing that uses histological or serum specimens to detect gene mutations. As a research project of the Japan Agency for Medical Research and Development Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices, we convened the working group committee that consisted of more than 30 experts from academia, industry, and government. We have discussed the points that should be considered to allow maximal simplification of assessments using clinical specimens in evaluating accuracy and limit of detection in equivalence and analytical performance for 3 years. We provide recommendations specific to each type of gene mutation as well as to reference standards or specimens used for evaluations. In addition, in order to facilitate the discussion on the analytical performance of gene panel tests by multidisciplinary tumor boards of hospitals, the present recommendations also describe the items that companies are expected to provide information on in their packaging inserts and reports, and the items that are expected to be discussed by multidisciplinary tumor boards. Our working group document will be important for participants in multidisciplinary tumor boards, including medical oncologists and genome scientists, and developers of gene panels not only in Japan but also in other countries.

Keywords: companion diagnostic, comprehensive genomic profiling, next-generation sequencing

^{*1} Kyoto University Hospital

^{*2} Keio University School of Medicine

^{*3} Kindai University Faculty of Medicine

^{*4} Aichi Cancer Center Hospital

^{*5} Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center (Kashiwa)

^{*6} Division of Cellular Signaling, National Cancer

Center Research Institute (Tokyo)

*7 Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo

*8 Division of Genome Biology, National Cancer Center Research Institute (Tokyo)

Furihata C, Suzuki T: Short-term *in vivo* testing to discriminate genotoxic carcinogens from non-genotoxic carcinogens and non-carcinogens using next-generation RNA sequencing, DNA microarray, and qPCR.

Genes Environ. 2023;45:7. doi: 10.1186/s41021-023-00262-9

Next-generation RNA sequencing (RNA-Seq) has identified more differentially expressed protein-coding genes (DEGs) and provided a wider quantitative range of expression level changes than conventional DNA microarrays. JEMS-MMS-Toxicogenomics group studied DEGs with targeted RNA-Seq on freshly frozen rat liver tissues and on formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) rat liver tissues after 28 days of treatment with chemicals and quantitative real-time PCR (qPCR) on rat and mouse liver tissues after 4 to 48 h treatment with chemicals and analyzed by principal component analysis (PCA) as statics. Analysis of rat public DNA microarray data (Open TG-GATEs) was also performed. In total, 35 chemicals were analyzed [15 genotoxic hepatocarcinogens (GTHCs), 9 non-genotoxic hepatocarcinogens (NGTHCs), and 11 non-genotoxic non-hepatocarcinogens (NGTNHCs)]. As a result, 12 marker genes (*Aen*, *Bax*, *Btg2*, *Ccnf*, *Ccng1*, *Cdkn1a*, *Gdf15*, *Lrp1*, *Mbd1*, *Phlda3*, *Plk2*, and *Tubb4b*) were proposed to discriminate GTHCs from NGTHCs and NGTNHCs. U.S. Environmental Protection Agency studied DEGs induced by 4 known GTHCs in rat liver using DNA microarray and proposed 7 biomarker genes, *Bax*, *Bcmpl*, *Btg2*, *Ccng1*, *Cdkn1a*, *Cgr19*, and *Mgmt* for GTHCs. Studies involving the use of whole-transcriptome RNA-Seq upon exposure to chemical carcinogens *in vivo* have also been performed in rodent liver, kidney, lung, colon, and other organs, although discrimination of GTHCs from NGTHCs was not examined. Candidate genes published using RNA-Seq, qPCR, and DNA microarray will be useful for the future development of short-term *in vivo* studies of environmental carcinogens using RNA-Seq.

Keywords: Toxicogenomics, Genotoxic carcinogen, RNA-Seq

井上貴雄：核酸医薬－RNAに作用する分子標的薬－。
小児内科 2023;55:185-91.

核酸が十～数十塩基連結したオリゴ核酸で構成される核酸医薬は、これまで治療が難しかった疾患に対する新しい分子標的薬として注目を集めている。核酸医薬の特色として、従来の低分子医薬や抗体医薬とは異なり、「RNA」を標的にできる点が挙げられる。修飾核酸技術や薬物送達技術の進展に伴い、安定で有効性の高い核酸医薬品の開発が進み、続々と承認・上市に至っている。本稿では、今後より身近な存在になっていくと想定される核酸医薬について、その特徴や作用機序、開発例を紹介した。

Keywords：核酸医薬，作用機序，薬物送達技術

山本栄一：吸入剤の肺内分布評価に係る質量分析イメージング。

中毒研究 2022;35(3):250-254.

第48回日本毒性学会学術年会での講演内容を中心として、非臨床研究で活用し得る肺中薬物の質量分析イメージングについて概説した。

Keywords: mass spectrometry imaging, inhalation, lung deposition, spatial localization, COVID-19

中岡竜介，加藤玲子，岡本吉弘：レギュラトリーサイエンスから見た医療AIに関する最近の議論。

カレントセラピー 2023;41(3):198-202.

現在、機械学習技術を利用した人工知能(AI)の社会実装が数多く試みられている。医療分野も例外ではなく、創薬への利用に始まり、画像診断技術への適用等、様々な分野での研究が進んでいる。AIの医療応用では、製品は目的等に応じて薬機法上の「医療機器」に該当することがあり、その際の申請時に必要な品質、安全性及び有効性評価に必要な事項及び留意点の明確化が求められていた。また、2020年11月に変更計画確認手続制度が導入され、機械学習の特性を活用した市販後性能変更等が簡便となることが期待されているが、現時点では変更計画に記載すべき事項と留意点が十分に整理されていない。これらの現状打開を目指しAI利用医療機器の円滑な導入に貢献するため、レギュラトリーサイエンスに基づいた各種研究が進められている。AI利用医療機器の社会実装には、開発研究のみならず、レギュラトリーサイエンス研究が両輪として成果を上げていくことが必要である。

Keywords：人工知能，医療機器，変更計画確認手続制

度

Ishimoto K^{*1}, Arafune T^{*2}, Washio T^{*3}, Haishima Y, Matsumoto K^{*4}, Uematsu M, Nomura Y, Yokoi H^{*5}, Sato H^{*3}, Murakami M^{*6}, Okazaki Y^{*7}, Tachibana K^{*1}, Kondoh M^{*1}: Japanese Regulatory Considerations for Interoperability of Medical Devices.

Ther Innov Regul Sci. 2023;57:104-108. <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00444-7>

With the rapid technological innovations of the Internet of Things (IoT), the situation surrounding medical devices and medical systems has been changing. Interoperable medical devices—medical devices capable of interoperating in a clinically significant way with other medical devices—have been developed, and interoperable medical systems consisting of two or more interconnected interoperable medical devices are being used in clinical settings. However, general points that need to be considered to ensure safe and effective interoperability have yet to be fully established in Japan. A research project (FY2019–FY2021) to discuss issues associated with ensuring safe and effective interoperability was commissioned by the Japan Agency for Medical Research and Development. A pivotal aspect identified in that project is how to manage the sharing of data and information among interoperable medical devices from different manufacturers. Characteristics and timestamps of data and information need to be exchanged between interoperable medical devices. Risks associated with interoperable devices should be managed in a manner appropriate to the characteristics and the intended use of the interoperable medical devices. In this review, we summarize the aspects of data and information that this study group judged were important to consider for ensuring safety and effective interoperability.

Keywords: Interoperable medical device, The internet of things, Data and information, Timestamp, Clinical significance

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

^{*2} Division of Electrical and Mechanical Engineering, School of Science and Engineering, Tokyo Denki University

^{*3} National Institute of Advanced Industrial Science

and Technology

^{*4} NIHON KOHDEN Corporation

^{*5} Department of Medical Informatics, Kagawa University Hospital

^{*6} Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare

^{*7} Office of Medical Devices, Pharmaceutical and Medical Devices Agency

村垣善浩^{*1}, 岡本芳晴^{*2}, 小川久美子, 野村祐介, 靱島由二: “レギュラトリーサイエンス学会誌”, 疾患動物の診断・治療データを用いた医療機器の安全性・有効性評価の基本的考え方.

レギュラトリーサイエンス学会. 東京, 2022;12(2):179-193. DOI: <https://doi.org/10.14982/rsmp.12.179>

ヒト用医療機器開発における一般的な非臨床試験では、人為的に特定の疾患を誘発したモデル動物を用いる。一方、がんなどの自然発症した疾患を有するコンパニオンアニマル（疾患動物）は、免疫機能を保持しているとともに、慢性疾患の病態を試験対象部位やほかの臓器に反映させることができるため、ヒトでの安全性や有効性をより正確に評価するために有用な動物種であると考えられる。疾患動物を用いたパイロット試験は、革新的な技術を用いたヒト用医療機器のFirst-in-Human試験前の貴重な評価方法のひとつとして利用できる可能性がある。しかし、その実践にあたっては、倫理的基盤、遵守すべき法律、適応症例、リスク評価、安全性・有効性評価法、実施体制などについてレギュラトリーサイエンスの視点から十分検討する必要がある。これらの背景から、われわれは世界に先駆けて最先端の試験法を確立する一環として、関連学会、業界団体、規制当局の協力を得て、疾患動物を用いたヒト用医療機器の安全性・有効性評価に係る基本的考え方を取りまとめた。

Keywords: 医療機器, 疾患動物, 非臨床試験

^{*1} 東京女子医科大学

^{*2} 鳥取大学

五十嵐良明: 化粧品品質確保とレギュラトリーサイエンス.

日本化粧品学会誌. 2022;46:227-34

Cosmetics products are daily necessities, and new functional ingredients and products are being developed under corporate social responsibility. Globally, a wide variety of cosmetics are sold in brick-and-mortar and online stores. The quality and safety of the cosmetic products and raw materials must be

ensured so that they do not present any risk to consumers. Additionally, consumers must be aware of the potency of cosmetic products. Therefore, establishing standards and testing methods are essential to evaluating the quality, safety, and efficacy of cosmetic products and raw materials. This report introduces the concept of regulatory science research in cosmetics, including market surveillance to ensure that products comply with applicable cosmetic standards and studies on establishing guidelines and standard testing methods for ingredients and trace impurities in cosmetics and quasi-drugs. The promotion of regulatory science research will lead to the development of safe and functional cosmetics per international standards and contribute to enriching human health and the environment.

Keywords: quality, safety, quasi-drug

小林憲弘：水道事業における水質検査のあり方の見直しと今後の課題.

水環境学会誌 2022;45(A)(9):316-320.

近年、日本では人口減少に伴う水需要の減少による水道事業の収益の減少と、高度経済成長期に整備された水道施設の老朽化に伴う管路等の更新費用の増加により、水道事業に携わる人員や予算の削減等、水道事業は深刻な状況に直面している。その一方で、水道水源における水質汚染事故は年々、増加傾向にあることから、将来にわたって「安全な水道水」を供給していくためには、これまでよりも少ない労力や費用で水質検査を行うことができるように、より迅速・簡便な新しい水質検査方法を開発して導入していく必要があると考えられる。本稿では、POPsの環境モニタリングへの課題解決に資することを想定し、スクリーニング分析法を中心とした水道事業における水質管理のあり方の見直しに関する近年の取り組み状況について紹介するとともに、今後の展望について記述した。

Keywords：水質検査，スクリーニング分析，農業

河上強志：繊維製品に含まれるアレルギー物質.

Visual Dermatology, 2022;21:1138-44.

繊維製品によるアレルギー性接触皮膚炎において、その発症原因となる物質として、抗菌剤、添加剤（可塑剤・紫外線吸収剤等）、染料及び樹脂加工剤等が挙げられる。本稿では、繊維製品に含まれるアレルギー物質について、実際の臨床事例を提示しつつ解説した。また、マスクについて我々が実施したアレルギー性染料及びホルムアルデヒドの実態調査の結果も紹介した。

Keywords：繊維製品，アレルギー，化学分析

酒井信夫：解説 ISO 16000-33: GC/MSを用いたフタル酸エステル類の定量の改訂.

クリーンテクノロジー, 2022;32:60-3.

フタル酸ジ-n-ブチルおよびフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの室内濃度指針値改定に伴い、筆者らは室内空気中フタル酸エステル類の標準試験法を策定した。本稿では、本法の国際規格化の進捗状況について紹介した。

Keywords：国際規格，室内空気，フタル酸エステル

酒井信夫：用語解説 ベンゼン.

室内環境, 2022;25:324.

世界保健機関欧州事務局が示すベンゼンの室内空気室ガイドラインについて解説した。

Keywords：世界保健機関，室内空気質ガイドライン，ベンゼン

酒井信夫：用語解説 ナフタレン.

室内環境, 2022;25:324.

世界保健機関欧州事務局が示すナフタレンの室内空気室ガイドラインについて解説した。

Keywords：世界保健機関，室内空気質ガイドライン，ナフタレン

鍋師裕美：トータルダイエットスタディによる食品からの放射性セシウムの一日本摂取量および一年あたりの預託実効線量の推定.

FOODS& FOOD INGREDIENTS JPURNAL OF JAPAN 2023;228(1):13-24.

福島原子力発電所事故により食品への放射性物質汚染が生じた事態を受けて、事故直後から食品中の放射性物質に対する規制が開始され、現在も基準値に基づく食品規制が継続されている。福島原発事故後の食品摂取を介した放射性物質の摂取状況を把握するために、トータルダイエットスタディ（マーケットバスケット方式および陰膳方式）によって実施した食品中の放射性物質の摂取量調査の結果およびその年次推移について紹介した。

Keywords: total diet study, radioactive cesium, annual committed effective dose

鈴木美成：食品を介した有害元素の摂取量推定.

FFIジャーナル 2023;228:025-034. doi: 10.34457/ffj.228.1_025

The toxic elements cadmium and methylmercury have contaminated foods and caused pollution-related diseases, thereby causing tremendous damage.

Because toxic elements occur naturally, the potential health risks of these toxic elements are known to be high. This paper presents the results of an analysis of dietary intake of toxic elements and its risk in Japan based on the results of the Total Diet Study using the market basket (MB) method, which has been conducted continuously by the Division of Foods at the National Institute of Health Sciences. In addition, I will discuss the challenges in estimating intakes and their solutions, especially the Bayesian two-dimensional Monte Carlo simulation (MCS) to account for issues on non-detected values and estimated uncertainties. Particularly, I apply these methods to MB samples and present the results of the distribution of estimated daily intake of inorganic arsenic considering estimation uncertainty. In addition, I introduce the MCS and maximum likelihood estimation methods using Excel to make it easier for beginners to work with MCS. The hope is for readers to perform the calculations themselves together with changing sample size and parameters to deepen their understanding.

中村公亮, 穂山浩: 食品中の残留農薬等の基準に係わる情報の包括的データベースの構築.

食品衛生研究 2022;72:17-23.

食品中の残留農薬等の基準に係わる最新の情報を集約したデータベース (DB) を構築し, DBの中から農薬等の品目名と食品/食品分類名の双方向から最新の情報を検索することが可能なウェブツール「残留農薬等データベース検索システム」を紹介するとともに, 農薬等の基準の現状を解析したので概説した.

Keywords: 残留農薬等, 基準, データベース

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.

食品衛生学雑誌 2022;63:J48-J50.

ダイオキシン類とは, ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン, ポリ塩化ジベンゾフラン, コプラナーポリ塩化ビフェニルの総称である. 現在, 毒性があるとされる29種のダイオキシン類が毒性評価の対象となっている. 我が国では過去に焼却場から発生するダイオキシン類が大きな社会問題となったことから, 政府は1999年にダイオキシン類対策特別措置法を制定した. この法ではダイオキシン類に関する施策の基本とすべき基準として, ダイオキシン類の環境基準や耐容一日摂取量が定められている. 一般的な生活環境において, 食品はダイオキシン類の主要な摂取経路である. 本稿では, 食品中のダイオキ

シン類のリスク評価やリスク管理への活用を目的として, 食品中のダイオキシン類分析法の検討や開発, 及び食品からのダイオキシン類摂取量の推定に関する研究について概説した.

Keywords: ダイオキシン類, 摂取量, 分析法

堤智昭: 放射線照射された食品の検知法について.

RADIOISOTOPES 2022;71:101-107. doi: <https://doi.org/10.3769/radioisotopes.71.101>

日本では食品への放射線照射は食品衛生法により原則として禁止されている. 一方, 諸外国では殺菌, 殺虫, 発芽防止などを目的に食品への放射線照射が認められている. 放射線照射した食品の輸入は食品衛生法違反となることから, 放射線照射した食品の検知法の整備が必要とされてきた. 本稿では日本で導入されている検知法の概略, 及びこれらの検知法を用いた輸入食品のモニタリング検査について概説する.

Keywords: food sanitation law, irradiated food, detection method

堤智昭: 特集「食品から摂取する有害物質の摂取量の推定」によせて.

FFIジャーナル 2023;228:001-002. doi: https://doi.org/10.34457/ffj.228.1_001

Despite being one of the greatest pleasures in life, food consumption represents a major route for exposure to contaminants which may pose risks to health. It is therefore important to estimate dietary intakes of contaminants to assess and manage risk. We have used different approaches to estimate dietary intakes of various contaminants, such as persistent organic pollutants, radionuclides and toxic elements. Nationwide total diet studies based on a market basket approach, which is useful method of estimation the average dietary intake of contaminants in population groups of interest, have been conducted for a long time. A total diet study using a duplicate diet approach was also conducted to estimate dietary intakes of contaminants. Furthermore, we have conducted a Monte Carlo simulation to obtain information on the distribution of dietary intakes of contaminants. This special issue deals with 3 topics; estimation of dietary intakes of persistent organic contaminants (dioxins and PCBs); radionuclides (cesium-134 and 137); and toxic elements (inorganic As, Pb, Cd, etc.). The presented results are useful for risk assessment as well as to assess the effectiveness of any

administrative measures implemented regarding contaminant regulations. I hope that the special issue is helpful for readers interested in estimation of dietary intakes of contaminants.

Keywords: dietary intake, contaminant, risk management

堤智昭：食品からの残留性有機汚染物質（ダイオキシン類およびポリ塩化ビフェニル）の摂取量の推定.

FFIジャーナル 2023;228:003-012. doi: https://doi.org/10.34457/ffj.228.1_003

Food is generally recognized as the main source of human intake of persistent organic pollutants, such as dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs). A total diet study (TDS) based on a market basket approach is a useful method of estimating the average dietary intake of contaminants in populations. We have conducted annual nationwide TDSs in the general Japanese population (≥ 1 year old) for dioxins since 1998 and for PCBs since 1977. The national average intake of dioxins was estimated to be 0.44 pg TEQ (toxic equivalents)/kg body weight (bw)/day in 2021. The value was about 11% of the Japanese tolerable daily intake (TDI) of 4 pg TEQ/kg bw/day for dioxins in Japan. The TEQ contribution of the fish and shellfish group to the total dietary TEQs was significant. The latest average dioxin intake was about one-fourth of the average intake in 1998. The national average intake of PCBs was estimated to be 6.7 ng/kg bw/day in 2021. The value was about 0.1% of the Japanese provisional acceptable daily intake (PADI) of 5 μ g/kg bw/day. The contribution of the fish and shellfish group to the dietary PCB intakes was significant. The latest average PCB intake was about one-tenth of that in 1977-1978. We also conducted a Monte Carlo simulation to obtain information on the distribution of dioxin intakes from fish and shellfish in six age-groups of the Japanese population. The estimated average and 95th percentile values of the intake distributions of the age-groups were 0.89-1.9 pg TEQ/kg bw/day and 3.3-7.1 pg TEQ/kg bw/day, respectively. The estimate 95th percentile values of four of six age-groups exceeded the TDI. The estimated average and 95th percentile values of early childhood (1-3 years) was the highest among the six age-groups. Fish groups, including horse mackerel, sardine, yellowtail, and fishery products (salted and

dried fish etc.), are the main sources of dioxin intake from fish and shellfish in all 6 age-groups. Thus, dietary intakes of dioxins and PCBs in Japan has been decreasing, and the current intakes as estimated by TDSs were well below the Japanese TDI and PADI. However, overconsumption of fish and shellfish would lead to an increase in our intake of dioxins and PCBs from food, and a balanced diet is recommended.

Keywords: dioxin, polychlorinated biphenyl, dietary intake

堤智昭, 穂山浩*：食品中のヒスタミンの基準値に関する情報と分析法について.

食品衛生研究 2023;73:9-15.

ヒスタミンによる食中毒は、鮮度の低下などによりヒスタミンが多く含まれる魚介類やそれらの加工品等を喫食することにより生じる化学性食中毒である。日本では食品に含まれるヒスタミンの基準値は設定されていないが、国際機関や諸外国ではヒスタミンの基準値が定められている。本稿ではCodexおよび主な諸外国のヒスタミンの基準値についての情報を整理した。また、食品中のヒスタミンの分析法についても最近の動向を踏まえて紹介する。

Keywords：ヒスタミン，基準値，分析法

* 星薬科大学

杉本直樹：既存添加物の化学的安全性確保.

食品衛生研究 2022;72:5.

既存添加物の成分規格の第10版食品添加物公定書への収載予定を示した。また、成分規格が未設定の既存添加物の今後の取り扱い方針について解説した。

Keywords：既存添加物，食品添加物公定書

杉本直樹：食品添加物の化学的安全性確保とこれからの課題.

FFIジャーナル 2022;227:343-346.

食品添加物の化学的安全性確保のため、今後の課題をまとめた。食品添加物公定書の改正、既存添加物の成分規格設定の方針、食品添加物の輸出入の拡大に伴う国際整合の重要性について解説した。

Keywords：食品添加物，食品添加物公定書，国際整合

多田敦子，建部千絵：食品添加物のいろは—微生物との関係について考える前に知っておいて欲しい食品添加物の基本—.

化学と生物 2022;60:595-603.

日本で使用が認められている食品添加物について、その分類や機能、規制上の種類等、食品添加物の指定と規格基準改正の制度について、食品添加物指定等相談センターでの相談や食品安全委員会での安全性評価を含めた流れを示し、概説した。さらに、近年新たに日本で使用が認められた食品添加物や規格基準改正が行われた食品添加物として、ぶどう酒用の添加物などについてその種類や用途を紹介した。

Keywords：食品添加物公定書，食品添加物指定等相談センター，食品安全委員会

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。

食品衛生学雑誌 2022;63:J51-J53.

測定対象成分の定量用標準品を必要としない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法について、食品添加物や加工食品に適用した例を挙げて解説した。

Keywords：相対モル感度，qNMR，定量分析

西崎雄三：外部標準法定量NMR（EC-qNMR）のすすめ。

ぶんせき 2022;12:498-503.

有機化合物の簡便な絶対定量法として知られている定量NMRは、内部標準法と外部標準法（EC-qNMR）に大別される。EC-qNMRの背景や測定原理、また正確性を確保するための注意すべき点について解説した。

Keywords：外部標準法，EC-qNMR，絶対定量

増本直子：その成分はどこにある？二次代謝産物の局在部位特定がもたらす期待。

ファルマシア 2022;58:604.

天然物由来製品の基原では、多くの場合動植物の学名と使用部位が明記されており、同一基原でも使用部位によって取り扱いが異なる場合がある。活性成分の組織内局在が異なることが一因としてあげられる。本稿では、成分局在を知る手法である質量分析イメージング法を薬用植物ワンピに適応した最新の論文をトピックスとして紹介した。

Keywords：成分局在，質量分析イメージング

増本直子：品質の指標である生薬の香気成分，正確に定量するには？

におい・かおり環境学会誌 2022;53:254-260.

近年、多成分試料における定量用標品がない化合物の定量において、相対モル感度を用いた定量法が注目されている。第十八改正日本薬局方で初めてこの定量法が採

用された品目は「ソヨウ」であるが、その指標成分であるベリルアルデヒドの定量を例に、相対モル感度を用いた定量法を解説した。

Keywords：相対モル感度，定量法

窪崎敦隆，久保田浩樹：食品添加物と微生物のかかわり－日本での規制の観点から－。

化学と生物 2022;60:641-650.

食品の安全を守るため微生物の増殖等を制御する目的で食品添加物が利用されているが、消費者に安全で安心して食品を食べてもらうために日本で使用できる食品添加物がどのような制度で規制がされているかを解説した。

Keywords：保存料，防かび剤又は防ばい剤，殺菌料，日持ち向上剤

椎名綾乃，窪崎敦隆：透明性規則の施行に伴う欧州での食品添加物の使用許可手続きの変更について。

食品衛生研究 2023;73:33-41.

欧州連合が2021年3月27日に施行した「フードチェーンにおけるEUのリスク評価の透明性及び持続可能性に関する欧州議会及び理事会規則（EU）No 2019/1831」によって改正された食品添加物に関連する規則，及びそれらの規則の改正によって変更されたEU域内での食品添加物の使用許可を求めるための新規申請手続きについて解説した。

Keywords：透明性規則，欧州連合，食品添加物の使用許可申請

佐々木貴正：細菌性食中毒対策における衛生管理ポイント（畜産農場～加工施設）。

食の安全と安心通信 2022;46:1.

細菌性食中毒予防の観点から、フードチェーンの各段階に存在するリスクに応じた安全確保のための取り組みの必要性について解説した。

Keywords：衛生管理，食中毒，フードチェーン・アプローチ

佐々木貴正：食鳥処理場および卵選別包装施設で問題となるカンピロバクターおよびサルモネラの制御。

鶏病研究会報 2022;58(増刊号):11-15.

食鳥処理場及び卵選別包装施設におけるカンピロバクター及びサルモネラ汚染の低減策について解説した。

Keywords：カンピロバクター，サルモネラ，食鳥処理場

佐々木貴正，岩田剛敏*，岡村雅史*，金山俊作*，花

谷有樹子*, 松井誠*, 矢口和彦*, 横山卓矢*: 鶏卵および鶏肉を原因とする食中毒とその対策.

鶏病研究会報 2022;58:135-145.

2010年以降に実施された調査報告を中心に, フードチェーンの各ポイントにおけるサルモネラ及びカンピロバクターの汚染状況及び対策状況, さらに汚染低減策に向けた研究の進展状況について紹介した.

Keywords: 鶏肉, 鶏卵, 食中毒

* 鶏病研究会

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.

食品機械装置 2022;7:10-15.

シガテラの発生状況, 原因物質シガトキシン類の分析法, 魚種特異的・種特異的組成等について解説した.

Keywords: シガテラ, シガトキシン, 自然毒食中毒

廣瀬昌平, 大屋賢司, 吉成知也, 大西貴弘, 工藤由起子, 水上克己^{*1}, 鈴木富勝^{*1}, 瀧波賢治^{*1}, 李謙一^{*2}, 伊豫田淳^{*2}, 明田幸宏^{*2}, 八幡裕一郎^{*2}, 土橋西紀^{*2}, 砂川富正^{*2}: 富山市集団食中毒の原因食品からの原因物質調査.

病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report) 2022;43(10):15-16.

^{*1} 富山市保健所

^{*2} 国立感染症研究所

水上克己^{*1}, 黒崎薫^{*1}, 楠秀子^{*1}, 江戸岳夫^{*1}, 横田夏生^{*1}, 桐溪茜^{*1}, 榮野真由美^{*1}, 鈴木富勝^{*1}, 瀧波賢治^{*1}, 大屋賢司, 廣瀬昌平, 吉成知也, 大西貴弘, 工藤由起子, 八幡裕一郎^{*2}, 土橋西紀^{*2}, 砂川富正^{*2}: 富山市集団富山市の学校給食における牛乳を原因とする食中毒事例疫学調査解析.

病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report) 2022;43(10):16-18.

^{*1} 富山市保健所

^{*2} 国立感染症研究所

出水庸介: 中分子ペプチド医薬品開発の現状と規制状況の課題と取組.

実験医学 2023;41:51-5.

近年開発が盛んな中分子ペプチド医薬品は, 低分子医薬品と高分子医薬品の長所を併せ持つことからアンメットメディカルニーズを満たす次世代の医薬品のひとつ

として期待されている. 一方で, ペプチド医薬品は, 上市されている品目が少ないために, 予期しない副作用や, 規制への対応など克服すべき課題も多い. 現在のところ, 中分子ペプチド医薬品に特化した規制ガイドラインは存在せず, 開発企業は現在のICHガイドラインの適切な部分を参照しながら開発を進めている. 中分子ペプチド医薬品の実用化には, 科学的知見に基づいた, 品質, 有効性, 安全性を適正に評価できるガイドラインを整備することが重要である.

Keywords: 中分子ペプチド, 規制ガイドライン, ICH

横尾英知, 出水庸介: *In silico*デザインを活用した強力で選択的なH-PGDS標的PROTACの創出.

ケモユビキチンニュースレター第4号, 11-12 (2022).

分子モデリングを用いた造血器型プロスタグランジンD合成酵素 (H-PGDS) を標的としたPROTACのデザイン, 合成, 各種評価についての研究成果を紹介した.

Keywords: H-PGDS, PROTAC, 分子モデリング

永沼美弥子, 出水庸介: エストロゲン受容体を標的としたデコイ核酸型PROTACの開発.

ケモユビキチンニュースレター第4号, 9-10 (2022).

転写因子のDNA結合領域に結合可能なデコイ核酸をリガンドとして利用した, 核酸型PROTACの開発について紹介した.

Keywords: 転写因子, PROTAC, デコイ核酸

黒原崇, 三澤隆史, 出水庸介: 二次構造制御を基軸としたペプチド創薬研究.

月刊BIO INDUSTRY, 2022年5月号.

非天然型アミノ酸の合成と含有ペプチドの二次構造解析, PPI阻害ペプチドの開発, 抗菌ペプチドおよび膜透過ペプチドの開発について, 紹介した.

Keywords: 抗菌ペプチド, PPI阻害, 膜透過ペプチド

Shih Po-C*, Naganuma M, Demizu Y, Naito M*: Current status of oligonucleotide-warheaded protein degraders.

Pharmaceutics. 2023;15:765. doi: 10.3390/pharmaceutics15030765

Transcription factors (TFs) and RNA-binding proteins (RBPs) have long been considered undruggable, mainly because they lack ligand-binding sites and are equipped with flat and narrow protein surfaces. Protein-specific oligonucleotides have been harnessed to target these proteins with some satisfactory preclinical results. The emerging

proteolysis - targeting chimera (PROTAC) technology is no exception, utilizing protein - specific oligonucleotides as warheads to target TFs and RBPs. In addition, proteolysis by proteases is another type of protein degradation. In this review article, we discuss the current status of oligonucleotide - based protein degraders that are dependent either on the ubiquitin-proteasome system or a protease, providing a reference for the future development of degraders.

Keywords: targeted protein degradation, PROTAC, nucleic acids

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Misawa T, Demizu: Developmental trends of peptide drugs and their quality assessment using secondary structure analysis.

ChemistrySelect. 2023;8:e202300408. doi: 10.1002/slct.202300408

Peptide-based media is attracting attention as a new drug discovery modality. Because peptide drugs exhibit unique structural qualities, the standardization of manufacturing, quality evaluation, and safety assessment of these drugs are urgently required. Among them, the development of an assessment system for accurately evaluating the secondary structure of peptide drugs can contribute to ensuring their quality and safety. In this review, trends in the development of peptide drugs and several analytical methods to assess the secondary structure of peptides are introduced.

Keywords: peptide drugs, secondary structure, quality assessment

Yokoo H, Naito M*, Demizu Y: Investigating the cell permeability of PROTACs.

Expert Opin. Drug Discov. 2023;18:357. doi: 10.1080/17460441.2023.2187047

PROTACs have several advantages over conventional drugs and have great potential as a therapeutic modality. The development of several orally available PROTACs is feasible. For the clinical development, the drug-like properties of PROTACs attract more attention. Even though oral bioavailability is not simply dependent on membrane permeability, there are PROTACs with moderate oral bioavailability

even without meeting three parameters on Ro5. Specifically, it is possible to improve cell membrane permeability of PROTACs by modifying its linker structures and binding styles (esterification, piperazine, cyclic amine linker, rigid linker) to conjugate the E3 ligand and the POI ligand. In addition, the assay system must be carefully selected to evaluate the permeability. In this review article, we discuss several approaches have been reported to increase the cell permeability of PROTACs.

Keywords: PROTAC, cell permeability, cell-penetrating peptide

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Yokoo H, Naganuma M, Oba M*, Demizu Y: Recent advances in PROTAC technology toward new therapeutic modalities.

Chem. Biodivers. 2022;19:e202200828. doi: 10.1002/cbdv.202200828

Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) have emerged as a powerful technology for the degradation of disease-related proteins by the hijacking of the endogenous ubiquitin-proteasome system. A multitude of bifunctional PROTACs have been developed using small-molecule ligands; one ligand binds to the target protein of interest and one ligand binds to an E3 ligase. The characteristics of those PROTACs vary, including their reversible or irreversible covalent binding to the target protein, their binding to orthosteric and allosteric sites, their agonist or antagonist activity, and their use of multiple ligands. In addition, oligopeptides and nucleotides have recently been used as alternative targeting ligands. The properties of PROTACs, such as selectivity, delivery and sensitivity to drug resistance, can be improved through the use of a variety of targeting ligand modalities. This minireview introduces the mechanisms and behavior of small-molecule based PROTACs as well as targeted proteolysis techniques using peptides and nucleic acids as targeting ligands.

Keywords: PROTAC, peptide, small molecule

* Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Kondo K, Taguchi C: Japanese regulatory framework and approach for genome-edited foods based on latest scientific findings.

Food Safety. 2022;10:113-28. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.D-21-00016

The food supply system is facing important challenges and its sustainability has to be considered. Genome-editing technology, which accelerates the development of new variety, could be used to achieve sustainable development goals, thereby protecting the environment and ensuring the stable production of food for an increasing global population. The most widely used genome-editing tool, CRISPR/Cas9, is easy to use, affordable, and versatile. Foods produced by genome-editing technologies have been developed worldwide to create novel traits. In the first half of the review, the latest scientific findings on genome-editing technologies are summarized, and the technical challenge in genome sequence analysis are clarified. CRISPR/Cas9 has versatile alternative techniques, such as base editor and prime editor. Genome sequencing technology has developed rapidly in recent years. However, it is still difficult to detect large deletions and structural variations. Long-read sequencing technology would solve this challenge. In the second part, regulatory framework and approach for genome-edited foods is introduced. The four government ministries, including the Ministry of Environment, the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, and the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), started to discuss how the regulation should be implemented in 2019. The SDN-1 technique is excluded from the current genetically modified organism (GMO) regulation. The Japanese regulatory framework includes pre-submission consultation and submission of notification form. In the last part of this review, transparency of regulatory framework and consumer confidence were described. Since maintaining consumer trust is vital, transparency of regulatory framework is a key to consumers. The information of notification process on approved genome-edited foods is made public immediately. This review will help regulators build regulatory frameworks, and lead to harmonization of the framework between the countries.

Keywords: genome-edited foods, pre-submission consultation, regulatory framework

蜂須賀暁子, 東達也, 細野眞, 小野正博, 上原知也, 西村伸太郎, 村上学, 渡邊リラ, 根元貴行, 高井希望, 西條武明, 波多野正, 眞矢啓史, 竹森英晃, 香本祥汰, 佐治英郎: FDAガイダンス「Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry」の日本語訳及び補足説明.

レギュラトリーサイエンス学会誌, 2022;12(2):161-177. doi: 10.14982/rsmp.12.161

我が国における治療用放射性医薬品の非臨床試験の要件についての文書はないことから, FDAより2019年に発出された抗腫瘍治療用放射性医薬品の非臨床試験のガイダンスを, 補足説明を付けて紹介した.

Keywords: 放射性医薬品, 抗腫瘍薬, FDAガイダンス, 非臨床試験, 安全性評価

畝山智香子: 「食品安全情報」の提供について.

リスク学研究 2022;31:181-184.

2021年度の「グッドプラクティス賞」を受賞した「食品安全に関する長年にわたる継続的な情報発信」の内容として, 「食品安全情報」の提供業務について解説した.

Keywords: food safety, risk, information

畝山智香子: 食品添加物の安全性を巡って - 2021年大学入学共通テスト英語の問題を例に.

ソフト・ドリンク技術資料 2022;194:81-93.

2021年大学入学共通テスト英語の問題で食品添加物の甘味料が人体に有害であるかのように記述されていたことから, その内容を検討し事実を確認するとともにこうしたことがおこる理由を考察した.

Keywords: food safety, food additive, information

畝山智香子: 食品の健康効果表示は消費者の健康と福祉の向上に貢献してきたか.

生活協同組合研究 2022;559:48-57.

特定保健食品や機能性表示食品を含む健康食品の表示制度についてと健康被害報告や健康影響について検討した.

Keywords: food safety, health food, information

畝山智香子: 食品安全確保のためのリスクコミュニケーション.

獣医公衆衛生研究 2023;25:18-22.

食品安全リスクアナリシスの重要な構成要素であるリスクコミュニケーションを公衆衛生に携わる獣医師が実践するための基礎について解説した.

Keywords: food safety, risk communication

松尾真紀子^{*1}, 豊福肇^{*2}, 野田博之^{*3}, 渡邊敬浩: コーデックス60周年記念プレイベントーコーデックスの60年を振り返る.

食品衛生研究 2023;73(3):31-40.

厚生労働行政推進調査事業費「食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究」が主催し, 厚生労働省, 農林水産省, 消費者庁, 食品安全委員会, 東京大学未来ビジョン研究センターとの共催で2022年10月11日にオンライン開催された「コーデックス60周年記念プレイベントーコーデックスの60年を振り返る」について報告した.

Keywords: Codex, 国際食品規格, 60周年

^{*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

窪田邦宏, 田村克, 天沼宏: 米国・デンマーク・フランスにおける小規模食品事業者等に対する食品衛生監視指導.

食の安全と微生物検査 2022;12(1):33-58.

米国, デンマーク, フランスにおける小規模食品事業者等に対するそれぞれの国の食品衛生監視システムと実際の監視指導の内容を解説した.

Keywords: food safety inspections, Denmark, France, US

望月祐志^{*1,2}, 中野達也, 坂倉耕太^{*3}, 渡邊啓正^{*4}, 佐藤伸哉^{*5}, 奥脇弘次^{*1}, 秋澤和輝^{*1}, 土居英男^{*1}, 大島聡史^{*6}, 片桐孝洋^{*7}: FMOプログラムABINIT-MPの整備状況2022.

J. Comput. Chem. Jpn. 2022;21:106-110.

FMOプログラム「ABINIT-MP」の2022年度における整備状況について解説した.

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

^{*4} HPCシステムズ

^{*5} NECソリューションイノベータ

^{*6} 九州大学

^{*7} 名古屋大学

Sun Y, Saito K, Saito Y: Lipidomic Analysis of Extracellular Vesicles Isolated from Human Plasma

and Serum.

Methods Mol Biol. 2022;2504:157-173. doi: 10.1007/978-1-0716-2341-1_12.

Lipidomics is an omics approach to comprehensively study lipid profiles in biological samples, such as plasma, serum, urine, and tissue specimens. Moreover, lipidomic analyses are useful for identifying novel lipid biomarkers, especially for various metabolic and malignant diseases in humans. Extracellular vesicles (EVs) are lipid bilayer-encapsulated nanoparticles secreted from various cells into the extracellular space. In particular, circulating EVs in the blood stream have attracted considerable research interest as they are considered the fingerprint of the cells from which they are secreted and are a promising source for less-invasive biomarker screening. Here, we describe the entire workflow for the lipidomic analysis of circulating EVs, including the methods for their purification from human plasma and serum, liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry-based lipid measurement, and data analyses for profiling EV lipids. Using this methodological workflow, over 260 lipid molecules belonging to the glycerophospholipid and sphingolipid groups can be detected.

Keywords: Extracellular vesicle, Lipid biomarker, Lipidomics

中村亮介, 塚越絵里, 斎藤嘉朗: HLA検査による重篤副作用の回避.

医学のあゆみ 2022;283(7):705-711.

スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症, 薬剤性過敏症症候群, 薬物性肝障害などは, 代表的な特異体質性副作用 (IDR) として知られ, まれではあるが重篤な副作用として問題になっている. これら重篤副作用の発症には, 薬剤特異的なヒト白血球抗原 (HLA) 型が関連していることから, 免疫系の関与が強く示唆されている. 特に, カルバマゼピンやアバカビルによる重症薬疹の発症と関連するHLA-B*15:02やB*57:01については, 海外ではこれらの医薬品の投与前の薬理遺伝学検査が推奨されている例が多く, 検査費用が保険償還されている国もある. 本稿では, 主なIDR発症関連HLA, およびその発症メカニズムにおける役割について述べるとともに, より安価で簡便なジェノタイピング技術の開発についての最近の取り組みなどを紹介し, 投薬前HLA検査の意義と将来性について考える.

Keywords: ヒト白血球抗原 (HLA), 重症薬疹, ジェノタイピング, 特異体質性副作用 (IDR)

Minomo H^{*1,2}, Inoue Y^{*1,3}, Iwachido T^{*1,4}, Oota H^{*5}, Otabe K^{*1,6}, Kubono K^{*1,7}, Kondo S^{*8}, Sasaki D^{*9}, Suzuki Y^{*10}, Nakamura Y^{*11}, Naraoka H^{*1,9}, Higashiyama M^{*1,12}, Fujisawa N^{*13}, Honda K^{*1,14}, Matsumoto T^{*1,15}, Yasui H^{*16}, Saito Y, Toyota N^{*1,13}: Consideration for the Validation of Clinical Laboratory Method in Non-Clinical Fields.

Bioanalysis. 2022;14:1337-1348. doi: 10.4155/bio-2022-0178.

In new drug development, cells or animals are treated with the selected candidate compound to confirm its efficacy and safety in nonclinical studies. Clinical laboratory tests are carried out using samples from experimental animals in these studies. The clinical laboratory test method validation in nonclinical fields should be conducted keeping in mind that the circumstances differ from those in clinical settings. However, the validation procedures have not been systematically integrated into any standard. The considerations in this paper set out systematically practical guidance for the validation of quantitative analytical methods for fluid samples collected from animal studies, for the purpose of ensuring that laboratory test method validation is conducted in nonclinical fields at an enough level.

Keywords: clinical laboratory, clinical pathology, nonclinical, validation

^{*1} Committee on Animal Clinical Pathology, Japan Society of Clinical Chemistry

^{*2} Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

^{*3} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

^{*4} Axcelead Drug Discovery Partners Inc.

^{*5} LSIM Safety Institute Corporation

^{*6} Ina Research Inc.

^{*7} Juntendo University

^{*8} Otsuka Pharmaceutical Co.

^{*9} Astellas Pharma Inc.

^{*10} Japan Tobacco Inc.

^{*11} Sunplanet Co., Ltd.

^{*12} Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*13} Chugai Pharmaceutical Co.

^{*14} Daiichi Sankyo Company

^{*15} Fujifilm Wako Shibayagi Corporation

^{*16} Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.

太田哲也^{*1}, 木下潔^{*2}, 三井田宏明^{*3}, 花田智彦^{*4},

高井有一^{*5}, 吉岡智子^{*5}, 近藤聡志^{*6}, 熊田幸平^{*7}, 鵜川徹^{*8}, 鳥塚尚樹^{*9}, 本山径子^{*10}, 齊藤理央^{*11}, 渡部一人^{*12}, 平林容子, 真木一茂^{*13}, 笛木修^{*13}: 核酸医薬品の非臨床安全性評価における疑問と考え方について.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022;53 (3):211-218.

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の考え方に、日本では令和2年3月30日、世界に先駆けて「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」(核酸医薬品ガイドライン)が発出され、併せて「当該ガイドライン (案) に対する意見の概要と対応について」も公開された。しかしながら、核酸医薬品の開発現場では、これらに記載された基本的原則では実際の判断に迷う場合も多い。そこで、JPMA課題対応チームでは、非臨床安全性評価の判断に迷う事例を収集し、その解決に向けての考え方をICH S6対応研究班とともに検討した。

ここでは、核酸医薬品の開発現場から抽出された疑問を、毒性発現機序を基に「オンターゲット毒性」、標的外の遺伝子へのハイブリダイゼーションに起因する「狭義のオフターゲット毒性」及び「その他毒性」の三つに分類し、各疑問の解決に向けての考え方を整理し、その背景や留意点を纏めた。

Keywords: ICHガイドライン, 核酸医薬品, 非臨床安全性試験

^{*1} 田辺三菱製薬株式会社

^{*2} MSD株式会社

^{*3} 第一三共株式会社

^{*4} 日本新薬株式会社

^{*5} 武田薬品工業株式会社

^{*6} 大塚製薬株式会社

^{*7} トーアエイヨー株式会社

^{*8} アステラス製薬株式会社

^{*9} ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

^{*10} ヤンセンファーマ株式会社

^{*11} 富士フイルム富山化学株式会社

^{*12} 日本製薬工業協会

^{*13} 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

矢野恒夫^{*1}, 淵上剛志^{*2}, 高橋豊^{*1}, 角永悠一郎^{*1}, 長谷川功紀^{*3}, 加藤弘樹^{*1}, 渡部直史^{*1}, 樺山一哉^{*1}, 山村朝雄^{*4}, 佐藤龍彦^{*1,5}, 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8) - ウイルス感染症 アルファ線核医学治療への挑戦 -

PHARM TECH Japan 2022;38(13):57-70.

α 線核医学治療（内容療法，TAT）の対象疾患として，ウイルス感染症を例に，TATの実用化にむけた課題を解説した。

Keywords： α 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 金沢大学

*³ 福島県立医科大学

*⁴ 京都大学

*⁵ 日本原子力研究開発機構

*⁶ 国立がん研究センター

相崎健一，小野竜一，菅野純，北嶋聡：Percellomeプロジェクト～トランスクリプトミクスとエピジェネティクスによる毒性分子機序の探求～。

日本薬理学雑誌 2022;157(3):200-206.

化学物質曝露によるマウスのトランスクリプトームを多数収録した“Percellomeデータベース”を構築し，毒性分子機序解明とそれに基づく毒性予測技術開発を進めている。急性毒性についてはトランスクリプトームの類似度から同様の反応を示す化学物質をリストアップし，それらの毒性情報から毒性予測が可能となっている。反復毒性については成立機序に関わるシグナルネットワークの解析に取り組んでおり，特にトランスクリプトームとエピゲノムの解析を同時に行って，ヒストン修飾やゲノムDNAのメチル化といったエピジェネティック機構が反復毒性機序へ与える影響の解明を進めている。また解析プロセスへのAI導入による解析規模の拡大や効率向上を試みており，反復毒性試験の短期間化やビッグデータに基づく*in silico*予測，及び省動物化した*in vivo*試験の組み合わせによる毒性予測などトキシコゲノミクスの本格活用を目指している。

Keywords：遺伝子発現，エピゲノム，反復曝露毒性

高橋祐次，鶴岡秀志*：カーボンナノチューブのヘルスケア応用。

Nanofiber 2022;13(1・2):19-24.

カーボンナノチューブ（CNT）からなる新しいセンサー材料は，生体信号のセンシングを飛躍的に向上させる可能性がある。CNTセンサーは，導電性ペーストが不要で柔軟な布状であるため，メタバースにおける人間のデジタル化，医療分野では低侵襲な生体電位計測，呼吸状態などをモニタリングすることに利用することが可能である。

Keywords：カーボンナノチューブ，センサー，生体信

号計測

* 国立大学法人信州大学先端材料研究所

高橋祐次，齊藤洋克，栗形麻樹子，北嶋聡：加圧式定量噴霧式吸入器（pMDI）製剤のげっ歯類を対象とした鼻部ばく露装置の開発。

Jpn. J. Clin. Toxicol. 2022;35(3):255-259.

医薬品開発において，げっ歯類を対象とした非臨床試験は有効性，薬物動態，安全性の評価のために必須である。しかしながら，粉体の吸入剤の開発における非臨床評価は，他の臨床投与経路に比較して技術的障壁が高く，時間とコストを要する。その最大の理由は，被験物質を吸入可能なサイズにエアロゾル化し定量的に吸入させる技術と，それに特化した実験施設，エアロゾル発生のために大量の被験物質を必要とすることである。筆者らは，少量の被験物質で非臨床実験を実施するため，プロドラッグタイプの喘息用副腎皮質ホルモン剤であるシクレソニド（CIC）の加圧式定量吸入器（pMDI）製剤に特化したエアロゾル発生装置を独自に開発した。本装置により，60本のpMDI（CICとして約700 mg）を用いた1時間の吸入ばく露実験において，質量濃度約160 mg/m³，空気動力学の中央粒子径（MMAD）は約1 μ m，幾何学的標準偏差は2未満を達成した。本研究で開発したエアロゾル発生装置は肺胞領域に到達可能なMMADと，脱離エレクトロスプレーイオン化－飛行時間形質量分析イメージングにより，肺内CICが検出できる濃度を負荷することができた。このエアロゾル発生装置は，従来の非臨床吸入ばく露試験で必要とされる試料量の凡そ1,000分の1以下で十分な吸入ばく露を達成し，汎用性が高く，様々なpMDIに最適な条件で非臨床吸入試験を実施する際に活用することが可能であるため，吸入薬剤開発におけるコスト削減や開発期間の短縮が期待される。

Keywords：吸入毒性試験，鼻部曝露装置，エアロゾル化

高橋祐次：ICH-S11小児用医薬品開発の非臨床安全性試験総論。

谷本学校 毒性質問箱 2022;24:69-72.

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が

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

高橋祐次, 鶴岡秀志*, 相崎健一, 大久保佑亮, 北嶋聡: バイタルサインをモニタリングするための最先端技術の基礎と臨床; バイタルサインの統合的評価による急性毒性試験の致死性予測。

Jpn. J. Clin. Toxicol. 2023;36(1):73-77.

急性毒性試験は毒性の究極である「死亡」をエンドポイントとして化学物質の毒性強度を評価する試験である。半数致死量 (LD₅₀) は, 化学物質の毒性強度を共通の指標として示せる利便性から「分類と表示」に使用されている。しかしながら死因, 標的臓器等は一切考慮されていないため人の中毒治療に有用ではなく, また, 死亡をエンドポイントする事から動物福祉上の批判が強い。このような状況を改善するため, 実験動物から取得したバイタルサインを統合的に解析し, 人が化学物質に急性曝露された際の危険度をより正確に予測する試験方法の開発に取り組んでいる。げっ歯類を対象に簡便かつ非侵襲的なバイタルサイン測定法として新素材CNTセンサーによる生体電位測定, サーモグラフィーによる体温測定, 致死性を予測するプログラム開発など, 社会実装に向けた研究開発を進めている。

Keywords: 急性毒性試験, バイタルサイン, CNTセンサー

* 国立大学法人信州大学先端材料研究所

Yokota S, Oshio S*: Male mediated developmental toxicity.

DOHaD Research 2023;11(2):103-108. doi: 10.51067/dohad.11.2_103

Less than 10% of drug-candidate compounds are associated with testicular toxicity. Therefore, developmental toxicity, such as paternally transmitted birth defects, is concerned if genetic abnormalities in the germ line persist and accumulate in the sperm during the spermatogenesis cycle. This paper will provide an overview of chemical and testicular toxicity and a forum for considering developmental toxicity from the perspective of male reproduction, which is often overlooked in the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) discourse.

Keywords: chemical exposure, reproductive and

developmental toxicity, genome integrity

* Department of Hygiene Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Ohu University

佐塚文乃, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を活用した抗がん剤心毒性評価の現状と今後の展望。

心血管系腎臓病とOncology. 2023;93:115-122.

現在, 分子標的薬などの抗がん剤により, がん患者の生存率や予後の改善が認められている。一方で, 抗がん剤による有害事象として心血管系に対する副作用が問題となっており, 不整脈, 虚血性心疾患, 高血圧, 血栓塞栓症など多岐にわたる。これまで, 医薬品による心毒性評価には動物モデルを利用した非臨床試験が行われてきたが, 統合的なリスク評価に向けてインシリコやヒトiPS細胞由来心筋細胞 (以下, ヒトiPS心筋) など新たな*in vitro*評価系が期待される。

本稿では, 薬剤性心毒性と抗がん剤による心毒性予測に向けてヒトiPS心筋を用いた薬理試験の現状と今後の展望を議論したい。

Keywords: hiPSC-CM, cardiac safety assessment, cardiotoxicity

山崎大樹, 石田誠一*: 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—。

YAKUGAKU ZASSHI 2023;143:37-38.

生体模倣システム (microphysiological system: MPS) とは, マイクロスケールの微小空間に肝臓や小腸, 肺などの各種臓器/組織の生理学的環境を模倣した臓器/組織コンパートメントを配置し, 生体における臓器機能を*in vitro*で再現した細胞培養系である。医薬品開発においては, ヒト-動物の種差によるヒト予測の不確実性や新薬開発コストの増加などが問題となっており, MPS技術の発展及び製薬業界への拡大が解決の一助となることが期待されている。海外では既に公的機関から大型研究開発費が投じられMPSデバイスやそれに搭載する細胞の開発が進んでいる。大手製薬会社が多数参画するコンソーシアム (米国IQ MPS Affiliate等) も設立され, 標準化に向けた規制当局との議論が開始されている。一方, 国内では日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED) が推進する研究事業において2017年度より「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 (再生医療技術を活用した創薬支援基盤技術の開発)」が開始され, 国内におけるMPSの研究開発が本格化した。本研究事業は2022年3月に第I期が終了し, 4つのMPSデバイスが開発され製品化に向けた産学連携が進むなどの成果を収め

た。2022年3月にオンラインで開催された日本薬学会第142年会シンポジウム (S34) では、研究事業を代表して5名の研究者を招き、①MPSを利用する製薬会社からの視点を基に今後のMPS技術開発の方向性の提案、②MPSデバイス開発の実用化検討事例、③血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) MPS及び④腸・肝初回通過効果MPSに関する最新の研究成果、⑤MPSの行政的に受け入れに向けた提案について発表・解説頂いた。

* 崇城大学

Sato K, Matsusaki M*: MPS for Blood Brain Barrier. *Yakugaku Zasshi*;143(1). 2023;45-53. doi: 10.1248/yakushi.22-00161-2. PMID: 36596539

Blood brain barrier (BBB) is strong barrier specific to the brain vasculatures. BBB protects the brain from xenobiotics, while make it difficult to predict toxicokinetics/toxicodynamics, pharmacokinetics/pharmacodynamics, and efficiencies of new drugs in drug development. In this review, we will explain the physiological significance of BBB, the reason why the humanized BBB Micro Physiological System (MPS) is necessary, and the background technologies of BBB MPS. Because BBB MPS is the fusion of the engineering element technologies and the biological element technologies, we will explain the element technologies in both fields, respectively. We will also introduce the recent trends of BBB MPS to improve the human predictability: the shear stress in microfluidic models and the cellular architecture reproduction by three dimensional culture.

Keywords: blood brain barrier, microphysiological system, three dimensional culture

* 大阪大学

Daiju Yamazaki: Toward Regulatory Acceptance of MPS-Cardiac Safety Assessment as an Example. *YAKUGAKU ZASSHI* 2023;143:55-63.

Microphysiological system (MPS) are "Cell/tissue culture systems that reproduce *in vivo* organ functions *in vitro* by placing organ compartments that mimic the physiological environment of various organs such as the liver, small intestine, and lungs in micro-spaces." The MPS are attracting attention around the world as tools to improve human predictability in drug discovery research. In the U.S., in 2012, the NIH

(National Institutes of Health) allocated a large budget to academia for research development of MPS. In Japan, the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology and the NIHS (National Institute of Health Sciences) have been playing a central role in commercialization, performance evaluation, and standardization of MPS devices developed by academia for the liver, small intestine, kidney, and BBB as target organs/tissues in the AMED-MPS project that started in 2017. Pharmaceutical companies are beginning to utilize MPS in drug discovery research. However, MPS have only just been raised as a topic of discussion between regulatory authorities and pharmaceutical companies, and it will be necessary to overcome many barriers before data obtained by MPS can be included in drug approval documents and be widely accepted administratively. In this review, I would like to introduce cardiac safety evaluation as a concrete example to show what paths MPS should take to gain regulatory approval. In addition, I would like also to introduce human 3D heart tissue, which was developed in NIHS, as a cardiac MPS.

Daiju Yamazaki, Kaoru Sato: *In vitro in vivo* extrapolation (IVIVE) in safety pharmacology to improve human predictability -new evaluation systems for new drug modalities.

Nihon Yakurigaku Zasshi 2023;158:77-81.

In the current drug development process, most safety pharmacological tests are animal experiments optimized for low molecular weight compounds. However, development trends have shifted to new modality drugs such as human specific mRNA, antisense oligonucleotides, and siRNA, etc., indicating that now the importance of the human predictability in safety pharmacology is more important than ever. In parallel with that, *in vitro* use of human cells, such as human iPS cell-derived tissue cells and chimeric mice with human hepatocytes, has been studied strenuously. In this review, we will discuss about IVIVE in safety pharmacology to improve human predictability in this trend of drug development.

佐藤薫：血液脳関門モデルの開発。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, *PMDRS*, 53(5). 2022;409-415. 特集「生体模倣システムの現状と

課題」

脳＝中枢神経系 (central nervous system: CNS) の血管は血液と脳実質の物質交換を制限し、神経細胞を末梢由来有害物質から守っている。この機構はBBBとよばれ、低分子の98%を透過させない。脳血管は、内膜 (内皮細胞)、中膜 (平滑筋細胞)、外膜 (結合組織) の三層で構成されている。直径10 μm 以下の毛細血管では、脳毛細血管内皮細胞 (brain microvascular endothelial cell: BMEC) の周囲を平滑筋にあたる壁細胞 (pericyte: PC) が表面積の30%を覆っている。その外側をアストロサイト (astrocyte: AC) の終足 (endfeet) が取り囲む。BMECはタイトジャンクション蛋白質 (tight junction proteins: TJ) (Occludin, claudin-5, ZO-1など) により密着し、傍細胞輸送 (paracellular transport) が最小化されている。さらに、CNSに移行した分子をP-glycoprotein (P-gp) 等の排出系トランスポーターが積極的に排出する。BMECに特異的に発現する代謝酵素が代謝バリアとしても機能している。一方、CNS機能に必要な分子は選択的に取り込んでいる。アミノ酸やグルコースなどの栄養源はsolute-carrier transporters (SLCs)、インシュリンやトランスフェリンといった高分子は受容体を介した輸送 (receptor-mediated transcytosis: RMT)、プラスチャージを持ったタンパク質はabsorptive-mediated transcytosis (AMT) によって取り込まれる。AC、脳の免疫担当細胞ミクログリア、神経細胞もBBBバリア機能に貢献していることから、現在では脳血管と周囲の中枢神経系細胞を包括してNeurovascular Unit (NVU) と呼ぶ。

Keywords: 血液脳関門モデル, microphysiological system (MPS), 社会実装

佐藤薫: 血液脳関門チップ。

CLINICAL NEUROSCIENCE 40(12), 2022-12;1563-1566.

Organ (s) on a chip, として生体機能をチップ上に再現する新しい技術に注目が集まっている。米国FDAはこれらを総じてMPSと名付け、「組織／臓器特異的な特性を再現できる微小環境におかれた組織／臓器細胞、オルガノイドで構成される*in vitro*プラットフォーム」と再定義している。本項では、BBB MPSについて解説する。中枢神経系 (central nervous system: CNS) 薬物動態評価のゴールドスタンダードとして齧歯類動物を用いた*in vivo*モデルが使用されているが、動物実験で脳に送達された薬物の約80%は臨床試験でドロップアウトする。この理由の一つがBBBである。BBBの強固なバリア機能と高選択的な分子移行性はCNSのPKPD、

TKTD研究を著しく困難にしている。一方で、薬物等を脳内に送達するため、receptor mediated transport (RMT) を応用した新しい技術も登場している。以上の背景から、中枢神経系における安全性、動態、有効性評価を非臨床段階で検討するための新しいツールとしてBBB MPSに大きな期待が寄せられている。BBB MPSは個々の研究室において独自に開発が進められてきたが、社会ニーズの高まりと共に「BBBらしさ」を客観的に判断するためのベンチマーク項目が必要になった。我々は、2017年より開始された日本医療研究開発機構「再生医療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発)」において、国内製薬企業と連携しベンチマーク項目を決定した (Kitamura et al., in preparation)。比較的簡便に測定できるベンチマークとして経上皮電気抵抗 (trans endothelial electrical resistance: TEER) があり、本稿でも参考データとして使用する。齧歯類では1500-2000 Ωcm^2 という算出例がある。

Keywords: 血液脳関門, MPS, ベンチマーク

Toyoda T, Ogawa K: Early detection of urinary bladder carcinogens in rats by immunohistochemistry for γ -H2AX: a review from analyses of 100 chemicals. *J Toxicol Pathol.* 2022;35:283-98. doi: 10.1293/tox.2022-0061.

In safety evaluations of chemicals, there is an urgent need to develop short-term methods to replace long-term carcinogenicity tests. We have reported that immunohistochemistry for γ -H2AX, a well-established biomarker of DNA damage, can detect bladder carcinogens at an early stage using histopathological specimens from 28-day repeated-dose oral toxicity studies in rats. Because the level of γ -H2AX formation in the bladder urothelium of untreated rats is quite low, increases in γ -H2AX-positive cells following chemical exposure are relatively easy to identify, and among the 100 compounds examined to date, bladder carcinogens can be detected with high sensitivity (33/39; 84.6%) and specificity (58/61; 95.1%). As expected, γ -H2AX formation levels tend to be higher in genotoxic bladder carcinogens, whereas nongenotoxic bladder carcinogens also increased the number of γ -H2AX-positive cells, probably through secondary DNA damage associated with sustained proliferative stimulation. γ -H2AX formation in the bladder urothelium reflects species differences in susceptibility to bladder carcinogenesis between rats and mice and

shows a clear dose dependency associated with the intensity of tumor development as well as high reproducibility. Some of the bladder carcinogens that showed false-negative results in the evaluation of γ -H2AX alone could be detected by combined evaluation with immunostaining for bladder stem cell markers, including aldehyde dehydrogenase 1A1. This method may be useful for early detection of bladder carcinogens because it can be performed by simple addition of conventional immunostaining using formalin-fixed paraffin-embedded tissues from 28-day repeated-dose toxicity studies in rodents, which are commonly used in safety evaluations of chemical substances.

Keywords: carcinogenicity, γ -H2AX, urinary bladder

小川久美子：食品中残留動物用医薬品の急性参照用量と水産動物用医薬品の規制の現状.

食品衛生研究. 2023;73:7-25.

残留動物用医薬品の急性参照用量に関するFAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; JECFA), 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) および食品安全委員会の設定状況, ならびに水産動物用医薬品規制に関する欧州医薬品庁 (EMA), JECFA, FDAの動向についての解説である.

Keywords: 残留動物用医薬品, 急性参照用量, 水産動物用医薬品

小川久美子, 西村次平*, 西川秋佳: 安全性に関するトピックスの動向ICH-S1B (R1): 医薬品のがん原性試験ガイドライン改定.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54: 87-91. doi: 10.51018/pmdrs.54.1_87.

ICH S1B (R1) (医薬品のがん原性試験の改定) に関するトピックについて, 2022年5月22~25日にアテネでハイブリッド会合が開催された. 2011年7月の非公式会合以降, 10年以上の国際共同前向き研究と議論を経て成立が承認された. 本稿は, アテネ会合のAssemblyで発表された内容を中心に, 2022年7月7日に行われた第45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

* 医薬品医療機器総合機構

杉山圭一, 増村健一: ゲノム不安定性評価を見据えた遺伝毒性研究の新潮流.

日本薬理学雑誌 2022;157:265-70. doi:10.1254/fpj.22015

変異原性は発がんの原因となるDNA塩基配列の永続的变化を惹起することから, 変異原性を含む遺伝毒性研究はこれまで発がん性のハザード同定を主眼に進められてきた. その背景には, 変異原性には閾値は存在しないとの前提があった. 一方, 遺伝毒性発がん物質にも実際上の閾値の存在は否定できないとの見解もある. 近年, 遺伝毒性試験から毒性反応曲線の出発点 (point of departure: PoD) を求め, 用量反応関係からベンチマークドーズ (BMD) 法を用いて得られる統計学的な信頼区間下限値BMDL (benchmark dose lower confidence limit) を活用し, 遺伝毒性を発がん性リスク評価に応用する試みが検討されている. また, クロマチン構造を規定し緻密な転写制御を担保するエピジェネティック制御の破綻も考慮した新たな視座からの遺伝毒性研究にも注目が集まる. このBMD法とエピジェネティクスの観点からの研究は, 遺伝毒性をゲノム不安定性ともいふべき概念に昇華させるものであり, 本総説ではこの両概念について概説した.

Keywords: ゲノム不安定性, エピジェネティクス, ベンチマークドーズ法

Tanabe S: PYGO in Cancer Pathway.

Adv Clin Med Res. 2023;4(1):48. doi: 10.52793/ACMR.2023.4(1)-48

Several molecules are involved in cancer molecular network. Pygopus family plant homeodomain (PHD) finger (Pygo) is a component of Wnt/beta-catenin transcription complex. Pygo has two homologs, Pygo1 and Pygo2, in mammalian cells. Pygo2 has an important role as a component of beta-catenin-B-cell CLL/lymphoma 9 (Bcl9)-TCF/LEF complex. In this Editorial, a role of Pygo in Wnt/beta-catenin signaling related to cancer pathway is summarized.

Keywords: cancer, molecular network, PYGO

Bajard L^{*1}, Adamovsky O^{*1}, Audouze K^{*2}, Baken K^{*3}, Barouki R^{*2}, Beltman JB^{*4}, Beronius A^{*5}, Bonefeld-Jørgensen EC^{*6}, Cano-Sancho G^{*7}, de Baat ML^{*8}, Di Tillio F^{*4}, Fernández MF^{*9}, FitzGerald RE^{*10}, Gundacker C^{*11}, Hernández AF^{*12}, Hilscherova K^{*1}, Karakitsios S^{*13}, Kuchovska E^{*14}, Long M^{*15}, Luijten M^{*16}, Majid S^{*8}, Marx-Stoelting P^{*17}, Mustieles V^{*9}, Negi CK^{*1}, Sarigiannis D^{*13}, Scholz S^{*18}, Sovadinova I^{*1}, Stierum R^{*19}, Tanabe S, Tollefsen KE^{*20}, van den Brand AD^{*21}, Vogs C^{*22}, Wielsøe M^{*15}, Wittwehr C^{*23}, Blaha L^{*1}: Application

of AOPs to assist regulatory assessment of chemical risks – case studies, needs and recommendations.

Environ Res. 2023;217:114650. doi: 10.1016/j.envres.2022.114650

While human regulatory risk assessment (RA) still largely relies on animal studies, new approach methodologies (NAMs) based on *in vitro*, *in silico* or non-mammalian alternative models are increasingly used to evaluate chemical hazards. Moreover, human epidemiological studies with biomarkers of effect (BoE) also play an invaluable role in identifying health effects associated with chemical exposures. To move towards the next generation risk assessment (NGRA), it is therefore crucial to establish bridges between NAMs and standard approaches, and to establish processes for increasing mechanistically-based biological plausibility in human studies. The Adverse Outcome Pathway (AOP) framework constitutes an important tool to address these needs but, despite a significant increase in knowledge and awareness, the use of AOPs in chemical RA remains limited. The objective of this paper is to address issues related to using AOPs in a regulatory context from various perspectives as it was discussed in a workshop organized within the European Union partnerships HBM4EU and PARC in spring 2022. The paper presents examples where the AOP framework has been proven useful for the human RA process, particularly in hazard prioritization and characterization, in integrated approaches to testing and assessment (IATA), and in the identification and validation of BoE in epidemiological studies. Nevertheless, several limitations were identified that hinder the optimal usability and acceptance of AOPs by the regulatory community including the lack of quantitative information on response-response relationships and of efficient ways to map chemical data (exposure and toxicity) onto AOPs. The paper summarizes suggestions, ongoing initiatives and third-party tools that may help to overcome these obstacles and thus assure better implementation of AOPs in the NGRA.

Keywords: Adverse Outcome Pathway (AOP), new approach methodology (NAM), regulatory risk assessment

Czech Republic

*² Université Paris Cité, T3S, Inserm UMR S-1124, France

*³ Unit Health, Flemish Institute for Technological Research (VITO NV), Belgium

*⁴ Division of Drug Discovery and Safety, Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden University, Netherlands

*⁵ Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Sweden

*⁶ Centre for Arctic Health & Molecular Epidemiology, Department of Public Health, Aarhus University, Denmark; Greenland Centre for Health Research, University of Greenland, Greenland

*⁷ LABERCA, Oniris, INRAE, Nantes, France

*⁸ KWR Water Research Institute, the Netherlands

*⁹ Center for Biomedical Research (CIBM) & School of Medicine, University of Granada, Spain; Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs. GRANADA), Spain; Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Spain

*¹⁰ Swiss Centre for Applied Human Toxicology SCAHT, University of Basel, Switzerland

*¹¹ Institute of Medical Genetics, Center for Pathobiochemistry and Genetics, Medical University of Vienna, Austria

*¹² Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs. GRANADA), Spain; Department of Legal Medicine and Toxicology, University of Granada School of Medicine, Avda. de la Investigación, Spain; Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health, CIBERESP, Spain

*¹³ Environmental Engineering Laboratory, Department of Chemical Engineering, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; HERACLES Research Centre on the Exposome and Health, Center for Interdisciplinary Research and Innovation, Greece

*¹⁴ IUF-Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Germany

*¹⁵ Centre for Arctic Health & Molecular Epidemiology, Department of Public Health, Aarhus University, Denmark

*¹⁶ National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Centre for Health Protection, the Netherlands

*¹⁷ German Federal Institute for Risk Assessment,

*¹ RECETOX, Faculty of Science, Masaryk University,

Dept. Pesticides Safety, Germany

*¹⁸ UFZ Helmholtz Center for Environmental Research,
Dept Bioanalyt Ecotoxicol, Germany

*¹⁹ Netherlands Organisation for Applied Scientific
Research, Risk Analysis for Products in
Development, the Netherlands

*²⁰ Norwegian Institute for Water Research (NIVA),
Section of Ecotoxicology and Risk Assessment,
Gaustadalléen, Norway; Norwegian University of
Life Sciences (NMBU), Faculty of Environmental
Sciences and Natural Resource Management
(MINA), Norway

*²¹ Institute for Public Health and the Environment
(RIVM), Centre for Nutrition, Prevention and
Health Services, the Netherlands

*²² Institute of Environmental Medicine, Karolinska
Institutet, Nobels väg 13, Solna, Sweden;
Department of Biomedical Sciences and Veterinary
Public Health, Swedish University of Agricultural
Sciences, Sweden

*²³ European Commission, Joint Research Centre, Italy

Tanabe S: Relationship between immune checkpoint
inhibitors and myocarditis.

Adv Clin Med Res. 2023;3(4):41. doi: 10.52793/
ACMR.2022.3(4)-41

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) induce anti-
cancer immunity. Several reports have indicated that
treatment with ICIs is involved in myocarditis. In this
Editorial, the relationship between ICIs and
myocarditis is reviewed. The ICIs include ipilimumab,
which is an anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated
protein 4 (CTLA-4) antibody, and nivolumab,
pembrolizumab, and cemiplimab, which are anti-
programmed cell death protein 1 (PD-1) antibodies,
and avelumab, atezolizumab, and durvalumab, which
are anti-programmed cell death-ligand 1 (PD- L1)
antibodies. Myocarditis, defined as inflammation of the
muscular walls of the heart, is induced by several
infectious diseases and molecules. The investigation
into ICI-related myocarditis is ongoing.

Keywords: cancer, immune checkpoint inhibitor,
myocarditis

Tanabe S: Relationship between coronavirus
infection and immune checkpoint inhibitors.

Adv Clin Med Res. 2023;3(3):37. doi: 10.52793/

ACMR.2022.3(3)-37

The severe acute respiratory syndrome corona virus
2 (SARS-CoV-2) causes infectious disease, COVID-19,
and the relationship between COVID-19 and cancer
immunotherapy such as immune checkpoint inhibitors
(ICIs) is not fully understood. Recent rapid progress
in ICI therapy has reported their immune response-
related reaction, which demonstrates the importance
of studies on the relationship between ICIs and
COVID-19. In this Editorial, the application of ICIs in
COVID-19 is focused on.

Keywords: coronavirus, immune checkpoint inhibitor,
infection

Tanabe S, O'Brien J^{*1}, Tollefsen KE^{*2,3,4}, Kim Y^{*5},
Chauhan V^{*6}, Yauk C^{*7}, Huliganga E^{*7}, Rudel RA^{*8},
Kay JE^{*8}, Helm JS^{*8}, Beaton D^{*9}, Filipovska J^{*10},
Sovadinova I^{*11}, Garcia-Reyero N^{*12}, Mally A^{*13},
Poulsen SS^{*14}, Delrue N^{*15}, Fritsche E^{*16}, Luettich
K^{*17}, La Rocca C^{*18}, Yepiskoposyan H^{*17}, Klose J^{*16},
Danielsen PH^{*14}, Esterhuizen M^{*19}, Jacobsen NR^{*14},
Vogel U^{*14}, Gant TW^{*20}, Choi I^{*5}, FitzGerald R^{*21}:
Reactive Oxygen Species in the Adverse Outcome
Pathway Framework: Toward Creation of
Harmonized Consensus Key Events.

Front Toxicol. 2022;4:887135. doi: 10.3389/
ftox.2022.887135

Reactive oxygen species (ROS) and reactive
nitrogen species (RNS) are formed as a result of
natural cellular processes, intracellular signaling, or as
adverse responses associated with diseases or
exposure to oxidizing chemical and non-chemical
stressors. The action of ROS and RNS, collectively
referred to as reactive oxygen and nitrogen species
(RONS), has recently become highly relevant in a
number of adverse outcome pathways (AOPs) that
capture, organize, evaluate and portray causal
relationships pertinent to adversity or disease
progression. RONS can potentially act as a key event
(KE) in the cascade of responses leading to an adverse
outcome (AO) within such AOPs, but are also known
to modulate responses of events along the AOP
continuum without being an AOP event itself. A
substantial discussion has therefore been undertaken
in a series of workshops named "Mystery of ROS" to
elucidate the role of RONS in disease and adverse
effects associated with exposure to stressors such as

nanoparticles, chemical, and ionizing and non-ionizing radiation. This review introduces the background for RONS production, reflects on the direct and indirect effects of RONS, addresses the diversity of terminology used in different fields of research, and provides guidance for developing a harmonized approach for defining a common event terminology within the AOP developer community.

Keywords: Adverse Outcome Pathway (AOP), international consortium, reactive oxygen species (ROS)

-
- ^{*1} Wildlife Toxicology Research Section, Environment and Climate Change Canada, Canada
- ^{*2} Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Norway
- ^{*3} Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Norway
- ^{*4} Centre for Environmental Radioactivity, Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Norway
- ^{*5} Korea Institute of Science and Technology (KIST) Europe, Germany
- ^{*6} Health Canada, Ottawa, Canada
- ^{*7} University of Ottawa, Ottawa, Canada
- ^{*8} Silent Spring Institute, Newton, United States
- ^{*9} Canadian Nuclear Laboratories, Canada
- ^{*10} Independent Researcher, North Macedonia
- ^{*11} RECETOX, Faculty of Science, Masaryk University, Czech Republic
- ^{*12} U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC), United States
- ^{*13} Department of Toxicology, University of Würzburg, Germany
- ^{*14} National Research Centre for the Working Environment, Denmark
- ^{*15} Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), France
- ^{*16} Group of Alternative Method Development for Environmental Toxicity Testing, IUF—Leibniz-Research Institute for Environmental Medicine, Germany
- ^{*17} Philip Morris International R&D, Philip Morris Products SA, Switzerland
- ^{*18} Center for Gender-specific Medicine, Italian National Institute of Health, Italy
- ^{*19} University of Helsinki, Ecosystems and Environment Research Programme, Faculty of

Biological and Environmental Sciences, Lahti, Finland, and Helsinki Institute of Sustainability Science (HELSUS), Finland

^{*20} UK Health Security Agency, Public Health England, United Kingdom

^{*21} Universities of Basel and Geneva, Switzerland

Tanabe S: Relationship between COVID-19 vaccines and myocarditis.

Adv Clin Med Res. 2023;3(2):30. doi: 10.52793/ACMR.2022.3(2)-30

Several adverse events of COVID-19 vaccines have been reported, which includes myocarditis. COVID-19 vaccines include mRNA vaccines and genetically-modified protein vaccines, and plasmid vaccines. The myocarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in males has been reported, which turned out to be mild symptoms in most cases. The relationship between COVID-19 mRNA vaccines and myocarditis is described in this Editorial.

Keywords: COVID-19, myocarditis, vaccine

山田隆志 : Cefic LRI/ILSI Europe Joint Workshopでの Carcinogen Dose Response Database for Threshold of Toxicological Concern (TTC) の概要ならびにTTCに関する近年の国際動向。
イルシー. 2022;150:4-12.

毒性学的懸念の閾値 (TTC) に関するCefic LRI Project LRI-B18における主要なゴールは、発がんデータベース (CPDB) をアップデートし、それに基づいた発がんTTCデータセットを確立し、さらに発がんポテンシャルの分布に遺伝毒性がどの程度影響するかを調査することであった。最新の知識や方法を用いて従来のCPDBについて更新・拡充が行われた結果、更新されたCPDBには40を超える化合物が追加され、より高い信頼性及び透明性が確保された。一方、発がんポテンシーの数値化には、Benchmark Dose (BMD) やEffective Tumor Dose (ED) などの用量反応モデルが開発された。対象試験のクライテリアや評価モデルには厳密な適合条件が適用され、BMDの信頼限界の用量下限値 (BMDL10) 及び10% ED (ED10) の2種類の発がんTTCデータセットが確立された。すなわち、本プロジェクトにおいて発がんTTC研究のための発がんポテンシーの数値化手法が開発され、そのためのリソースの充実が図られた。また、非遺伝毒性発がん物質のTTCに関して、更新されたCPDBの非遺伝毒性発がん物質について、無影響量 (NOEL) のデータセットが作成された。

その解析の結果は、非遺伝毒性発がん物質にCramerクラスの閾値を適用することを支持するものであった。

Keywords: 毒性学的懸念の閾値, 発がんデータベース, 用量反応モデル

足利太可雄: 免疫毒性に関するAdverse Outcome Pathway (AOP) の開発およびその活用状況について. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2022;12(2):221-231. doi: 10.14982/rsmp.12.221

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development; OECD) において有害性発現経路 (Adverse Outcome Pathway; AOP) の開発が進められており, そうしたAOPは特定の毒性エンドポイントについて試験の結果や情報を組み合わせて化学物質の安全性を評価する, 試験の実施と評価のための戦略的統合方式 (integrated approaches to testing and assessment) の理論的基盤になることが期待されている. こうした国際的な動きの中で日本は積極的に免疫毒性に関するAOP及びそれに基づく*in vitro*試験法の開発を進めている. 本稿では, AOPの基本的概念について概説した後, 日本において開発が行われている免疫毒性に関するAOPの開発状況と, AOPがOECDテストガイドラインの理論的基盤となった例として皮膚感作性を取り上げる.

Keywords: immunotoxicity, skin sensitization, adverse outcome pathway

小島肇: 医薬部外品承認申請における動物実験代替法の利用と留意点.

日本化粧品学会誌. 2022;46(1):30-36.

動物実験代替法に関する厚生労働省の通知や事務連絡への対応についてまとめるとともに, 特に医薬部外品・化粧品の安全性評価に代替法の活用促進を図るためのガイドランスの活用事例を解説した. さらに, 代替法の留意点等を取りまとめるとともに, 今後の展望を考察した.

Keywords: 医薬部外品, 代替法, 厚生労働省

足利太可雄: 化粧品・医薬部外品の安全性評価に関する動物実験代替法の研究動向.

FRAGRANCE JOURNAL. 2022;7:76-80.

動物実験代替品を用いた化粧品原料の安全性評価システムは未だ開発途上であり, 様々な課題を抱えている. 本総説では, 化粧品や医薬部外品の安全性評価における動物実験代替法に関する研究動向を概観した. 皮膚刺激性と皮膚感作性の両方に対するガイドランスの修正を目的とした新たな研究プロジェクトが日本医療研究開発機構で開始された. 機械学習を使用したインシリコモデル

は, OECDガイドラインのデータと化学物質の物理的特性に関する情報を組み合わせることにより, 皮膚感作性強度を予測するために開発した. 本モデルは, 皮膚感作に対する毒性懸念の閾値概念の確立に応用した. 著者が行っているその他の代替方研究 (全身毒性, ナノマテリアル吸入毒性, 光感作, 呼吸器感作) も紹介する.

Keywords: alternatives to animal experiments, cosmetics, quasi-drugs

小島肇: 序論: AMED-MPS事業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. 2022;53(5):386.

平成29年度より, 5年間に渡り実施された日本医療研究開発機構 (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 (再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発): AMED-MPS事業」における人体模倣システム (MPS) の成果と今後の展開への所感を示した.

Keywords: 再生医療, MPS, AMED

小島肇, 渡辺美香: 一般財団法人食品薬品安全センターにおける代替法研究.

秦野研究所年報. 2022;45:8-17.

一般財団法人食品薬品安全センター秦野研究所と動物実験代替法との係わりは極めて深い. 当該研究所は, 日本動物実験代替法学会の設立にも大きく寄与し, JaCVAM (日本動物実験代替法評価センター) の活動を支えてきた. これまでの食薬センターの動物実験代替法への取り組みをまとめた.

Keywords: 食薬センター, 代替法, JaCVAM

高橋祐次, 中村りこ^{*1}, 山城朋子^{*1}, 小島肇: ヒト表皮モデルを用いた皮膚腐食性試験代替法 評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2022;11(1):1-12.

ウサギを用いる皮膚腐食性試験の動物実験代替法 (以下, 代替法と記す) として, 経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) にて試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) 431として承認されたヒト表皮モデルを用いる試験法の有用性を評価した. 当該TGは2019年の改定において, LabCyte EPI-MODEL24が追加されたことから, 他のヒト表皮モデルと信頼性と妥当性という視点において, 比較, 評価した結果, TG431に掲載されているモデルの中で, EpiSkinTM, EpiDermTMと同様に, LabCyte EPI-MODEL24が腐食性の有無を評価できるモデルとして推奨できると考えられた. また, 国際連合化

学品の分類及び表示に関する世界調和システム (UN GHS: United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) 分類の細区分を考慮した評価においても, LabCyte EPI-MODEL24 SCT (Skin Corrosive Test) は, EpiSkinTM, EpiDermTM SCTと同様に評価できる試験法である. 当該モデルは, 日本国内で製造されていることから, 海外生産のモデルに比較してコスト, 入手が容易である点で有用であると考えられた.

Keywords: ヒト表皮モデル, 皮膚腐食性, JaCVAM

*¹ 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

*² 株式会社資生堂

*³ 日本化学工業協会

山本直樹^{*1}, 佐々木正治^{*2}, 竹内小苗^{*3}, 波多野浩太^{*4}, 原範子^{*1}, 山下晴洋^{*5}, 小島肇: 眼刺激性試験代替法 Vitrigel-EIT法 評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2022;11(1):13-28.

Vitrigel[®]-EIT (Eye Irritancy Test) 法は, コラーゲンVitrigel[®]膜上で培養したヒト角膜上皮組織シート型培養モデルの経上皮バリア機能を指標として, TEER (Trans Epithelial Electrical Resistance) を測定し, その物質の眼刺激性を評価する試験法である. 経済協力開発機構 (OECD: Organization for Economic Cooperation and Development) の試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) 494としてボトムアップ方式で国際連合化学品の分類及び表示に関する世界調和システム (UN GHS: United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) 区分に該当しない物質を検出する方法として採択されている. 本報告書では, Vitrigel[®]-EIT法のバリデーション研究報告書, 第三者評価報告書, 関連論文などをもとに試験法の概要を説明し, JaCVAM眼刺激性試験資料編纂委員会の意見をまとめた. Vitrigel[®]-EIT法の信頼性・正確性を確認するため, 36物質を用いて3施設でバリデーション研究が行われた. この研究においてVitrigel[®]-EIT法の施設内再現性はそれぞれの施設で80%, 90%, 100%, また, 施設間再現性は92%であり, 再現性はバリデーション実行委員会の定めた基準を満たした. 一方, 正確性は, 感度75~83%, 特異度42%, 正確度64~69%であった. この値は行政的利用を目指す試験法にとって十分なものではなく, 開発者は予測性を改良するため, 適用除外を「培養液に2.5%になるよう混合した調製物において, pHが5以下となる酸性の物質及び調製後3分以内の短時間に相分離を示す物質」と定めた. これにより, 開発者が改良プロトコルを用いて実施した158物質

のデータ (バリデーション結果を含む) から, 適用除外を考慮した107物質のボトムアップ方式による感度は96%, 特異度は67%, 正確度は81%となった. 以上より, 本委員会は, Vitrigel[®]-EIT法は適用除外を理解した上で使用すれば, ボトムアップ方式でUN GHS区分に該当しない物質を検出する方法として用いることができると結論した.

Keywords: 眼刺激性試験, Vitrigel[®]-EIT法, JaCVAM

*¹ 藤田医科大学

*² アレクシオンファーマ合同会社

*³ P&Gイノベーション合同会社

*⁴ ホーユー株式会社

*⁵ 大正製薬株式会社

山本直樹^{*1}, 佐々木正治^{*2}, 竹内小苗^{*3}, 波多野浩太^{*4}, 山下晴洋^{*5}, 小島肇: 眼刺激性試験代替法 SIRC-CVS:TEA法 評価報告書.

AATEX-JaCVAM. 2022;11(1):29-41.

SIRC-CVS法は, ウサギ角膜由来細胞 (SIRC細胞) を用いて, クリスタルバイオレットが細胞膜を透過して生体高分子を染色する性質を利用した細胞毒性を測定する試験法である. 本試験法は, 株式会社資生堂により, トリエタノールアミン (TEA) を比較対照物質として, ボトムアップ方式で国際連合化学品の分類及び表示に関する世界調和システム (UN GHS) 区分に該当しない化学物質を検出することができる方法であるSIRC-CVS:TEA法として改定され, JaCVAMによるバリデーション研究が実施された. 本報告書では, SIRC-CVS:TEA法のバリデーション研究報告書, 第三者評価報告書, 関連論文などをもとに試験法の概要を説明し, JaCVAM眼刺激性試験資料編纂委員会の意見をまとめた. SIRC-CVS:TEA法の信頼性を確認するため, バリデーション研究が行われた. この研究において, 20物質を用いて3施設の施設内再現性はすべての施設で100%, また, 30物質を用いた3施設での施設間再現性は90%であり, いずれの再現性もバリデーション実行委員会の定めた80%の基準を満たした. 一方, 正確性は, 116物質を用いてバリデートされ, 正確度55.2%, 感度60%, 特異度47.8%であった. この値は行政的利用を目指す試験法にとって十分なものではなく, 予測性を改良するため, 種々の適用除外物質の検討が開発者により提案された. しかし, 長年にわたる検討を経ても, 開発者と第三者評価委員会 (PRP) の間で科学的に十分な説明がつく適用除外に合意ができず, 予測性の適切な改善には至らなかった. 以上より, 本委員会においても, PRPの見解同様, SIRC-CVS:TEA法はボトムアップ方式でUN GHS

区分に該当しない化学物質を検出する方法として、行政的に用いることは相応しくないと結論した。

Keywords: 眼刺激性試験, 細胞毒性, バリデーション

*¹ 藤田医科大学

*² アレクシオンファーマ合同会社

*³ P&Gイノベーション合同会社

*⁴ ホーユー株式会社

*⁵ 大正製薬株式会社

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3-4年度報告書.

AATEX-JaCVAM. 2022;11(1):42-49.

令和3(2021)年4月から令和4(2022)年6月までに, 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皮膚腐食性試験代替法LabCyteEPI-MODEL24SCT及び眼刺激性試験代替法Vitrigel®-EITを行政機関に提案した。

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2試験の改定に寄与した。

- 1) Vitrigel®-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage: TG494
- 2) *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の作業計画には, 日本から提案された以下の7試験が含まれており, 令和4(2022)年7月以降の成立に向けて, JaCVAMはOECDにおけるTG案などの開発及びreview過程に協力している。

- 1) 眼刺激性試験TG437の改定: 牛摘出角膜の混濁及び透過性試験法 (Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test method) への病理学的評価の導入
- 2) 皮膚感作性試験TG442Eの改定: IL-8 Luc assayの改良
- 3) 皮膚感作性試験EpiSensAの開発
- 4) 光安全性試験Integrated Approaches to Testing

and Assessment (IATA) の開発

5) 免疫毒性試験IL-2 Luc assayの開発

6) 免疫毒性試験IL-2 Luc LTT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 Detailed Review Paper (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, 免疫毒性試験Multi-ImmunoTox assay (MITA) IL-2 Luc Leukocyte Toxicity Test (LTT) 及びMITA IL-1 β Luc assay, 皮膚感作性試験EpiSensA及び発熱性物質試験代替法MylcMATが含まれる。

Keywords: 代替法, ガイダンス, 厚生労働省

小島肇: 食品添加物の動物を用いない安全性評価の Systematic reviewに関する研究.

日本食品化学研究振興財団 第28回 (令和3年度) 研究成果報告書. 2022;9-14.

食品添加物の動物実験を用いない安全性評価や規制のあり方を探るため, 新規アプローチ法 (New Approach Methods: NAM) を用いた安全性評価の実態調査を行った。

Keywords: 食品添加物, New Approach Methods (NAM), 安全性評価

小島肇: 化粧品原料としてのタンパク質・ペプチド等の安全性評価.

Cosmetic Stage. 2023;2:1-6.

タンパク質, ペプチド, 酵素に関する化粧品や医薬部外品のための安全性評価基準はない。本書では, 食品添加物の評価指針や昨今の動物実験を用いない代替法を考慮して, タンパク質及びペプチドの安全性評価についてまとめた。

Keywords: ペプチド, 代替法, 安全性評価

小島肇: 化学物質の毒性評価方法の現状と今後.

化学物質と環境. 2023;178:1-4.

日本は, 多くの動物実験代替法の試験法ガイドライン (TG) を開発している先進国である。OECDのTGをもとに, 化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するガイダンスが厚生労働省より事務連絡等で発出されている。また, 毒劇物の区分や農薬取締法の有害性評価に代替法の利用が明記され, 行政的な利用が進みつつある。

Keywords: 化学物質, 代替法, 安全性評価

四方田千佳子, 吉田寛幸: “医薬品の生物学的同等性試験 ガイドライン対応 第2版”, 生物学的同等性試験ガイドラインの改正のポイント, 緒方宏泰, 栗林亮佑編著, (株) じほう, 東京, pp.86-102 (2023)

吉田寛幸, 四方田千佳子: “医薬品の生物学的同等性試験 ガイドライン対応 第2版”, 他極の生物学的同等性試験ガイドラインの動き, 緒方宏泰, 栗林亮佑編著, (株) じほう, 東京, pp.103-118 (2023)

吉田寛幸, 四方田千佳子: “医薬品の生物学的同等性試験 ガイドライン対応 第2版”, 他極での種々の製剤の後発医薬品のためのガイドライン, 緒方宏泰, 栗林亮佑編著, (株) じほう, 東京, pp.119-129 (2023)

安藤大介: “次世代マイクロニードルの開発と応用”, 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, 杉林堅次監修, (株) シーエムシー出版, 東京, pp.126-132 (2022)

原矢佑樹, 斎藤博幸*: “新規モダリティ医薬品のための新しいDDS技術と製剤化”, Cell-penetrating peptideの物理化学的特性評価, (株) 技術情報協会, 東京, pp.392-399 (2023)

* 京都薬科大学

日向昌司: “バイオ医薬品の製剤安定化／高品質化のための不純物の規格設定と評価・管理手法”, 第8章 宿主由来タンパク質 (HCP) の測定法とその留意点, サイエンス&テクノロジー, 東京, pp.131-41 (2022)

木吉真人, 柴田寛子, 石井明子: “治療の可能性が広がる抗体医薬”, 第3章 社会実装, 第2項 抗体医薬品に関するレギュラトリーサイエンス, 羊土社, 東京, pp.211-19 (2022)

石井明子: “ペプチド医薬品の開発・事業化戦略および合成・分析・製造ノウハウ”, 第1章 ペプチド医薬品の開発, 第2節 ペプチド医薬品の品質管理, R&D支援センター, 東京, pp.41-46 (2022)

柴田寛子, 日向昌司, 石井明子: “バイオ医薬品の分析法”, Part I バイオ医薬品とは, その分析とは, I - 2 抗体医薬品の事例で実際に分析法・品質評価を考える, (株) じほう, 東京, pp.4-14 (2022)

原園景, 橋井則貴, 木吉真人, 石井明子: “バイオ医薬品の分析法”, Part II タンパク質を見極めるための分析法, II - 5 糖タンパク質の構造を知る, (株) じほう, 東京, pp.53-63 (2022)

鈴木琢雄, 多田稔, 青山道彦, 石井明子: “バイオ医薬品の分析法”, Part II タンパク質を見極めるための分析法, II - 8 タンパク質の活性, バイオ医薬品の分析法, (株) じほう, 東京, pp.87-93 (2022)

柴田寛子, 木吉真人, 原園景, 石井明子: “バイオ医薬品の分析法”, Part II タンパク質を見極めるための分析法, II - 11 タンパク質の分離分析, (株) じほう, 東京, pp.126-34 (2022)

津本浩平, 石井明子, 内山進, 本田真也, 松永遼: “バイオ医薬品の分析法”, Part III これからのバイオ医薬品開発と分析法の役割, III - 1 バイオ医薬品の開発から製造までの課題, (株) じほう, 東京, pp.160-62 (2022)

局外生規2022出版検討会 (丸山卓郎, 内山奈穂子): “和英対訳 日本薬局方外生薬規格2022 (付・技術情報)”, (株) 薬事日報社, 東京 (2023)

田埜慶子, 佐藤陽治: “ヒト細胞加工製品のQbD製造のための*in vitro*細胞特性解析”, 実験医学増刊 真の実臨床応用をめざした再生医療2023, (株) 羊土社, 東京, pp.67-70 (2023)

井上貴雄: “核酸医薬品のCMC管理戦略 (品質評価・不純物管理)”, 第1章 核酸医薬品の開発動向, 小比賀聡井上貴雄監修, (株) サイエンス&テクノロジー, 東京, pp.3-27 (2022)

井上貴雄: “mRNAの制御機構の解明と治療薬・ワクチンへの活用”, 第4章第1節 RNAを制御するモダリティの開発動向, 技術情報協会企画編集, (株) 技術情報協会, 東京, pp.253-263 (2023)

井上貴雄: “核酸医薬・mRNA医薬の製造分析の基礎と基盤技術開発”, 序論 核酸医薬とmRNA医薬 - RNAレベルでの生体制御 -, 小比賀聡 井上貴雄監修, (株) シーエムシー・リサーチ, 東京, pp.1-11 (2023)

Matsunaga K^{*1}, Ohhara T^{*2}, Takeuchi A^{*2}, Nakaoka R, Haishima Y: “Protective Gloves for Occupational Use,

Third Edition”, Chapter 7: Japanese regulations and standards for medical and dental grade gloves, eds., Phalen RN, Maibach HI, CRC Press, pp.79-98 (2023). doi: 10.1201/9781003126874-9

^{*1} Fujita Health University

^{*2} Ministry of Health, Labour and Welfare

中岡竜介：“バイオマテリアル－生体材料－”，【提言】バイオマテリアル研究の目標とは，日本バイオマテリアル学会，東京，2023;41(1):10.

迫田秀行：“製品利用に向けたバイオマテリアル開発の基本事項と注意点”，第4章 医用材料の生体内劣化の要因とその評価法，株式会社情報機構，東京，pp.83-93 (2022)

河上強志，野村祐介：“皮膚の安全性・製品の安全性に関連する試験の基礎と注意点”，第6章 医療機器の皮膚安全性評価及び皮膚障害の原因究明，関東裕美監修，情報機構，東京，pp.101-114 (2023)

Oba M, Demizu Y: Cell-Penetrating Peptides: Design, Development and Applications, WILEY-VCH. (416 page), ISBN: 9783527350117

長瀬博，出水庸介：“創薬科学・医薬化学（第2版）”，第1章～第3章，（株）化学同人，東京，pp.2-24 (2022)

出水庸介：“ペプチド医薬品の開発・事業化戦略および合成・分析・製造ノウハウ”，ペプチド医薬品概要，（株）シーエムシー出版，東京，pp.13-24 (2022)

高橋祐次：“プラスチック海洋問題と対応策”，第7章 ナノサイズプラスチックの評価，シーエムシー出版，東京，(2023)

Tanabe S: Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Stem Cells. “Cancer Stem Cell Markers and Related Network Pathways”, ed. by Shihori Tanabe, Springer Nature, Cham, Switzerland, Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1393, Chapter 1, pp.41-9 (2023) doi: 10.1007/978-3-031-12974-2_1

Tanabe S: Microenvironment of Cancer Stem Cells. “Cancer Stem Cell Markers and Related Network Pathways”, ed. by Shihori Tanabe, Springer Nature, Cham, Switzerland, Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1393, Chapter 5, pp.103-124 (2023) doi: 10.1007/978-3-031-12974-2_5

Quader S, Tanabe S, Cabral H: Abnormal Glycosylation in Cancer Cells and Cancer Stem Cells as a Therapeutic Target. “Cancer Stem Cell Markers and Related Network Pathways”, ed. by Shihori Tanabe, Springer Nature, Cham, Switzerland, Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1393, Chapter 7, pp.141-156 (2023) doi: 10.1007/978-3-031-12974-2_7

小島肇：“皮膚の安全性・製品の安全性に関連する試験の基礎と注意点” 第7章 医薬品・医療機器・医薬部外品における皮膚の安全性評価試験と代替試験法の状況，監修:関東裕美，（株）情報機構，東京，pp.117-131 (2023)

医薬品等一斉取締試験報告：アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合錠・配合OD錠，アプレピタントカプセル，イマチニブ錠，エキセメスタン錠，エンテカビル錠，クロピドグレル硫酸塩・アスピリン配合錠，タダラフィル錠・OD錠，デュロキセチンカプセル・錠・OD錠，ラベプラゾールナトリウム錠，アスコルビン酸注射剤，アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物注射剤，アミノフィリン水和物注射剤，エピナスチン塩酸塩点眼剤，オロパタジン塩酸塩点眼剤，シアノコバラミン注射剤，シアノコバラミン点眼剤，ジクロフェナクナトリウム点眼剤，チアミン塩化物塩酸塩注射剤，チモロールマレイン酸塩点眼剤，トラニラスト点眼剤，精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼剤，リドカイン注射剤，エナラプリル塩酸塩錠：伊豆津健一，吉田寛幸，森田時生，富田奈緒美，稲垣葵，小出達夫，宮崎玉樹，安藤大介，菅野仁美，宮辻恵，阿部康弘，原矢佑樹

後発医薬品品質確保対策事業（令和4年4月～令和5年3月），令和5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3年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，菅野仁美，坂本知昭，伊豆津健一

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12月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

地方衛生研究所における医薬品試験の精度管理－令和3年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，菅野仁美，坂本知昭，伊豆津健一

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12月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

バイオ後続品の品質検査の試験結果報告：ラニビズマブBS硝子体内注射用キット「センジュ」（生物活性試験），エタネルセプトBS皮下注「日医工」（生物活性試験），アダリムマブBS皮下注「第一三共」（純度試験（2）SE-HPLC），アダリムマブBS皮下注「MA」（純度試験（2）サイズ排除HPLC），アダリムマブBS皮下注「FKB」（純度試験（4）イオン交換クロマトグラフィー）：石井明子，橋井則貴，柴田寛子，多田稔，青山道彦，原園景
後発医薬品品質確保対策事業（令和4年4月～令和5年3月），令和5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 抗体医薬品の純度試験 電荷プロファイル（イオン交換クロマトグラフィー）の試験条件に関する検討：原園景，柴田寛子，石井明子

医薬品承認審査等推進費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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

生薬製剤の規格整備に係る研究：丸山卓郎，政田さやか，伊藤美千穂

医薬品審査等業務庁費（令和4年7月～令和5年3月），令和5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

ニンジン及びコウジン末の重金属に関する分析試験：伊藤美千穂，鎌倉浩之

後発医薬品品質確保対策事業経費（令和4年7月～令和5年3月），令和5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－：伊藤美千穂，鎌倉浩之

医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

含量管理が必要と考えられる指定成分等に係る検討：伊藤美千穂，内山奈穂子，堤智昭，志田静夏

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4年4月～令和5年3月），令和5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

カンナビジオールを含む食品の流通実態に関する調査：伊藤美千穂，内山奈穂子

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4年4月～令和5年3月），令和5年3月に厚生労働省医薬生活衛生局・食品基準審査課に報告

あへん中のモルヒネ含量試験：伊藤美千穂，花尻（木倉）瑠理

厚生労働省庁費（令和4年4月～令和5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4年4月～令和5年3月），令和5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－：伊藤美千穂，花尻（木倉）瑠理，田中理恵

厚生労働省庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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：伊藤美千穂，花尻（木倉）瑠理，田中理恵

厚生労働省庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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：伊藤美千穂，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4年4月～令和5年3月），令和5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：伊藤美千穂，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵

医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，令和5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356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－：伊藤美千穂，花尻（木倉）瑠理，最所和宏

厚生労働省庁費（令和4年4月～令和5年3月）令和5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－N-シクロヘキシルノルタグラフィル，N-ベンジルタグラフィル，ヒドロキシカルボデナフィルの迅速分析法－：伊藤美千穂，最所和宏

医薬品審査等調査研究費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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－：伊藤美千穂，最所和宏

医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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－：伊藤美千穂，最所和宏

医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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，安田智，草川森士，平井孝昌

医薬品等審査業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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

外部ストレスがmRNA含有脂質ナノ粒子製剤に与える影響に関する検討：山本武範，山下拓真，吉田徳幸，大岡伸通，原矢佑樹，阿部康弘，内田恵理子，石井明子，伊豆津健一，井上貴雄

医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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4年度脱細胞化組織利用機器審査ワーキンググループ報告書：古川克子*，福井千恵，加藤玲子，野村祐介，山本栄一

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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4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，山本栄一

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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4年度半月板修復再建用医療機器審査ワーキンググループ報告書：吉矢晋一^{*}，迫田秀行，岡本吉弘，山本栄一

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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

* 西宮回生病院

令和4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，山本栄一

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月）令和5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4年度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報告書：山本栄一

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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

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4年4月～令和5年3月），令和5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4年4月～令和5年3月），令和5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4年度化粧品成分の分析法に関する調査：副腎皮質ステロイド類の一斉分析法：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4年4月～令和5年3月），令和5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4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4年4月～令和5年3月），令和5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4年度医薬品等一斉監視指導収去試験：マイカを含むパウダーファンデーションにおける鉛の含有量：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4年4月～令和5年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

水道法第20条に基づく水質検査を実施する検査機関を対象とした外部精度管理調査：内野正，小林憲弘，五十嵐良明

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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4年4月～令和5年3月），令和5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4年4月～令和5年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局水道課に報告

ヘリウムガス供給不足に伴う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4年12月～令和5年3月），令和5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4年4月～令和5年3月），令和5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4年4月～令和5年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

家庭用品規制法における有害物質指定スキーム案の作成事業：河上強志，田原麻衣子，五十嵐良明，井上薫

家庭用品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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 試験法の検討結果の事前確認（第1回）シフルメトフェン試験法（畜産物）、タイロシン試験法（畜産物）、ニフルスチレン酸ナトリウム告示試験法（畜水産物）、フルアジホップブチル試験法（畜産物）、メタラキシル及びメフェノキサム試験法（畜水産物）、ロキササルソン及びニタルソン告示試験法（畜産物）：田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和4年5月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第2回）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）、ノルジェストメット試験法（畜産物）、アラクロール試験法（畜産物）、カルプロフェン試験法（畜産物）：田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和4年9月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第3回）アラクロール試験法（畜産物）、イソキサフルトール試験法（農産物）、ガミスロマイシン試験法（畜産物）、プロピリスルフロニ試験法（農産物）、プロピリスルフロニ試験法（水産物）：田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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 グリホサート試験法（農産物）の開発に係る追加検討：田口貴章，山下涼香，坂井隆敏，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年8月～令和5年3月）、令和5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）の適用検討：菊地博之，大倉知子，田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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 ジミナゼン試験法（畜産物）の開発：菊地博之，大倉知子，田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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 セトキシジム試験法（畜水産物）の開発：菊地博之，大倉知子，田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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 セトキシジム試験法（農産物）の開発の予備検討：菊地博之，大倉知子，田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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，田口貴章，堤智昭
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 酢酸クロルマジノン試験法（畜水産物）の開発：坂井隆敏，菊地博之，田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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 ジブチルサクシネート試験法（畜産物）の開発：坂井隆敏，菊地博之，田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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，菊地博之，田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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，張天齊，前田朋美，足立利華，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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4年4月～令和5年3月）、令和5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，張天齊，前田朋美，足立利華，堤智昭，片岡洋平，蜂須賀暁子

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

国際的な放射線防護に関する調査研究事業：鍋師裕美，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年8月～令和5年3月）、令和5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 超臨界クロマトグラフィー質量分析（SFC-MS/MS）による残留農薬一斉分析の検討：志田（齊藤）静夏，齋藤真希，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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）の開発：志田（齊藤）静夏，根本了，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 フェオホルバイド等クロロフィル分解物試験法の改訂検討：志田（齊藤）静夏，齋藤真希，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令

和5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

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，志田（齊藤）静夏，田口貴章，伊藤美千穂，内山奈穂子，田中誠司，杉本直樹，阿部裕，工藤由起子，大西貴弘

消費者政策調査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5年3月消費者庁食品表示企画課に報告

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（2）分析方法に疑念がある届出食品の分析検証：堤智昭，志田（齊藤）静夏，田口貴章，工藤由起子，大西貴弘

消費者政策調査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5年3月消費者庁食品表示企画課に報告

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：高橋未来，鈴木美成，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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：高橋未来，鈴木美成，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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

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，柏原奈央，中村公亮，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視安全課に報告

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4年4月～令和5年3月）、令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の残留農薬等基準策定資料の英訳業務：中村公亮，山崎由貴，田口貴章，坂井隆敏，堤智昭

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月）、令和5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：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，阿部裕，西崎雄三，増本直子，石附京子，中島馨，窪崎敦隆，杉本直樹，工藤由起子，渡辺麻衣子，廣瀬昌平
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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，杉本直樹
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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，多田敦子，杉本直樹
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5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，寺見祥子，窪崎敦隆，佐藤恭子，杉本直樹
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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，杉本直樹
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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：増本直子，西崎雄三，石附京子，中島馨，阿部裕，杉本直樹
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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，藤原恒司，片岡洋平，近藤翠，山口未来，六鹿元雄，杉本直樹
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令

和5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，藤原恒司，杉本直樹
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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：西沢元仁，小島肇，佐藤恭子，田端節子，根本了，林新茂，丸山若重，多田敦子，阿部裕，窪崎敦隆，杉本直樹
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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の見直しに関する調査：朝倉宏，百瀬愛佳
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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

カンピロバクター属菌の定量的汚染実態調査：朝倉宏，山本詩織
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

遺伝子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
食品等試験検査費（令和4年5月～令和5年3月），令和5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
食品等試験検査費（令和4年11月～令和5年2月），令和5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4年度マリントキシン検査外部精度管理：大城直雅，

上間匡，百瀬愛佳

農林水産物・食品輸出促進対策費（令和4年5月～令和5年3月），令和5年3月農林水産省輸出・国際局に報告

食中毒検体試験：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5年2月），令和5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

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，総アフラトキシンの含有実態調査）食品中のかび毒に係る汚染実態調査及びばく露評価：工藤由起子，吉成知也

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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

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11月～令和5年3月），令和5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

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4年4月～令和5年3月），令和5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4年4月～令和5年3月），令和5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

GMP査察体制強化事業における試験検査（無菌試験実施体制の整備費用）：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4年12月～令和5年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

エンドトキシン試験法に関する調査：林克彦，大屋賢司，工藤由起子

医薬品承認審査等推進費（令和4年7月～令和5年3月），令和5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

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4年4月～令和5年3月），令和5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

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4年4月～令和5年3月），令和5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，中島治，近藤一成

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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4年4月～令和5年3月），令和5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4年4月～令和5年3月），令和5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4年4月～令和5年3月），令和5年3月消費者庁食品表示企画課に報告

アレルギーを含む食品の検査法の開発及び改良等：近藤一成，安達玲子

消費者政策調査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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4年4月～令和5年3月), 令和5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

食品中の農薬等の確率論的な摂取量推定手法検討:渡邊敬浩, 松田りえ子, 畝山智香子
食品等試験検査費 (令和4年4月～令和5年3月), 令和5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

食中毒関連情報調査:窪田邦宏, 田村克, 畝山智香子, 上間匡
食品等試験検査費 (令和4年4月～令和5年3月), 令和5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4年12月～令和5年2月), 令和5年2月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

輸出国における農薬等の使用状況等調査:登田美桜, 井上依子, 畝山智香子
食品等試験検査費 (令和4年8月～令和4年11月), 令和4年11月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

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4年4月～令和5年3月), 令和5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

乳幼児用穀類加工品に係る調査:登田美桜, 井上依子, 畝山智香子
食品等試験検査費 (令和4年7月～令和5年3月), 令和5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4年4月～令和5年3月), 令和5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:中村亮介, 田中庸一, 荒川憲昭, 齋藤嘉朗
医薬品審査等業務庁費 (令和4年4月～令和5年3月), 令和5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4年4月～令和5年3月), 令和5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, 杉本直樹, 今井俊夫, 山田雅巳, 諫田泰成, 小川久美子, 杉山圭一, 増村健一, 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4年4月～令和5年3月), 令和5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, 杉本直樹, 今井俊夫, 山田雅巳, 諫田泰成, 小川久美子, 杉山圭一, 増村健一, 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4年4月～令和5年3月), 令和5年3月厚生労働省・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

指定添加物, 既存添加物の安全性評価に関する調査研究:二酸化チタンの安全性評価について:平林容子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費 (令和4年4月～令和5年3月), 令和5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4年4月～令和5年3月), 令和5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'- (ヘキサフルオロイソプロピリデン) ジフェノール (経口投与子宮肥大試験):北嶋聡, 栗形麻樹子, 西村拓也, 高橋祐次, 五十嵐智女, 釣本真理子
家庭用品等試験検査費 (令和4年4月～令和5年3月), 令和5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'-（ヘキサフルオロイソプロピリデン）ジフェノール（皮下投与子宮肥大試験）：北嶋聡，栗形麻樹子，西村拓也，高橋祐次，五十嵐智女，釣本真理子

家庭用品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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：ステビア末の90日間反復経口投与毒性試験（中間報告）：北嶋聡，西村拓也，栗形麻樹子，高橋祐次，釣本真理子，相田麻子

食品等試験検査費（令和4年8月～令和5年3月），令和5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に係る病理組織学的検査：北嶋聡，栗形麻樹子，西村拓也，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4年4月～令和5年3月），令和5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に係る病理組織学的検査および脳の画像解析：北嶋聡，栗形麻樹子，齊藤洋克，高橋祐次，西村拓也，五十嵐智女，釣本真理子

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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，西村拓也，齊藤洋克，五十嵐智女
食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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

家禽細胞を主対象とした，細胞培養食品の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査研究：北嶋聡，栗形麻樹子，西村拓也，齊藤洋克，五十嵐智女

食品等試験検査費（令和4年7月～令和5年3月），令和5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

よる急性毒性試験に関する課題の整理等に係る情報収集：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子，釣本真理子

医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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「緑色202号」（キニザリンググリーンSS）単回経口投与時のマウス肝における網羅的遺伝子発現変動の解析（*in vivo*実験）：北嶋聡，栗形麻樹子

医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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：2,5-ジ-tert-ブチルヒドロキノンに関するラットを用いた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，西村拓也，五十嵐智女，釣本真理子

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5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-エチレンジアミンに関するラットを用いた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，西村拓也，五十嵐智女，釣本真理子

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5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'-エチレン-ビス（12-ヒドロキシステアリン酸アミド）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，西村拓也，栗形麻樹子，高橋祐次，釣本真理子，五十嵐智女

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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）対策としてのOEV報告書の逸脱事項等調査分析事業：北嶋聡，山本雅也

家庭用品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5年2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

REPを用いたダイオキシン様化合物のTEF算出法に関する調査研究事業：北嶋聡，山本雅也

家庭用品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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L-ラムノースの90日間亜慢性反復投与試験）令和4年度中間報告書：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4年6月～令和5年3月），令和5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4年度最終報告書：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4年6月～令和5年3月），令和5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4年度報告書：小川久美子，赤木純一，水田保子

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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（4,5-エポキシシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸ビス（9,10-エポキシステアeryl）の90日間反復経口投与毒性試験）令和4年度中間報告書：石井雄二，高須伸二，小川久美子

食品等試験検査費（令和4年6月～令和5年3月），令和5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（ β -[（ヒドロキシエチル）アミノ]アルキルアルコール（二級，C=11～14）の90日間反復経口投与毒性試験）令和4年度中間報告書：高須伸二，石井雄二，小川久美子

食品等試験検査費（令和4年6月～令和5年3月），令

和5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・既存添加物の安全性に関する試験（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4年度報告書：杉山圭一，堀端克良

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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

農薬等の毒性評価のための構造活性相関解析手法の検討業務 令和4年度報告書：古濱彩子，杉山圭一，中村公亮

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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：増村健一，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4年4月～令和5年3月），令和5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：増村健一，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4年4月～令和5年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs条約）において廃絶が予定されている化学物質の毒性等調査，分析，評価資料作成：増村健一，井上薫
家庭用品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs条約）において廃絶が予定されている化学物質（令和4年9月COP勧告決定物質分）の毒性等調査，分析，評価資料作成：増村健一，井上薫
家庭用品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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：増村健一，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，長谷川彩由香，川村智子，齊藤亮子

家庭用品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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：増村健一，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4年4月～令和5年3月），令和5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：増村健一，松本真理子，磯貴子，馬野高昭，重田善之，長谷川彩由香，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，栗形麻樹子，西村拓也，高橋祐次，釣本真理子，五十嵐智女，小川久美子，石井雄二，高須伸二，豊田武士，赤根弘敏，赤木純一，水田保子

食品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課基準審査課に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：毒劇物指定に関する化学物質の情報の収集：増村健一，松本真理子，広瀬望，馬野高昭，重田善之，磯貴子，村田康允，長谷川彩由香

医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5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-DA対応QSAR用GLPに関する調査研究事業報告書：増村健一，山田隆志，小島肇，足利太可雄，丸山多恵子

家庭用品等試験検査費（令和4年4月～令和5年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 眼刺激性試験代替法Vitrigel®-EIT法：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4年4月～令和5年3月），令和4年6月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

発熱性物質試験代替法に関する調査：小島肇

厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（令和4年4月～令和5年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

学会発表

Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.

合田幸広：治験用新規生薬製剤の品質保証。
医療薬学フォーラム2022／第30回クリニカルファーマシーシンポジウム（2022.7.24）

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。
日本生薬学会第68回年会（2022.9.10）

合田幸広：報告「品質保証に係るモノからの健康・医療へのアプローチ」について。
第96回日本薬理学会／日本臨床薬理学会学術総会公開シンポジウム「品質保証と創薬研究」（2022.12.2）

合田幸広：日本薬局方における定量NMRの実装における道のり。
日本薬学会143年会シンポジウム：医薬品，食品分野等における定量NMRの実装とこれから（2023.3.27）

吉田寛幸，阿部康弘，富田奈緒美，稲垣葵，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骨粗鬆症治療剤等の品質評価。
第55回日本薬剤師会学術大会（2022.10.09）

吉田寛幸，阿部康弘，富田奈緒美，伊豆津健一：溶出試験における試験液量（900 mLと1000 mL）の影響評価。
第59回全国衛生化学技術協議会（2022.10.31）

Hiroyuki Yoshida: Modernization and Strengthening of BE Guidelines in Japan.
4th International Symposium on BA/BE of Oral Drug Products（2022.11.19）

森田時生，吉田寛幸，阿部康弘，富田奈緒美，稲垣葵，伊豆津健一：後発医薬品の継続的な品質評価における溶出性変動の要因解析。
日本薬学会第143年会（2023.3.27）

山本朱莉^{*1}，荒井智貴^{*1}，森田時生，秋好健志^{*1,2}，今岡鮎子^{*1}，大谷壽一^{*1,2,3}：クランベリージュース中のフラボノイド類によるOATP1A2およびOATP2B1阻害活性の解析。
日本薬学会第143年会（2023.3.26）

^{*1} 慶應義塾大学薬学部

^{*2} 慶應義塾大学医学部

^{*3} 慶應義塾大学病院薬剤部

佐藤匠^{*}，羽石一輝^{*}，小出達夫，井上元基^{*}，深水啓朗^{*}：ラマン分光法を用いたリポソーム調製工程におけるin situリアルタイムモニタリング。
日本薬剤学会第37年会（2022.5.26）

^{*} 明治薬科大学

大橋令^{*}，藤井ありあ^{*}，福井可那子^{*}，小出達夫，深水啓朗：透過型ラマン分光法による軟膏剤の非破壊定量分析。
日本薬剤学会第37年会（2022.5.26）

^{*} 明治薬科大学

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：マイクロX線CTによる溶解型マイクロニードルの皮膚穿刺状態のイメージング。
日本薬剤学会第37年会（2022.5.28）

^{*1} (株)リガク

^{*2} 麻布大学

安藤大介，山本栄一，宮崎玉樹，小出達夫，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の針部薬物分布評価法の検討。
第8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（2022.8.26）

嶋根京子^{*}，米持悦生^{*}，宮崎玉樹：定容積せん断セル法測定データの変動要因の検討。
第8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（2022.8.26）

^{*} 星薬科大学

小出達夫，菅野仁美，坂本知昭，伊豆津健一：令和3年度登録検査機関及び地方衛生研究所における精度管理事業について。
第59回全国衛生化学技術協議会年会（2022.10.31）

宮崎玉樹，菅野仁美，安藤大介，山本栄一，伊豆津健一：多機関で行う共同実験の手順書作成で重要なこと。
第59回全国衛生化学技術協議会年会（2022.10.31）

菅野仁美，安藤大介，宮崎玉樹，伊豆津健一，山本栄一：

日本薬局方に収載された類縁物質試験法に孕むリスクに関する考察—シロドシンおよびシロドシン錠の例—
第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

安藤大介：溶解型マイクロニードルアレイ製剤の品質評価法の開発。
日本薬剤学会第12回経皮投与製剤FGシンポジウム (2023.2.22)

小出達夫, 深水啓朗*, 伊豆津健一：透過ラマン分光法を用いた共結晶医薬品の非破壊定量法の開発に関する研究。
日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

* 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：レボフロキサシンOD錠に含まれる主成分についての製剤学的検証。
日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 明治薬科大学

安藤大介, 宮崎玉樹, 小出達夫, 伊豆津健一：溶解型マイクロニードルの針の物理的強度試験に影響を及ぼす測定条件の検討。
日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

宮崎玉樹, 武田佳彦*, 安藤大介, 小出達夫, 山本栄一, 伊豆津健一：DSCアルミパンの形状が非晶質ニフェジピンの結晶化速度に及ぼす影響。
日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

* (株)リガク

加藤楓*, 橘敬祐*, 安藤大介, 伊豆津健一, 近藤昌夫*: 溶解型マイクロニードルアレイ製剤の皮膚バリア機能への影響の評価。
日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

* 大阪大学

志村啓*, 愛甲健二*, 茂原瑞希*, 小野統矢*, 坂本知昭, 佐々木哲朗：テラヘルツ吸光分光を用いた市販錠剤中のレボフロキサシンの状態の違いの分析。
日本薬剤学会第37年会 (2022.5.26)

* 日立ハイテク

Sasaki T*, Ando S*, Otsuka M*, Sakamoto T: Crystal quality evaluation of N-(4-methoxybenzylidene) aniline by terahertz laser spectroscopy.
47th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz waves (IRMMW-THz2022) (2022.8.29)

* Shizuoka University

佐々木哲朗^{*1}, 大塚誠^{*1}, 坂本知昭, 田邊匡生^{*2}, 劉庭秀^{*3}, 眞子岳^{*3}: テラヘルツレーザー分光による有機結晶中の欠陥評価。
日本金属学会2022年秋季第171回講演大会 シンポジウム 医用材料・医療機器開発の最前線 (III) ～光を用いる生体情報センシング～ (2022.9.20)

^{*1} 静岡大学

^{*2} 芝浦工業大学

^{*3} 東北大学

藤巻康人*, 知久馬敏幸, 坂本知昭：絶対PL量子効率測定を用いた医薬品評価手法。
第83回応用物理学会秋季学術講演会 (2022.9.21)

* 東京都立産業技術研究センター

Shimura K^{*1}, Ono T^{*1}, Sasaki T^{*2}, Mohara M^{*1}, Aiko K^{*1}, Sakamoto T: Frequency-domain terahertz spectroscopy for solid samples in normal humidity conditions with a method for suppressing absorption peaks by water vapor.
The Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies (FACSS) and the SciX Conference (FACSS-SciX2022) (2022.10.2)

^{*1} Hitachi High-Tech

^{*2} Shizuoka University

里園浩*, 秋山高一郎*, 堀田和希*, 高橋和宏*, 坂本知昭：テラヘルツATR分光による医薬品分析。
日本赤外線学会 (2022.11.7)

* 浜松ホトニクス

坂本知昭, 峯紗理奈^{*1}, 田村耕平^{*1}, 福田晋一郎^{*2}, 赤

尾賢一^{*1}, 正田卓司: 超小型ラマン分光器を用いた原薬フロー合成工程におけるPAT評価系構築の試み.
日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

^{*1} 日本分光

^{*2} ジャスコエンジニアリング

秋山高一郎*, 堀田和希*, 高橋和宏*, 里園浩*, 坂本知昭: フロースルー法を用いたテラヘルツ時間領域減衰全反射分光法による濃度変化と化学反応の連続モニタリング.
日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

* 浜松ホトニクス

藤巻康人*, 知久馬敏幸, 坂本知昭: 絶対PL量子収率測定を用いた医薬品の製造工程管理.
日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

* 東京都立産業技術研究センター

阿部康弘, 白井明子, 吉田寛幸, 伊豆津健一: メトホルミン塩酸塩錠とPTP包装資材の反応によるニトロソアミン類生成リスクの評価法の構築.
日本薬剤学会第37年会 (2022.5.26)

原矢佑樹, 扇田隆司^{*1}, 小谷真菜^{*1}, 河野弘樹^{*1}, 斉藤千尋^{*2}, 朝比奈裕子^{*1}, 西辻和親^{*3}, 内村健治^{*4}, 佐藤毅^{*1}, 川野竜司^{*2}, 加藤くみ子^{*5}, 伊豆津健一, 斎藤博幸^{*1}: 両親媒性アルギニンペプチドの脂質膜相互作用および細胞膜透過に及ぼす疎水性モーメントの影響.
日本膜学会第44年会 (2022.6.10)

^{*1} 京都薬科大学

^{*2} 東京農工大学

^{*3} 和歌山県立医科大学

^{*4} (仏) 国立科学研究センター

^{*5} 北里大学

阿部康弘, 白井明子, 原矢佑樹, 吉田寛幸, 伊豆津健一: メトホルミン塩酸塩錠のニトロソアミン類生成リスク低減に向けた簡易スクリーニング法の開発.
第12回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2022.9.10)

伊豆津健一, 阿部康弘, 栗田麻里, 吉田寛幸: 医薬品の供給不足の原因解析と製剤開発の重要性.
第12回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2022.9.10)

Abe Y: Evaluation of Nanomedicines.
12th Global Summit on Regulatory Science (2022.10.20)

三浦友郁^{*1}, 井上雅己^{*1,2}, 阿部康弘, 伊勢知子^{*2}, 永田諭志^{*2}, 角田慎一^{*1,2}: 免疫難病治療薬を目指した新規抗ヒトBAFF受容体モノクローナル抗体の創製と特性解析.
日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

^{*1} 神戸学院大学薬学部

^{*2} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

野中萌愛^{*1}, 井上雅己^{*1,2}, 阿部康弘, 伊勢知子^{*2}, 永田諭志^{*2}, 角田慎一^{*1,2}: ヒトBAFF受容体のB細胞リンパ腫治療標的分子としての有用性.
日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

^{*1} 神戸学院大学薬学部

^{*2} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

原矢佑樹: 原子間力顕微鏡法を用いたナノ脂質膜小胞の力学的特性計測法の開発とその応用.
日本薬学会第143年会／物理系薬学部会シンポジウム (2023.3.27)

Ishii-Watabe A: Recent Achievements and Current Interests in Research on the Characterization and Quality Control of Biopharmaceuticals.
The Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy (2022.5.19)

黄雪丹^{*1}, 日向須美子^{*2}, 伊東秀憲^{*2}, 小田口浩^{*2}, 内山奈穂子, 日向昌司, 天倉吉章^{*3}, 袴塚高志, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1}: 麻黄エキス, EFE, あるいはエフェドリンアルカロイドを経口投与したマウスの心拍変動解析.
第72回日本東洋医学会学術大会 (2022.5.27-29)

^{*1} 北里大学薬学部

^{*2} 北里大学東洋医学総合研究所

^{*3} 松山大学薬学部

木吉真人, 中木戸誠^{*1}, 柴田寛子, 長門石曉^{*1}, 津本浩平^{*1}, 伊東祐二^{*2}, 石井明子: 特異的ペプチドコンジュゲートによる抗体医薬品のADCC活性増強及び熱安定性の向上.
第22回蛋白質科学会 (2022.6.8)

*¹ 東京大学工学系研究科

*² 鹿児島大学大学院理工学研究科

橋井則貴, 小幡千紘, 田尻道子*, 石井明子: Multi-attribute methodによる抗体医薬品の構造特性評価.

第70回質量分析総合討論会 (2022.6.24)

* 横浜市立大学

日向昌司, 多田稔, 石井明子: 質量分析を用いたプロテオミクスの宿主細胞由来タンパク質試験法への応用と課題.

第70回質量分析総合討論会 (2022.6.24)

石井明子: バイオ医薬品の品質評価とレギュラトリーサイエンス.

第38回物性物理化学研究会 (2022.7.7)

柴田寛子, 木吉真人, 原園景, 石井明子: バイオ後続品製剤の品質評価に関する検討.

日本ジェネリック医薬品バイオシミラー学会第16回学術大会 (2022.8.7)

日向昌司, 成澤理世*, 多田稔, 石井明子: LC/MSを用いたHCP試験法の試料調製における還元アルキル化条件の検討.

第8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 (2022.8.26)

* 明治薬科大学

中村萌*, 高橋莉子*, 日向昌司, 多田稔, 石井明子: LC/MSを用いたHCP試験法の試料調製における消化酵素量の検討.

第8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 (2022.8.26)

* 明治薬科大学

西村仁孝, 橋井則貴, 石井明子: エクソソーム製剤の特性解析手法確立のための基礎的検討.

第8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 (2022.8.26)

中森俊輔^{*1}, 日向須美子^{*2}, 大嶋直浩, 内山奈穂子, 白畑辰弥^{*1}, 日向昌司, 天倉吉章^{*4}, 袴塚高志, 合田幸広,

小田口浩^{*2}, 小林義典^{*1}: 酸誘発性筋肉痛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39回和漢医薬学会学術大会 (2022.8.27)

*¹ 北里大学薬学部

*² 北里大学東洋医学総合研究所

*³ 松山大学薬学部

中川真代^{*1}, 秋間美久^{*1}, 石川幸志^{*1}, 黄雪丹^{*1}, 日向須美子^{*2}, 内山菜穂子, 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}: Paclitaxel誘発末梢神経障害性仏痛発症後のEFE, 牛車腎気丸, ジクロフェナクの鎮痛効果の比較.

第39回和漢医薬学会学術大会 (2022.8.27)

*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

西村和子, 柴田寛子, 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に対する抗体検査キットの一斉性能評価試験.

第12回レギュラトリーサイエンス学会 (2022.9.10)

*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

石井明子, 西村和子, 柴田寛子, 斎藤嘉朗: バイオ後続品と先行バイオ医薬品の品質特性の比較に関する現状と信頼性確保のための課題に関する考察.

第12回レギュラトリーサイエンス学会 (2022.9.10)

柴田寛子: ICH Q2 (R2)/Q14: 最新動向と今後の課題.

第12回レギュラトリーサイエンス学会 (2022.9.10)

青山道彦, 多田稔, 石井明子: 抗体薬物複合体の非標的細胞における毒性に関する研究.

第29回日本免疫毒性学会学術年会 (2022.9.12)

多田稔, 青山道彦, 石井明子: BiTE型二重特異性抗体の凝集体による免疫細胞活性化リスクの評価.

第29回日本免疫毒性学会学術年会 (2022.9.12)

石井明子, 柴田寛子, 西村和子, 斎藤嘉朗: バイオ医薬品の免疫原性評価において求められる臨床試料収集の要件に関する検討.

第29回日本免疫毒性学会学術年会 (2022.9.12)

Ishii-Watabe A, Saito Y: ICH M10 Draft vs Final Guideline, and FAQ.

16th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis. (2022.9.28)

Ishii-Watabe A, Shibata H, Nishimura K, Saito Y: Anti-SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Titer as a Clinical Endpoint of Vaccine Clinical Study in Japan.

16th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis. (2022.9.28)

石井明子: 次世代抗体医薬品の効率的実用化推進のための品質管理手法研究.

第74回日本生物工学会100周年記念大会 (2022.10.19)

石井明子, 柴田寛子, 西村和子, 斎藤嘉朗: 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に関する国内での取り組みと抗体価の標準化に向けた国際的動向. 第59回全国衛生化学技術協議会年会薬事部門研究会 (2022.11.1)

手塚健太^{*1}, 小野寺大志^{*1}, 多田稔, 高起良^{*2}, 相良康子^{*3}, 中村仁美^{*3}, 倉光球^{*1}, 大隈和^{*4}, 高橋宜聖^{*1}, 浜口功^{*1}: HTLV-1 水平感染者で誘導される Env 特異的抗体の性状解析.

第8回日本HTLV-1学会学術集会 (2022.11.5)

^{*1} 国立感染症研究所

^{*2} 大阪鉄道病院

^{*3} 日本赤十字社

^{*4} 関西医科大学

日向須美子^{*1}, 中森俊輔^{*2}, 黄雪丹^{*2}, 関根麻理子^{*1}, 日向昌司, 内山奈穂子, 天倉吉章^{*3}, 小林義典^{*2}, 合田幸広, 花輪壽彦^{*1}, 小田口浩^{*1}: 長井長義先生による麻黄のエフェドリン発見からEFEの開発研究まで. 日本薬史学会2022年会 (2022.11.5)

^{*1} 北里大学東洋医学総合研究所

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 松山大学薬学部

Ishii-Watabe A, Iwata D^{*1}, Horiuchi T^{*1}, Tanaka S^{*2}, Katashima M^{*3}, Hashimoto M^{*4}, Mabuchi M^{*5}, Saito Y: ICH M10 guideline for Bioanalytical Method Validation

and Study Sample Analysis.

日本薬物動態学会第37回年会 (2022.11.8)

^{*1} Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

^{*2} ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*3} formerly of Astellas Pharma Inc.

^{*4} Sumitomo Pharma Co., Ltd.

^{*5} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

木吉真人, 中木戸誠^{*1}, Abdur Rafique^{*2}, 多田稔, 青山道彦, 長門石曉^{*3}, 柴田寛子, 津本浩平^{*1,3}, 伊東祐二^{*2}, 石井明子: 特異的ペプチドコンジュゲーションによる抗体医薬品のADCC活性増強及び安定性の向上. 第1回日本抗体学会設立記念学術大会 (2022.11.26)

^{*1} 東京大学大学院工学系研究科

^{*2} 鹿児島大学大学院理工学研究科

^{*3} 東京大学医科学研究所

青山道彦, 多田稔, 三澤隆史, 出水庸介, 石井明子: 薬物修飾部位の異なる抗体薬物複合体の特性解析. 第1回日本抗体学会設立記念学術大会 (2022.11.26)

多田稔, 青山道彦, 石井明子: Fcγ受容体発現レポーター細胞を用いた抗体医薬品の品質・安全性評価. 第1回日本抗体学会設立記念学術大会 (2022.11.26)

橋井則貴, 東阪嘉子, 鈴木琢雄, 石井明子: インタクト質量分析による血液試料中ADCの薬物抗体比分布分析. 第1回日本抗体学会設立記念学術大会 (2022.11.27)

日向昌司, 多田稔, 石井明子: 抗薬物抗体を活用した宿主細胞由来タンパク質解析用の試料調製方法の開発. 第1回日本抗体学会設立記念学術大会 (2022.11.27)

橋井則貴, 増井翔*, 鈴木琢雄, 米澤淳*, 石井明子: ヒト血清中抗体医薬品後続品及び先行品の翻訳後修飾の比較.

第95回日本生化学会大会 (2022.11.27)

* 京都大学

柴田寛子, 西村和子, 宮間ちづる, 石井明子: 体外診断用医薬品インフリキシマブキットにおけるインフリキシマブ先行品及びバイオ後続品の免疫化学的反応性の比較.

第43回日本臨床薬理学会学術総会 (2022.11.30)

石井明子, 岩田大祐^{*1}, 堀内大士^{*1}, 田中誠治^{*2}, 片島正貴^{*3}, 橋本雅世^{*4}, 間瀬雅成^{*5}, 斎藤嘉朗: ICH M10: 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析に関する国際調和ガイドライン.

第43回日本臨床薬理学会学術総会 (2022.12.2)

^{*1} 医薬品医療機器総合機構

^{*2} あすか製薬

^{*3} 元アステラス製薬

^{*4} 住友ファーマ

^{*5} 田辺三菱製薬

石井明子, 斎藤嘉朗: ICH M10の概要.

第14回JBFシンポジウム (2023.3.1)

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中和抗体測定キットの性能評価に関する検討.

第14回JBFシンポジウム (2023.3.2)

^{*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, 碓川絵夢^{*1}, 鈴木琢雄, 鈴木康夫^{*1,2}, 斎藤嘉朗, 石井明子: 免疫原性評価においてADAスクリーニングアッセイのS/N比を抗体価の代替指標として用いる場合の留意事項.

第14回JBFシンポジウム (2023.3.3)

^{*1} 銀座セントラルクリニック

^{*2} 東邦大学医学部

橋井則貴: インタクト質量分析による血液試料中ADCの薬物抗体比分布分析.

第14回JBFシンポジウム (2023.3.3)

Noritaka Hashii: Evaluation of structural characteristics of therapeutic antibodies by Multi-attribute method. Pittcon 2023 (2023.3.21)

石井明子, 西村仁孝, 橋井則貴: エクソソーム製剤の品質評価.

第22回日本再生医療学会総会 (2023.3.25)

原園景, 柴田寛子, 石井明子: 抗体医薬品の電荷プロファイル評価法: キャピラリー等電点電気泳動とイオン交換クロマトグラフィーの比較.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

豊川顕世^{*1}, 中川真代^{*1}, 潘辛夷^{*1}, 佐々木健人^{*1}, 黄雪丹^{*1}, 日向須美子^{*2}, 内山奈穂子, 日向昌司, 天倉吉章^{*3}, 伊藤美千穂, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 小林義典^{*1}: 麻黄湯によるパクリタキセル誘発末梢神経障害性疼痛の発症予防効果.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

^{*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

潘辛夷^{*1}, 豊川顕世^{*1}, 中川真代^{*1}, 黄雪丹^{*1}, 日向須美子^{*2}, 内山奈穂子, 日向昌司, 天倉吉章^{*3}, 伊藤美千穂, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 小林義典^{*1}: パクリタキセル誘発末梢神経障害性疼痛に対する麻黄湯の治療効果について.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

^{*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

上田智也^{*1}, 中森俊輔^{*1}, 日向須美子^{*2}, 白畑辰弥^{*1}, 内山奈穂子, 日向昌司, 天倉吉章^{*3}, 伊藤美千穂, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 小林義典^{*1}: EFE配合麻杏薏甘湯去麻黄エキスの作製と鎮痛作用の解析.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

^{*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

橋井則貴, 東阪嘉子, 日向昌司, 石井明子: LC/MSを利用した抗体医薬品に含まれるproblematic host cell proteinの定量手法の検討.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

石井明子: バイオ医薬品の品質安全性確保のためのレギュラトリーサイエンス研究 ~薬学教育への期待~. 日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

鈴木琢雄, 多田稔, 石井明子: 抗薬物抗体検出系の性能評価に用いるインフリキシマブとアダリムマブに対する抗薬物抗体パネルの作製.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

西村仁孝, 橋井則貴, 石井明子: エクソソーム製剤の特性解析に有用な粒子径測定法の分析性能評価.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

柴田寛子, 寺邊正大^{*1}, 柴野友梨子^{*1,2}, 齋藤智^{*1}, 高杉智博^{*3}, 林侑生^{*3}, 岡部真二^{*4}, 山口裕加^{*4}, 安川秀仁^{*4}, 末友裕行^{*5}, 宮鍋一紘^{*6}, 大林尚美^{*7}, 秋丸倫子^{*8}, 齋藤俊太郎^{*8}, 伊藤大祐^{*9}, 仲野篤史^{*9}, 小島昌太^{*10}, 宮原佑弥^{*11}, 佐々木健次^{*11}, 丸野孝浩^{*12}, 野田勝紀^{*12}, 木吉真人, 原園景, 鳥巢哲生^{*2}, 内山進^{*2}, 石井明子: フローイメージング法によるシリコン油滴とタンパク質凝集体の分類に関する多機関共同研究.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

^{*1} 中外製薬 (株)

^{*2} 大阪大学大学院工学研究科

^{*3} アステラス製薬 (株)

^{*4} JCRファーマ (株)

^{*5} 協和キリン (株)

^{*6} 小野薬品工業 (株)

^{*7} Meiji Seika ファルマ (株)

^{*8} 第一三共 (株)

^{*9} (一社) 日本血液製剤機構

^{*10} 持田製薬 (株)

^{*11} 田辺三菱製薬 (株)

^{*12} (株) ユー・メディコ

青山道彦, 多田稔, 石井明子: 抗体医薬品のADCC活性評価においてバイオアッセイ系の違いが試験性能に及ぼす影響.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

日向昌司, 多田稔, 石井明子: LC/MSを用いた宿主細胞由来タンパク質 (HCP) 解析に適した試料調製条件の最適化.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

石井明子, 柴田寛子, 多田稔: 抗体医薬品のレギュラトリーサイエンス-免疫原性リスクマネジメント推進を指向して-.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

鈴木真梨子^{*}, 田川茂奈^{*}, 讃岐祥一^{*}, 大内正^{*}, 亀山雄二郎^{*}, 齋藤理枝子^{*}, 福地準一^{*}, 柴田寛子, 多田稔, 橋井則貴, 原園景, 日向昌司, 石井明子, 前川彦一郎^{*}: 日本薬局方への抗体医薬品ジェネラルモノグラフ収載に向けた共通規格項目候補の検討.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

^{*} 医薬品医療機器総合機構

田中理恵, 花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグ製品中のHexahydrocannabinol (HHC) の同定.

日本法中毒学会第41年会 (2022.6.25)

水谷佐久美, 河村麻衣子, 正田卓司, 出水庸介, 花尻 (木倉) 瑠理: GC-QTOF-MSによるLSDと異性体の識別法の検討.

日本法中毒学会第41年会 (2022.6.25)

河村麻衣子, 田中理恵, 水谷佐久美, 正田卓司, 出水庸介, 花尻 (木倉) 瑠理: LSD及びLSD構造類似化合物の分析法に関する検討.

日本法中毒学会第41年会 (2022.6.25)

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作用の時間軸解析: 行動および内因性カンナビノイドレベル変動の解析.

日本法中毒学会第41年会 (2022.6.25)

^{*1} 九州大学大学院薬学研究院

^{*2} 中国薬科大学

緒方潤, 水谷佐久美, 花尻 (木倉) 瑠理: シロシビン合成系遺伝子を用いたマジックマッシュルーム識別法の検討-第2報-.

日本法中毒学会第41年会 (2022.6.26)

丸山卓郎^{*}, 小栗一輝^{*}, 清水聖子^{*}, 鈴木淳子^{*}, 小松かつ子^{*}, 川原信夫^{*}, 河野徳昭^{*}, 高野昭人^{*}, 酒井英二^{*}, 中嶋順一^{*}, 山口茂治^{*}, 徳本廣子^{*}, 伊藤美千穂^{*}: 日本薬局方における生薬の性状記載の改正及び整備について.

第8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 (2022.8.26)

^{*} 日本薬局方生薬の性状班

柘植厚志, 伊藤美千穂, 政田さやか: 日米欧医薬品公定規格に収載される生薬の確認試験法および成分定量法の比較.

第8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 (2022.8.26)

後藤佑斗, 政田さやか, 袴塚高志*, 伊藤美千穂: 味認識装置を用いたベルベリンの苦味測定について.
第8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 (2022.8.26)

* 日本薬科大学

Kikura-Hanajiri R, Mizutani S, Kawamura M, Tanaka R, Shoda T, Demizu Y: The differentiation of LSD and its 17 related compounds by GC-EI-MS and GC-CI-QTOF-MS.
The 59th TIAFT 2022 (2022.9.5)

Tanaka R, Kawamura M, Mizutani S, Kikura-Hanajiri R: Analyses of LSD analogs in illegal products: The identification of 1cP-AL-LAD, 1cP-MIPLA and 1V-LSD.
The 59th TIAFT 2022 (2022.9.5)

Noritake K^{*1}, Saka K^{*1}, Unuma K^{*2}, Funakoshi T^{*2}, Kikura-Hanajiri R, Makino Y^{*1}, Iwase H^{*1}, Uemura K^{*2}: Fatal Intoxication with a mixture of *para*-methoxyamphetamine, *N*-ethylpentylone and ketamine.
The 59th TIAFT 2022 (2022.9.5)

*¹ 東京大学医学部

*² 東京医科歯科大学医学部

政田さやか, 後藤佑斗, 伊藤美千穂, 袴塚高志^{*1}, 柘植厚志, 児玉有希^{*2}, 岸 正都^{*2}, 日坂真輔^{*2}, 能勢充彦^{*2}: Berberine-baicalin複合体が黄連解毒湯の苦味に与える影響について.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

*¹ 日本薬科大学

*² 名城大学薬学部

丸山卓郎, 河野徳昭^{*1}, 朱姝^{*2,3}, 曾根美佳子^{*4}, 木谷友紀^{*5}, 吉田雅昭^{*5}, 近藤誠三^{*5}, 松浦匡^{*4}, 白鳥誠^{*6}, 横倉胤夫^{*7}, 山本豊^{*8}, 山田修嗣^{*9}, 岡本拓也^{*10}, 小松かつ子^{*2}, 伊藤美千穂: 遺伝子情報を利用したロクジョウの確認試験及びトナカイに対する純度試験について.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

*¹ (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

*² 富山大学和漢医薬学総合研究所

*³ 和歌山県立医科大学薬学部

*⁴ (株) ツムラ

*⁵ 小太郎漢方製薬 (株)

*⁶ (株) ウチダ和漢薬

*⁷ 日本粉末薬品 (株)

*⁸ (株) 栃本天海堂

*⁹ アルプス薬品工業 (株)

*¹⁰ イスクラ産業 (株)

柘植厚志, 伊藤美千穂, 政田さやか: チョウトウコウおよび抑肝散エキス中に含まれるgeissoschizine methyl ether含有量の比較.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

高橋朔良*, 後藤佑斗, 政田さやか, 柏田良樹*, 田中直伸*: 紅花由来の含窒素キノカルコンC-配糖体tinctormineの構造の再検討.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

* 徳島大学薬学部

今井卓也^{*1}, 平倉一弘^{*1}, 神本敏弘^{*1}, 小栗一輝^{*1}, 青木勝之^{*1}, 松浦匡^{*1}, 山路弘樹^{*2}, 斉建凱^{*2}, 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: テンモンドウ基原植物及び近縁植物の含有成分差異.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

*¹ (株) ツムラ

*² 深圳津村薬業有限公司

*³ 中国科学院昆明植物研究所

*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究所

*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

近藤真由菜^{*1}, 文田昌盛^{*1}, 小松かつ子^{*2}, 川原信夫^{*2}, 河野徳昭^{*2}, 高野昭人^{*2}, 伊藤美千穂^{*2}, 中嶋順一^{*2}, 鈴木淳子^{*2}, 清水聖子^{*2}, 小栗一輝^{*2}, 山口茂治^{*2}, 徳本廣子^{*2}, 丸山卓郎^{*2}, 酒井英二^{*1,2}: ヨクイニン末の確認試験, 純度試験について.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

*¹ 岐阜薬科大学

*² 日本薬局方生薬の性状班

董昱卓^{*1}, 當銘一文^{*1}, 君島伸^{*1}, 張含培^{*1}, 朱姝^{*1},

何毓敏^{*2}, 蔡少青^{*3}, 丸山卓郎, 小松かつ子^{*1}: 骨碎補の品質標準化を目指したNMRメタボローム分析.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

^{*1} 富山大学和漢医薬学総合研究所

^{*2} 三峽大学医学部

^{*3} 北京大学薬学部

臼井千恵^{*1}, 北添達樹^{*1}, 白畑辰弥^{*1,5}, 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^{*2,4}, 小田口浩^{*5}, 吉松嘉代^{*2}, 小林義典^{*1,5}: ヒメハギ属生薬のNIRを用いたメタボリックプロファイリング; サポニン含量予測モデルの構築.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

^{*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)

^{*4} 高知県立牧野植物園

^{*5} 北里大学東洋医学総合研究所

山本和彦^{*1}, 北添達樹^{*2}, 白畑辰弥^{*2}, 丸山卓郎, 北野康史^{*3}, 高田泰生^{*3}, 河野徳昭^{*1}, 小林義典^{*2}, 吉松嘉代^{*1}: 人工栽培環境におけるヒロハセネガ培養苗の養液栽培条件の検討.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

^{*1} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} (株) 日本粉末薬品

内山奈穂子, 細江潤子, 石附京子, 杉本直樹, 鈴木梓^{*1}, 浅野龍二^{*1}, 五十嵐靖^{*1}, 三浦亨^{*2}, 武藤康弘^{*2}, 末松孝子^{*3}, 小松功典^{*3}, 日向野太郎^{*4}, 古川茶勲^{*4}, 嶋田典基^{*5}, 合田幸広: プシモノエステラルカロイドの相対モル感度 (RMS) を用いた日本薬局方定量法の検討.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

^{*1} (株) ツムラ

^{*2} 富士フイルム和光純薬 (株)

^{*3} (株) JEOL RESONANCE

^{*4} 大正製薬 (株)

^{*5} (株) 常磐植物化学研究所

田中誠司, 政田さやか, 伊藤美千穂, 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 (2).
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

田中誠司, 内山奈穂子, 後藤佑斗, 政田さやか, 伊藤美千穂: 生薬等の官能評価規格の可視化及び数値化に関する研究 (1): 色彩計測定データを用いた基準色との色差による客観的な色調評価手法の構築.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

後藤佑斗, 政田さやか, 田中誠司, 内山奈穂子, 伊藤美千穂: 生薬等の官能評価規格の可視化及び数値化に関する研究 (2): 色彩計を用いた生薬末及び単味生薬エキスの色の数値化.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

新井玲子, 内山奈穂子, 伊藤美千穂: エネルギー分散型蛍光X線分析装置 (EDX) を用いた生薬に含まれる重金属のスクリーニング分析 (1).
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.10)

徳本廣子, 山本栄一, 伊藤美千穂, 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 (3) インチンコウについて.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.11)

高松さくら^{*1,2}, 内倉崇^{*2}, 好村守生^{*2}, 内山奈穂子, 伊藤美千穂, 天倉吉章^{*2}: タイソウの確認試験における指標成分の探索研究.
日本生薬学会第68回年会 (2022.9.11)

^{*1} 愛媛大学大学院農学研究科

^{*2} 松山大学薬学部

森田いずみ^{*1}, 木口裕貴^{*1}, 大山浩之^{*1}, 八巻耕也^{*1}, 花尻 (木倉) 瑠理, 上田宏^{*2}, 沼澤聡^{*3}, 吉田武美^{*3}, 小林典裕^{*1}: 誘導体化イムノアッセイによるメタンフェタミンおよびアンフェタミンの群特異的検出.
第72回日本生薬学会関西支部総会・大会 (2022.10.8)

^{*1} 神戸薬科大学

^{*2} 東京工業大学科学技術創成研究院

^{*3} 昭和大学薬学部

最所和宏, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: 令和3年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査についてー強壮用健康食品等ー.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.30-11.1)

田中理恵, 河村麻衣子, 水谷佐久美, 花尻 (木倉) 瑠理:
令和3年-令和4年の新規流通危険ドラッグ成分の同定.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31-11.1)

河村麻衣子, 堺田志穂, 最所和宏, 伊藤美千穂, 花尻 (木倉) 瑠理: いわゆる強壮用健康食品中のED治療薬及び類縁体のSFC-QTOF-MSによるスクリーニング法の検討.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.30-11.1)

田中誠司, 伊藤美千穂, 内山奈穂子: オンラインSFE/SFC/Q-TOFMSを用いた柑橘類生薬の分析
第33回クロマトグラフィー科学会議 (2022.11.5)

合田隆大*, 飯田哲生*, 内山奈穂子, 田中誠司: オンラインSFE-SFC-QTOFMSを用いた医薬品および不純物スクリーニング手法の開発
第33回クロマトグラフィー科学会議 (2022.11.5)

*島津製作所

内山奈穂子, 清田浩平^{*1}, 細江潤子, 小松功典^{*2}, 杉本直樹, 石附京子, 小出達夫, 村林美香^{*3}, 小林謙吾^{*4}, 藤峰慶徳^{*5}, 横瀬俊幸^{*5}, 大藤克也^{*6}, 清水仁^{*6}, 長谷部隆^{*7}, 浅井由美^{*7}, 江奈英里^{*7}, 菊池純子^{*1}, 藤田和弘^{*1}, 牧野吉伸^{*8}, 岩本芳明^{*9}, 三浦亨^{*9}, 武藤康弘^{*9}, 朝倉克夫^{*10}, 末松孝子^{*2}, 武藤仁美^{*2}, 小浜亜以^{*11}, 五島隆志^{*12}, 安田万寿^{*12}, 植田知彦^{*13}, 合田幸広: ³¹P-qNMRを利用した有機リン化合物ソホスブルの絶対純度の検討.

第4回日本定量NMR研究会年会 (2022.12.16)

^{*1} 塩野義製薬 (株)

^{*2} (株) JEOL RESONANCE

^{*3} 武田薬品工業 (株)

^{*4} 第一三共 (株)

^{*5} 大塚製薬 (株)

^{*6} 中外製薬 (株)

^{*7} エーザイ (株)

^{*8} 十全化学 (株)

^{*9} 富士フイルム和光純薬 (株)

^{*10} 日本電子 (株)

^{*11} (一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

^{*12} 日本新薬 (株)

^{*13} 住友ファーマ (株)

田中理恵, 花尻 (木倉) 瑠理: qNMR法によるインターネット買上製品中カンナビノイド成分 (CBD, CBG, CBN) の定量分析.

第4回日本定量NMR研究会年会 (2022.12.16)

柘植厚志, 政田さやか, 伊藤美千穂: TLCを用いたセネガ確認試験法の検討.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

田中理恵, 花尻 (木倉) 瑠理: インターネット上で流通するオイル製品中のTHCアナログの同定.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

河村麻衣子, 三澤隆史, 辻巖一郎, 黒原崇, 伊藤美千穂, 出水庸介, 花尻 (木倉) 瑠理: 大麻草由来成分の構造類似体の分析法に関する検討.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

水谷佐久美, 河村麻衣子, 田中理恵, 三澤隆史, 辻巖一郎, 黒原崇, 伊藤美千穂, 出水庸介, 花尻瑠理: 大麻成分由来23化合物の一斉分析法の検討.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

Gorge Carlos Pineda Garcia^{*1}, 趙爽利^{*1}, 李任時^{*2}, 花尻瑠理, 出水庸介, 田中嘉孝^{*1}, 石井祐次^{*1}: delta9-THC-O-acetateおよびdelta8-THC-O-acetateのヒト肝臓ミクロゾームによる酵素化学的加水分解とdelta9-THCおよびdelta8-THC生成.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

^{*1} 九州大学大学院薬学研究院

^{*2} 中国薬科大学

山路弘樹^{*1}, 小栗一輝^{*2}, 王浩涵^{*1}, 齊建凱^{*1}, 司馬真央^{*2}, 曾根美佳子^{*2}, 松浦匡^{*2}, 成暁^{*3}, 刀志霊^{*3}, 田中伸幸^{*4}, 山本豊^{*5}, 白鳥誠^{*6}, 小松かつ子^{*7}, 河野徳昭^{*8}, 丸山卓郎, 袴塚高志^{*9}, 伊藤美千穂: 中国で流通する「天門冬」原植物の多様性に関する追加検討-ミャンマー産, 雲南省産生薬の原植物解明.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

^{*1} 深圳津村薬業有限公司

^{*2} (株) ツムラ

^{*3} 中国科学院昆明植物研究所

*⁴ 国立科学博物館

*⁵ (株) 栃本天海堂

*⁶ (株) ウチダ和漢薬

*⁷ 富山大学和漢医薬学総合研究所

*⁸ (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

*⁹ 日本薬科大学

董昱卓^{*1}, 當銘一文^{*1}, 君島伸^{*1}, 張含培^{*1}, 朱姝^{*1}, 何毓敏^{*2}, 東田千尋^{*1}, 楊熙蒙^{*1}, 蔡少青^{*3}, 丸山卓郎, 小松かつ子^{*1}: 骨碎補の品質標準化を目指したNMRメタボローム分析.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

*¹ 富山大学和漢医薬学総合研究所

*² 三峽大学医学部

*³ 北京大学薬学部

田中誠司, 小木曾汐音*, 新井玲子, 伊藤美千穂, 内山奈穂子: 日本薬局方外生薬規格への収載を目指したキサゲエキスの確認試験及び定量法の検討.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

* 京都大学薬学部

新井玲子, 内山奈穂子, 伊藤美千穂: エネルギー分散型蛍光X線分析装置(EDX)を用いた生薬に含まれる重金属のスクリーニング分析(2).

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

徳本廣子, 山本栄一, 伊藤美千穂, 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(4) シャゼンシについて.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

能勢充彦^{*1}, 加藤明日香^{*1}, 永田久美子^{*1}, 日坂真輔^{*1}, 政田さやか, 袴塚高志^{*2}: 漢方処方の科学的解析(第36報) 甘草配合漢方処方投与後の血中グリチルレチン酸濃度推移について(その1).

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

*¹ 名城大学薬学部

*² 日本薬科大学

高橋朔良^{*1}, 後藤佑斗, 政田さやか, 辻大輔^{*2}, 赤木玲子^{*2}, 柏田良樹^{*1}, 田中直伸^{*1}: 紅花から単離した含窒素キノカルコンC-配糖体の構造と生物活性.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

*¹ 徳島大学薬学部

*² 安田女子大学薬学部

横尾英知, 田中誠司, 山本栄一, 辻巖一郎, 出水庸介, 内山奈穂子: 高分解能固体NMRを用いたラニチジン塩酸塩の結晶形の解析.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

Sato Y: Japan's Recent Progress in Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC)-based Therapies.

The 2022 World Stem Cell Summit (2022.6.11)

Sato Y: Regulatory Science for Ensuring the Quality and Safety of Cell Therapy Products and its Interface with Basic Stem Cell Science.

International Society for Stem Cell Research 2022 (2022.6.15)

Henry M^{*1}, Lemmens M^{*2}, Sato Y, Marginean D^{*1}, Harada K^{*3}, Watanabe T^{*3}, Bando K^{*4}, Terai O^{*4}, Moss D^{*1}, Chen C^{*5}, Nicholas N^{*1}, Mouriès LP^{*5}, Smart M^{*1}, Libertini S^{*2}, Yasuda S: Safety of cell therapy products: *In-vitro* methods to assess the tumorigenicity of human cell-based therapeutic products.

International Society for Stem Cell Research 2022 Annual Meeting (2022.6.17)

*¹ Cell and Gene Therapy Catapult

*² Novartis

*³ Takeda Pharmaceutical Company

*⁴ Sumitomo Pharma

*⁵ Health and Environmental Sciences Institute

Sato Y: Regulatory Science Research for Clinical Applications of Products Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells.

KSSCR 2022 Annual Meeting (2022.8.12)

安田智: 細胞加工製品の品質・安全性評価における動向と課題.

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.16)

佐藤陽治: 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」のステップ2 公開ドラフトの概要について。

日本PDA製薬学会第29回年会（2022.11.29）

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}, 平井孝昌, 安田智, 澤田留美, 松山さと子^{*3}, 川路英哉^{*1}, 粕川雄也^{*1}, 伊藤昌可^{*1}, Jay W Shin^{*1}, 梅澤明弘^{*4}, 河合純^{*1}, 佐藤陽治: 間葉系幹細胞の薬理効果に寄与するバイオマーカーの効率的な同定法の開発。

日本再生医療学会第2 回科学シンポジウム（2022.12.2）

^{*1} 理化学研究所

^{*2} 横浜市立大学

^{*3} 大阪はびきの医療センター

^{*4} 国立成育医療研究センター研究所

草川森士, 安田智, 佐藤陽治: 細胞加工製品の品質評価におけるサンプルサイズの設定について。

日本再生医療学会第2 回科学シンポジウム（2022.12.2）

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}, 粕川雄也^{*2}, 山本由美子^{*2}, 川路英哉^{*2,3}, 伊藤昌可^{*2}, 阿久津英憲^{*4}, 河合純^{*2,5}, 佐藤陽治: 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。

日本再生医療学会第2 回科学シンポジウム（2022.12.2）

^{*1} 大阪はびきの医療センター

^{*2} 理化学研究所

^{*3} 東京都医学総合研究所

^{*4} 国立成育医療研究センター

^{*5} 神奈川県立産業技術総合研究所

平井孝昌, 河野健, 片岡清子, 遊佐敬介^{*}, 内田和久^{*}, 佐藤陽治: 次世代シーケンサーを用いたウイルス検出における留意点。

日本再生医療学会第2 回科学シンポジウム（2022.12.2）

^{*} 神戸大学

高田のぞみ^{*}, 安田智, 草川森士, 高野慈美, 三浦巧, 八代嘉美^{*}, 佐藤陽治: 浮遊培養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。

日本再生医療学会第2 回科学シンポジウム（2022.12.2）

^{*} 東京都健康長寿医療センター

佐藤陽治: MEASURE2: 概要説明。

第22回日本再生医療学会総会（2023.3.23）

安田智, 岡村愛^{*}: MEASURE2: 多能性幹細胞検出のためのddPCR試験の国際多施設バリデーション。

第22回日本再生医療学会総会（2023.3.23）

^{*} 富士フィルム（株）

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}, 平井孝昌, 安田智, 澤田留美, 松山さと子^{*3}, 川路英哉^{*1}, 粕川雄也^{*1}, 伊藤昌可^{*1}, Jay W Shin^{*1}, 梅澤明弘^{*4}, 河合純^{*1}, 佐藤陽治: 単一細胞遺伝子発現解析による間葉系幹細胞の血管新生能予測バイオマーカーの探索。

第22回日本再生医療学会総会（2023.3.23）

^{*1} 理化学研究所

^{*2} 横浜市立大学

^{*3} 大阪はびきの医療センター

^{*4} 国立成育医療研究センター研究所

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}, 粕川雄也^{*2}, 山本由美子^{*2}, 川路英哉^{*2,3}, 伊藤昌可^{*2}, 阿久津英憲^{*4}, 河合純^{*2,5}, 佐藤陽治: ヒトiPS細胞における神経分化予測マーカーによる神経分化調節機構の解明。

第22回日本再生医療学会総会（2023.3.24）

^{*1} 大阪はびきの医療センター

^{*2} 理化学研究所

^{*3} 東京都医学総合研究所

^{*4} 国立成育医療研究センター

^{*5} 神奈川県立産業技術総合研究所

高田のぞみ^{*}, 安田智, 草川森士, 高野慈美, 三浦巧, 八代嘉美^{*}, 佐藤陽治: T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。

第22回日本再生医療学会総会（2023.3.24）

^{*} 東京都健康長寿医療センター

佐藤陽治: 再生医療ナショナルコンソーシアムの成果としてのNRMD (National Regenerative Medicine Database)。

第22回日本再生医療学会総会（2023.3.25）

佐藤陽治：再生医療等の品質確保の観点から。
第22回日本再生医療学会総会 (2023.3.25)

草川森士, 安田智, 佐藤陽治：細胞加工製品の品質評価
におけるサンプルサイズの設定について—形質転換細胞
検出試験を例に一。

第22回日本再生医療学会総会 (2023.3.25)

平井孝昌, 河野健, 片岡清子, 遊佐敬介*, 内田和久*,
佐藤陽治：次世代シーケンサーを用いた細胞加工製品
におけるウイルス検出法の開発。

第22回日本再生医療学会総会 (2023.3.25)

* 神戸大学

水上智晴^{*1}, 白砂圭崇^{*1}, 深澤秀輔^{*1}, 長瀬翔太郎^{*2},
清水芳実^{*3}, 脇田隆字^{*1}, 鈴木哲朗^{*4}, 谷英樹^{*5}, 近藤
昌夫^{*2}, 黒田拓也, 安田智, 佐藤陽治, 花田賢太郎^{*1},
深澤征義^{*1}：iPS細胞に感染できるC型肝炎ウイルス重
株の分離と性状解析。

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

^{*1} 国立感染症研究所

^{*2} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*3} 帝京平成大学薬学部

^{*4} 浜松医科大学医学部

^{*5} 富山県衛生研究所

井上貴雄：mRNA医薬の規制整備に向けた取り組み。
日本薬剤学会第37年会 (2022.5.27)

井上貴雄：核酸医薬の安全性確保：毒性の予測と回避。
日本薬剤学会第37年会学術シンポジウム (2022.5.27)

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：特異性の低いガイドRNAを利用した
SaCas9によるオフターゲット編集配列の解析。

日本ゲノム編集学会第7回大会 (2022.6.8)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

鈴木孝昌, 山影康次, 安井学, 築茂由則, 井上貴雄, 小
原有弘*, 杉山圭一*：“ゲノム編集のオンターゲット毒
性” 小核誘発とクロモスリプシス。

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所

大岡伸通, 内藤幹彦*, 出水庸介：デコイ核酸を利用し
たキメラ分子による標的タンパク質分解。

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2022.6.30)

* 東京大学大学院薬学系研究科

井上貴雄：感染症の予防と診断：来るべきパンデミック
に備えて。

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

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によるゲノム編集の安全性評価
のために考慮すべきオフターゲット変異候補配列に関す
る検討。

第28回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2022.7.15)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

山本武範, 山下拓真, 内田恵理子, 井上貴雄：陰イオン
交換-UHPLCによるアデノ随伴ウイルスベクターの中空
粒子評価法に関する研究。

第28回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2022.7.15)

内田恵理子：遺伝子細胞治療の開発にかかる規制の最新
動向。

第28回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2022.7.15)

山口卓男*, 櫻井耀太*, 山本知佳*, 杉田慧*, 吉田徳幸,
井上貴雄, 小比賀聡*：1'-C,3'-O-架橋型D-アルトリト
ール核酸の合成と機能評価。

日本核酸医薬学会第7回年会 (2022.8.1)

* 大阪大学大学院薬学研究科

吉田徳幸：核酸医薬の規制整備に向けた取り組み。

日本核酸医薬学会第7回年会 (2022.8.1)

山口卓男*, 羽瀬貴紀*, 杉浦隆也*, 加藤剛*, 吉田徳幸,
井上貴雄, 小比賀聡*：5'-シクロプロピレン修飾核酸
の合成と機能評価。

日本核酸医薬学会第7回年会 (2022.8.1)

* 大阪大学大学院薬学研究科

秋田智香^{*1}, 神前静香^{*1}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*2}, 川上
純司^{*1}：Shortmer副生成物の結合親和性はヌクレオチ
ド欠損位置によって異なる。

日本核酸医薬学会第7回年会 (2022.8.1)

*¹ 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*² 大阪大学大学院薬学研究科

唐澤薫^{*1}, 岩崎了教^{*1}, 川上純司^{*2}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*3}: オリゴ核酸不純物の迅速かつ網羅的検出および配列確認法の開発.

日本核酸医薬学会第7回年会 (2022.8.1)

*¹ エービー・サイエックス (株)

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

西風隆司^{*1}, 川上純司^{*2}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*3}, 早川禎宏^{*1}: 卓上MALDI-TOF MSを用いたアンチセンス核酸医薬品の配列確認.

日本核酸医薬学会第7回年会 (2022.8.1)

*¹ 島津製作所 (株)

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

鈴木里沙^{*1}, 加藤紀子^{*1}, 久保田諒^{*1}, 川上純司^{*2}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*3}, 早川禎宏^{*1}: シングル四重極型質量分析計を用いた簡易的な核酸医薬品の合成確認.

日本核酸医薬学会第7回年会 (2022.8.1)

*¹ 島津製作所 (株)

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

斎藤恵美^{*1}, 櫻井葉玲^{*1}, 南海浩一^{*1}, 井上貴雄, 川上純司^{*2}, 小比賀聡^{*3}: オリゴ核酸のHPLC分析におけるカラムの検討.

日本核酸医薬学会第7回年会 (2022.8.2)

*¹ 味の素バイオフーマサービス ジーンデザイン (株)

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

石田和也^{*1}, 吉田徳幸, 赤堀有美^{*1}, 川上純司^{*2}, 小比賀聡^{*3}, 井上貴雄: オリゴヌクレオチド類縁物質 (ヌクレオチド欠失体/付加体) のオフターゲット評価.

日本核酸医薬学会第7回年会 (2022.8.2)

*¹ (一財) 化学物質評価研究機構

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

井上貴雄: 多様化するモダリティのオフターゲット評価に関する考察.

日本核酸医薬学会第7回年会 (2022.8.3)

吉田徳幸: RNA分解型アンチセンスのオフターゲット評価に関する基盤研究.

日本核酸医薬学会第7回年会 (2022.8.3)

山本真梨子, 築茂由則, 鈴木孝昌, 野口耕司^{*}, 井上貴雄: プライマー結合部位に生じるウイルス変異の影響に関する検討.

第8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 (2022.8.26)

* 東京理科大学薬学部

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: ゲノム編集に伴うオフターゲット変異の予測・評価法に関する研究.

第8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 (2022.8.26)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

Suzuki T, Yamakage K, Yasui M, Tsukumo Y, Kohara A^{*}, Sugiyama K: Designed synthesis of translocations and induction of chromosomal aberrations by genome editing.

13th International Conference on Environmental Mutagens (2022.9.1)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所

築茂由則, 吉田徳幸, 大岡伸通, 内田恵理子, 鈴木孝昌, 井上貴雄: 緊急開発されたCOVID-19診断用核酸増幅検査薬の構成に関する調査.

第12回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2022.9.10)

山本真梨子, 築茂由則, 鈴木孝昌, 野口耕司^{*}, 井上貴雄: プライマー結合領域内のミスマッチ変異が核酸増幅反応に与える影響の解析.

第12回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2022.9.10)

* 東京理科大学薬学部

吉田徳幸:核酸医薬のオフターゲット効果に関する研究.
第12回レギュラトリサイエンス学会学術大会 (2022.9.10)

井上貴雄:核酸医薬の規制整備－革新的医薬品等実用化
促進事業のバトンを受けて－.

第12回レギュラトリサイエンス学会学術大会 (2022.9.10)

築茂由則:コンパニオン診断薬の開発状況と規制.
化学工学会第53回秋季大会 (2022.9.14)

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解析.
第66回日本薬学会関東支部大会 (2022.9.17)

* 東京理科大学薬学部

Yamamoto T: Two-Dimensional Droplet Digital PCR as
a Tool for Titration and Integrity Evaluation of
Recombinant Adeno-Associated Viral Vectors.
16th WRIB (Workshop on Recent Issues in
Bioanalysis) (2022.9.26)

築茂由則, 大岡伸通, 内藤幹彦*, 鈴木孝昌: EGFR変
異がんに対する新たな治療標的分子の同定.
第81回日本癌学会学術総会 (2022.9.29)

* 東京大学大学院薬学系研究科

鈴木孝昌, 築茂由則, 小原有弘*: ゲノム編集を用いた
がん遺伝子パネル検査用転座標準品の作製.
第81回日本癌学会学術総会 (2022.9.30)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所

大岡伸通, 内藤幹彦*: デコイ核酸をリガンドに利用し
たエストロゲン受容体分解キメラ分子の開発.
第81回日本癌学会学術総会 (2022.10.1)

* 東京大学大学院薬学系研究科

Suzuki R^{*1}, Kato N^{*1}, Kubota R^{*1}, Kawakami J^{*2},
Inoue T, Obika S^{*3}, Hayakawa Y^{*1}: Development of
Analytical Methods for Oligonucleotide Therapeutics
Impurities.

18th Annual Meeting of the Oligonucleotide
Therapeutics Society (2022.10.2-5)

^{*1} Shimadzu Corp.

^{*2} Konan University

^{*3} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka
University

Yamamoto M, Tsukumo Y, Suzuki T, Noguchi K*,
Inoue T: Validation of the effects of viral mutations on
nucleic acid amplification reactions.

The 17th Congress of Asian Society for Clinical
Pathology and Laboratory Medicine (2022.10.9)

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo
University of Science

Tsukumo Y, Yoshida T, Ohoka N, Suzuki T, Uchida E,
Inoue T: Performance evaluation of COVID-19
diagnostic nucleic acid amplification tests using
purified SARS-CoV-2 genomic RNAs.

The 17th Congress of Asian Society for Clinical
Pathology and Laboratory Medicine (2022.10.9)

Inoue T, Tsukumo Y, Suzuki T, Yoshida T, Ohoka N,
Uchida E: Performance evaluation of COVID-19
diagnostic nucleic acid amplification tests (NATs)
using recombinant viruses with the fragment of SARS-
CoV-2 genomic RNAs.

The 17th Congress of Asian Society for Clinical
Pathology and Laboratory Medicine (2022.10.9)

山本武範: 遺伝子治療用製品の規制動向.
BioJapan 2022 (2022.10.14)

山田雅巳^{*1}, 小薮大智^{*1}, 栗洋^{*2}, 鈴木孝昌: アリスト
ロキア酸により誘発されるDNA付加体と突然変異につ
いて.

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.10.15)

^{*1} 防衛大学

^{*2} 上海交通大学

鈴木孝昌, 山影康次, 安井学, 鶴飼明子, 築茂由則, 小
原有弘*, 杉山圭一: ゲノム編集による転座染色体のデ
ザイン合成と染色体異常誘発性.

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.10.15)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所

鈴木孝昌：ゲノム編集の安全性評価と変異原研究。
日本環境変異原ゲノム学会第51回大会（2022.10.16）

Yamamoto T: Validation of the effects of transport on
COVID-19 mRNA vaccines.
The 12th Global Summit on Regulatory Science
(2022.10.19)

井上貴雄, 築茂由則, 吉田徳幸, 大岡伸通, 内田恵理子,
鈴木孝昌：緊急開発されたCOVID-19診断用核酸増幅検
査薬の一斉評価試験。
第59回全国衛生化学技術協議会年会（2022.10.31）

築茂由則, 吉田徳幸, 大岡伸通, 内田恵理子, 鈴木孝昌,
井上貴雄：日米で緊急使用許可を受けたCOVID-19診断
用NAT検査薬の構成。
第59回全国衛生化学技術協議会年会（2022.10.31）

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：ゲノム編集により生じるオフターゲット
変異の*in silico*予測に関する研究。
第59回全国衛生化学技術協議会年会（2022.10.31）

* ライフサイエンス統合データベースセンター

山本武範, 山下拓真, 内田恵理子, 井上貴雄：イオン交
換-UHPLCを用いたアデノ随伴ウイルスベクターの中空
粒子含有率の定量的評価。
第59回全国衛生化学技術協議会年会（2022.10.31）

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59回全国衛生化学技術協議会年会（2022.10.31）

^{*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

鈴木孝昌, 小原有弘*, 築茂由則, 井上貴雄：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―。
第59回全国衛生化学技術協議会年会（2022.11.1）

* 医薬基盤・健康・栄養研究所

井上貴雄：感染症診断用核酸検査薬の信頼性確保に関す
る取り組み。
第59回全国衛生化学技術協議会年会（2022.11.1）

吉田徳幸：アンチセンス医薬による毒性の低減手法に関
する研究。
核酸化学若手フォーラム2022（2022.11.5）

築茂由則, 井上貴雄：早期に使用許可を受けたCOVID-19
診断用核酸増幅検査薬の構成に関する調査。
第69回日本臨床検査医学会学術集会（2022.11.18）

井上貴雄, 築茂由則：緊急開発される核酸増幅検査薬の
信頼性確保に向けた国立衛研の取り組み。
第69回日本臨床検査医学会学術集会（2022.11.18）

富田恵麗沙^{*1}, 秋田智香^{*1}, 柏木歩夢^{*1}, 佐野蓮心^{*1},
畠中陸希^{*1}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*2}, 川上純司^{*1}：アン
チセンス核酸医薬のモデルとしてのRNA/DNA二重鎖
におけるRNA鎖長が熱力学的パラメータに与える影響。
第45回日本分子生物学会年会（2022.11.30）

^{*1} 甲南大学

^{*2} 大阪大学大学院薬学研究科

山本真梨子, 築茂由則, 鈴木孝昌, 野口耕司*, 井上貴
雄：プライマー結合部位に生じるウイルス変異が核酸増
幅反応に与える影響の検証。
第45回日本分子生物学会年会（2022.11.30）

* 東京理科大学薬学部

吉田徳幸, 安原秀典*, 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。
第45回日本分子生物学会年会（2022.11.30）

* 大阪大学大学院薬学研究科

大岡伸通, 山本武範, 築茂由則, 吉田徳幸, 井上貴雄：
タンパク質分解医薬のオフターゲット作用に関する種特
異性の検証。
第45回日本分子生物学会年会（2022.12.1）

井上貴雄：mRNA医薬の品質評価に関する考察。
第5回日本遺伝子細胞治療学会若手研究会セミナー
（2022.12.9）

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: ゲノム編集酵素によるオフターゲット切断部位を正確性高く検出する方法の開発.

第5回日本遺伝子細胞治療学会若手研究会セミナー (2022.12.9)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

山本武範: 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品質評価.

第5回日本遺伝子細胞治療学会若手研究会セミナー (2022.12.9)

Ohoka N, Suzuki M^{*1}, Uchida T^{*1}, Tsuji G, Tsukumo Y, Yoshida M^{*1}, Inoue T, Demizu Y, Ohki H^{*1}, Naito M^{*2}: Development of Gilteritinib-based Chimeric Small Molecules that Potently Induce Degradation of FLT3-ITD Protein.

12th AACR-JCA Joint Conference: Breakthroughs in Cancer Research —Translating Knowledge into Practice (2022.12.13)

^{*1} Daiichi Sankyo Co., Ltd

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo

井上貴雄: 核酸医薬の開発動向と将来展望.

日本人類遺伝学会第67回大会 (2022.12.17)

井上貴雄, 山本武範: mRNA医薬の分析手法に関する取り組み.

第19回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム/第16回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム (2023.1.17)

吉田徳幸: mRNA医薬の炎症原性評価に関する取り組み.

第19回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム/第16回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム (2023.1.17)

Suzuki T, Yamakage K, Yasui M, Tsukumo Y, Kohara A*, Sugiyama K: Designed synthesis of translocations and induction of chromosomal aberrations by genome editing.

45th Environmental Mutagen Society of India Annual Meeting and International Conference (2023.1.30)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所

Nankai H^{*1}, Saito E^{*1}, Sakurai H^{*1}, Inoue T, Kawakami J^{*2}, Obika S^{*3}: Adsorption of Oligonucleotide to HPLC Columns.

TIDES ASIA (2023.3.8-9)

^{*1} Ajinomoto Bio-Pharma Services GeneDesign, Inc.

^{*2} Konan University

^{*3} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

Hiramatsu T^{*1}, Nishikaze T^{*1}, Kubota R^{*1}, Kato N^{*1}, Kawakami J^{*2}, Inoue T, Obika S^{*3}, Hayakawa Y^{*1}: Oligonucleotide Sequence Confirmation.

TIDES ASIA (2023.3.8-9)

^{*1} Shimadzu Corp.

^{*2} Konan University

^{*3} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

井上貴雄: 動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法の確立.

創薬基盤推進研究事業研究成果発表会 (2023.3.8)

山本武範: mRNA医薬の品質特性評価.

ニューモダリティ医薬のLC/MS分析フォーラム (2023.3.17)

石田健太^{*1,2}, 千賀陽子^{*2}, 仁田峠海斗^{*1}, 岡正啓^{*2}, 大岡伸通, 星野秀和^{*2}, 出水庸介, 井上貴雄, 小比賀聡^{*1}, 笠原勇矢^{*2}: 糖・塩基部デュアル修飾型人工核酸を用いた抗CHIP/STUB1 アプタマーの創出.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

^{*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

楠本嵩志*, 佐々木澄美, 立花洗季*, 橋本蒼太*, 山口絢香*, 小川真奈加*, 石原理沙*, 吉田徳幸, 井上貴雄, 奥平桂一郎*: 線虫における核酸トランスポーターSID-1のヒト相同分子の解析.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

* 大阪医科薬科大学大学院薬学研究科

石垣卓^{*1}, 大山泰史^{*2}, 鈴木仁子^{*2}, 神前静香^{*3}, 秋田智香^{*3}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*1}, 川上純司^{*3}: 核酸医薬に含まれる不純物のCDスペクトルを用いた検出.
日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 日本分光 (株)

^{*3} 甲南大学フロンティアサイエンス学部

井上貴雄: mRNAワクチンの品質評価に関する考察.
日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

山下拓真, 山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: ゲノム編集によるオフターゲット変異の高感度検出法に関する検討.
日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

高嶺竜太郎^{*1}, 山口卓男^{*1}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*1}, 川上純司^{*2}: ベンダーフリーな定量ソフトウェアを用いた核酸医薬品不純物の定量解析.
日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 甲南大学フロンティアサイエンス学部

築茂由則, 鈴木孝昌, 吉田徳幸, 大岡伸通, 内田恵理子, 井上貴雄: 緊急に開発される核酸増幅検査薬の信頼性確保に関わる取り組み.
日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

井上貴雄: 核酸・遺伝子医薬の安全性確保に向けた取り組み.
日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

Uematsu M, Miyamoto Y, Sakoda H, Okamoto Y, Nakaoka R, Haishima Y: Novel measurement method of residual proteins in cleanliness evaluation of reusable and reprocessed medical devices.
Computer Assisted Radiology and Surgery 2022 (2022.6.9)

宮島敦子, 野村祐介, 中岡竜介, 岡本吉弘, 迫田秀行, 齋島由二: 他社製デバイス本体/リード組合せ時のMRI検査に及ぼす影響評価と安全対策に関する研究の概要.
第68回日本不整脈心電学会学術大会 (2022.6.10)

山本栄一, 菅野仁美: 薬物中のニトロソアミン類の液体

クロマトグラフィーによる高感度定量を目的とした汎用試料前処理法.
第29回クロマトグラフィーシンポジウム (2022.6.10)

藤本啓輔^{*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}: 骨シンチグラムの陽性高集積検出システムにおける市販後学習.
第41回日本医用画像工学会大会 (2022.7.29)

^{*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

岡本悠佑, 福井千恵, 赤根弘敏, 豊田武士, 梶山健次*, 権英淑*, 神山文男*, 小川久美子, 伊豆津健一, 山本栄一, 野村祐介: コーティング型マイクロニードルアレイにおける穿刺性及び薬剤透過性の評価.
第8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 (2022.8.26)

* コスメディ製薬株式会社

富田康暉^{*1}, 福永一星^{*1}, 渋谷周平^{*1}, 樋口晴^{*1}, ハツ代論^{*2}, 俵和也^{*2}, 中井俊子^{*3}, 安部治彦^{*4}, 宮島敦子, 黒田輝^{*5}, 青木茂樹^{*1}: 他社の本体リード組み合わせからなる植込み型心臓デバイスのMR安全性: 発熱に関する承認組み合わせとの比較.
第50回日本磁気共鳴医学会 (2022.9.9)

^{*1} 順天堂大学

^{*2} BioView株式会社

^{*3} 日本大学

^{*4} 産業医科大学

^{*5} 東海大学

伊藤愛純^{*1}, 矢田部優貴^{*1}, 吉田尚恵^{*2}, 関口真裕^{*2}, 秋田一雅^{*3}, 中村義一^{*3}, 野村祐介, 石川岳志^{*4}, 山岸賢司^{*2}, 坂本泰一^{*1}: IgGに結合するアプタマーへの化学修飾の影響.
第60回日本生物物理学会 (2022.9.28)

^{*1} 千葉工業大学

^{*2} 日本大学

^{*3} 株式会社リボミック

^{*4} 鹿児島大学

岡本悠佑, 野村祐介, 福井千恵, 山本栄一: TTCアプローチにおけるN-ニトロソ・アゾキシ化合物群の網羅的解析.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

宮島敦子, 河上強志, 小森谷薫, 加藤玲子, 伊佐間和郎*: THP-1細胞における酸化亜鉛ナノ粒子の細胞毒性と免疫応答.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.1)

* 帝京平成大学

中岡竜介, 古川浩*, 加藤玲子, 岡本吉弘: AIを利用した医療機器プログラムに対する薬事規制のあり方について.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.1)

* (一社) 日本画像医療システム工業会

野村祐介, 岸田晶夫^{*1}, 山岡哲二^{*2}, 岩崎清隆^{*3}, 中岡竜介, 岡本吉弘, 加藤玲子, 岡本悠佑, 福井千恵, 迫田秀行, 山本栄一: 脱細胞化組織を利用した医療機器の評価法に関する研究.

第60回日本人工臓器学会大会 (2022.11.4)

^{*1} 東京医科歯科大学

^{*2} 国立循環器病研究センター

^{*3} 早稲田大学

迫田秀行, 岡本吉弘, 山本栄一, 今釜崇^{*1}, 坂井孝司^{*1}, 濱田英敏^{*2}, 菅野伸彦^{*2}: マイクロスラリーエロージョン法による拔去人工股関節超高分子量ポリエチレンコンポーネントの広範囲強度評価.

第49回日本臨床バイオメカニクス学会 (2022.11.4)

^{*1} 山口大学

^{*2} 大阪大学

迫田秀行, 岡本吉弘, 山本栄一, 今釜崇^{*1}, 坂井孝司^{*1}, 濱田英敏^{*2}, 菅野伸彦^{*2}: 拔去人工股関節ライナーの簡易的摩耗量評価法の開発.

第49回日本臨床バイオメカニクス学会 (2022.11.4)

^{*1} 山口大学

^{*2} 大阪大学

植松美幸, 宮本優子, 伊藤嘉章*, 内藤朋子*, 藤井慎

二*, 中岡竜介, 靄島由二, 山本栄一: 新規残留蛋白質評価法の再使用可能な医療機器の再生処理における臨床的な有用性評価.

第60回日本人工臓器学会大会 (2022.11.5)

* 三浦工業株式会社

岡本吉弘, 森脇健司*, 迫田秀行, 山本栄一: 大血管の一時閉塞用バルーンから血管が受ける圧力に関する基礎的検討.

第60回日本人工臓器学会大会 (2022.11.5)

* 弘前大学

森脇健司^{*1}, 繁浦瑠偉^{*2}, 山田昭博^{*2}, 岡本吉弘, 白石泰之^{*2}, 藤崎和弘^{*1}, 山家智之^{*2}: 血管モデルへの接触圧力分布がモニタリング可能なカテーテルシミュレータの開発.

第60回日本人工臓器学会大会 (2022.11.5)

^{*1} 弘前大学

^{*2} 東北大学

岡本吉弘, 森脇健司^{*1}, 山家弘雄^{*2}, 迫田秀行, 山本栄一: バルーンカテーテが血管へ与える圧力に関する検討.

第38回日本脳神経血管内治療学会学術総会 (2022.11.11)

^{*1} 弘前大学

^{*2} 昭和大学

森脇健司^{*1}, 岡本吉弘, 山家弘雄^{*2}, 藤崎和弘^{*1}: フィルムセンサによるバルーンカテーテル拡張時に血管壁に作用する圧力の評価.

第38回日本脳神経血管内治療学会学術総会 (2022.11.11)

^{*1} 弘前大学

^{*2} 昭和大学

岡本悠佑, 福井千恵, 赤根弘敏, 豊田武士, 梶山健次*, 権英淑*, 神山文男*, 小川久美子, 伊豆津健一, 山本栄一, 野村祐介: コーティング型マイクロニードルアレイにおける高極性薬剤の皮膚透過性の評価.

第44回日本バイオマテリアル学会大会 (2022.11.21)

* コスメディ製薬株式会社

中岡竜介, 横山結実, 岩下紘子^{*1}, 堀裕一^{*1}, 馬渕清

資^{*2}, 靛島由二, 山本栄一: 色素露出の影響評価を目的としたカラーコンタクトレンズの摩擦係数測定.
第44回日本バイオマテリアル学会大会 (2022.11.22)

^{*1} 東邦大学大学院医学系研究科 眼科学講座

^{*2} 北里大学

A.Miyajima-Tabata: Development and evaluation of alternative methods to skin sensitization tests for medical devices.

3rd Asian Congress for Alternatives to Animal Experiments (ACAAE 2022) (2022.12.15)

迫田秀行, 岡本吉弘, 山本栄一, 今釜崇^{*1}, 坂井孝司^{*1}, 濱田英敏^{*2}, 菅野伸彦^{*2}: 抜去人工股関節ポリエチレンコンポーネントの分析.

第53回日本人工関節学会 (2023.2.18)

^{*1} 山口大学

^{*2} 大阪大学

馬淵清資^{*1}, 酒井利奈^{*1}, 岩下紘子^{*2}, 中岡竜介: 振子法摩擦測定に用いられるStantonの式の精度.

第42回バイオトライボロジシンポジウム (2023.3.17)

^{*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

天野裕太^{*}, 三澤隆史, 宮崎玉樹, 安藤大介, 金澤秀子^{*}, 花岡健二郎^{*}, 山本栄一: リアルタイムin situ X線マイクロコンピューター断層撮影による非晶質ニフェジピンの結晶化の観察: ニフェジピンの結晶化に対する不純物の影響.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

^{*} 慶応大学

岡本悠佑, 福井千恵, 小林俊夫^{*1}, 森岡久子^{*1}, 水町秀之^{*2}, 猪俣依子^{*3}, 金木淳史^{*3}, 靛島由二, 山本栄一, 野村祐介: 医療機器における皮膚感作性試験用陽性対照材料の開発に関する研究.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

^{*1} 一般財団法人化学物質評価研究機構

^{*2} 花王株式会社

^{*3} テルモ株式会社

大嶋直浩, 高木規峰野, 酒井信夫, 五十嵐良明: マイクロチャンバー及び加熱脱離GC/MSによる穀物由来揮発性有機化合物のメタボローム解析.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.20)

Kobayashi N, Tsuchiya Y, Takagi S^{*}, Ikarashi Y: GC/MS target screening method for 176 agricultural chemicals in raw and drinking water samples.

Nontarget Analysis for Environmental Risk Assessment, SETAC Focused Topic Meeting (2022.5.22)

^{*} Osaka Institute of Public Health

森寄仁美^{*}, 竹中基^{*}, 里見直義^{*}, 松本舞^{*}, 村山直也^{*}, 田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明, 室田浩之^{*}: 留置外套針によるアレルギー性接触皮膚炎の1例.

第121回日本皮膚科学会総会 (2022.6.2)

^{*} 長崎大学病院

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: メイクアップ化粧品に含まれる微量元素不純物の実態調査: アイシャドウ. 第47回日本化粧品学会 (2022.6.10)

田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明: ヘリウム代替キャリアーガスを用いたエアゾール製品中のメタノール, トリクロロエチレンおよびテトラクロロエチレンのGC-MS分析.

第30回環境化学討論会 (環境化学物質3学会合同大会) (2022.6.14)

河上強志, 小濱とも子, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 色素中の特定芳香族アミン類の分析法開発及び実態調査.

第30回環境化学討論会 (環境化学物質3学会合同大会) (2022.6.14)

久保田領志, 小峯宏之^{*}, 鈴木俊也^{*}, 河上強志, 五十嵐良明: マイクロ波分解-ICP-MSによる家庭用品中水銀試験法の検討.

環境化学物質3学会合同大会 第30回環境化学討論会 (環境化学物質3学会合同大会) (2022.6.15)

^{*} 東京都健康安全研究センター

小林憲弘, 高木総吉^{*1}, 木下輝昭^{*2}, 坂田脩^{*3}, 仲野富美^{*4}, 渡辺直人^{*5}, 野村あづみ^{*6}, 河相暢幸^{*7}, 平岩俊

也^{*8}, 奥村学^{*9}, 古川浩司^{*10}, 粕谷智浩^{*11}, 岩間紀知^{*12}, 米久保淳^{*13}, 高原玲華^{*14}, 田中誠也^{*15}, 土屋裕子, 五十嵐良明: LC/MS/MSによる水道水中の有機フッ素化合物21種の一斉分析法の開発と妥当性評価.

第30回環境化学討論会 (環境化学物質3学会合同大会) (2022.6.16)

^{*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} 埼玉県衛生研究所

^{*4} 神奈川県衛生研究所

^{*5} 広島市水道局

^{*6} 川崎市上下水道局

^{*7} 福山市上下水道局

^{*8} 神奈川県企業庁

^{*9} 名古屋市上下水道局

^{*10} 三重県環境保全事業団

^{*11} 千葉県薬剤師会検査センター

^{*12} 岐阜県公衆衛生検査センター

^{*13} 日本ウォーターズ

^{*14} ジーエルサイエンス

^{*15} アジレントテクノロジー

渡部春奈*, 山岸隆博*, 小林憲弘, 阿部良子*, 小塩正朗*, 山本裕史*: 影響指向型解析を用いた公共用水域の生態影響評価と原因化学物質の探索.

第30回環境化学討論会 (環境化学物質3学会合同大会) (2022.6.16)

* 国立環境研究所

小林憲弘, 内野正, 五十嵐良明: 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.

第49回日本毒性学会学術年会シンポジウム「ヒト用医薬品の環境リスク評価研究の進展と将来展望」(2022.7.2)

森葉子^{*1}, 井上凌子^{*1}, 青木明^{*1}, 岡本誉士典^{*1}, 大嶋直浩, 田原麻衣子, 酒井信夫, 香川(田中)聡子^{*2}, 神野透人^{*1}: TVOCのデコンボリューション解析による室内空気汚染化学物質の探索.

第68回日本薬学会東海支部総会・大会 (2022.7.9)

^{*1} 名城大学薬学部

^{*2} 横浜薬科大学

Kobayashi N, Takagi S^{*1}, Kinoshita T^{*2}, Sakata O^{*3}, Nakano F^{*4}, Watanabe N^{*5}, Nomura A^{*6}, Kawai N^{*7},

Hiraiwa T^{*8}, Okumura M^{*9}, Furukawa K^{*10}, Kasuya T^{*11}, Iwama N^{*12}, Yonekubo J^{*13}, Takahara R^{*14}, Tanaka S^{*15}, Tsuchiya Y, Ikarashi Y: Development and validation of an analytical method for simultaneous determination of perfluoroalkyl acids in drinking water by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Water and Environment Technology Conference Online 2022 (2022.7.9)

^{*1} Osaka Institute of Public Health

^{*2} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*3} Saitama Institute of Public Health

^{*4} Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

^{*5} Waterworks Bureau, The City of Hiroshima

^{*6} Waterworks Bureau, City of Kawasaki

^{*7} Fukuyama City Waterworks and Sewerage Bureau

^{*8} Kanagawa Prefectural Public Enterprises Agency

^{*9} Nagoya City Waterworks and Sewerage Bureau

^{*10} Mie Prefecture Environmental Conservation Agency

^{*11} Chiba Pharmaceutical Association

^{*12} Gifu Research Center for Public Health

^{*13} Nihon Waters K.K.

^{*14} GL Sciences Inc.

^{*15} Agilent Technologies Japan

大嶋直浩, 河上強志, 高橋夏子, 高木規峰野, 小濱とも子, 田原麻衣子, 酒井信夫, 五十嵐良明: 規格化を指向した一般用マスクに含まれる揮発性有機化合物の実態調査.

第8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 (2022.8.26)

大嶋直浩, 高橋夏子, 高木規峰野, 小濱とも子, 田原麻衣子, 河上強志, 酒井信夫, 五十嵐良明: 家庭用マスクから放散される揮発性有機化合物.

フォーラム2022 衛生薬学・環境トキシコロジー (2022.8.31)

寺田麻結*, 大越一輝*, 三宅伶奈*, 佐藤聡*, 大嶋直浩, 羽田紀康*: ミャンマー産ハトムギの成分探索 (2). 日本生薬学会第68回年会 (2022.9.8)

* 東京理科大学薬学部

原田紫織*, 大越一輝*, 大嶋直浩, 羽田紀康*: 五苓散におけるエキス剤と散剤の成分比較.

日本生薬学会第68回年会 (2022.9.8)

* 東京理科大学薬学部

齋藤真穂*, 大越一輝*, 大嶋直浩, 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 (3).

日本生薬学会第68回年会 (2022.9.8)

* 東京理科大学薬学部

香川 (田中) 聡子^{*1}, 酒井信夫, 神野透人^{*2}: 室内空気中総揮発性有機化合物 (TVOC) に関する最新の動向. 第63回大気環境学会年会 (2022.9.14)

^{*1} 横浜薬科大学

^{*2} 名城大学薬学部

Azuma K^{*1}, Jinno H^{*2}, Tanaka-Kagawa T^{*3}, Sakai S: Hazard and risk assessment for indoor air pollutants: dimethylsiloxanes, glycols, butanediol, hydrocarbons, trimethylbenzenes, benzene, naphthalene, and ethyltoluene, 34th Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE 2022) (2022.9.19)

^{*1} Faculty of Medicine, Kindai University

^{*2} Faculty of Pharmacy, Meijo University

^{*3} Yokohama University of Pharmacy

水野彩加^{*1,2}, 欠田成人^{*1}, 山中恵一^{*2}, 杉山真理子^{*3,4}, 松永佳世子^{*3,4}, 田原麻衣子, 河上強志: ダーマボンド[®]アドバンスドの2-octylcyanoacrylateによる接触皮膚炎症候群の1例.

第73回皮膚科学会中部支部学術大会 (2022.10.29)

^{*1} 済生会松阪総合病院

^{*2} 三重大学

^{*3} 藤田医科大学医学部

^{*4} 一般社団法人SSCI-Net

河上強志, 田原麻衣子, 石原三枝, 五十嵐良明: 家庭用品中のアレルギー性染料に関する調査.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

河上強志, 井上薫, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 家庭用品規制法における有害物質候補の順位付け方法に関する検討.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

大嶋智子*, 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 (V).

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

* 大阪健康安全基盤研究所

西以和貴*, 吉富太一*, 田原麻衣子, 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—精製法及び改正試験法の添加回収試験—. 第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

* 神奈川県衛生研究所

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繊維および革製品中のアゾ化合物試験法に関する検討.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

久保田領志, 河上強志, 五十嵐良明: マイクロ波分解-ICP-MSによる家庭用品中水銀スクリーニング法の検討.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

小林憲弘, 内野正, 五十嵐良明: 水系暴露濃度予測モデルによるヒト用医薬品11種の河川水中濃度の推計.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

竹内和也^{*1}, 神谷孝平^{*1}, 渡辺真一^{*2}, 山鹿宏彰^{*2}, 若林晃次^{*3}, 田原宥^{*3}, 堀江宣行^{*4}, 藤本恵一^{*4}, 河上強志, 小島幸一^{*5}, 寒水孝司^{*6}, 小島肇, 山本裕介^{*7}, 藤田正晴^{*7}, 笠原利彦^{*7}, 小野敦^{*8}: *in chemico*皮膚感作性試験ADRA法のガイドライン改訂に向けたリング試験.

日本動物実験代替法学会第35回大会 (2022.11.1)

^{*1} 日産化学株式会社 生物科学研究所 安全性研究部

^{*2} ライオン株式会社 研究開発本部 安全性科学研究所

^{*3} 三井化学株式会社 RC・品質保証部 化学品安全センター

^{*4} 住友化学株式会社 生物環境科学研究所

^{*5} 一般社団法人食品薬品安全センター

^{*6} 東京理科大学 工学部

^{*7} 富士フイルム株式会社 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター

^{*8} 岡山大学 医歯薬学総合研究科

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}, 柴田学^{*2}, 岩館樹里^{*3}, 後藤吉乃^{*4}, 佐藤智子^{*5}, 田中智子^{*6}, 大竹正芳^{*7}, 角田徳子^{*8}, 上村仁^{*9}, 田中礼子^{*10}, 高居久義^{*11}, 中村雄介^{*12}, 堀井裕子^{*13}, 望月映希^{*14}, 伊藤彰^{*15}, 山本優子^{*16}, 大野浩之^{*17}, 藤本恭史^{*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}, 吉村裕紀^{*25}, 前田美奈子^{*26}: 令和3年度室内空気環境汚染に関する全国実態調査.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.1)

^{*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} 千葉県衛生研究所

^{*7} 千葉市環境保健研究所

^{*8} 東京都健康安全研究センター

^{*9} 神奈川県衛生研究所

^{*10} 横浜市衛生研究所

^{*11} 川崎市健康安全研究所

^{*12} 新潟県保健環境科学研究所

^{*13} 富山県衛生研究所

^{*14} 山梨県衛生環境研究所

^{*15} 静岡県環境衛生科学研究所

^{*16} 愛知県衛生研究所

^{*17} 名古屋市衛生研究所

^{*18} 京都府保健環境研究所

^{*19} 大阪健康安全基盤研究所

^{*20} 大阪市立環境科学研究センター

^{*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} 長崎県環境保健研究センター

^{*26} 沖縄県衛生環境研究所

大嶋直浩, 田原麻衣子, 酒井信夫, 五十嵐良明: 一般居住住宅における室内空気質に関する全国実態調査.

2022年度室内環境学会学術大会 (2022.12.1)

森葉子^{*1}, 香川 (田中) 聡子^{*2}, 田原麻衣子, 河上強志, 青木明^{*1}, 岡本誉士典^{*1}, 磯部隆史^{*2}, 大河原晋^{*2}, 埴岡伸光^{*2}, 東賢一^{*3}, 酒井信夫, 神野透人^{*1}: 2-Ethyl-1-hexanol, TexanolおよびTXIBによる侵害刺激の種差に関する研究.

2022年室内環境学会学術大会 (2022.12.1)

^{*1} 名城大学薬学部

^{*2} 横浜薬科大学

^{*3} 近畿大学医学部

千葉真弘^{*}, 兼俊明夫^{*}, 大泉詩織^{*}, 田原麻衣子, 大嶋直浩, 酒井信夫: 室内空気中の揮発性有機化合物 (VOCs) 分析における除湿管の影響.

2022年度室内環境学会学術大会 (2022.12.1)

^{*} 北海道立衛生研究所

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—家庭用マスク中のホルムアルデヒド, 紫外線吸収剤及び分散染料—.

第52回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (2022.12.16)

欠田成人^{*1}, 水野彩加^{*1,2}, 山中恵一^{*2}, 杉山真理子^{*3,4}, 松永佳世子^{*3,4}, 田原麻衣子, 河上強志: ダーマボンド[®]アドバンスドの2-オクチルシアノアクリレートによる接触皮膚炎症候群.

第4回日本アレルギー学会東海地方会 (2023.3.4)

^{*1} 済生会松阪総合病院

^{*2} 三重大学

^{*3} 藤田医科大学医学部

^{*4} 一般社団法人SSCI-Net

田原麻衣子, 河上強志, 石原三枝, 五十嵐良明: 家庭用品に含有されるビスフェノール類の実態調査.

日本薬学会第143年会 (2023.3.16)

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: ワセリン及び流動パラフィン中の多環芳香族炭化水素類 (PAHs) 分析法の開発.

日本薬学会第143年会 (2023.3.16)

藤井まき子^{*1}, 橋崎要^{*1}, 田口博之^{*1}, 田原麻衣子, 五十嵐良明, 矢上晶子^{*2}: タクロリムス軟膏ジェネリック製品による有害事象の原因検討—添加物と性状の影響—.

日本薬学会第143年会 (2023.3.16)

^{*1} 日本大学薬学部

^{*2} 藤田医科大学医学部

西以和貴*, 吉富太一*, 河上強志：市販繊維製品からのAryl hydrocarbon receptor活性の検出.
日本薬学会第143年会 (2023.3.16)

* 神奈川県衛生研究所

高木規峰野, 大嶋直浩, 田原麻衣子, 酒井信夫, 五十嵐良明：GC-MS/MSを用いた室内空气中殺虫剤の分析法.
日本薬学会143回年会 (2023.3.16)

大嶋直浩, 高木規峰野, 酒井信夫, 五十嵐良明：機能性繊維製品から放散する揮発性有機化合物のGC/MS分析に用いるキャリアガスの比較.
日本薬学会143回年会 (2023.3.16)

寺田麻結*, 大越一輝*, 三宅伶奈*, 佐藤聡*, 大嶋直浩, 羽田紀康*：ミャンマー産ハトムギの成分探索 (3).
日本薬学会143回年会 (2023.3.16)

* 東京理科大学薬学部

新野美奈*, 齋藤真穂*, 大越一輝*, 大嶋直浩, 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 (4).
日本薬学会143回年会. (2023.3.16)

* 東京理科大学薬学部

久保田領志, 河上強志, 五十嵐良明：マイクロ波分解-ICP-MSによる家庭用品中金属類スクリーニング法の検討.
日本薬学会第143年会 (2023.3.16)

五十嵐良明, 小濱とも子, 秋山卓美, 安田純子^{*1}, 久世哲也^{*2}, 野村淳子^{*3}, 小山十糸子^{*4}, 榊原直樹^{*5}, 中村絢^{*6}, 小島尚^{*7}, 藤井まき子^{*8}：香粧品試験法 ホルムアルデヒド.
日本薬学会第143年会 (2023.3.16)

^{*1} (株) コーセー

^{*2} (株) カネボウ化粧品

^{*3} (株) 資生堂

^{*4} ポーラ化成工業 (株)

^{*5} 日本食品分析センター

^{*6} 東京都健康安全研究センター

^{*7} (一社) 適防会議医薬品適正使用・乱用防止推進会議

^{*8} 日本大学薬学部

吉田仁*, 高木総吉*, 安達史恵*, 小池真生子*, 小林憲弘, 土屋裕子, 山口進康*：LC-QTOFMSによる河川水中の農薬類ターゲットスクリーニング分析法の定量精度.

第57回日本水環境学会年会 (2023.3.16)

* 大阪健康安全基盤研究所

山原慎之助^{*1}, 久保田領志, 沖田純平^{*1}, 中田晴彦^{*2}：Portable XRF を用いたプラスチック中の無機元素分析法の有用性評価－漂着プラごみ・プラスチック片への応用－.
第57回日本水環境学会年会 (2023.3.17)

^{*1} 熊本大学大学院自然科学研究科

^{*2} 熊本大学大学院先端科学研究部

高木総吉*, 小林憲弘, 吉田仁*, 土屋裕子, 村田楓果*：LC-MS/MSを用いた水道原水および水道水中PFBAの分析における注意点.
第57回日本水環境学会年会 (2023.3.17)

* 大阪健康安全基盤研究所

小林憲弘, 土屋裕子, 五十嵐良明：LC-MS/MSを用いた水道水中の陰イオン界面活性剤 (LAS) の分析法の検討.
第57回日本水環境学会年会 (2023.3.17)

内山奈穂子：「³¹P-qNMRを用いた有機リン化合物 (医薬品) の純度測定」, 一般シンポジウム「医薬品, 食品分野等における定量NMRの実装とこれから」.
日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

小林憲弘, 土屋裕子, 五十嵐良明：水道水質検査方法におけるヘリウムガス供給問題への対応.
日本薬学会第143年会 環境・衛生部会衛生試験法シンポジウム：水環境における化学物質分析の最新動向 (2023.3.27)

門倉百花^{*1}, 竹井朝香^{*1}, 鈴木美成, 安達玲子, 中村公亮, 伊藤里恵^{*1}, 福家辰樹^{*2}, 穂山浩^{*1}：食物アレルギー表示のリスク評価における卵および乳タンパク質の暴露推定.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.19)

^{*1} 星薬科大学

^{*2} 国立成育医療研究センター

山崎由貴, 鈴木美成, 北山育子, 布目真梨^{*1}, 近藤翠, 坂井隆敏, 根本了, 穂山浩^{*2}, 堤智昭: 農産物中のジベレリン天然含有量の実態調査.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.19)

^{*1} 立命館大学薬学部

^{*2} 星薬科大学

尾形駿介^{*1}, 高橋未来, 穂山浩^{*2}, 堤智昭, 井之上浩一^{*1}: LC-MS/MSを用いた畜水産物中のスピラマイシン分析法の開発.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.20)

^{*1} 立命館大学薬学部

^{*2} 星薬科大学

田口貴章, 山村真由^{*}, 難波樹音, 穂山浩^{*}, 堤智昭: 機能性表示食品に含まれるプロシアニジンA2の安定性の検討.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.20)

^{*} 星薬科大学

菊地博之, 坂井隆敏, 大倉知子, 根本了, 穂山浩^{*}, 堤智昭: LC-MS/MSを用いた畜産物中のイソキサフルトール試験法の開発.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.20)

^{*} 星薬科大学

中村公亮, 千葉慎司, 木内隆, 柏原奈央, 山崎由貴, 佐々木敏^{*1}, 吉池信男^{*2}, 穂山浩^{*3}, 堤智昭: 加工食品を含む食品からの残留農薬等の摂取量を推定できる新たな手法の開発の試み.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.20)

^{*1} 東京大学大学院医学系研究科

^{*2} 青森県立保健大学大学院健康科学研究科

^{*3} 星薬科大学

千葉慎司, 中村公亮, 木内隆, 鍋師裕美, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 穂山浩: 果実とそれらを加工した食品に関する公開放射性セシウム検査データの経時変化.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.20)

堤智昭, 足立利華, 川嶋文人^{*1}, 山本一樹^{*2}, 上田祐子^{*2}, 高附巧, 穂山浩^{*3}: 自動前処理装置を用いた肉類

及び卵類中のダイオキシン類分析の検討.

第30回環境化学討論会 (2022.6.14)

^{*1} 愛媛大学大学院農学研究科

^{*2} 三浦工業 (株)

^{*3} 星薬科大学

飛石和大^{*1}, 佐藤環^{*1}, 堀就英^{*1}, 堤智昭, 穂山浩^{*2}: 食品中のハロゲン系難燃剤の一斉分析法の検討 (2).

第30回環境化学討論会 (2022.6.14)

^{*1} 福岡県保健環境研究所

^{*2} 星薬科大学

佐藤環^{*1,2}, 飛石和大^{*1}, 堀就英^{*1}, 堤智昭, 穂山浩^{*3}, 松井利郎^{*2}: 市販の調理済み食品 (弁当類) からの臭素系難燃剤ヘキサブロモシクロドデカンの摂取量調査.

第30回環境化学討論会 (2022.6.14)

^{*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

鈴木美成, 張本雅恵, 近藤翠, 穂山浩^{*}, 堤智昭: 魚介類試料中に含まれている銀ナノ粒子測定のための前処理法の開発.

環境化学物質3学会合同大会 (2022.6.16)

^{*} 星薬科大学

鈴木美成: トータルダイエット試料を用いた化学物質の曝露量推定とリスク評価.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

Suzuki Y, Kitayama I, Harimoto M, Kondo M, Akiyama H^{*}, Tsutsumi T: Dietary exposure to trace elements in Japan in 2019-2021 with time trends since 1977.

The 8th International Symposium on Metallomics (2022.7.13)

^{*} Hoshi University

Saito-Shida S, Kashiwabara N, Nemoto S, Akiyama H^{*}: Determination of 8 α -hydroxymutillin as a marker residue for tiamulin in swine tissue by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

2022 North American Chemical Residue Workshop

(NACRW 2022) (2022.7.26)

* Hoshi University

高橋未来, 北山育子, 鈴木美成, 堤智昭: ミネラルウォーター類における有機フッ素化合物の含有量調査を目指した分析法の基礎検討.

第8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 (2022.8.26)

竹井朝香^{*1}, 門倉百花^{*1}, 鈴木美成, 安達玲子, 中村公亮, 伊藤里恵^{*1}, 福家辰樹^{*2}, 穂山浩^{*1}: 食物アレルギー表示のリスク評価における小麦タンパク質の暴露推定. 第8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 (2022.8.26)

^{*1} 星薬科大学

^{*2} 国立成育医療研究センター

山崎由貴, 中村公亮, 千葉慎司, 柏原奈央, 穂山浩, 堤智昭: 国際機関の農薬評価データの網羅的解析に基づく食品の加工係数予測モデルの構築.

第8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 (2022.8.26)

Yamasaki Y, Nakamura K, Chiba S, Kashiwabara N, Akiyama H, Tsutsumi T: Development of a prediction model for processing factor of pesticides based on comprehensive analysis of international organization's reports.

2022 AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting & Exposition (2022.8.31)

Nakamura K, Kiuchi T, Chiba S, Yamasaki Y, Sasaki S^{*1}, Yohiike N^{*2}, Akiyama H^{*3}, Tsutsumi T: Development of a refined dietary exposure assessment method for pesticides using a nationwide dietary survey data.

2022 AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting & Exposition (2022.8.31)

^{*1} Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

^{*2} Aomori University of Health and Welfare

^{*3} Hoshi University

Saito-Shida S, Nemoto S, Akiyama H^{*}, Tsutsumi T:

Development of an analytical method for determination of acetochlor and its metabolites in crops by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

2022 AOAC INTERNATIONAL Annual Meeting & Exposition (2022.9.1)

* Hoshi University

Sakai T: Analytical method for glyphosate, glufosinate and their metabolites in agricultural products using LC-MS/MS.

2022 APEC Online Communication Platform for Testing Techniques for Food-Pesticide Residue Workshop (2022.9.13)

駒場啓祐^{*1}, 大河内博^{*1}, 鈴木美成, 川嶋文人^{*2}: 都市大気中および雨水中農薬の実態解明と個人 暴露評価のためのウェアラブルサンプラーの開発.

第63回大気環境学会年会 2022年9月14日 (大阪)

^{*1} 早稲田大学理工学部

^{*2} 愛媛大学大学院農学研究科

Sato T^{*1,2}, Tobiishi K^{*1}, Hori T^{*1}, Tsutsumi T, Akiyama H^{*3}, Matsui T^{*2}: Exposure to Halogenated Flame Retardants from Fish Oil Supplements.

42nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (2022.10.10)

^{*1} Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

^{*2} Faculty of Agriculture, Graduate School of Kyushu University

^{*3} Hoshi University

Suzuki Y, Harimoto M, Akiyama H^{*}, Tsutsumi T: Estimation of dietary exposure to Ag-nanoparticles using a total diet study.

The 12th Global Summit on Regulatory Science (2022.10.20)

* Hoshi University

菊地博之, 坂井隆敏, 大倉知子, 根本了, 穂山浩^{*}, 田口貴章, 堤智昭: LC-MS/MSによる畜産物中のフラボフォスフォリボル分析法の開発.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

* 星薬科大学

坂井隆敏, 菊地博之, 根本了, 田口貴章, 堤智昭: 畜水産食品中のニフルスチレン酸ナトリウム分析法の開発.
第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

鍋師裕美, 前田朋美, 張天齊, 蜂須賀暁子, 堤智昭: 流通食品中の放射性セシウム濃度調査 (2021年度).
第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

高附巧, 張天齊, 前田朋美, 足立利華, 河野洋一*, 小杉正樹*, 柳俊彦*, 鍋師裕美, 堤智昭: トータルダイエツト試料によるダイオキシン類の摂取量推定 (令和3年度).
第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

* (一財) 日本食品分析センター

張天齊, 高附巧, 足立利華, 前田朋美, 飛石和大*, 佐藤環*, 堀就英*, 鍋師裕美, 堤智昭: 魚油を原料とする健康食品からのポリ塩化ビフェニルの摂取量調査.
第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

* 福岡県保健環境研究所

高橋未来, 北山育子, 鈴木美成, 堤智昭: LC-MS/MSによるパーフルオロアルキル化合物 (PFAS) の一斉分析法の検討.
第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

中村公亮, 千葉慎司, 木内隆, 柏原奈央, 山崎由貴, 佐々木敏^{*1}, 吉池信男^{*2}, 穂山浩^{*3}, 堤智昭: ~最新の全国食品摂取量データを用いた解析~日本人の残留農薬等のばく露量推計の精密化の試み.
第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

^{*1} 東京大学大学院医学系研究科

^{*2} 青森県立保健大学大学院健康科学研究科

^{*3} 星薬科大学

志田 (齊藤) 静夏: 残留農薬等分析における試料調製について.
第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.1)

Nabeshi H, Tsutsumi T, Imamura M, Uekusa U, Takatsuki S, Maeda T, Nakamura K, Hachisuka A,

Matsuda R, Teshima R, Akiyama H: Estimation of annual committed effective dose of radioactive cesium in Japan after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: Market basket study from 2013 to 2019. ICRP 2021+1, the 6th International Symposium on the System of Radiological Protection, and 2021 Annual Meeting of the Canadian Radiation Protection Association (Online, 2022.11.7)

志田 (齊藤) 静夏, 齊藤真希, 根本了, 堤智昭: ガスクロマトグラフィー/大気圧化学イオン化質量分析による穀類・豆類中の残留農薬一斉分析~窒素及びヘリウムキャリアーガスの比較~.
日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.10)

山崎由貴, 中村公亮, 柏原奈央, 千葉慎司, 穂山浩, 堤智昭: 農薬の物理化学的性質に基づく食品の加工係数予測モデルの開発.
日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.10)

小山達也*, 中村公亮, 吉池信男*: 日本食品標準成分表に掲載されている加工食品の原材料配合比を推測する方法の検討.
日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.10)

* 青森県立保健大学大学院健康科学研究科

北村真理子*, 朝倉敬行*, 竹内理貴*, 宮田昌弘*, 中里光男*, 安田和男*, 根本了: 畜水産物中のニコザマイシン分析法.
日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.11)

* (一財) 東京顕微鏡院

竹内理貴*, 朝倉敬行*, 北村真理子*, 宮田昌弘*, 中里光男*, 安田和男*, 根本了: LC-MS/MSを用いた畜産物中のラサロシド分析法.
日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.11)

* (一財) 東京顕微鏡院

田口貴章, 山下涼香, 穂山浩*, 堤智昭: 食品テロ対策のためのLC-MS/MSによる血液・尿等人体試料中の高極性農薬の分析法検討.
日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.11)

* 星薬科大学

関澤純平*, 山村真由*, 田口貴章, 伊藤里恵*, 穂山浩*: LC-MS/MSを用いた機能性表示食品中に含まれる14種フラバノールの一斉分析法の検討.

日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.11)

* 星薬科大学

鍋師裕美, 張天齊, 蜂須賀暁子, 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 (2020年調査).

第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.11)

高橋未来, 鈴木美成, 張本雅恵, 穂山浩, 堤智昭: 銀ナノ粒子の食品の曝露推定を目的としたトータルダイエツト調査.

第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.11)

佐藤環^{*1,2}, 飛石和大^{*1}, 堀就英^{*1}, 堤智昭, 穂山浩^{*3}, 松井利郎^{*2}: 魚介類を主菜とする市販の調理済み食品(弁当類)からの塩素系難燃剤デクロラン類の摂取量調査.

第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.11)

^{*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

志田(齊藤)静夏, 齋藤真希, 根本了, 堤智昭: 果実における試料調製方法の検討: ドライアイスまたは液体窒素を用いた凍結粉碎法と常温磨砕法の比較.

第45回農薬残留分析研究会 (2022.11.24)

根本了: 食品に残留する農薬等の試験法「通知一斉試験法について」.

日本農薬学会第45回農薬残留分析研究会 (2022.11.13)

Fukuie T^{*1}, Takeuchi S^{*2}, Saito M^{*2}, Adachi R, Akiyama H^{*3}, Suzuki Y, Ohya Y^{*1}, Saito H^{*4}: Bayesian statistics and modeling approaches for estimating allergic reactions to foods and evaluating quantitative risk assessment in Japan.

2023 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting (2023.2.26)

^{*1} National Center for Child Health and Development

^{*2} University of Nagasaki

^{*3} Hoshi University

^{*4} National Research Institute for Child Health.

鈴木美成, 高橋未来, 近藤翠, 張本雅恵, 穂山浩*, 堤智昭: 食品に含まれる銀ナノ粒子の実態と曝露量推定.

日本薬学会第143年会 (2022.3.26)

* 星薬科大学

森田胡桃^{*1}, 峰岸元気^{*1}, 山崎由貴, 星野雅輝^{*2}, 新田真一郎^{*2}, 宮嶋篤志^{*1}, 古谷裕^{*3}, 松浦和知^{*3}, 小林カオル^{*1}: インターフェロン α 受容体アゴニストによるCYP1A2活性への影響.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

^{*1} 明治薬科大学

^{*2} LSIメディエンス

^{*3} 東京慈恵会医科大学

塩谷瑠奈*, 石川和樹*, 橋本実里*, 橋元誠*, 田口貴章, 市瀬浩志*: Actinorhodin生合成の*in vitro*再構成に向けた酵素反応条件の最適化 (第2報).

日本薬学会第143年会 (2022.3.27)

* 武蔵野大学

真宮彩乃*, 長友涼介*, 堤智昭, 井之上浩一*: LC-MS/MSを用いた食品中有機フッ素化合物の高精度分析法の開発 食品内在性の胆汁酸によるPFOS偽陽性リスクの検討.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

* 立命館大学大学院薬学研究科

杉本直樹: 医薬品, 食品分野等における定量NMRの実装とこれから. 定量NMRの標準化と実用化.

日本薬学会第143年会一般シンポジウム (2023.3.27)

多田敦子, 堀江正一^{*1}, 内山陽介^{*2}, 栗田史子^{*3}, 門間公夫^{*3}, 山嶋裕季子^{*4}, 杉浦潤^{*5}, 大槻崇^{*6}, 渡部緑^{*7}, 金田祥子^{*8}, 久保田浩樹, 建部千絵, 寺見祥子, 日置冬子, 佐藤恭子, 杉本直樹: 食品中の食品添加物分析法改正に向けた検討 (令和3年度).

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.1)

^{*1} 大妻女子大学

^{*2} 神奈川県衛生研究所

^{*3} 川崎市健康安全研究所

*⁴ 東京都健康安全研究センター

*⁵ 名古屋市衛生研究所

*⁶ 日本大学

*⁷ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*⁸ 横浜市衛生研究所

久保田浩樹, 村越早織^{*1}, 小金澤望^{*1}, 滝川香織^{*1}, 木村雅子^{*2}, 林柚衣^{*2}, 根岸真奈美^{*2}, 関根百合子^{*2}, 佐々木隆宏^{*3}, 門間公夫^{*3}, 藤田直希^{*4}, 安永恵^{*4}, 渡部緑^{*5}, 中島安基江^{*5}, 竹下智章^{*6}, 小川尚孝^{*6}, 仲眞弘樹^{*7}, 喜屋武千早^{*7}, 古謝あゆ子^{*7}, 寺見祥子, 建部千絵, 長尾なぎさ, 多田敦子, 佐藤恭子, 杉本直樹: 令和3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59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.1)

*¹ 札幌市衛生研究所

*² 仙台市衛生研究所

*³ 東京都健康安全研究センター

*⁴ 香川県環境保健研究センター

*⁵ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*⁶ 長崎市保健環境試験所

*⁷ 沖縄県衛生環境研究所

建部千絵, 藤原由美子, 久保田浩樹, 多田敦子, 佐藤恭子, 杉本直樹: HS-GC/MSを用いたショ糖脂肪酸エステル中の残留溶媒分析法の検討.

日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.11)

西崎雄三, 建部千絵, 石附京子, 増本直子, 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の純度測定.

日本食品化学会第28回総会・学術大会 (2022.5.19)

* 名古屋大学

西崎雄三, 鳥海栄輔^{*}, 中西資^{*}, 石附京子, 増本直子, 杉本直樹: 既存添加物: 乾留抽出物製品のPAHs定量分析法の開発と実態調査.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.1)

* (一財) 日本食品分析センター

西崎雄三, 石附京子, 吉村弘伸^{*}, 松熊伸也^{*}, 朝倉克夫^{*}, 末松孝子^{*}, 杉本直樹: Q値を指標にした外部標準法定量NMR (EC-qNMR) の測定自動化とその定量精度について.

第61回NMR討論会 (2022.11.8)

* 日本電子株式会社

増本直子, 中島馨, 西崎雄三, 石附京子, 杉本直樹, 佐藤恭子: クロロゲン酸類縁体の構造と相対モル感度の関係.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.19)

石附京子, 西崎雄三, 増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 乾留抽出により得られる既存添加物の成分比較 (木酢液・チャ乾留物・モウソウチク乾留物).

日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.11)

中島馨, 増本直子, 西崎雄三, 石附京子, 杉本直樹, 佐藤恭子: りんごに含まれるクロロゲン酸類の相対モル感度を用いた定量法の確立.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.20)

加藤菜帆^{*}, 西崎雄三, 増本直子, 石附京子, 中島馨, 大概崇^{*}, 松藤寛^{*}, 杉本直樹, 佐藤恭子: 天然苦味料ニガヨモギ抽出物の成分規格作成を目的とした基礎的検討.

日本食品化学会第28回総会・学術大会 (2022.5.19)

* 日本大学

都築明日香^{*}, 西崎雄三, 増本直子, 鈴木俊宏^{*}, 兎川忠晴^{*}, 杉本直樹: 外部標準法定量NMR (EC-qNMR): 試料間でレシーバーゲインが異なるときの補正について.

第4回日本定量NMR研究会年会 (2022.12.16)

* 明治薬科大学

天倉吉章^{*}, 内倉崇^{*}, 好村守生^{*}, 増本直子, 西崎雄三, 杉本直樹: 既存添加物ヒマワリ種子抽出物の成分解析.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

* 松山大学

六鹿元雄, 阿部智之^{*1}, 阿部裕, 岩越景子^{*2}, 大野浩之^{*3}, 尾崎麻子^{*4}, 金子令子^{*5}, 河村葉子, 中西徹^{*6}, 松井秀俊^{*7}, 渡辺一成^{*8}: 生活用品試験法 器具・容器包装および玩具試験法 プラスチック製品中のビスフェノールAの溶出試験および材質試験.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

*¹ (公社) 日本食品衛生協会

*² 東京都健康安全研究センター

*³ 名古屋市衛生研究所

*⁴ (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*⁵ 前東京都健康安全研究センター

*⁶ (一財) 日本食品分析センター

*⁷ 東洋製罐

*⁸ (一財) 化学研究評価機構 高分子試験・研究センター

阿部裕, 山口未来, 六鹿元雄, 佐藤恭子, 杉本直樹: 電子レンジ調理食品用器具・容器包装の溶出試験条件の検討.

第8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 (2022.8.26)

阿部 裕, 山口未来, 片岡洋平, 六鹿元雄, 佐藤恭子, 杉本直樹: 乳幼児用おもちゃにおける過マンガン酸カリウム消費量と総有機炭素量の関係.

日本食品衛生学会第118会学術講演会 (2022.11.11)

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・容器包装における蛍光検出器を用いたビスフェノールA分析法の検討.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.20)

片岡洋平, 近藤翠, 阿部裕, 六鹿元雄, 近藤一成, 杉本直樹: 洗浄剤中のヒ素試験法および重金属試験法の改良.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.1)

藤原恒司, 山口未来, 西崎雄三, 阿部裕, 六鹿元雄, 杉本直樹: ポリ塩化ビニル製玩具に検出された未知可塑性剤に関する調査.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

山口未来, 阿部裕, 片岡洋平, 六鹿元雄, 佐藤恭子: 器具容器包装のメタクリル酸メチル試験へのHPLCの適用.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.5.20)

山口未来, 阿部裕, 片岡洋平, 六鹿元雄, 佐藤恭子, 杉本直樹: ポリ塩化ビニル製おもちゃの使用可塑性剤実態調査 (第3報).

日本食品衛生学会第118会学術講演会 (2022.11.11)

Hayashi S, Keenan CM^{*1}, Bradley A^{*2}, Goodman DG^{*3}, Harada T^{*4}, Herbert R^{*5}, Jacobsen M^{*6}, Kellner R^{*7},

Mahler B^{*5}, Meseck E^{*8}, Nolte T^{*9}, Sato J^{*10}, Rittinghausen S^{*7}, Vahle J^{*11}, Yoshizawa K^{*12}: INHAND: International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria for lesions - An Update - 2022. 第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

*¹ CM Keenan ToxPath Consulting

*² Charles River

*³ Independent Consultant

*⁴ The Institute of Environmental Toxicology

*⁵ National Institute of Environmental Health Sciences

*⁶ Astra Zeneca

*⁷ Fraunhofer ITEM

*⁸ Novartis

*⁹ Boehringer Ingelheim

*¹⁰ LSI Medience

*¹¹ Eli Lilly

*¹² Mukogawa Womens's University

Hayashi S, Bach U^{*1}, Bradley AE^{*2}, Cesta M^{*3}, Goodman DG^{*4}, Harada T^{*5}, Jacobsen M^{*6}, Keenan CM^{*7}, Kellner R^{*8}, Mahler B^{*3}, Nolte T^{*9}, Rittinghausen S^{*8}, Sato J^{*10}, Vahle JL^{*11}, Yoshizawa K^{*12}: INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions - New Mission - 2023

第39回日本毒性病理学会学術集会 (2023.1.25)

*¹ Bayer

*² Charles River

*³ National Institute of Environmental Health Sciences

*⁴ Independent Consultant

*⁵ The Institute of Environmental Toxicology

*⁶ Astra Zeneca

*⁷ CM Keenan ToxPath Consulting

*⁸ Fraunhofer ITEM

*⁹ Boehringer Ingelheim

*¹⁰ LSI Medience

*¹¹ Eli Lilly

*¹² Mukogawa Womens's University

大城直雅, 長沢寛弥^{*1}, 渡辺美遥^{*1}, 西村美桜^{*2}, 國吉杏子, 小林直樹^{*1}, 小西良子^{*1}, 朝倉宏, 立原一憲^{*1}, 安元健^{*3}: 琉球列島産バラハタ *Variola louti* のシガトキシン類組成と含量.

沖縄生物学会第59回大会 (2022.5.28)

*¹ 麻布大学生命環境科学部

*² 琉球大学理学部

*³ 日本食品分析センター

山口哲央^{*1}, 三浦将太^{*1}, 小森光二^{*1}, 青木弘太郎^{*1}, 佐々木貴正, 植松昭彦^{*2}, 菅原庸^{*3}, 久恒順三^{*3}, 菅井基行^{*3}, 石井良和^{*1}, 館田一博^{*1}: 食肉(豚)処理場由来MRSAおよびヒト由来市中感染型MRSAに関する検討.

MRSAフォーラム2022 (2022.7.9)

*¹ 東邦大学医学部

*² (株) エスアールエル

*³ 国立感染症研究所

佐々木貴正: 人胃腸炎由来のカンピロバクター及びサルモネラの性状.

第24回関東鶏病臨床研究会 (2022.7.15)

Yamamoto S, Hasegawa M*, Iwabuchi E*, Asakura H: Association between the physiological heterogeneity and surface properties of biofilm-forming *Listeria monocytogenes*.

27th International ICFMH conference (FoodMicro 2022) (2022.8.29)

* Tenshi College

櫻井由絵^{*1}, 山口英美^{*2}, 池田徹也^{*3}, 佐々木貴正: 感染源としてカラスが強く疑われた牛サルモネラ症発生事例.

令和4年度獣医学術北海道地区学会 (2022.9.1)

*¹ (地独) 北海道立総合研究機構 畜産試験場

*² 農研機構 動物衛生研究所

*³ 北海道立衛生研究所

杉浦萌香^{*1}, 佐々木貴正, 杉山美千代^{*2}, 浅井鉄夫^{*2}: 豚肉由来家畜関連型MRSAの薬剤感受性と遺伝学的性状.

第165回日本獣医学会学術集会 (2022.9.6)

*¹ 岐阜大学応用生物科学部

*² 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

朝倉宏, 山本詩織, 壁谷英則^{*1}, 杉山広^{*2}, 高井伸二^{*3}, 前田健^{*2}: アナグマ食肉における衛生実態の探索.

第165回日本獣医学会学術集会 (2022.9.7)

*¹ 日本大学生物資源科学部

*² 国立感染症研究所

*³ 北里大学獣医学部

朝倉宏, 山本詩織, 窪田邦宏, 吉富真理^{*1}, 温泉川肇彦^{*1}, 五十君静信^{*2}: 仕出し弁当の保存過程における細菌増殖挙動に関する検討.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

*¹ 国立保健医療科学院

*² 東京農業大学

朝倉宏, 山本詩織, 吉富真理^{*1}, 中馬猛久^{*2}, 森田幸雄^{*3}: 馬とたいに対するHACCP外部検証微生物試験法の設定に向けた検討.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

*¹ 国立保健医療科学院

*² 鹿児島大学共同獣医学部

*³ 麻布大学獣医学部

山本詩織, 秋元真一郎^{*1}, 迫井千晶^{*2}, 山田研^{*2}, 壁谷英則^{*3}, 杉山広^{*4}, 高井伸二^{*5}, 前田健^{*4}, 朝倉宏: 低温調理による野生鹿肉及び猪肉での中心温度挙動と細菌不活化効果に関する検討.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

*¹ エコール辻東京

*² 辻調理師専門学校

*³ 日本大学生物資源科学部

*⁴ 国立感染症研究所

*⁵ 北里大学獣医学部

岡田由美子, 筒浦さとみ^{*1}, 西海理之^{*1}, 鈴木穂高^{*2}, 百瀬愛佳, 野田衛: 加熱調理前的高圧処理による焼き鳥中の食中毒菌低減効果.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

*¹ 新潟大学農学部

*² 茨城大学農学部

百瀬愛佳, 鈴木穂高^{*}, 岡田由美子: 市販バターにおける衛生指標菌汚染実態と認証取得代替試験法の検証.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

* 茨城大学農学部

上間匡, 大山夏実*, 窪谷壮人*: フェージを利用した簡便なウイルス除去効果検証法.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

* 明治薬科大学

斎藤博之*, 秋野和華子*, 野田衛, 上間匡: パンソルビン・トラップ法により食品検体からノロウイルスが検出された食中毒2事例.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

* 秋田県健康環境センター

中村寛海*, 山元誠司*, 朝倉宏, 阿部仁一郎*: 食中毒原因施設の調理環境におけるカンピロバクター二次汚染実態把握の試み.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

* 大阪健康安全基盤研究所

山田和弘*, 高橋佑太*, 松田達也*, 都築秀明*, 佐藤克彦*, 朝倉宏: 市販鶏肉から分離された*Campylobacter jejuni*の分子疫学解析.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.30)

* 愛知県衛生研究所

佐々木貴正: 国産鶏肉のカンピロバクター汚染状況と分離株の薬剤耐性.

第25回関東鶏病臨床研究会 (2022.10.13)

朝倉宏, 山本詩織, 今野貴之^{*1}, 島田慎一^{*2}, 赤瀬悟^{*3}, 阿部光一郎^{*4}, 小川紋^{*5}, 山田和弘^{*6}, 水野卓也^{*7}, 中村寛海^{*8}, 野本竜平^{*9}: カンピロバクター定量試験法の標準化に向けた検討.

第15回日本カンピロバクター研究会総会 (2022.10.29)

^{*1} 秋田県健康環境センター

^{*2} 埼玉県衛生研究所

^{*3} 東京都健康安全研究センター

^{*4} 川崎市健康安全研究所

^{*5} 静岡県環境衛生科学研究所

^{*6} 愛知県衛生研究所

^{*7} 岐阜県保健環境研究所

^{*8} 大阪健康安全基盤研究所

^{*9} 神戸市健康科学研究所

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汚染定量調査.

第15回日本カンピロバクター研究会 (2022.10.29)

^{*1} 国立感染症研究所

^{*2} 北海道立衛生研究所

小林まなみ^{*1}, 増田潤一^{*1}, 國吉杏子, 大城直雅, 安元健^{*2}: シガトキシン類縁体の新規高感度・高分離LC/MS/MS分析法.

日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.10)

^{*1} (株) 島津製作所

^{*2} (一財) 日本食品分析センター

山本直美*, 田畑佳世*, 神藤正則*, 大城直雅: LC-MS/MSを用いたシガトキシン類の分析条件の検討.

日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.10)

* 堺市衛生研究所

上間匡, 南村幸世, 朝倉宏: 食品からのウイルス検出における核酸抽出法の比較.

日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.10)

山本詩織, 有田佳子, 五十君静信*, 朝倉宏: 国内の市販鶏肉におけるESBL産生菌の定量的汚染実態の評価.

日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.10)

* 東京農業大学

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状況と分離株の薬剤耐性.

日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.11)

* 北海道立衛生研究所

斎藤博之*, 秋野和華子*, 野田衛, 上間匡: 食品のノロウイルス汚染検出法としてのパンソルビン・トラップ法の有用性の検討.

第69回日本ウイルス学会学術集会 (2022.11.13)

* 秋田県健康環境センター

佐々木貴正: 国産鶏肉のサルモネラ及びカンピロバク

ター汚染状況.

東北鶏病臨床研究会 (2022.12.16)

岡田由美子, 鈴木穂高*, 渡辺愛*, 中庭美玲*, 百瀬愛佳: 国内流通冷凍野菜における *Listeria monocytogenes* 汚染状況.

第96回日本細菌学会 (2023.3.17)

* 茨城大学農学部

尾城椋太*, 小澤俊介*, 岡野拡*, 高嶋和巳*, 高橋康徳*, 唐倩*, 鄒昕羽*, 吉田敏則*, 吉成知也, 渋谷淳*: マウスを用いたエンニアチンBの薬物動態試験及び28日間反復経口投与毒性試験.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

* 東京農工大学

Misaki Hirayama*, Maiko Watanabe, Sayaka Ban*, Takashi Yaguchi*, Yukiko Hara-Kudo, Tomoya Yoshinari: Development of an analytical method for emerging mycotoxin produced by *Fusarium* spp. isolated from cereal rye.

Asian Mycological Congress 2021 (2022.8.5)

* Chiba University

林克彦, 豊田淑江^{*1}, 佐野瑞生^{*2}, 大屋賢司, 森田雄二^{*2}, 山口照英^{*1,3}, 工藤由起子: 献血由来ヒト末梢血単核球による発熱性物質検出試験に向けた細胞凍結保存条件の検討.

第8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 (2022.8.26)

^{*1} 日本薬科大学

^{*2} 明治薬科大学

^{*3} 金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所

廣瀬昌平, 吉成知也, 林克彦, 大屋賢司, 大西貴弘, 渡辺麻衣子, 田原口智士^{*1}, 目堅博久^{*2}, 谷口隆秀^{*3}, 新井沙倉, 合田幸広, 工藤由起子: MALDI-ToF/MSによるSARS-CoV-2の新規検出法の開発.

第165回日本獣医学会学術集会 (2022.9.6)

^{*1} 麻布大学

^{*2} 宮崎大学

^{*3} 東京農工大学

Maiko Watanabe, Misaki Hirayama^{*1}, Sayaka Ban^{*1}, Takashi Yaguchi^{*1}, Kiminori Shimizu^{*2}, Haruo Takahashi, Yukiko Hara-Kudo, Tomoya Yoshinari: Occurrence of mycotoxins and distribution of trichothecene-producing *Fusarium* spp. in Job's tears products in Japanese retail foods.

ISMICO2022 & ICM2022 (2022.9.7)

^{*1} Chiba University

^{*2} Tokyo University of Science

Tomoya Yoshinari: Occurrence of emerging mycotoxins in retail foods in Japan..

ISMICO2022 & ICM2022 (2022.9.7)

Rania I. A. Ismail*, Sharmin Sultana*, Maiko Watanabe, Tomoya Yoshinari, Masafumi Shimizu*, Haruhisa Suga*: Determinative mutation for fumonisin B₂ production in *Fusarium fujikuroi*.

ISMICO2022 & ICM2022 (2022.9.7)

* Gifu University

Mai Yonaha^{*1}, Tomoya Yoshinari, Yoshiko Sugita-Konishi^{*2}, Naoki Kobayashi^{*1}: Effects of environmental changes on sterigmatocystin production in *Aspergillus* section *Versicolores*

ISMICO2022 & ICM2022 (2022.9.9)

^{*1} Azabu University

^{*2} Tokyo University of Agriculture

渡辺麻衣子: 形態観察と遺伝子指標両方を用いた同定の実験.

日本防菌防黴学会第49回年次大会 (2022.9.27)

渡辺麻衣子, 大屋賢司, 吉富真理*, 工藤由起子: 世界の各地域におけるサルモネラ属菌血清型別のヒトへの危害性評価.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

* 国立保健医療科学院

新井沙倉, 土井りえ^{*1}, 小西典子^{*2}, 尾畑浩魅^{*2}, 榊田希^{*1}, 甲斐明美^{*3}, 廣瀬昌平, 工藤由起子: 食品からの *Escherichia albertii* 検出のための特異的リアルタイムPCR法の検討.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

- *¹ 埼玉県衛生研究所
 *² 東京都健康安全研究センター
 *³ (公社) 日本食品衛生協会

大西貴弘, 工藤由起子, 杉山広*: すぐに喫食可能なサバ加工品におけるアニサキス汚染実態調査.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

- * 国立感染症研究所

大屋賢司, 池内隼佑^{*1}, 林谷秀樹^{*1}, 吉富真理^{*2}, 工藤由起子: 輸入乾燥きくらげ由来サルモネラ属菌の血清型別及び汚染菌数測定.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.30)

- *¹ 東京農工大学
 *² 国立保健医療科学院

榊田希^{*1}, 尾畑浩魅^{*2}, 小西典子^{*2}, 土井りえ^{*1}, 新井沙倉, 甲斐明美^{*3}, 廣瀬昌平, 工藤由起子: 食品を対象とした*Escherichia albertii*分離培養法の検討.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

- *¹ 埼玉県衛生研究所
 *² 東京都健康安全研究センター
 *³ (公社) 日本食品衛生協会

廣瀬昌平, 小西典子^{*1}, 佐藤実佳^{*2}, 鈴木恭平^{*3}, 尾畑浩魅^{*1}, 大塚佳代子^{*2}, 後藤慶一^{*3}, 甲斐明美^{*4}, 新井沙倉, 工藤由起子: 食品・環境検体中での*Escherichia albertii*の挙動解析.

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

- *¹ 東京都健康安全研究センター
 *² 埼玉県衛生研究所
 *³ 東海大学
 *⁴ (公社) 日本食品衛生協会

山谷聡子^{*1}, 今野貴之^{*2}, 山中拓哉^{*3}, 床井由紀^{*4}, 柳本恵太^{*5}, 小嶋由香^{*6}, 高橋直人^{*7}, 小林章人^{*8}, 松永典久^{*9}, 齊木大^{*10}, 土井りえ^{*11}, 新井沙倉, 廣瀬昌平, 工藤由起子: *Escherichia albertii*の食品での試験法のコラボレイティブ・スタディによる評価 (1).

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

- *¹ 宮城県保健環境センター
 *² 秋田県健康環境センター
 *³ 岩手県環境保健研究センター
 *⁴ 宇都宮市衛生環境研究所
 *⁵ 山梨県衛生環境研究所
 *⁶ 川崎市健康安全研究所
 *⁷ 静岡市環境保健研究所
 *⁸ 三重県保健環境研究所
 *⁹ 福岡市保健環境研究所
 *¹⁰ 東京都健康安全研究センター
 *¹¹ 埼玉県衛生研究所

柳本恵太^{*1}, 松永典久^{*2}, 小林章人^{*3}, 高橋直人^{*4}, 小嶋由香^{*5}, 床井由紀^{*6}, 山谷聡子^{*7}, 山中拓哉^{*8}, 今野貴之^{*9}, 土井りえ^{*10}, 齊木大^{*11}, 新井沙倉, 廣瀬昌平, 工藤由起子: *Escherichia albertii*の食品での試験法のコラボレイティブ・スタディによる評価 (2).

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29)

- *¹ 山梨県衛生環境研究所
 *² 福岡市保健環境研究所
 *³ 三重県保健環境研究所
 *⁴ 静岡市環境保健研究所
 *⁵ 川崎市健康安全研究所
 *⁶ 宇都宮市衛生環境研究所
 *⁷ 宮城県保健環境センター
 *⁸ 岩手県環境保健研究センター
 *⁹ 秋田県健康環境センター
 *¹⁰ 埼玉県衛生研究所
 *¹¹ 東京都健康安全研究センター

吉成知也, 林克彦, 廣瀬昌平, 大屋賢司, 大西貴弘, 渡辺麻衣子, 田原口智士^{*1}, 目堅博久^{*2}, 谷口隆秀^{*3}, 前田卓哉^{*4}, 折原悠太^{*4}, 川村利江子^{*4}, 新井沙倉, 斎藤嘉朗, 合田幸広, 工藤由起子: MALDI-ToF MSを用いた鼻咽頭拭い液中のSARS-CoV-2の検出法の開発.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31-11.1)

- *¹ 麻布大学
 *² 宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター
 *³ 東京農工大学
 *⁴ 埼玉医科大学病院

大屋賢司, 林克彦, 工藤由起子: 輸液バッグ製剤及びバイオ医薬品カートリッジ製剤における無菌試験の実施.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31-11.1)

大西貴弘, 渡辺麻衣子, 新井沙倉, 河上強志, 林克彦, 大屋賢司, 廣瀬昌平, 吉成知也, 田原口智士^{*1}, 目堅博久^{*2}, 谷口隆秀^{*3}, 五十嵐良明, 本間正充, 合田幸広, 工藤由起子: 生活環境表面における新型コロナウイルスおよびウシコロナウイルスの生残性.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31-11.1)

^{*1} 麻布大学

^{*2} 宮崎大学

^{*3} 東京農工大学

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適合性の検討.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31-11.1)

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: 環状デプシペプチド系カビ毒の分析法の開発と汚染実態調査.

第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.10)

^{*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

池内隼佑*, 仁和岳史*, 奥村水門*, 佐々木貴正, 工藤由起子, 林谷秀樹*: 我が国で分離された*Salmonella* Schwarzengrundの分子遺伝子型別.

第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.10)

* 東京農工大学大学院

工藤由起子, 齋藤明美^{*1}, 大屋賢司, 渡辺麻衣子, 吉富真理^{*2}, 土屋禎^{*1}: サルモネラ汚染乾燥きくらげによる食中毒発生防止のための加熱条件の検討.

第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.10)

^{*1} (一財) 日本食品分析センター

^{*2} 国立保健医療科学院

小嶋由香^{*1}, 今野貴之^{*2}, 山中拓哉^{*3}, 床井由紀^{*4}, 柳

本恵太^{*5}, 山谷聡子^{*6}, 高橋直人^{*7}, 小林章人^{*8}, 松永典久^{*9}, 齊木大^{*10}, 土井りえ^{*11}, 新井沙倉, 廣瀬昌平, 工藤由起子: *Escherichia albertii*の食品での試験法のコラボレイティブ・スタディによる評価.

第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.10)

^{*1} 川崎市健康安全研究所

^{*2} 秋田県健康環境センター

^{*3} 岩手県環境保健研究センター

^{*4} 宇都宮市衛生環境研究所

^{*5} 山梨県衛生環境研究所

^{*6} 宮城県保健環境センター

^{*7} 静岡市環境保健研究所

^{*8} 三重県保健環境研究所

^{*9} 福岡市保健環境研究所

^{*10} 東京都健康安全研究センター

^{*11} 埼玉県衛生研究所

小西典子^{*1}, 榊田希^{*2}, 新井沙倉, 尾畑浩魁^{*1}, 土井りえ^{*2}, 廣瀬昌平, 甲斐明美^{*3}, 工藤由起子: 食品を対象とした*Escherichia albertii*の効率的な検出法に関する検討.

第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.10)

^{*1} 東京都健康安全研究センター

^{*2} 埼玉県衛生研究所

^{*3} (公社) 日本食品衛生協会

與那覇まい^{*1}, 吉成知也, 小西良子^{*2}, 小林直樹^{*1}: pH変化が*Aspergillus section Versicolores*のステリグマトシスチン産生に与える影響.

第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.10)

^{*1} 麻布大学

^{*2} 東京農業大学

伊藤紫野^{*1}, 山田修^{*2}, 水谷治^{*3}, 橋本一浩^{*4}, 川上裕司^{*5}, 後藤慶一^{*6}, 清水公德^{*1}, 高橋治男, 工藤由起子, 渡辺麻衣子: 黒麹菌とその近縁菌のカビ毒産生性及び遺伝子型別に関する研究.

第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.10)

^{*1} 東京理科大学

^{*2} 酒類総合研究所

^{*3} 琉球大学

^{*4} エフシージー総合研究所

^{*5} 東京家政大学大学院

*⁶ 東海大学

廣瀬昌平, 都丸亜希子, 穂山浩*, 工藤由起子: 牛肉の志賀毒素産生大腸菌汚染に対する消毒液の効果の検討.
第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.10)

* 星薬科大学

土井りえ^{*1}, 廣瀬昌平, 小西典子^{*2}, 鈴木恭平^{*3}, 尾畑浩魅^{*2}, 佐藤実佳^{*1}, 後藤慶一^{*3}, 甲斐明美^{*4}, 新井沙倉, 工藤由起子: 食品及び井戸水・海水中での*Escherichia albertii*の菌数変化.
第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.10)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 東京都健康安全研究センター

*³ 東海大学

*⁴ (公社) 日本食品衛生協会

新井沙倉, 小西典子*, 尾畑浩魅*, 工藤由起子: 野菜における腸管毒素原性大腸菌の検出と型別を目的としたリアルタイムPCR法の検討.
第118回日本食品衛生学会学術講演会 (2022.11.10)

* 東京都健康安全研究センター

渡辺麻衣子, 大西貴弘, 新井沙倉, 河上強志, 林克彦, 大屋賢司, 廣瀬昌平, 吉成知也, 田原口智士^{*1}, 目堅博久^{*2}, 谷口隆秀^{*3}, 五十嵐良明, 本間正充, 合田幸広, 工藤由起子: 新型コロナウイルスおよびウシコロナウイルスの生活環境中での生残性評価.
2022年室内環境学会学術大会 (2022.12.1)

*¹ 麻布大学

*² 宮崎大学

*³ 東京農工大学

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: タイプAトリコテセン系カビ毒イソベルカロールの食品における汚染実態と生合成機構の解析.
第88回日本マイコトキシン学会学術講演会 (2023.1.6)

* 千葉大学

渡辺麻衣子, 伊澤和輝^{*1}, 橋本一浩^{*2}, 小林直樹^{*3}, 小沼ルミ^{*4}, 長谷川兼一^{*5}, 鍵直樹^{*1}, 川上裕司^{*6}, 秋山

泰^{*1}, 山崎朗子^{*7}, 工藤由起子, 鎌田洋一^{*8}, 伊香賀俊治^{*9}: 住宅床ハウスダストの真菌叢に影響を及ぼす住環境因子に関する研究.

日本マイコトキシン学会第88回学術講演会 (2023.1.6)

*¹ 東京工業大学

*² エフシージー総合研究所

*³ 麻布大学

*⁴ 東京都立産業技術研究センター

*⁵ 秋田県立大学

*⁶ 東京家政大学大学院

*⁷ 岩手大学

*⁸ 千里金蘭大学

*⁹ 慶應義塾大学

吉成知也, 関根葵*, 小林直樹*, 西崎雄三, 杉本直樹, 工藤由起子, 渡辺麻衣子: MALDI-ToF MSを用いた既存添加物酵素の基原生物の同定手法に関する研究.
日本農芸化学会2023年度大会 (2023.3.14)

* 麻布大学

渡辺麻衣子, 吉成知也, 西崎雄三, 増本直子, 多田敦子, 工藤由起子, 杉本直樹: 食品添加物の微生物限度試験における真菌数試験法の比較検討.
日本農芸化学会2023年度大会 (2023.3.14)

尾城椋太*, 岡野拡*, 小澤俊介*, 高嶋和巳*, 高橋康徳*, 唐倩*, 鄒昕羽*, 吉田敏則*, 吉成知也, 渋谷淳: 新興カビ毒エンニアチンBのマウスにおける薬物動態と28日間反復投与による一般毒性について.
第10回日本獣医病理学専門家協会学術集会 (2023.3.29)

* 東京農工大学

新井沙倉, 高橋直人^{*1}, 床井由紀^{*2}, 小林章人^{*3}, 松永典久^{*4}, 山中拓哉^{*5}, 今野貴之^{*6}, 土井りえ^{*7}, 齊木大^{*8}, 山谷聡子^{*9}, 小嶋由香^{*10}, 柳本恵太^{*11}, 廣瀬昌平, 工藤由起子: 食品における*Escherichia albertii*検出法のコラボレイティブスタディによる評価.
第96回日本細菌学会総会 (2023.3.16)

*¹ 静岡市環境保健研究所

*² 宇都宮市衛生環境試験所

*³ 三重県保健環境研究所

*⁴ 福岡市保健環境研究所

*⁵ 岩手県環境保健研究センター

*⁶ 秋田県健康環境センター

*⁷ 埼玉県衛生研究所

*⁸ 東京都健康安全研究センター

*⁹ 宮城県保健環境センター

*¹⁰ 川崎市健康安全研究所

*¹¹ 山梨県衛生環境研究所

工藤由起子, 新井沙倉, 廣瀬昌平: 新興食中毒細菌
Escherichia albertii.

第96回日本細菌学会総会 (2023.3.16)

廣瀬昌平, 中村由紀子*, 新井沙倉, 工藤由起子: 食品
中の*Escherichia albertii*を検出するための選択増菌培地
の開発.

第96回日本細菌学会総会 (2023.3.17)

* 大津市保健所

豊田淑江^{*1}, 田中健志^{*2}, 松村剛毅^{*3}, 吉原健司^{*3}, 林
克彦, 大倉華雪^{*4}, 松山晃文^{*4}, 大屋賢司, 内田恵理子,
工藤由起子, 山口照英^{*1,5}: 細胞治療を目的とする新た
なSuper Myeloid Angiogenic Cell (Super MAC) の開
発.

第22回日本再生医療学会総会 (2023.3.23)

*¹ 日本薬科大学

*² 昭和大学

*³ 東京女子大学

*⁴ 大阪はびきの医療センター

*⁵ 金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所

林克彦, 吉成知也, 廣瀬昌平, 大屋賢司, 大西貴弘, 渡
辺麻衣子, 田原口智士^{*1}, 目堅博久^{*2}, 谷口隆秀^{*3}, 新
井沙倉, 前田卓哉^{*4}, 折原悠太^{*4}, 川村利江子^{*4}, 新井
沙倉, 斎藤嘉朗, 合田幸広, 工藤由起子: MALDI-ToF
MSによる鼻咽頭拭い液中SARS-CoV-2の直接検出法の
開発.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

*¹ 麻布大学

*² 宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター

*³ 東京農工大学

*⁴ 埼玉医科大学病院

黒原崇, 大澤陽, 伊藤貴仁, 柴田識人, 有竹浩介^{*1}, 内
藤幹彦^{*2}, 出水庸介: H-PGDS分解誘導剤のリンカー構
造に着目した構造活性相関研究.

日本ケミカルバイオロジー第16回年会 (2022.5.31)

*¹ 第一薬科大学

*² 東京大学薬学部

永沼美弥子, 大岡伸通, 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分子の創製.

日本ケミカルバイオロジー第16回年会 (2022.5.31)

*¹ 工学院大先進工学部

*² 東京大学大学院薬学系研究科

三澤隆史, 平野元春, 倉島恵愛, 山崎聖司*, 西野邦彦*,
出水庸介: 多剤耐性菌感染症治療を目的とした新規抗菌
ペプチドフォルダマーの開発.

ケミカルバイオロジー第16回年会 (2022.5.31)

* 大阪大学産業科学研究所

早川英佑^{*1}, 山下博子^{*2}, 佐藤伸一^{*1}, 橋本祐一^{*2}, 出
水庸介, 石川稔^{*1}, 友重秀介^{*1}: シャペロン介在型オー
トファジー誘導手法の開発.

ケミカルバイオロジー第16回年会 (2022.5.31)

*¹ 東北大学

*² 東京大学

正田卓司, 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 選択的アンタゴニストの開発.

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2022.6.30)

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: ノルジェストメットおよび17 β -異
性体の合成とプロゲステロン活性の評価

第8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 (2022.8.26)

* 星薬科大学

三澤隆史, 出水庸介: ペプチドの構造変性検出を目指し
たNMRフィンガープリント法の検討.

第8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 (2022.8.26)

村上優貴*, 石田祥一*, 出水庸介, 寺山慧*: 非天然ア

ミノ酸を加味した低毒性抗菌ペプチド設計に向けた多目的ベイズ最適化の検討.

2022年日本バイオインフォマティクス学会年会, 大阪 (2022.9.14)

* 横浜市立大学

辻村はるな, 辻巖一郎, 大岡伸通, 井上貴雄, 内藤幹彦*, 出水庸介: DNAアプタマーを用いたエストロゲン受容体分解誘導剤の開発.

第66回日本薬学会関東支部大会 (2022.9.17)

* 東京大学大学院薬学系研究科

大澤陽, 黒原崇, 柴田識人, 有竹浩介^{*1}, 内藤幹彦^{*2}, 出水庸介: E3リガンドに着目したH-PGDS分解誘導剤の構造活性相関研究.

第66回日本薬学会関東支部大会 (2022.9.17)

^{*1} 第一薬科大学

^{*2} 東京大学薬学部

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}: 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66回日本薬学会関東支部大会 (2022.9.17)

^{*1} 国際医療福祉大学薬学部

^{*2} 湘南医療大学薬学部

横尾英知, 三澤隆史, 加藤巧馬, 田中正一, 出水庸介, 大庭誠: ヘリカルテンプレートを連結したオリゴアルギニンを用いたプラスミドDNAの細胞内デリバリー.

第72回日本薬学会関西支部総会・大会 (2022.10.8)

森谷俊介^{*1}, 米津実咲^{*1}, 近藤有寿^{*1}, 出水庸介, 栗原正明^{*2}, 橘高敦史^{*1}, 杉山亨^{*1}: Synthesis of dicationic cytosine derivative for peptide nucleic acid.

第59回ペプチド討論会 (2022.10.26)

^{*1} 帝京大学薬学部

^{*2} 湘南医療大学薬学部

横尾英知, 内田智士*, 出水庸介, 大庭誠*: Development of nanoparticle-based protein degradation inducers based on nucleic acid delivery.

第59回ペプチド討論会 (2022.10.26)

* 京都府立医科大学医学部

三澤隆史, 大岡伸通, 平野元春, 大庭誠*, 井上貴雄, 出水庸介: Structural development of helix-stabilized block peptides for intracellular delivery of siRNA.

第59回ペプチド討論会 (2022.10.26)

* 京都府立医科大学医学部

土屋圭輔, 木吉真人, 橋井則貴, 藤田陽, 石井明子, 福原潔*, 三澤隆史, 出水庸介: Development of CPP-conjugated LRH-1-derived peptides inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway.

第59回ペプチド討論会 (2022.10.26)

* 昭和大学薬学部

横尾英知, 三澤隆史, 加藤巧馬^{*1}, 田中正一^{*2}, 出水庸介, 大庭誠^{*3}: Intracellular plasmid DNA delivery using helical template conjugated oligoarginine.

第59回ペプチド討論会 (2022.10.26)

^{*1} 大阪医科薬科大学薬学部

^{*2} 長崎大学薬学部

^{*3} 京都府立医科大学医学部

大澤陽, 黒原崇, 村上優貴, 柴田識人, 内藤幹彦*, 出水庸介: Structure-activity relationship study of PROTACs against hematopoietic prostaglandin D₂ synthase.

CBI学会2022年大会 (2022.10.26)

* 東京大学薬学部

村上優貴*, 石田祥一*, 出水庸介, 寺山慧*: Multi-objective Bayesian optimization of antimicrobial peptides design using non-natural amino acids.

CBI学会2022年大会 (2022.10.26)

* 横浜市立大学

辻巖一郎, 伊藤貴仁, 内山奈穂子, 細江潤子, 出水庸介: 日本薬局方の試験法改正に関する研究~HPLCでの定量試験法設定に向けた検討~.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.1)

Naganuma, M., Ohoka, N., Tsuji, G., Matsuno, K.^{*1}, Naito, M.^{*2}, Inoue, T., Demizu, Y.: Development of chimeric molecules that degrade the estrogen receptor using decoy oligonucleotide ligands.

The 49th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Tokyo (2022.11.2)

^{*1} Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Yasuda Women's University

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Kuriyama, M.^{*}, Katagiri, K.^{*}, Yamamoto, K.^{*}, Demizu, Y., Onomura, O.^{*}: Metal-free synthesis of phenols from diaryliodonium salts with water catalyzed by *N*-benzylpyridin-2-one.

The 15th International Symposium on Organic Reactions, Taiwan (2022.11.3)

^{*} Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Moriya, S.^{*1}, Yonezu, M.^{*1}, Kondo, Y.^{*1}, Demizu, Y., Kurihara, M.^{*2}, Kittaka, A.^{*1}, Sugiyama, T.^{*1}: Synthesis of peptide nucleic acid possessing dicationic cytosine derivative.

The 49th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Tokyo (2022.11.3)

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

^{*2} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Shonan University of Medical Sciences

土屋圭輔, 木吉真人, 藤田陽, 三澤隆史, 石井明子, 福原潔^{*}, 出水庸介: 中分子ペプチドによる β -catenin 関連シグナル経路阻害剤の開発.

第95回日本生化学会大会 (2022.11.9)

^{*} 昭和大学薬学部

中森洋紀^{*}, 布目真梨^{*}, 辻巖一郎, 出水庸介, 増本直子, 杉本直樹, 井之上浩一^{*}: デザインSR-HPLC法によるアナトー色素の定量評価の構築.

日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.11)

^{*} 立命館大学薬学部

永沼美弥子, 大岡伸通, 辻巖一郎, 松野研司^{*1}, 内藤幹彦^{*2}, 井上貴雄, 出水庸介: 標的リガンドにオリゴヌクレオチドを応用したPROTACの創製.

第39回メディシナルケミストリーシンポジウム (2022.11.24)

^{*1} 工学院大先進工学部

^{*2} 東京大学大学院薬学系研究科

土屋圭輔, 木吉真人, 橋井則貴, 藤田陽, 石井明子, 福原潔^{*}, 三澤隆史, 出水庸介: 二次構造制御型ペプチドによる Wnt/ β -カテニン経路阻害剤の創製.

第39回メディシナルケミストリーシンポジウム (2022.11.24)

^{*} 昭和大学薬学部

三澤隆史, 平野元春, 倉島恵愛, 山崎聖司^{*}, 西野邦彦^{*}, 出水庸介: 多剤耐性菌感染症治療を目的とした両親媒性ヘリカルペプチドの開発.

第39回メディシナルケミストリーシンポジウム (2022.11.24)

^{*} 大阪大学産業科学研究所

高田浩行, 土屋圭輔, 出水庸介: ヘリックス型膜透過生ペプチドを用いたアンチセンス核酸の細胞内送達.

第39回メディシナルケミストリーシンポジウム (2022.11.24)

古内志拓^{*}, 人見悠毅^{*}, 佐々木智未^{*}, 岡本岳大^{*}, 辻巖一郎, 黒原崇, 出水庸介, 大野修^{*}, 松野研司^{*}: Kynurenine産生を抑制する環状デブシペプチド KNP-1の構造決定および全合成研究.

第39回メディシナルケミストリーシンポジウム (2022.11.25)

^{*} 工学院大先進工学部

許涵喬, 黒原崇, 柴田識人, 大岡伸通, 井上貴雄, 内藤幹彦^{*}, 出水庸介: 固相法によるPROTACの迅速合成.

第48回反応と合成の進歩シンポジウム (2022.11.28)

^{*} 東京大学薬学部

Osawa, H., Kurohara, T., Murakami, Y., Shibata, N., Naito, M.^{*}, Demizu, Y.: Structure-activity relationship study of PROTACs against hematopoietic prostaglandin D₂ synthase.

Ubiquitin New Frontier "from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation" Tokyo (2022.12.3)

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Shih, Po-C.^{*}, Naganuma, M., Tsuji, G., Demizu, Y., Naito, M.^{*}: Towards development of protein degraders for targeting signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3).

Ubiquitin New Frontier “from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation” Tokyo (2022.12.3-4)

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

三澤隆史, 平野元春, 倉島恵愛, 山崎聖司^{*}, 西野邦彦^{*}, 出水庸介: 多剤耐性菌感染症の治療を志向した新規抗菌性ヘリカルペプチドの開発.

第96回日本細菌学会総会 (2023.3.17)

* 大阪大学産業科学研究所

加藤巧馬^{*1}, 出水庸介, 田中正一^{*2}, 浅野晶子^{*1}, 土井光暢^{*1}: ロイシンとジ置換アミノ酸のヘテロペプチドにおけるジ置換アミノ酸の種類によるペプチド二次構造への影響評価.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.26)

^{*1} 大阪医科薬科大学薬学部

^{*2} 長崎大学薬学部

Jorge Carlos Pineda Garcia^{*}, 趙爽利^{*}, 李任時^{*}, 花尻瑠理, 出水庸介, 田中嘉孝^{*}, 石井祐次^{*}: Δ^9 -THC-O-acetateおよび Δ^8 -THC-O-acetateのヒト肝臓ミクロゾームによる酵素化学的加水分解と Δ^9 -THCおよび Δ^8 -THC生成.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.26)

* 九州大学薬学部

古内志拓^{*1}, 人見悠毅^{*1}, 佐々木智未^{*1}, 岡本岳大^{*1}, 辻巖一郎, 黒原崇, 出水庸介, 大野修^{*1}, 松野研司^{*2}: キヌレニン産生を抑制する環状デプシペプチドKNP-1の構造決定および全合成研究.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.26)

^{*1} 工学院大先進工学部

^{*2} 安田女子大学薬学部

正田卓司, 青木尚代, 出水庸介, 坂本知昭: 連結フロー反応による医薬品原薬の連続生産に関する技術要件の抽出.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

村上優貴^{*}, 石田祥一^{*}, 出水庸介, 寺山慧^{*}: 多目的ベイズ最適化を用いた非天然アミノ酸を考慮した抗菌ペプチド設計手法の検討.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

* 横浜市立大学

森谷俊介^{*1}, 米津実咲^{*1}, 近藤有寿^{*1}, 出水庸介, 栗原正明^{*2}, 橘高敦史^{*1}, 杉山亨^{*1}: ペプチド核酸のinvasionを目指したジカチオンを持つシトシン誘導体の合成.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

^{*1} 帝京大学薬学部

^{*2} 湘南医療大学薬学部

永沼美弥子, 大岡伸通, 辻巖一郎, 内藤幹彦^{*}, 井上貴雄, 出水庸介: 生体内安定性の向上を志向したデコイ核酸型PROTACの創製.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

* 東京大学大学院薬学系研究科

許涵喬, 黒原崇, 辻巖一郎, 大岡伸通, 柴田識人, 井上貴雄, 出水庸介: 汎用的なPROTAC固相合成法の開発.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

田村早季, 辻巖一郎, 出水庸介: アンチセンス核酸の効率的細胞内移行を志向した疎水性膜透過性ペプチドの探索.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

伊藤貴仁, 三澤隆史, 出水庸介: 組織選択的キャリア開発を目的としたヘリカルペプチドのデザイン.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

三澤隆史, 辻巖一郎, 出水庸介: JP各条品の試験法に用いる試薬・溶媒量の低減に向けた検討.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

黒原崇, 大澤陽, 柴田識人, 有竹浩介^{*1}, 内藤幹彦^{*2}, 出水庸介: H-PGDSを標的とするPROTACの構造活性相

関研究.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

*¹ 第一薬科大学

*² 東京大学薬学部

土屋圭輔, 堀越奏子, 三澤隆史, 福原潔*, 出水庸介:
疎水性ステーブルペプチドによるDDSキャリアの開発.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

* 昭和大学薬学部

平野元春, 横尾英知, 大庭誠*, 三澤隆史, 出水庸介:
両親媒性ステーブルペプチドを利用した核酸の細胞内輸
送.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

* 京都府立医科大学医学部

平野元春, 横尾英知, 大庭誠*, 三澤隆史, 出水庸介:
両親媒性ステーブルペプチドによるpDNA, mRNA, 及
びsiRNAの効率的な細胞内輸送.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

* 京都府立医科大学医学部

大澤陽, 黒原崇, 柴田識人, 有竹浩介*¹, 内藤幹彦*²,
出水庸介: CRBNリガンドに着目したH-PGDS分解誘導
剤の構造活性相関研究.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

*¹ 第一薬科大学

*² 東京大学薬学部

藤田陽, 土屋圭輔, 木吉真人, 石井明子, 三澤隆史, 出
水庸介: Wnt/ β -catenin経路阻害ペプチドの*in silico*設
計.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.27)

高野玲奈, 黒原崇, 大岡伸通, 大金賢司*, 井上貴雄,
出水庸介: PROTACに利用できる新規デグロン配列の
探索.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.28)

* お茶の水女子大学

伊藤海結, 関根優莉奈, 正田卓司, 橋井則貴, 原園景,

石井明子, 井上英史, 出水庸介: エキシマー蛍光を利用
した蛍光性糖鎖標識試薬の開発.

日本薬学会第143回年会 (2023.3.28)

* 東京薬科大学生命科学部

Yamada T*¹, Furutaka K*¹, Hachinohe M*², Hachisuka
A: Uncertainty determination in the screening of radio-
cesium in foods without a sample preparation
procedure.

The International Conference on Radionuclide
Metrology – Low-Level Radioactivity Measurement
Techniques 2022 (2022.5.4)

*¹ Kindai University

*² National Agriculture and Food Research
Organization

Yamada T*¹, Furutaka K*¹, Yamashita N*¹, Hachinohe
M*², Hachisuka A: Research project on the
development of evaluation methods for inspection
systems of radioactive materials in foods.

The International Conference on Radionuclide
Metrology – Low-Level Radioactivity Measurement
Techniques 2022 (2022.5.4)

*¹ Kindai University

*² National Agriculture and Food Research
Organization

曾我慶介, 江木智宏*¹, 成島純平, 吉場聡子, 真野潤
一*², 高畠令王奈*², 橘田和美*², 中村公亮, 柴田識人,
近藤一成: 新遺伝子組み換え表示制度に向けた試験法開
発～「遺伝子組み換えでない」表示の今後～.

第8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 (2022.8.26)

*¹ FAMIC

*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
(2).

フォーラム2022衛生薬学・環境トキシコロジー (2022.8.31)

清水哲平*¹, 大橋祥子*¹, 吉本光喜*², 山本栄一, 浦澤
貴哉*¹, 高倉大輔*¹, 藤井博史*³, 蜂須賀暁子, 川崎ナ

ナ^{*1}：放射性核種標識抗体医薬品の品質・安全性評価に関する研究。

第12回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2022.9.9)

^{*1} 横浜市立大学

^{*2} 国立がん研究センター

^{*3} 日本アイソトープ協会

Shibata N, Cho N^{*1}, Koyama H^{*1}, Naito M^{*2}:
Development of a degrader against oncogenic fusion
protein FGFR3-TACC3.

The 81st annual meeting of the Japanese Cancer
Association (2022.10.1)

^{*1} RIKEN

^{*2} The University of Tokyo

近藤一成, 曾我慶介, 成島純平, 吉場聡子, 柴田識人,
田口千恵, 坂田こずえ, 加藤怜子: ゲノム編集によって
発生する意図しない変異はどこから来るのか。

NGS EXPO 2022 (2022.10.18)

成島純平, 木俣真弥, 志波優^{*1}, 権藤崇裕^{*2}, 秋元智,
杉野御祐, 曾我慶介, 吉場聡子, 中村公亮, 柴田識人,
近藤一成: NGSを用いた網羅的なオフターゲット変異候
補部位予測法の高GABA産生ゲノム編集トマトへの適用
と検証。

NGS EXPO 2022 (2022.10.18)

^{*1} 東京農業大学

^{*2} 宮崎大学

曾我慶介, 吉田光範^{*}, 成島純平, 吉場聡子, 柴田識人,
近藤一成: ナノポアロングリード用アセンブラツールの
比較検討 (キノコ編)。

NGS EXPO 2022 (2022.10.19)

^{*} 国立感染症研究所

吉場聡子, 成島純平, 曾我慶介, 杉野御祐, 柴田識人,
近藤一成: 遺伝子組換え食品の同定に資する新たなゲノ
ム解析技術の検討。

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

柴田識人, 成島純平, 曾我慶介, 吉場聡子, 近藤一成:
ゲノム編集食品における外来性遺伝子の残存を評価する
全ゲノムシーケンスデータ解析の標準化に向けた取り

組み。

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

田口千恵, 近藤一成: ゲノム編集食品に対する国民理解
の向上を目指した取り組み。

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

成島純平, 杉野御祐, 曾我慶介, 吉場聡子, 柴田識人,
近藤一成: NGSを用いた網羅的なオフターゲット変異候
補部位予測法の高GABA産生ゲノム編集トマトへの適用
と検証。

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

柴田識人, 成島純平, 曾我慶介, 吉場聡子, 近藤一成:
ゲノム編集食品の安全性評価における全ゲノムシーケ
ンスデータを用いた解析の標準化に向けた課題。

日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.11)

宮崎明子^{*1}, 渡辺聡^{*1}, 平尾宜司^{*1}, 酒井信夫, 安達玲
子, 緒方京子^{*2}, 永富靖章^{*2}, 國谷亮太^{*3}, 峯岸恭孝^{*3}:
レトルトモデル加工食品中の食物アレルギーを高感度で
検出する定性リアルタイムPCRの開発。

日本缶詰びん詰レトルト食品協会第71回技術大会
(2022.11.18)

^{*1} ハウス食品グループ本社 (株)

^{*2} (株) ファスマック

^{*3} (株) ニッポンジーン

Kondo K, Fukuda N, Soga K, Yoshiba S, Narushima J,
Shibata N, Taguchi C, Sakata K, Kato R: G2/M
synchronization with CDK1 inhibitor suppresses
genome-wide mutations and genome rearrangements
during genome editing.

CELL BIO 2022 An ASCB EMBO Meeting (2022.12.6)

Soga K, Yoshiba S, Narushima J, Shibata N, Kondo K:
Genome analysis of deadly poisonous mushroom
Amanita virosa using nanopore sequencing technology.
CELL BIO 2022 An ASCB EMBO Meeting (2022.12.6)

Taguchi C, Kondo K: The influence of information
provision on the acceptance level of genome-edited
foods among Japanese consumers.

22nd International Congress of Nutrition (2022.12.7)

Fukuie T^{*1}, Takeuchi S^{*2}, Saito M^{*2}, Adachi R,

Akiyama H^{*3}, Suzuki Y, Ohya Y^{*1}, Saito H^{*4}: Bayesian statistics and modeling approaches for the estimation of allergic reactions to foods and quantitative risk assessment in Japan.

2023 The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting (2023.2.26)

^{*1} National Center for Child Health and Development

^{*2} University of Nagasaki

^{*3} Hoshi University

^{*4} National Research Institute for Child Health and Development

高島令王奈^{*1}, 大西真理^{*2}, 峯岸恭孝^{*3}, 布藤聡^{*2}, 曾我慶介, 柴田識人, 中村公亮, 近藤一成, 真野潤一^{*1}, 橘田和美^{*1}: アグロバクテリア法によって作出された遺伝子組換え植物中に存在する超短配列25 bpの検出法の開発.

第64回日本植物生理学会年会 (2023.3.16)

^{*1} 農研機構

^{*2} 株式会社ファスマック

^{*3} 株式会社ニッポンジーン

安達玲子: 医療分野等におけるAI技術の利用状況とリスク評価分野への適用性.

日本薬学会第143年会シンポジウム「ゲノム医療分野など大規模データを用いた研究の最新現状と課題」(2023.3.26)

為廣紀正: 機械・深層学習を利用した新たなアレルゲン性予測手法の開発.

日本薬学会第143年会シンポジウム「ゲノム医療分野など大規模データを用いた研究の最新現状と課題」(2023.3.26)

曾我慶介, 成島純平, 吉場聡子, 柴田識人, 近藤一成: 猛毒キノコドクツルタケのドラフトゲノムを用いた新規毒性ペプチドの探索.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

最上(西巻)知子, 伊藤祥輔^{*}, 崔紅艶, 秋山卓美, 為廣紀正, 安達玲子, 若松一雅^{*}, 五十嵐良明, 近藤一成: 皮膚に白斑を誘発するフェノール類のヒトチロシナーゼによる代謝活性化の評価法.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

^{*} 藤田医科大学

蜂須賀暁子, 曾我慶介, 小室朋子, 片岡洋平, 近藤一成: 食品中放射性物質からの内部被ばく線量についての考察. 日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

大橋祥子^{*1}, 吉本光喜^{*2}, 清水哲平^{*1}, 高倉大輔^{*1}, 藤井博史^{*3}, 蜂須賀暁子, 川崎ナナ^{*1}: α 線放出核種が抗体医薬品の構造に与える影響.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

^{*1} 横浜市立大学

^{*2} 国立がん研究センター

^{*3} 日本アイソトープ協会

豊福肇^{*1}, 齋藤京子^{*2}, 畝山智香子, 小川久美子, 松田りえ子, 小谷聡司^{*3}, 松井保喜^{*3}, 田中里依^{*3}: 厚生労働科学研究「食品の安全確保推進研究」応募のススメ. 第8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 (2022.8.26)

^{*1} 山口大学共同獣医学部

^{*2} 淑徳大学

^{*3} 厚生労働省

豊福肇^{*1}, 齋藤京子^{*2}, 畝山智香子, 小川久美子, 松田りえ子, 扇屋りん^{*3}, 松井保喜^{*3}, 田中里依^{*3}: 厚生労働科学研究「食品の安全確保推進研究」応募のススメ. 日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.10)

^{*1} 山口大学共同獣医学部

^{*2} 淑徳大学

^{*3} 厚生労働省

畝山智香子, 小川久美子, 松田りえ子, 豊福肇^{*1}, 齋藤京子^{*2}, 扇屋りん^{*3}, 松井保喜^{*3}, 田中里依^{*3}: 厚生労働科学研究「食品の安全確保推進研究」応募のススメ. 日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

^{*1} 山口大学共同獣医学部

^{*2} 淑徳大学

^{*3} 厚生労働省

渡邊敬浩, 永山敏廣^{*1}, 中村歩^{*2}, 渡邊文子^{*2}, 河野洋一^{*2}, 伊佐川聡^{*2}, 加藤拓^{*3}, 荒川史博^{*4}, 松田りえ子, 畝山智香子: 玄米インカード試料を用いたQuEChERS法と公定法との性能比較.

第45回残留農薬分析研究会 (2022.11.24)

*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*⁴ 日本ハム株式会社 中央研究所

渡邊敬浩, 林恭子, 松田りえ子, 畝山智香子: 国内実施された残留農薬等検査の結果の収集と解析に関する研究.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.31)

渡邊敬浩, 永山敏廣^{*1}, 中村歩^{*2}, 渡邊文子^{*2}, 河野洋一^{*2}, 伊佐川聡^{*2}, 加藤拓^{*3}, 荒川史博^{*4}, 松田りえ子, 畝山智香子: 玄米インカード試料を用いたQuEChERS法の厳密な性能評価.

日本農薬学会第48回大会 (2023.3.10)

*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*⁴ 日本ハム株式会社 中央研究所

K. Kubota, H. Amanuma, M. Tamura, Y. Kumagai^{*1}, H. Asakura, F. Kasuga^{*2}: Estimating the Burden of Foodborne Illness for *Campylobacter*, *Salmonella* and *Vibrio parahaemolyticus* in Japan 2006-2019 (日本におけるカンピロバクター, サルモネラ及び腸炎ビブリオの食品由来感染症被害実態の推定, 2006-2019年)

International Conference on Emerging Infectious Diseases (ICEID), 2022 Meeting (2022.8.7, 8.8, 8.9, 8.10)

*¹ 和洋女子大学*² 国立環境研究所

田村克, 天沼宏, 酒井真由美, 荻原恵美子, 畝山智香子, 窪田邦宏: 「食品安全情報 (微生物)」に見る海外の食中毒アウトブレイク (2019~2021年).

第43回日本食品微生物学会学術総会 (2022.9.29, 9.30)

田村克, 天沼宏, 酒井真由美, 荻原恵美子, 畝山智香子, 窪田邦宏: 「食品安全情報 (微生物)」と海外の食品回収情報に見る腸管出血性大腸菌アウトブレイク・食品汚染の状況 (2018~2022年).

第24回腸管出血性大腸菌感染症研究会 (2022.10.14)

登田美桜: 食中毒の原因となる有毒植物の近年の傾向.

第44回日本中毒学会学術集会教育講演 (2022.7.15)

友澤潤子^{*1}, 南谷臣昭^{*2}, 岩附綾子^{*2}, 竹内 浩^{*3}, 吉村英基^{*3}, 谷口 賢^{*4}, 吉岡直樹^{*5}, 野村千枝^{*6}, 山口瑞香^{*6}, 阿部尚仁^{*7}, 鈴木敏之^{*8}, 登田美桜: わが国の主な有毒きのこの多成分分析法.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31)

*¹ 滋賀県衛生科学センター*² 岐阜県保健環境研究所*³ 三重県保健環境研究所*⁴ 名古屋市衛生研究所*⁵ 兵庫県立健康科学研究所*⁶ 大阪健康安全基盤研究所*⁷ 岐阜薬科大学*⁸ 国立研究開発法人 水産研究・教育機構 水産技術研究所

Sai K, Saito Y: Comparison of safety of original and generic lansoprazole in Japanese patients in the real world.

ISPE's 14th Asia Conference on Pharmacoepidemiology (2022.10.21)

佐井君江, 斎藤嘉朗: ランソプラゾール投薬症例のリアルワールドにおける製品別 (先発品・後発品) の有害事象の比較.

第27回日本薬剤疫学会学術総会 (2022.11.17)

佐井君江, 斎藤嘉朗: VigiBaseを用いた東及び東南アジア諸国の副作用発生状況の比較 - 抗精神病薬及び免疫抑制剤の解析.

第43回日本臨床薬理学会学術総会 (2022.12.2)

望月祐志^{*1,2}, 中野達也, 坂倉耕太^{*3}, 渡邊啓正^{*4}, 秋澤和輝^{*1}, 北原駿^{*1}, 奥脇弘次^{*1}, 土居英男^{*1}, 山本詠士^{*5}, 平野秀典^{*5}, 泰岡顕治^{*5}, 森脇由隆^{*2}, 大島聡史^{*6}, 片桐孝洋^{*6}: A64FXスーパーコンピュータ上でのABINIT-MPの改良と大規模応用計算.

第16回分子科学討論会 (2022.9.21)

*¹ 立教大学*² 東京大学*³ 計算科学振興財団*⁴ HPCシステムズ*⁵ 慶応大学*⁶ 名古屋大学

Tsukagoshi E, Nakamura R, Asada H*, Saito Y: Development of a method for genotyping a surrogate marker of *HLA-B*58:01* for allopurinol-induced SJS/TEN.

第29回日本免疫毒性学会学術年会 (2022.9.12)

* 奈良県立医科大学

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SJS/TEN発症に関連する一塩基多型を用いた遺伝子診断の分析法バリデーション.

第43回日本臨床薬理学会学術総会 (2022.11.30)

* 奈良県立医科大学

土性梨香^{*1}, 斎藤朋子^{*1}, 才原良子^{*1}, 相川博明^{*1}, 高橋一彰^{*1}, 新田真一郎^{*1}, 細貝龍太^{*1}, 合田竜弥^{*2}, 孫雨晨, 齊藤公亮, 斎藤嘉朗, 三浦公道^{*1}: 生体試料中のモデル核酸医薬品濃度測定法に関する紹介: マイクロサンプリング手法を適応した採取血漿中の測定事例を交えて.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

^{*1} 株式会社LISメディエンス

^{*2} 第一三共株式会社

土性梨香^{*1}, 新田真一郎^{*1}, 高橋一彰^{*1}, 細貝龍太^{*1}, 合田竜弥^{*2}, 孫雨晨, 齊藤公亮, 斎藤嘉朗, 三浦公道^{*1}: AC-LC-質量分析計によるラット-マイクロサンプリング試料中のノシネルセン定量法の開発と薬物濃度測定.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

^{*1} 株式会社LISメディエンス

^{*2} 第一三共株式会社

孫雨晨, 新田真一郎^{*1}, 細貝龍太^{*1}, 中井恵子^{*1}, 藤田央^{*2}, 清水久夫^{*2}, 掛樋真彰^{*2}, 村田和之^{*3}, 山口建^{*3}, 松沼孝行^{*4}, 高原健太郎^{*4}, 加藤紀子^{*5}, 山田真希^{*5}, 翁昌子^{*6}, 青山和誠^{*6}, 神野文宏^{*6}, 唐川幸聖^{*7}, 中山聡^{*7}, 合田竜弥^{*8}, 山根真一^{*9}, 川端光彦^{*10}, 吉田徳幸, 齊藤公亮, 井上貴雄, 斎藤嘉朗: LC/MSを用いたsiRNA医薬品の生体試料中薬物濃度分析法に関する多施設分析法バリデーション.

第8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 (2022.8.26)

^{*1} 株式会社LISメディエンス

^{*2} 武田薬品工業株式会社

^{*3} 株式会社住化分析センター

^{*4} サーマフィッシャーサイエンティフィック株式会社

^{*5} 株式会社島津製作所

^{*6} Axcelead Drug Discovery Partners株式会社

^{*7} 株式会社味の素

^{*8} 第一三共株式会社

^{*9} 積水メディカル株式会社

^{*10} 株式会社新日本科学

Saito Y, Sun Y: Recent Developments of Biomarker Assay Validation (BAV) in Japan for qPCR Assays. 16th WRIB (2022.09.28)

孫雨晨, 齊藤公亮, 斎藤嘉朗: LC/MSを用いた核酸医薬品及びその代謝物に対する網羅的配列同定法並びに定量法の開発.

日本薬物動態学会第37回年会 (2022.11.9)

相川博明^{*1}, 久末大樹^{*2}, 渡辺秀幸^{*2}, 坂井紀文^{*2}, 新田真一郎^{*1}, 鍛冶秀文^{*1}, 菅野剛^{*2}, 樋口剛史^{*2}, 長田智治^{*1}, 合田竜弥^{*3}, 孫雨晨, 齊藤公亮, 斎藤嘉朗, 三浦公道: イメージング質量分析法を用いた核酸医薬品の分析事例紹介.

第14回JBFシンポジウム (2023.3.2)

^{*1} 株式会社LISメディエンス

^{*2} 株式会社LSIM安全科学研究所

^{*3} 第一三共株式会社

孫雨晨: 核酸医薬品のバイオアナリシス法の開発と標準化.

第14回JBFシンポジウム (2023.3.3)

孫雨晨, 齊藤公亮, 牛木淳人^{*1}, 安部光洋^{*2}, 斎藤好信^{*3}, 柏田建^{*3}, 堀益靖^{*4}, 弦間昭彦^{*4}, 巽浩一郎^{*3}, 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}: 新規薬剤性間質性肺疾患バイオマーカーとしてのキヌレニン及びキノリン酸の同定並びに検証.

日本薬学会第143年会 (2023.3.3)

^{*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 アステラス製薬株式会社

*⁷ 第一三共RDノバーレ株式会社

*⁸ 木原財団

Noriaki Arakawa: Novel biomarker exploration using SOMAscan.

The Third PSTC Japan Safety Biomarker Workshop (2023.2.20)

荒川憲昭：新規肺障害マーカータンパク質によるCOVID-19重症化の早期検出.

第96回日本薬理学会年会・第43回日本臨床薬理学会学術総会 (2022.12.3)

荒川憲昭：新規卵巣がんマーカーTFPI2の開発と臨床応用～探索から臨床応用を目指して～.

第31回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会 (2022.10.16)

荒川憲昭, 弦間昭彦^{*1}, 巽浩一郎^{*2}, 服部登^{*3}, 大野泰雄^{*4}, 斎藤嘉朗, 花岡正幸^{*5}: SOMAscanを用いた薬剤性間質性肺炎の新規バイオマーカー探索と有用性検証. 日本プロテオーム学会2022年大会 (2022.8.10)

*¹ 日本医科大学

*² 千葉大学

*³ 広島大学

*⁴ 木原財団

*⁵ 信州大学

荒川憲昭, 斎藤嘉朗: COVID-19重症化予測因子としての肺障害関連バイオマーカータンパク質の有用性.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

荒川憲昭：新規卵巣がん血清診断マーカーTFPI2の開発：基礎から臨床応用まで.

第9回婦人科がんバイオマーカー研究会学術集会 (2022.5.7)

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}: 日本人におけるスルホンアミド系薬剤による重症薬疹の発症とHLA-A*11:01の関連. 第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

*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

中村亮介: 培養マスト細胞株を用いたアレルギー試験法. 第34回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2022.9.2)

近藤昌夫*, 中村亮介: レギュラトリーサイエンスの萌芽研究最前線.

第12回レギュラトリーサイエンス学術大会 (2022.9.9)

* 大阪大学

秋山晴代^{*1}, 栗坂知里^{*1}, 田所 哲^{*2}, 熊坂謙一^{*2}, 中村亮介: キメラ高親和性IgE受容体を発現する培養マスト細胞株を用いた高感度アレルギー試験法の開発. 第29回日本免疫毒性学会学術年会 (2022.9.10-11)

*¹ 帝京平成大学

*² 神奈川県衛生研究所

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および信頼性評価.

第71回日本アレルギー学会学術大会 (2022.10.7)

* 鳥居薬品株式会社

中村亮介, 大関健志^{*1}, 平山令明^{*2}, 関根章博^{*3}, 水川良子^{*4}, 塩原哲夫^{*4}, 渡辺秀晃^{*5}, 末木博彦^{*5}, 小川浩平^{*6}, 浅田秀夫^{*6}, 塚越絵里, 松永佳世子^{*7}, 新原寛之^{*8}, 山口由衣^{*9}, 相原道子^{*9}, 蒔田泰誠^{*1}, 斎藤嘉朗, 森田栄伸^{*8}: 日本人におけるサルファ剤による重症薬疹の発症とHLA-A*11:01の関連.

第71回日本アレルギー学会学術大会 (2022.10.7)

*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

秋山晴代*, 栗坂知里*, 中村亮介: IgE架橋活性を評価するハイスループットスクリーニング系の確立.
日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

* 帝京平成大学

中村亮介, 大里智子, 栗田祥子, 青木良子, 佐井君江, 斎藤嘉朗: 国内承認薬の海外における承認状況及び安全性情報に関する調査と考察.
日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

田中庸一, 濱野彩香, 斎藤嘉朗: 組換えアデノウイルスベクター製品の生体内分布・排泄を評価するためのマルチサイトをターゲットとしたPCRによる定量法の構築.
日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

佐藤翼*, 安達昂一郎*, 村山典恵*, 清水万紀子*, 田中庸一, 斎藤嘉朗, 山崎浩史*: 簡易生理学的薬物動態モデルによるチトクロム P450 3A4/5 遺伝子多型患者でのアトルバスタチンおよびカルバマゼピン血中動態予測.
日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

* 昭和薬科大学

田中庸一: 遺伝子治療用製品の薬物濃度分析法の開発と標準化.
第14回JBFシンポジウム (2023.3.3)

斎藤嘉朗: マイクロサンプリングのトキシコキネティクス評価への応用に関するオーバービュー.
第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

斎藤嘉朗, 荒川憲昭, 塚越絵里, 中村亮介: 医薬品による重症薬疹の発症機序と発現予測.
第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

斎藤嘉朗: 学会賞受賞講演.
日本薬物動態学会第37回年会 (2022.11.8)

斎藤嘉朗, 齊藤公亮, 孫雨晨: 核酸医薬品の薬物動態に関する規制とレギュラトリーサイエンス.
日本薬物動態学会第37回年会 (2022.11.9)

斎藤嘉朗: 官民共同による4種の新規モダリティ医薬品に関する生体試料中濃度等分析法研究: 目的と概要.
第14回JBFシンポジウム (2023.3.3)

齊藤公亮: 次世代ペプチド医薬品バイオアナリシスの標準化: 研究構想と展望.
第14回JBFシンポジウム (2023.3.3)

石川リカ, 齊藤公亮, 立木秀尚^{*1}, 合田竜弥^{*2}, 新井浩司^{*3}, 清水久夫^{*4}, 安藤智弘^{*5}, 高原健太郎^{*6}, 内山仁^{*1}, 新田真一郎^{*3}, 掛樋真彰^{*4}, 林浩三^{*5}, 片桐直宏^{*1}, 小島恵子^{*3}, 藤田央^{*4}, 土永和弘^{*5}, 斎藤嘉朗: イムノアフィニティー (IA) -LC/MSを用いたグルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) 分析の多施設バリデーション.
第14回JBFシンポジウム (2023.3.3)

*¹ 東和薬品株式会社

*² 第一三共株式会社

*³ 株式会社LISメディエンス

*⁴ 武田薬品工業株式会社

*⁵ Axcelead Drug Discovery Partners株式会社

*⁶ サーマフィッシャーサイエンティフィック株式会社

石川リカ, 齊藤公亮, 三澤隆史, 出水庸介, 斎藤嘉朗: ステープル型 α ヘリックスペプチド開発品ATSP-7041の*in vitro*における薬物相互作用の評価.
薬物動態学会第37回年会 (2022.11.9)

Kosuke Saito, Akihiko Gemma^{*1}, Koichiro Tatsumi^{*2}, Noboru Hattori^{*3}, Atsuhito Ushiki^{*4}, Kenji Tsushima^{*5}, Yoshinobu Saito^{*1}, Mitsuhiro Abe^{*2}, Yasushi Horimasu^{*3}, Takeru Kashiwada^{*1}, Kazuhiko Mori^{*6}, Motonobu Sato^{*7}, Takayoshi Nishiya^{*6}, Kazuhiko Takamatsu^{*7}, Yuchen Sun, Noriaki Arakawa, Takashi Izumi^{*8}, Yasuo Ohno^{*8}, Yoshiro Saito, Masayuki Hanaoka^{*4}: Identification and characterization of lysophosphatidylcholine 14:0 as a biomarker for drug-induced lung disease.
薬物動態学会第37回年会 (2022.11.9)

*¹ 日本医科大学

*² 千葉大学

*³ 広島大学

*⁴ 信州大学

*⁵ 国際医療福祉大学

*⁶ 第一三共RDノバーレ株式会社

*⁷ アステラス製薬株式会社

*⁸ 木原財団

平林容子：核酸医薬品の非臨床安全性評価におけるICH S6対応研究班の取組.

日本核酸医薬学会第7回年会（2022.8.3）

平林容子：JaCVAMにおけるNew Approach Methodsへの取組.

2022年度日化協LRI研究報告会（2022.8.26）

平林容子：非臨床安全性評価の課題と展望.

安全性評価研究会 第30回夏の教育フォーラム（2022.9.9）

平林容子：核酸医薬品の非臨床安全性試験ガイドラインについて.

第12回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2022.9.10）

平林容子：稀少疾患への核酸医薬品適用における安全性評価の考え方.

BioJapan2022（2022.10.1）

日野浩嗣*, 湯田幸*, 相澤信*, 壺井功*, 平林容子, 原田智紀*, 平井宗一*: 骨髄造血微小環境におけるM1・M2マクロファージの役割についての検討.

第128回日本解剖学会総会・全国学術集会（2023.3.19）

* 日本大学医学部

Kanno J, Aisaki KI, Ono R, Kitajima S: Comprehensive Histone, DNA Methylation, and mRNA Expression Analysis of Murine Liver Repeatedly Exposed to Chemicals: Percellome Project 2022 Update.

The 61th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2022.3.30)

牛山明^{*1}, 岡村匡史^{*2}, 津村秀樹^{*3}, 高木篤也, 塩谷恭子^{*4}, 小木曾昇^{*5}, 山海直^{*6}: 厚生労働省所管機関における動物実験の実施状況および指針の遵守状況に関する令和2年度アンケート調査.

第69回日本実験動物学会総会（2022.5.18）

*¹ 国立保健医療科学院

*² 国立国際医療研究センター

*³ 国立成育医療研究センター

*⁴ 国立循環器病研究センター

*⁵ 国立長寿医療研究センター

*⁶ 医薬基盤・健康・栄養研究所

Okubo Y, Kanno S*, Kitajima S, Hirabayashi Y, Fukuda J*: Establishment of developmental toxicity test based on the integration of FGF signal disruption effects for safety evaluation of drugs and chemicals using human iPS cells.

The 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologist (2022.6.1-3)

* Yokohama National University

横田理, 関根尚^{*1}, 市瀬孝道^{*2}, 藤ノ木政勝^{*3}, 若山友彦^{*4}, 北嶋聡, 押尾茂^{*1}: ナノ銀の妊娠期曝露により生じる, 雄性生殖系列を介した継世代・多世代影響.

第41回アンドロロジー学会（2022.6.3）

*¹ 奥羽大学薬学部

*² 大分県立看護科学大学看護学部

*³ 獨協大学医学部

*⁴ 熊本大学大学院生命科学研究部

Okubo Y, Kanno S*, Kitajima S, Hirabayashi Y, Fukuda J*: Establishment of developmental toxicity test based on the integration of FGF signal disruption effects for safety evaluation of drugs and chemicals using human iPS cells.

ICCA-LRI & NITE Workshop (2022.6.20)

* Yokohama National University

小野竜一, 山本雄介^{*1}, 成瀬美衣^{*1}, 田邊思帆里, 吉岡祐亮^{*2}, 相崎健一, 広瀬明彦^{*3}, 落谷孝広^{*2}, 平林容子, 北嶋聡: cfDNAによる毒性評価.

第49回日本毒性学会学術年会（2022.6.29）

*¹ 国立がん研究センター

*² 東京医科大学 医学総合研究所

*³ 化学物質評価研究機構

菅野純, 相崎健一, 小野竜一, 北嶋聡: 新型反復曝露トランスクリプトミクスから見た発癌エピジェネティクスの考察.

第49回日本毒性学会学術年会（2022.6.30）

栗形麻樹子：ウサギを用いたサリドマイドの発生毒性；雄精漿移行による催奇形性発現の可能性。
第49回日本毒性学会学術年会（2022.6.30）

Taquahashi Y, Tsuruoka S*, Okubo Y, Aisaki KI, Kitajima S: An approach to prediction of mortality in acute toxicity studies by integrated assessment of vital signs.
第49回日本毒性学会学術年会（2022.6.30）

* Shinshu University

Taquahashi Y, Yokota S, Hirose A, Kanno J: Streamline of chronic inhalation exposure study protocol for nanomaterial.
第49回日本毒性学会学術年会（2022.6.30）

前野愛^{*1}，北條幹^{*1}，坂本義光^{*1}，湯澤勝廣^{*1}，長澤明道^{*1}，生嶋清美^{*1}，山本行男^{*1}，平松恭子^{*1}，矢野範男^{*1}，大貫文^{*1}，稲葉涼太^{*1}，鈴木仁^{*1}，横田理，高橋祐次，小林憲弘，菅野純，広瀬明彦，猪又明子^{*1}，中江大^{*2,3}：多層カーボンナノチューブ（MWCNT）の2年間間欠気管内投与によるラット発がん性試験。
第49回日本毒性学会学術年会（2022.6.30）

^{*1} 東京都健康安全研究センター

^{*2} 帝京平成大学

^{*3} 東京農業大学

五十嵐智女，松村万里^{*}，小川いずみ^{*}，矢川千織^{*}，早川孝彦^{*}，越智美代子^{*}，齊藤洋克，栗形麻樹子，北嶋聡：「新規の食品」の安全性を確保するための諸外国の制度比較。
第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.1）

* 株式会社三菱ケミカルリサーチ

大久保佑亮，菅野聖世^{*}，北嶋聡，平林容子，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かつ網羅的ヒト発生毒性試験法の開発。
第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.1）

* 横浜国立大学

齊藤洋克，種村健太郎^{*}，菅野純，北嶋聡：アセフェート単回経口投与による雄マウスの情動認知行動解析－化

学物質曝露影響から考える神経発達障害－。
第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.1）

* 東北大学大学院農学研究科

西村次平^{*}，西村拓也：小児開発における非臨床安全性試験の留意点について－規制当局の視点から－。
第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.1）

* 医薬品医療機器総合機構

菅野純，相崎健一，小野竜一，北嶋聡：Percellome projectからみた毒性AIの展望。
第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.2）

五十嵐智女，藤井咲子^{*}，釣本真理子，高橋祐次，北嶋聡，栗形麻樹子：ビスフェノール類似体4,4'- (1,3-dimethylbutylidene) diphenolの卵巣摘出マウスにおける皮下および経口投与による子宮肥大試験。
第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.2）

* 株式会社化合物安全性研究所安全性研究部

栗形麻樹子，種村健太郎^{*}：周産期の甲状腺機能低下による次世代影響。
第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.2）

* 東北大学大学院農学研究科

Taquahashi Y: Non-clinical Safety Issue in Pediatric Drug Development: What issues are to be considered from now on?
第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.2）

横田理：生殖発生毒性評価の予測性向上に資する精子染色診断技術の開発。
第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.2）

高島宏昌^{*1}，田中加奈子^{*1}，長谷川拓郎^{*2}，羽田亮^{*2}，山崎浩史^{*3}，北嶋聡，栗形麻樹子：サリドマイドに係る雄性生殖を介した発生毒性。
第62回日本先天異常学会学術集会（2022.7.29）

^{*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} 昭和薬科大学薬物動態学研究室

横田理, 齊藤洋克, 若山友彦*, 北嶋聡: ビタミンA過剰マウス精上皮周期に着目した精巣毒性評価法の開発.
第62回日本先天異常学会学術集会 (2022.7.29)

* 熊本大学大学院生命科学研究部

大久保佑亮, 菅野聖世*, 北嶋聡, 平林容子, 福田淳二*: 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に基づく高精度・網羅的な発生毒性試験法の開発.
第62回日本先天異常学会学術集会 (2022.7.30)

* 横浜国立大学

齊藤洋克, 菅康佑, 横田理, 阿部裕, 片岡洋平, 六鹿元雄, 種村健太郎*, 北嶋聡: キシレンの吸入曝露によるマウス行動影響解析.
第8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 (2022.8.26)

* 東北大学大学院農学研究科

横田理, 兼子智^{*1}, 宮宗秀伸^{*2}, 菅康佑, 高橋祐次, 北嶋聡: 医薬品開発の迅速化・高精度化に資する新規雄性生殖毒性評価法の開発.
第8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 (2022.8.26)

^{*1} 東京歯科大学市川総合病院

^{*2} 国際医療福祉大学医学部

Natsume-Kitatani Y*, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J: Comparative study of dynamic changes in gene expression profiles induced by PPARα ligands.
21st European Conference on Computational Biology (2022.9.18)

* National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Okubo Y, Kanno S*, Kitajima S, Hirabayashi Y, Fukuda J*: Establishment of developmental toxicity test based on the integration of FGF signal disruption effects for safety evaluation of drugs and chemicals using human iPS cells.
The XVITH International Congress of Toxicology (2022.9.18)

* Yokohama National University

Kanno J, Aisaki KI, Ono R, Kitajima S: Histone Modification, DNA Methylation, and mRNA Expression Analysis of Murine Liver Repeatedly Exposure to a Chemical.
The XVITH International Congress of Toxicology (2022.9.19)

Ono R: Horizontal Gene transfer mediated by exosomes: a possible new risk for genome editing.
International Congress of Toxicology, Maastricht (2022.9.20)

小野竜一, 田埜慶子, 安田智, 佐藤陽治, 内田恵理子, 平林容子, 北嶋聡: ゲノム編集技術を利用した際の, オンターゲット部位における非意図配列の挿入と, その検出方法の確立.
日本食品衛生学会第118回学術講演会 (2022.11.11)

Ono R: Toxicity Concerns of Exosome Products.
American College of Toxicology 2022 (2022.11.14)

大久保佑亮, 溝田華柊^{*1}, 北嶋聡, 平林容子, 中島芳浩^{*2}, 福田淳二^{*1}: リアルタイム発光測定法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医薬品の発生毒性の評価.
日本動物実験代替法学会第35回大会 (2022.11.19)

^{*1} 横浜国立大学

^{*2} 産業技術総合研究所

高橋祐次: 動物を用いない新たなリスク評価アプローチ法の開発; *In vivo*毒性試験の経験に基づくNGRAによる安全性評価手法に関する考察.
日本動物実験代替法学会第35回大会 (2022.11.20)

高橋祐次: DPI製品化の課題; 粉体の吸入剤研究開発における有効性・薬物動態・安全性の評価を推進する非臨床評価手法の開発.
第13回粉末吸入剤研究会シンポジウム (2022.11.24)

相崎健一, 小野竜一, 菅野純, 北嶋聡: Percellomeプロジェクト〜トランスクリプトミクスとエピジェネティクス, インフォマティクスによる毒性分子機序の探求〜
第96回日本薬理学会年会 (2022.12.2)

北嶋聡：創薬研究における薬理－病理連携の必要性：毒性学の立場から－食品トキシコゲノミクスと薬理学－
第96回日本薬理学会年会 (2022.12.2)

Taquahashi Y, Tsuruoka S^{*1}, Okubo Y, Tanemura K^{*2}, Aisaki KI, Kitajima S: Modernization of acute toxicity testing with integrated assessment of multiple vital signs as endpoints.

第96回日本薬理学会年会 (2022.12.2)

^{*1} Shinshu University

^{*2} Tohoku University

大久保佑亮, 溝田華柊^{*1}, 平林容子, 中島芳浩^{*2}, 福田淳二^{*1}: リアルタイム発光測定法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医薬品の発生毒性の評価.

第45回日本分子生物学会年会発生生物学会 (2022.12.2)

^{*1} 横浜国立大学

^{*2} 産業技術総合研究所

前野愛^{*1}, 北條幹^{*1}, 坂本義光^{*1}, 湯澤勝廣^{*1}, 長澤明道^{*1}, 平松恭子^{*1}, 大貫文^{*1}, 稲葉涼太^{*1}, 鈴木仁^{*1}, 横田理, 高橋祐次, 小林憲弘, 広瀬明彦, 猪又明子^{*1}, 中江大^{*2,3}: 多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の2年間間欠気管内投与によるラット肺腫瘍及び中皮腫の発生.

第39回日本毒性病理学会 (2023.1.25)

^{*1} 東京都健康安全研究センター

^{*2} 帝京平成大学

^{*3} 東京農業大学

Kuwagata M, Takashima H^{*1}, Haneda R^{*1}, Tanaka K^{*1}, Hasegawa T^{*2}, Yamazaki H^{*3}, Kitajima S: Possible teratogenic effects via male semen exposed to thalidomide in rabbits.

The 62th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2023.3.22)

^{*1} Gotenba Laboratory, BoZo Research Center

^{*2} Tsukuba Laboratory, BoZo Research Center

^{*3} Showa Pharmaceutical University

Taquahashi Y, Yokota S, Tsuji M, Morita K, Suga K, Hojyo M^{*}, Hirose A, Kanno J: Preliminary report on a

two-year, 4-week-interval intermittent whole body inhalation study of the multi-walled carbon nanotube (MWNT-7) in male mice.

The 62th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2023.3.22)

^{*} Department of Pharmaceutical and Environmental Sciences, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Tokyo, Japan.

吉岡弘毅^{*1}, 富永サラ^{*2}, 酒々井眞澄^{*2}, 横田理, 前田徹^{*3}, 三浦伸彦^{*4}: シスプラチンによる急性腎毒性と時計遺伝子の関与.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

^{*1} 岐阜医療科学大学薬学部

^{*2} 名古屋市立大学薬学部

^{*3} 金城学院大学薬学部

^{*4} 横浜薬科大学薬学部

横田理, 齊藤洋克, 若山友彦^{*}, 北嶋聡: 精子形成サイクルに着目したビタミンA過剰により生じる雄性生殖毒性の早期予測評価法の開発.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

^{*} 熊本大学大学院生命科学研究部

黒田幸恵, 堀内新一郎, 山崎大樹, 相星里葉^{*}, 陳野莉子^{*}, 古水雄志^{*}, 松下琢^{*}, 石田誠一^{*}: ヒト肝星細胞を用いた非侵襲的肝線維化評価方法の検討.

第29回HAB研究機構学術年会 (2022.5.19)

^{*} 崇城大学

堀内新一郎, 黒田幸恵, 山崎大樹, 親富祖亮太^{*}, 古水雄志^{*}, 松下琢^{*}, 石田誠一^{*}: 胆汁うっ滞評価系構築に向けたヒト凍結肝細胞のロット間における毛細胆管形成と胆汁排泄能の比較.

第29回HAB研究機構学術年会 (2022.5.19)

^{*} 崇城大学

松崎典弥^{*1}, 佐藤薫, 山本俊輔^{*2}, 岩崎慎治^{*2}, 平林秀樹^{*2}: ニューモダリティの受容体介在性細胞輸送評価のための開口型血液脳関門ネットワークモデルの構築.

第29回HAB研究機構学術年会 (2022.5.19-20)

*¹ 大阪大学

*² 武田薬品工業

山崎大樹：MPSを活用した新規*in vitro*評価法の開発－
心臓安全性評価における提案－

第29回HAB研究機構学術年会シンポジウム (2022.5.19)

Daiju Yamazaki: Development of cardiac
microphysiological system for detecting anti-cancer
drug-induced contractile dysfunction.

MPS World Summit (2022.5.30-6.3)

Seiichi Ishida^{*1}, Takumi Kubo^{*1}, Kazuya Maeda^{*2},
Shinichirou Horiuchi, Yukie Kuroda, Yuji Komizu^{*1},
Yuzuru Ito^{*3}, Hitoshi Naraoka^{*4}, Daiju Yamazaki,
Taku Matsushita^{*1}: Efforts to assess the technical
requirements based on unmet needs that MPS should
have for social implementation.

MPS World Summit (2022.5.30-6.3)

*¹ Sojo University

*² Kitasato University

*³ Tsukuba University

*⁴ Astelas Pharma Inc.

Sato K: Round Table: Developers Meet Regulators.

MPS World Summit (2022.5.31)

諫田泰成：ヒトiPS細胞技術を活用した新たな薬理試験
法の開発。

第152回創薬科学セミナー (2022.6.17)

平田尚也, 山田茂, 柳田翔太, 小野敦^{*1}, 安彦行人, 西
田基宏^{*2,3}, 諫田泰成：LPA刺激によるTRPC3チャネ
ルを介した乳がん幹細胞の増殖機構。

第146回日本薬理学会関東支部 (2022.6.18)

*¹ 岡山大学

*² 九州大学

*³ (国研) 生理学研究所

Shogo Mase^{*1,5}, Toshinari Mitsuoka^{*2}, Hiroyuki
Yamazaki^{*3}, Yonehiro Kanemura^{*4}, Daiju Yamazaki,
Noriko Koganezawa^{*5}, Yuko Sekino^{*1}: Proposal of a
new AOP for the neurotoxicity and developmental
neurotoxicity assessment of glutamate receptor
binding agonists that cause learning and memory

impairment.

2022 ICCA LRI & NITE Workshop (2022.6.20-21)

*¹ The University of Tokyo

*² Hokkaido University of Science

*³ Gunma University of Health and Welfare

*⁴ National Hospital Organization Osaka National
Hospital

*⁵ Gunma University

吉田祥子^{*}, Veloo Sharumadhi^{*}, 諫田泰成：胎生期の
化学物質投与は小脳小葉の過形成と顆粒細胞移動の異常
を誘発する。

Neuro2022 (2022.6.30)

* 豊橋技術科学大学

辰巳佳乃子^{*1}, 石田慶士^{*1}, 南川祥輝^{*1}, 森一馬^{*1}, 松
丸大輔^{*1}, 永瀬久光^{*2}, 諫田泰成, 田熊一敏^{*3}, 中西剛^{*1}:
発達神経毒性評価の効率化に向けた脳神経分化トレー
サーマウスの有用性検証。

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

*¹ 岐阜薬科大学

*² 岐阜医療科学大学

*³ 大阪大学

柳田翔太, 佐塚文乃, 林紗代, 小野敦^{*}, 諫田泰成：ヒ
トiPS細胞由来心筋細胞のElectro-mechanical windowを
用いたCiPA化合物の催不整脈リスク評価。

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

* 岡山大学

Okamura A^{*1,2}, Matsubara T^{*1,3}, Ueda Y^{*1,4},
Shirakawa T^{*1,2}, Miyamoto N^{*1,5}, Odawara A^{*1,5}, Ojima
A^{*1,6}, Koyama T^{*1,7}, Kashiwazaki H^{*1,7}, Sato K^{*1},
Takahashi K^{*1,8}, PAWLAK A^{*1,9}, Asano Y^{*1,9},
Koshizuka S^{*1,10}, Kaga Y^{*1,10}, Nakayama T^{*1,10},
Ishibashi Y^{*1,11}, Suzuki I^{*1,11}: Preliminary study of
simplification of Microelectrode array (MEA) data
analysis method for *in vitro* convulsive risk detection
-CSAHi Neuro Team-.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

*¹ Consortium for Safety Assessment using Human
iPS Cells (CSAHi)

*² Astellas Pharma Inc.

*³ PerkinElmer Japan Co., Ltd.

*⁴ Axcelead Drug Discovery Partners Inc.

*⁵ Eisai Co., Ltd.

*⁶ TechnoPro R&D Company

*⁷ Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁸ The University of Tokyo

*⁹ Nihon Bioresearch Inc.

*¹⁰ RICOH COMPANY, LTD.

*¹¹ Tohoku Institute of Technology

Yamazaki D: Cardiac microphysiological system for detecting drug-induced contractile dysfunction.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

諫田泰成：ヒトiPS細胞技術を用いた薬剤性不整脈評価法の国際標準化と今後の展望.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

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.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

諫田泰成：化学物質のインビトロ発達神経毒性評価—甲状腺ホルモンの影響評価の取り組み.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

高橋華奈子, 中條かおり, 鈴木郁郎*, 佐藤薫：培養ヒトiPS由来神経系細胞において, グルタミン酸トランスポーターEAAT1とEAAT2は, 細胞外グルタミン酸を取り込み, NMDA受容体を介した細胞毒性保護を行っている.

Neuro2022 (2022.7.1)

* 東北工業大学

最上(重本)由香里, 北村(中山)貴美子, 佐藤薫：生後ラットの血液脳関門形成とグリア細胞の関与.

Neuro2022 (2022.7.1)

齋藤桜子*, 長田千尋*, 若林聖士*, 諫田泰成, 砂川陽一*, 森本達也*, 坂本多穂*, 黒川洵子*: 二卵性双生児男女由来iPS細胞の樹立.

第68回日本薬学会東海支部総会・大会 (2022.7.9)

* 静岡県立大学

石田慶士^{*1}, 南川祥輝^{*1}, 辰巳佳乃子^{*1}, 森一馬^{*1}, 松丸大輔^{*1}, 永瀬久光^{*2}, 諫田泰成, 田熊一敵^{*3}, 中西剛^{*1}: 化学物質の発達神経毒性評価の効率化に向けた神経分化トレーサーマウスの有用性検証.

第68回日本薬学会東海支部総会・大会 (2022.7.9)

*¹ 岐阜薬科大学

*² 岐阜医療科学大学

*³ 大阪大学

坂将成^{*1}, 山口賢彦^{*2}, 岩下賢士郎^{*2}, 佐塚文乃, 今井祐太^{*1}, 蟹江慧^{*1}, 諫田泰成, 黒川洵子^{*2}, 加藤竜司^{*1,3}: iPS細胞由来心筋細胞拍動解析における安定な心毒性評価法の開発.

第68回日本薬学会東海支部総会・大会 (2022.7.9)

*¹ 名古屋大学

*² 静岡県立大学

*³ 名古屋大学名大ナノライフシステム研究所

Shigeru Yamada, Yukuto Yasuhiko, Yasunari Kanda: Tributyltin inhibits neural induction via mitochondrial dysfunction in human iPS cells.

第8回メタロミクスに関する国際会議 (2022.7.11)

石田慶士^{*1}, 南川祥輝^{*1}, 辰巳佳乃子^{*1}, 森一馬^{*1}, 松丸大輔^{*1}, 永瀬久光^{*2}, 諫田泰成, 田熊一敵^{*3}, 中西剛^{*1}: 発達神経毒性評価の効率化に向けた*in vivo*神経細胞分化トレーサー系の構築.

第62回日本先天異常学会学術集会 (2022.7.29)

*¹ 岐阜薬科大学

*² 岐阜医療科学大学

*³ 大阪大学

安彦行人, 山田茂, 諫田泰成：多点電極アレイシステム(MEA)を用いたヒトiPS由来神経細胞によるピレスロイド発達神経毒性の評価.

第62回日本先天異常学会学術集会 (2022.7.30)

諫田泰成：新しい医療の実用化を加速するレギュラトリサイエンス.

生体機能と創薬シンポジウム2022 (2022.8.25)

堀内新一郎, 黒田幸恵, 山崎大樹, 樋口裕一郎^{*1}, 末水洋志^{*1}, 石田誠一^{*2}: *in vitro*における医薬品の薬物性肝障害の評価に向けた各種ヒト肝細胞のシトクローム

P450代謝能と毛細胆管形成能を指標とした特性評価。
第8回次世代を担う若手レギュラトリーサイエンス
フォーラム (2022.8.26)

*¹ 公益財団法人実験動物中央研究所

*² 崇城大学

安彦行人, 石神美和*, 町野諭*, 藤井達也*, 青木政典*,
入江美美*, 吉田緑*, 諫田泰成: 農薬のげっ歯類発がん
性試験結果を例としたベンチマークドーズ法と
NOAEL法の比較。

第8回次世代を担う若手レギュラトリーサイエンス
フォーラム (2022.8.26)

* 食品安全委員会

最上(重本)由香里, 山崎大樹, 石田誠一*, 佐藤薫:
生体模倣システム(MPS)の新規ヒト型*in vitro*医薬品
評価法としての国際標準化に向けたレギュラトリーサイ
エンス(RS)としての取り組み。

第8回次世代を担う若手レギュラトリーサイエンス
フォーラム (2022.8.26)

* 崇城大学

諫田泰成: 甲状腺機能を考慮したインビトロ神経毒性試
験法の開発。

フォーラム2022衛生薬学・環境トキシコロジー (2022.8.30)

山崎大樹: MPSを取り巻く国内外の状況(レギュラト
リーサイエンスの視点から)。

第12回レギュラトリーサイエンス学会学術シンポジウム
(2022.9.10)

Satsuka A, Hayashi S, Yanagida S, Ono A^{*1}, Hayakawa
T^{*2}, Matsukawa H^{*3}, Kanda Y: Contractility
assessment of human iPSC-derived cardiomyocytes
using electrical cell-substrate impedance and imaging-
based cell motion vector systems.

Safety Pharmacology Society Annual Meeting
(2022.9.12)

*¹ Division of Pharmaceutical Sciences, Graduated
School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical
Sciences, Okayama University

*² Juntendo University

*³ Drug safety testing center Co., Ltd.

Yanagida S, Satsuka A, Hayashi S, Ono A^{*}, Kanda Y:
Assessment of BMS-986094-induced chronic
cardiotoxicity using human iPSC cell-derived
cardiomyocytes.

Safety Pharmacology Society Annual Meeting
(2022.9.12)

* Division of Pharmaceutical Sciences, Graduated
School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical
Sciences, Okayama University

Yasunari Kanda: Current status and future
perspectives of toxicity testing using stem cell-derived
3D models.

ICT2022 (2022.9.19)

Naoya Hirata, Yasunari Kanda: Lysophosphatidic acid
induced triple-negative breast cancer stem cells via
TRPC3 channels.

第81回日本癌学会学術総会 (2022.9.30)

山崎大樹: *in vitro*試験法に求められるヒトへの外挿性
について。

CBI学会2022年大会 (2022.10.25)

堀内新一郎, 黒田幸恵, 山崎大樹, 石田誠一*: *in vitro*
胆汁排泄評価系の構築に向けたドナー間における毛細胆
管形成の比較と胆汁排泄能向上のための検討。

動物実験代替法学会 第35回大会 (2022.10.30)

* 崇城大学

辰巳佳乃子^{*1}, 石田慶士^{*1}, 南川祥輝^{*1}, 森一馬^{*1}, 松
丸大輔^{*1}, 永瀬久光^{*2}, 諫田泰成, 田熊一敏^{*3}, 中西剛^{*1}:
化学物質の発達神経毒性評価系としての神経分化トレー
サーマウスの有用性検証。

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2022 (2022.11.6)

*¹ 岐阜薬科大学

*² 岐阜医療科学大学

*³ 大阪大学

諫田泰成, 安彦行人: インビトロ神経毒性評価法の現状
と課題。

日本動物実験代替法学会第35回大会 (2022.11.20)

Yasunari Kanda: Development of SARS-CoV-2 infection model using human iPSC.

The 21st International Congress of the European Society of Toxicology *In Vitro* (2022.11.23)

Yasunari Kanda, Sae Hayashi, Ayano Satsuka: Development of *in vitro* cardiotoxicity assessment using human iPS cell technology.

The 21st International Congress of the European Society of Toxicology *In Vitro* (2022.11.23)

Yamazaki D, Matsushita K, Tokutake M, Chujo K: Phenotypic analysis in cardiac-specific TRIC-B-deficient mice.

第96回日本薬理学会年会 (2022.11.30)

平田尚也, 堀之内孝広*, 諫田泰成: 加熱式タバコ由来抽出液は肺癌細胞株の癌幹細胞性を促進する.

第96回日本薬理学会年会 (2022.11.30)

* 北海道大学

山田茂, 野田隆政^{*1,2}, 岡部かおり^{*1}, 柳田翔太, 西田基宏^{*3,4}, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞を用いたSARS-CoV-2感染モデルの開発.

第96回日本薬理学会年会 (2022.11.30)

^{*1} (国研) 国立精神・神経医療研究センター

^{*2} 東京慈恵会医科大学

^{*3} 九州大学

^{*4} (国研) 生理学研究所

安彦行人, 山田茂, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた多点電極アレイシステムによるピレスロイド系農薬の神経毒性評価.

第96回日本薬理学会年会 (2022.11.30)

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EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の心毒性評価.

第96回日本薬理学会年会 (2022.11.30)

* 岡山大学

諫田泰成, 吉永貴志^{*1}, 杉山篤^{*2}: 抗がん剤の心毒性リスク.

第96回日本薬理学会年会 (2022.12.2)

^{*1} エーザイ

^{*2} 東邦大学

諫田泰成, 西田基宏*: COVID-19の病態メカニズムに基づく創薬への展開.

第96回日本薬理学会年会 (2022.12.2)

* 九州大学

諫田泰成, 安彦行人: 新たなアプローチによる薬理試験の展開.

第96回日本薬理学会年会 (2022.12.2)

諫田泰成: 創薬におけるビッグデータの現状と今後の課題.

第96回日本薬理学会年会 (2022.12.2)

Satsuka A, Yamada S, Yanagida S, Hayashi S, Asakura H, Nishida M^{*1,2}, Kanda Y: Development of SARS-CoV-2 infection model using human iPSC-derived cardiomyocytes.

24th Japan-Korea Joint Seminar on Pharmacology (2022.12.2)

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

^{*2} National Institutes of Natural Sciences

佐塚文乃, 林紗代, 柳田翔太, 小野敦*, 諫田泰成: 配向性を有するヒトiPS細胞由来心筋細胞の収縮評価.

第96回日本薬理学会年会 (2022.12.3)

* 岡山大学

林紗代, 佐塚文乃, 柳田翔太, 小野敦*, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたチロシンキナーゼ阻害薬の毒性評価.

第96回日本薬理学会年会 (2022.12.3)

* 岡山大学

Shigemoto-Mogami Y, Yamazaki D, Ishida S*, Sato K: The standardization study to apply microphysiological systems (MPS) in drug development as humanized pharmacological evaluation systems.

JPW2022 (2022.12.3)

* 崇城大学

Yasunari Kanda: Development of cardiotoxicity testing using iPSC cardiomyocytes.

SAAE-I annual meeting (2022.12.9)

石田慶士, 辰巳佳乃子^{*1}, 南川祥輝^{*1}, 森一馬^{*1}, 松丸大輔^{*1}, 村嶋亜紀^{*2}, 永瀬久光^{*3}, 諫田泰成, 田熊一徹^{*4}, 中西剛^{*1}: Neuronal differentiation reporter mice as a new methodology for detecting *in vivo* developmental neurotoxicity.

*In vivo*イメージングフォーラム2022 (2022.12.13)

^{*1} 岐阜薬科大学

^{*2} 岩手医科大学

^{*3} 岐阜医療科学大学

^{*4} 大阪大学

Yasunari Kanda: Current status and future challenge of developmental neurotoxicity.

3rd Asian Congress for Alternative to Animal Experiment (2022.12.14)

諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞の薬理評価と疾患モデルへの展開.

第32回日本循環薬理学会 (2023.1.27)

Yasunari Kanda: hiPSC-derived neural cells for chemical toxicity evaluation.

Inaugural International Scientific Conference of the SAAT- SL (2023.2.1)

堀内新一郎, 幸田奈々重, 山崎大樹: 安全性薬理試験に向けた三次元組織化された2種類のヒトiPS細胞由来心筋細胞における収縮特性の比較.

日本安全性薬理研究会第14回学術年会 (2023.2.17-18)

Mizuno T*, Yoshikai Y*, Sato K, Kusahara H*: Introduction of works to develop an algorithm to dynamically select reference compound group without arbitrariness.

日本安全性薬理研究会第14回学術年会 (2023.2.17-18)

* The University of Tokyo

諫田泰成: パンデミックの不確実性と創薬.

第35回自然科学研究機構シンポジウム (2023.3.12)

Daiju Yamazaki, Kohei Matsushita, Miki Nonaka*, Mika Tokutake, Kaori Chujo, Nanae Koda, Yasuhito Uezono*, Kumiko Ogawa: Pathophysiological analysis of heart failure in cardiac-specific TRIC-B-deficient mice.

第100回日本生理学会大会 (2023.3.14)

* The Jikei University

松崎典弥^{*1}, Piantino M^{*1}, 佐藤薫, 山本俊輔^{*3}, 岩崎慎治^{*3}, 平林秀樹^{*3}: 抗体医薬の脳輸送を評価可能な*in vitro*ヒト血液脳関門モデルの創製.

第22回日本再生医療学会 (2023.3.24)

^{*1} 大阪大学

^{*2} 武田薬品工業

坂将成^{*1}, 岩下賢士郎^{*2}, 佐塚文乃, 今井祐太^{*1}, 蟹江慧^{*3}, 坂本多穂^{*2}, 諫田泰成, 黒川洵子^{*2}, 加藤竜司^{*1}: iPS細胞由来心筋細胞拍動解析における安定な心毒性評価法の開発.

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

^{*1} 名古屋大学

^{*2} 静岡県立大学

^{*3} 近畿大学

吉原沙織^{*1}, 佐々木晴江^{*1}, 川崎波留^{*1}, 吉原綾菜^{*1}, 増野弘幸^{*2}, 諫田泰成, 石澤通康^{*3}, 槇島誠^{*3}, 影近弘之^{*2}, 棚谷綾^{*1}: VDR機能の特異的制御を目指したリトコール酸誘導体の3位構造変換.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

^{*1} お茶の水女子大学

^{*2} 東京医科歯科大学

^{*3} 日本大学

加地憲武^{*1}, 渡邊倫^{*1}, 坂本多穂^{*1}, 行方衣由紀^{*2}, 田中光^{*2}, 芦原貴司^{*3}, 諫田泰成, 西田基宏^{*4,5,6}, 渡邊泰秀^{*1}, 黒川洵子^{*1,2}: 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143年会 (2023.3.27)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 東邦大学

*³ 滋賀医科大学

*⁴ 九州大学

*⁵ 生命創生探究センター

*⁶ (国研) 生理学研究所

糟谷佐保里^{*1}, 目加田京子^{*1}, 石田慶士^{*1}, 松丸大輔^{*1}, 村嶋亜紀^{*2}, 諫田泰成, 中西剛^{*1}: 母体甲状腺機能低下によって惹起される胎児発生毒性の評価.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

*¹ 岐阜薬科大学

*² 岩手医科大学

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毒性評価法の構築. 日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

* 岡山大学

山崎大樹, 堀内新一郎, 幸田奈々重: 2種類のヒトiPS細胞由来分化心筋細胞を用いた三次元心筋組織による収縮特性の比較.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

安彦行人, 山田茂, 花尻瑠理, 諫田泰成: ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた解離性麻酔剤の神経毒性評価.

日本薬学会第143年会 (2022.3.27)

諫田泰成: ヒトiPS細胞由来心筋細胞による抗がん薬心毒性のリスク予測.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

最上(重本)由香里, 北村(中山)貴美子, 降幡知巳^{*1}, 奈良岡準^{*2}, 松崎典弥^{*3}, 山崎大樹, 石田誠一^{*4}, 佐藤薫: 新規ヒト型*in vitro*医薬品評価法としての生体模倣システム(MPS)の開発研究およびレギュラトリーサイエンスの並行的研究アプローチ—Blood brain barrier(BBB) MPSをモデルとして.

日本薬学会第143年会 医療系 (2023.3.28)

*¹ 東京薬科大学

*² 幹細胞協同組合

*³ 大阪大学

*⁴ 崇城大学

最上(重本)由香里, 北村(中山)貴美子, 降幡知巳^{*1}, 奈良岡準^{*2}, 松崎典弥^{*3}, 山崎大樹, 石田誠一^{*4}, 佐藤

薫: 新規ヒト型*in vitro*医薬品評価法としての生体模倣システム(MPS)の開発研究およびレギュラトリーサイエンスの並行的研究アプローチ—Blood brain barrier(BBB) MPSをモデルとして.

日本薬学会第143年会 領域融合セッション (2023.3.28)

*¹ 東京薬科大学

*² 幹細胞協同組合

*³ 大阪大学

*⁴ 崇城大学

森川朋美, 豊田武士, 赤根弘敏, 松下幸平, 小川久美子: ラットを用いたオリゴガラクトン酸の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28回総会・学術大会 (2022.5.20)

松下幸平, 豊田武士, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子: AKIからCKDへの移行におけるCD44の役割とバイオマーカーとしての応用.

第65回日本腎臓学会学術総会 (2022.6.10)

小川久美子, 西村次平*, 西川秋佳: ICH S1ガイドラインの改定とrasH2-Tgマウス.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

* (独) 医薬品医療機器総合機構

小野寺博志: 非臨床試験成績から臨床の安全性を予測する考え方・対応—既存ガイドラインとnewモダリティ—. 第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

瀧本憲史, 石井雄二, 満元達也, 並木萌香, 高須伸二, 渋谷淳*, 小川久美子: Acetamideが誘発するラット肝細胞における大型小核の形成機序.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

* 東京農工大学

相馬明玲*, 石黒聖奈*, 日比大介, 高須伸二, 石井雄二, 梅村隆志*: ラット肝発がん物質フラン投与によるSOX9陽性肝細胞の葉特異的出現.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6.30)

* ヤマザキ動物看護大学

山下修司*, 小川久美子, 平田岳史*: レーザーアブレーション—単一粒子誘導結合プラズマ質量分析法によるナ

ノ粒子・溶存イオンの定量イメージング分析.
第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

* 東京大学

飯島護丈*, 小野寺博志: 新医薬品承認審査資料の毒性
概要からみた10年間の新添加剤の開発傾向.
第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

* 名古屋市立大学

赤木純一, 水田保子, 赤根弘敏, 豊田武士, 小川久美子:
ナノサイズ酸化チタン (IV) の毒性研究.
第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

石井雄二, 瀧本憲史, 河上強志, 田原麻衣子, 中村賢志,
満元達也, 並木萌香, 高須伸二, 渋谷淳*, 小川久美子:
Acetamideの肝発がん機序に関する検討: 血液及び肝臓
中動態のラット系統差の比較.
第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

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: 甲状腺ホルモン代
謝促進物質投与ラットにおける抗甲状腺作用の検出に対
する病理組織学的及び免疫組織化学的解析と血中ホルモ
ン値との比較.
第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

* (一財) 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:
アロプリノール誘発腎線維化モデルラットを用いた
CD44の腎線維化バイオマーカーとしての有用性の検証.
第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.1)

豊田武士, 松下幸平, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子:
 γ -H2AXを指標とした化学物質の腎発がん性早期検出系
の開発.
第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

小林琢磨^{*1}, 豊田武士, 吉岡泰淳^{*1}, 岸本真治^{*1}, 松下
幸平, 赤根弘敏, 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}: 細胞毒性を有
する o -Toluidineと o -anisidineの尿中代謝物はラット膀胱
上皮でALDH1A1を誘導する.
がん予防学術大会2022京都 (2022.7.2)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 神奈川工科大学

^{*3} 日本大学

松下幸平, 豊田武士, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子:
薬剤性腎障害から慢性腎臓病への移行を予測するバイオ
マーカーの探索.
第8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 (2022.8.26)

Kobayashi T^{*1}, Toyoda T, Yoshioka Y^{*1}, Murai N^{*1},
Kishimoto S^{*1}, Matsushita K, Yamada T, Ogawa K,
Watanabe K^{*1}, Takamura-Enya T^{*2}, Totsuka Y^{*3},
Wakabayashi K^{*1}, Miyoshi N^{*1}: Cytotoxic metabolites
of o -toluidine and o -anisidine induce ALDH1A1 in rat
bladder epithelium.

13th International Conference on Environmental
Mutagen (2022.8.30)

^{*1} University of Shizuoka

^{*2} Kanagawa Institute of Technology

^{*3} Nihon University

石井雄二: 病理学から見た化学物質安全性評価における
イメージング質量分析の有用性.
第47回日本医用マスペクトル学会 (2022.9.10)

赤木純一, 豊田武士, 小川久美子: γ -H2AXとの組み合
わせによる肝発癌物質検出のためのバイオマーカーとし
てのEpCAMおよびアミノペプチダーゼNの有用性.
第81回日本癌学会学術総会 (2022.9.29)

豊田武士, 赤根弘敏, 小川久美子: 化学物質誘発ラット
膀胱腫瘍の発生過程における γ -H2AXの役割.
第81回日本癌学会学術総会 (2022.9.29)

赤根弘敏, 豊田武士, 小川久美子: ラットを用いた病理
組織学的及び免疫組織化学的手法による抗甲状腺物質の
検出.
第81回日本癌学会学術総会 (2022.9.29)

増田寛喜^{*1}, 豊田武士, 宮下知治^{*2}, 吉田寛^{*1}, 瀬戸泰
之^{*3}, 野村幸世^{*3}: 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81回日本癌学会学術総会 (2022.9.29)

*¹ 日本医科大学

*² 金沢医科大学

*³ 東京大学

Ogawa K: Further facts from orally exposed nanomaterials.

Global Summit on Regulatory Science 2022 (2022.10.20)

赤木純一, 水田保子, 赤根弘敏, 豊田武士, 小川久美子:
ナノサイズ二酸化チタンの90日間反復経口投与毒性.
第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.1)

赤木純一, 横井雅幸^{*1}, 曹永晩, 花岡文雄^{*2}, 菅澤薫^{*1},
岩井成憲^{*3}, 小川久美子: Ring-opened N7-deoxyguanosine adduct of glycidamide induces DNA replication inhibition and mutagenesis.

第49回国際核酸化学シンポジウム (2022.11.3)

*¹ 神戸大学

*² 国立遺伝学研究所

*³ 大阪大学

増田寛喜^{*1}, 豊田武士, 宮下知治^{*2}, 吉田寛^{*1}, 瀬戸泰之^{*3}, 野村幸世^{*3}: ラット外科的逆流モデルにおけるパ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33回日本消化器癌発生学会総会 (2022.11.11)

*¹ 日本医科大学

*² 金沢医科大学

*³ 東京大学

瀧本憲史, 石井雄二, 満元達也, 並木萌香, 高須伸二, 渋谷淳*, 小川久美子: ラット肝細胞におけるAcetamideの大型小核誘発機序に関する研究.

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.15)

* 東京農工大学

日比大介, 高須伸二, 石井雄二, 梅村隆志*: フランのラット肝発がん薬特異性に着目した変異原性評価.
日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.15)

* ヤマザキ動物看護大学

満元達也, 石井雄二, 瀧本憲史, 高須伸二, 並木萌香, 梅村隆志*, 能美健彦, 小川久美子: アカネ色素のラッ

ト腎臓における部位特異的な腫瘍形成の機序.

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.15)

* ヤマザキ動物看護大学

石井雄二, 中村賢志, 高須伸二, 瀧本憲史, 満元達也, 並木萌香, 小川久美子: 全ゲノム解析から明らかになったacetamideのラット肝腫瘍形成におけるがん遺伝子c-Mycの関与.

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.15)

石井雄二, 瀧本憲史, 中村賢志, 満元達也, 高須伸二, 小川久美子: アセトアミドのラット肝発がん機序に関する研究.

第35回発癌病理研究会 (2022.11.28-29)

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病変におけるCD44陽性尿細管の病態生理学的意義.

第5回医薬品毒性機序研究会 (2022.12.8)

小川久美子, 長野嘉介^{*1}, 小島肇, 福島昭治^{*2}, 西川秋佳: 鼻腔発がんの機序について—AOP的考え方.

第5回医薬品毒性機序研究会 (2022.12.9)

*¹ 長野毒性病理コンサルティング

*² (社) 化学物資安全性評価研究推進機構

水田保子, 赤木純一, 赤根弘敏, 松下幸平, 豊田武士, 小川久美子: デキストラン硫酸ナトリウム誘発ラット腸炎モデルにおけるナノポリスチレンの28日間反復経口投与毒性試験.

第39回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2023.1.25)

高須伸二, 石井雄二, 瀧本憲史, 満元達也, 相馬明玲, 能美健彦, 小川久美子: *gpt delta*ラットを用いた肝中期試験法による6-methoxyquinolineの*in vivo*遺伝毒性・発がん性の評価.

第39回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2023.1.25)

石井雄二, 瀧本憲史, 並木萌香, 高須伸二, 満元達也, 渋谷淳*, 小川久美子: Acetamide投与ラットの肝臓に生じる大型小核の形成機序.

第39回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2023.1.25)

* 東京農工大学

満元達也, 石井雄二, 瀧本憲史, 並木萌香, 高須伸二, 梅村隆志*, 能美健彦, 小川久美子: *gpt delta* ラットを用いた包括的毒性試験による 2-isopropyl-N-2,3-trimethyl butylamide (ITB) の評価.

第39回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2023.1.25)

* ヤマザキ動物看護大学

松下幸平, 豊田武士, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子: 腎線維化における部分的上皮間葉転換の生じた尿細管の役割とCD44との関連.

第39回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2023.1.25)

豊田武士, 松下幸平, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子: γ -H2AX免疫染色を指標とした腎発がん性の短期評価法開発.

第39回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2023.1.25)

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: ヨウ素取込み阻害剤によるラット抗甲状腺作用の検出指標としての病理組織学的及び免疫組織化学的解析と血中ホルモン値の比較.

第39回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2023.1.25)

* (一財) 残留農薬研究所

赤木純一, 水田保子, 赤根弘敏, 豊田武士, 小川久美子: ナノサイズ酸化チタンの90日間反復経口投与による毒性研究.

第39回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2023.1.25)

佐藤順子^{*1}, 藤原利久^{*2}, 飯田麻里^{*3}, 小川久美子, 甲斐清徳^{*4}, 柿本恒知^{*5}, 神鳥仁志^{*6}, 仲辻俊二^{*7}, 畠山洋文^{*8}, 岩田聖^{*9}: げっ歯類一般毒性試験常用所見集及びげっ歯類発がん性試験常用所見集 - JSTP国際用語委員会によるCommon Finding Listの公表.

第39回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2023.1.25)

^{*1} (株) LSIM安全科学研究所

^{*2} (株) 新日本科学

^{*3} University of Wisconsin-Madison

^{*4} (株) 第一三共

^{*5} (株) ボゾリサーチセンター

^{*6} (株) Axcelead Drug Discovery Partners

^{*7} (株) Altasciences Preclinical Seattle

^{*8} (株) イナリサーチ

^{*9} (株) ルナパス毒性病理研究所

瀧本憲史, 石井雄二, 中村賢志, 並木萌香, 高須伸二, 満元達也, 渋谷淳*, 小川久美子: アセトアミドのラット肝発がん機序におけるchromoanagenesisの関与の可能性.

第39回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2023.1.26)

* 東京農工大学

小林琢磨^{*1}, 豊田武士, 吉岡泰淳^{*1}, 渡邊正悟^{*1}, 岸本真治^{*1}, 松下幸平, 赤根弘敏, 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新規尿中代謝物はラット膀胱上皮におけるALDH1A1の発現を誘導する.

日本農芸化学会2023年度大会 (2023.3.14)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 神奈川工科大学

^{*3} 日本大学

Akane H, Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Kosaka T*, Tajima H*, Aoyama H*, Ogawa K: Comparison of sensitivity between histopathological and immunohistochemical analyses and blood hormone levels for early detection of antithyroid effects in rats treated with thyroid peroxidase inhibitors and promoters of thyroid hormone metabolism.

62nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2023.3.20)

* Institute of Environmental Toxicology

Toyoda T, Yamada T, Matsushita K, Akane H, Morikawa T, Ogawa K: Early detection of urinary bladder carcinogens in rats by immunohistochemistry for γ -H2AX.

62nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2023.3.21)

Ogawa K, Akagi J, Mizuta Y, Akane H, Toyoda T: Oral toxicological study of titanium dioxide nanoparticles with a crystallite diameter of 6 nm in rats.

62nd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2023.3.22)

石井雄二, 中村賢志, 瀧本憲史, 高須伸二, 満元達也,

小川久美子：Acetamideが誘発する肝細胞質内封入体の意義と肝発がんへの関与。

日本薬学会第143年会 (2023.3.26)

松下幸平：薬剤性腎障害の可逆性を予測する新規バイオマーカーの探索。

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

赤木純一, 水田保子, 赤根弘敏, 豊田武士, 小川久美子：結晶子径 6 nm の超微小粒子径アナターゼ型二酸化チタンナノ粒子の反復経口投与毒性。

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

古濱彩子, 杉山圭一, 本間正充：大規模変異原性データを用いた第二回Ames/QSAR国際チャレンジプロジェクト。

構造活性相関フォーラム2022 (2022.6.3)

杉山圭一：ゲノム不安定性から見た食品の安全性。

第42回日本食品・機械研究会年次大会 (2022.6.22)

古濱彩子, 清家伸康^{*1}, 小野敦^{*2}：農薬およびその代謝物等に対する変異原性Ames インシリコ評価 その2。

第8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 (2022.8.26)

^{*1} 農業環境技術研究所

^{*2} 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

Furuham A, Sugiyama K, Honma M: Overview of Outcomes of 2nd Ames/QSAR Project.

13th International Conference on Environmental Mutagens and 53rd Annual Meeting of The Environmental Mutagenesis and Genomics Society (2022.8.27)

Horibata K, Sugiyama K: Detection of Genotoxic Reactions Through Directly Analyzing DNA Damage Responses on Chromatin Fraction.

13th International Conference on Environmental Mutagens and 53rd Annual Meeting of The Environmental Mutagenesis and Genomics Society (2022.8.27)

Morita T*, Furuham A, Sugiyama K: Contraception of Genotoxic Pharmaceuticals in Japanese Market.

13th International Conference on Environmental

Mutagens and 53rd Annual Meeting of The Environmental Mutagenesis and Genomics Society (2022.8.29)

* National Institute of Technology and Evaluation

Ono A^{*1}, Furuham A, Seike N^{*2}: Evaluation of *in silico* method for Ames mutagenicity of pesticides and their metabolites.

IUTOX XVIth International Congress of Toxicology (ITC2022) (2022.9.18)

^{*1} Okayama University, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

^{*2} National Agriculture and Food Research Organization

Grúz P, Yasui M, Ukai A, Horibata K, Honma M, Sugiyama K: Potent mutagenicity of azidoglycerol in human TK6 cells.

7th Asian Conference on Environmental Mutagens and the 19th Conference of Chinese Environmental Mutagen Society (2022.11.5)

清水雅富^{*1}, 台蔵彩子^{*2}, 川田憲一^{*1}, グルーズピーター：1 年齢マウスにおける食事性脂肪酸が脂質酸化ストレスに与える影響。

第95回日本生化学会大会 (2022.11.9)

^{*1} 東京医療保健大医療栄養学科

^{*2} 聖徳大学人間栄養学科

堀端克良, 木本崇文^{*}：Pig-a アッセイ。

哺乳動物試験研究会第81回定例会 (2022.11.14)

* 帝人ファーマ (株)

堀端克良, 杉山圭一：クロマチン分画上のDNA損傷応答解析による遺伝毒性反応の検出。

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.15)

古濱彩子, 杉山圭一, 本間正充：15物質の芳香族並びに環状N-ニトロソ化合物のAmes変異原性の探求。

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.15)

グルーズピーター, 清水雅富^{*1}, 台蔵彩子^{*2}, 川田憲一^{*1}, 山田雅巳^{*3}, 本間正充, 堀端克良, 杉山圭一：エ

テノ-DNA損傷の原因としての食餌由来の脂質.
日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.15)

*¹ 東京医療保健大医療栄養学科

*² 聖徳大学人間栄養学科

*³ 防衛大学校

黛結衣子^{*1}, 高藤賢^{*1}, 立川明日香^{*1}, 中谷一真^{*2}, 安井学, 本間正充, 杉山圭一, 菅澤薫^{*3}, 浦聖恵^{*1}, 佐々彰^{*1}: ゲノム中リボヌクレオチドの蓄積が誘発するDNA二本鎖切断の修復機構.

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.15)

*¹ 千葉大学大学院融合理工学府

*² 千葉大学大学院医学薬学府

*³ 神戸大学バイオシグナル総合研究センター

安井学, 鶴飼明子, 足立淳*, 鈴木孝昌, 杉山圭一: Data Independent Acquisition法によるトキシコプロテオミクスの統合型*in vitro*遺伝毒性試験の試みと問題点.
日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.16)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所

竹入章^{*1}, 和田直子^{*1}, 本山茂記^{*1}, 田中美咲^{*1}, 田中健司^{*1}, 松崎香織^{*1}, 松尾沙織里^{*1}, 藤井悦子^{*1}, 三島雅之^{*1}, 寺社下浩一^{*2}, グルーズピーター, 増村健一, 能美健彦, 杉山圭一, 本間正充: DNA polymerase kappa不活性化マウスにおいてmitomycin Cによって誘発されるγ H2AXの免疫組織学的解析.

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.16)

*¹ 中外製薬 (株)

*² (株) 中外医科学研究所

北村蒼史*, 山田治人*, 高藤賢*, 小田切瑞基*, 安井学, 本間正充, 杉山圭一, 浦聖恵*, 佐々彰*: クロマチン構造変化を検出可能なエピ遺伝毒性試験法の開発.

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.16)

* 千葉大学大学院融合理工学府

高藤賢^{*1}, 岩崎滉^{*1}, 黛結衣子^{*1}, 立川明日香^{*1}, 中谷一真^{*2}, 安井学, 本間正充, 杉山圭一, 藤木亮次^{*3}, 金田篤志^{*3}, 菅澤薫^{*4}, 浦聖恵^{*1}, 佐々彰^{*1}: DNA修復欠損による自然免疫惹起の分子メカニズムの解明.

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.16)

*¹ 千葉大学大学院融合理工学府

*² 千葉大学大学院医学薬学府

*³ 千葉大学大学院医学研究院

*⁴ 神戸大学バイオシグナル総合研究センター

岩崎滉^{*1}, 東條あかり^{*1}, 安井学, 本間正充, 上村慶高^{*2}, 孫継英^{*2}, 田代聡^{*2}, 佐々彰^{*1}, 浦聖恵^{*1}: DNA二本鎖切断修復におけるNSD2の機能解析.
第40回染色体ワークショップ・第21回核ダイナミクス研究会 (2022.12.21)

*¹ 千葉大学大学院融合理工学府

*² 広島大学原爆放射線医科学研究所

小島肇: 食品添加物としてのカフェインの次世代リスク評価の事例報告.

日本薬学会第143年会 (2023.3.28)

大野彰子, 西田明日香^{*1}, 飯島一智^{*2}, 足利太可雄: 様々なナノマテリアルを用いたTHP-1細胞の活性化に伴う指標の有効性評価.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

*¹ 横浜国立大学大学院理工工学府

*² 横浜国立大学大学院工学研究院

田邊思帆里, Sabina Quader^{*1}, 小野竜一, Horacio Cabral^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*3}: コロナウイルス病態パスウェイとEIF2シグナリングの関連について.

日本薬学会第143年会 (2023.3.27)

*¹ ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

*² 東京大学大学院工学系研究科

*³ 国立がん研究センター研究所

*⁴ 神戸大学大学院医学研究科

田邊思帆里, Sabina Quader^{*1}, 小野竜一, Horacio Cabral^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*3}: がん幹細胞分子ネットワークにおける微小環境RNA制御.

第22回日本再生医療学会総会 (2023.3.24)

*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

Ashikaga T, Ohno A, Nishida A^{*1}, Iijima K^{*2}: Development of toxicity evaluation method for nanomaterials using activation of THP-1 cell as an index.

SOT 62nd Annual Meeting (2023.3.22)

^{*1} Graduate School of Engineering Science, Yokohama National University

^{*2} Faculty of Engineering, Yokohama National University

Yamada T, Meiseki Y, Watanabe-Matsumoto S, Yamamoto S, Katsutani N, Yoshida K: Constructing a database of parameters for physiologically based kinetic modeling to predict toxicokinetics of inhalation exposure to industrial chemicals.

SOT 62nd Annual Meeting (2023.3.21)

Reinke EN^{*1}, Corsini E^{*2}, Ono A^{*3}, Fukuyama T^{*4}, Ashikaga T, Gerberick GF^{*5}: Peer Review Report of the EpiSensA Skin Sensitization Assay.

SOT 62nd Annual Meeting (2023.3.21)

^{*1} Inotiv, RTP, USA

^{*2} Università degli Studi di Milano, Italy

^{*3} Okayama University

^{*4} Azabu University

^{*5} GF3 Consultancy, West Chester, USA

Ashikaga T: Exploration of the MAT in Japan. EDQM-EPAA Pyrogenicity Event (2023.2.14)

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^{*9}, Halappanavar S^{*10}, Garcia-Reyero N^{*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 development of AOP379 "Binding to ACE2 leading to thrombosis and disseminated intravascular coagulation."

CIAO (Modelling the Pathogenesis of COVID-19 using the Adverse Outcome Pathway framework) Final online Workshop (2023.2.8)

^{*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} King's College London, London, UK

^{*10} Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada, Canada

^{*11} US Army Engineer Research and Development Center, USA

^{*12} RTI International, USA

^{*13} Safer Medicines Trust, United Kingdom

^{*14} US Consumer Product Safety Commission, USA

^{*15} Philip Morris International, Switzerland

田邊思帆里：薬剤応答性判別のためのがん組織アーキテクトニクス分子ネットワーク解析モデリング。第1回がんアーキテクトニクス公開シンポジウム (2022.12.20)

Wittwehr C^{*1}, Landesmann B^{*1}, Villeneuve D^{*2}, Angrish M^{*2}, O'Brien J^{*3}, Meek B^{*4}, Carusi A^{*5}, Tanabe S, Hench G^{*6}, Edwards S^{*6}, Delrue N^{*7}: Recent improvements and future challenges for the Adverse Outcome Pathway (AOP) framework and the AOP-Wiki.

OECD Webinar Series on Testing and Assessment Methodologies (2022.12.14)

^{*1} European Commission, Joint Research Centre, Italy

^{*2} US EPA, USA

^{*3} Environment and Climate Change Canada, Canada

^{*4} University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada

^{*5} Interchange Research, UK

^{*6} RTI International, USA

^{*7} Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), France

田邊思帆里：OECDにおけるAOP開発とその理解。
第5回医薬品毒性機序研究会（2022.12.9）

Kojima H: JaCVAM activities for motivating the Indian Scientists.

5th Annual Conference of SAAE-India（2022.12.9）

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}：コロナウィルス病態パスウェイのmicroRNAネットワークと治療ターゲット予測。

第96回日本薬理学会年会／第43回日本臨床薬理学会学術総会（2022.12.2）

^{*1} ナノ医療イノベーションセンター（iCONM）

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

^{*3} 国立がん研究センター研究所

^{*4} 神戸大学大学院医学研究科

小島肇：Computational Toxicologyの利用の実際と将来展望。

第96回日本薬理学会年会（2022.11.30）

山田隆志：次世代リスクアセスメント（NGRA）のケーススタディの開発と行政受入へ向けた考慮事項。

日本動物実験代替法学会第35回大会（2022.11.20）

山田隆志，辻井伸治，三浦稔，齊藤亮子，川村智子，丸山多恵子，勝谷成男，広瀬明彦：IATAによる化学物質の神経毒性評価を補完する*in silico*アプローチ：神経毒性に関連する部分構造と物理化学的および生化学的パラメータを用いたカテゴリーの精緻化。

日本動物実験代替法学会第35回大会（2022.11.19）

西田明日香^{*1}，足利太可雄，大野彰子，飯島一智^{*2}：ヒト気管支上皮細胞／THP-1細胞共培養系によるナノマテリアルの吸入毒性評価法の開発。

日本動物実験代替法学会第35回大会（2022.11.19）

^{*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

伊藤潤^{*}，安部賀央里^{*}，足利太可雄，頭金正博^{*}：化学構造情報からヒトの皮膚感作性を予測する機械学習モデルの開発。

日本動物実験代替法学会第35回大会（2022.11.19）

^{*} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

荒井りおん^{*1}，足利太可雄，大野彰子，飯島一智^{*1}：h-CLATを用いたナノマテリアルのアジュバント効果の評価とメカニズムの解析。

日本動物実験代替法学会第35回大会（2022.11.19）

^{*1} 横浜国立大学大学院理工学部

^{*2} 横浜国立大学大学院工学研究院

飯島一智^{*1}，鈴木美穂^{*2}，山城真輝^{*3}，大野彰子，足利太可雄：THP-1細胞を用いたナノマテリアルの抗原提示細胞活性化能評価における新規指標の探索。

日本動物実験代替法学会第35回大会（2022.11.19）

^{*1} 横浜国立大学大学院工学研究院

^{*2} 横浜国立大学大学院理工学部

^{*3} 横浜国立大学大学院理工学府

木下啓^{*}，安部賀央里^{*}，足利太可雄，頭金正博^{*}：皮膚感作性評価における*in vitro*試験法の効率化を目指した機械学習モデルの開発。

日本動物実験代替法学会第35回大会（2022.11.19）

^{*} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

山城真輝^{*1}，足利太可雄，大野彰子，飯島一智^{*2}：THP-1細胞を用いた二酸化セリウムおよび酸化亜鉛ナノ粒子の免疫毒性の評価。

日本動物実験代替法学会第35回大会（2022.11.19）

^{*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

中嶋菜都美^{*1}，山本裕介^{*1}，鰐淵彩花^{*1}，小島肇^{*2}，小野敦^{*3}，松本一彦^{*4}，藤田正晴^{*1}，笠原利彦^{*1}：OECDのDASS化合物セットを対象とした複数の感作性代替法を組み合わせた皮膚感作予測におけるADRAの適用性について。

日本動物実験代替法学会第35回大会（2022.11.19）

^{*1} 富士フイルム株式会社 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター

^{*2} 一般財団法人食品薬品安全センター

^{*3} 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科薬学系

^{*4} 名古屋市立大学大学院医学研究科

鰐淵彩花^{*1}, 藤田正晴^{*1}, 中嶋菜都美^{*1}, 山本裕介^{*1}, 小島肇^{*2}, 小野敦^{*3}, 笠原利彦^{*1}: ADRAによる反応性基を有するポリマーの感作性評価.

日本動物実験代替法学会第35回大会 (2022.11.19)

^{*1} 富士フイルム株式会社 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター

^{*2} 一般財団法人食品薬品安全センター

^{*3} 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科薬学系

増村健一, 安東朋子, 石井雄二, 杉山圭一: *gpt delta* マウスを用いたアクリルアミドの生殖細胞変異原性と次世代個体ゲノム変異の解析.

日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11.16)

増村健一, 橋本清弘^{*}: 8th IWGT概要報告.

日本環境変異原ゲノム学会・MMS研究会第81回定例会 (2022.11.14)

^{*} 武田薬品工業

Dumont AF^{*1}, Fernandez EN^{*1}, Koning F^{*2}, Moreno J^{*3}, Tanabe S: Adverse Outcome Pathways (AOPs) for celiac disease towards next generation risk assessment of innovative proteins.

ISMA-RHINA Digital 2022 (International Symposium on Molecular Allergology and the European Rhinallergy Meeting) (2022.11.5)

^{*1} European Food Safety Authority, Parma, Italy

^{*2} Medical University of Leiden, The Netherlands

^{*3} CIAL (CSIC-UAM), Madrid, Spain

菅谷なえ子^{*}, 井上薫, 田原麻衣子, 河上強志: 家庭用品規制法におけるエアゾール製品中塩化ビニルモノマー試験法の検討.

第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31-11.1)

^{*} 横浜市衛生研究所

Yamada T, Tsujii S, Miura M, Saito A, Kawamura T, Maruyama T, Katsutani N, Hirose A: *In silico* approach that supports neurotoxicity assessment of chemical substances by IATA: Refining categories by using substructures and physicochemical and biochemical parameters related to neurotoxicity.

11th Annual Meeting of the American Society for

Cellular and Computational Toxicology (2022.10.20)

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}: 金属製剤による上皮間葉転換関連分子ネットワーク.

第81回日本癌学会学術総会 (2022.10.1)

^{*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

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Cabral H^{*2}, Aoyagi K^{*3}, Hirose A, Yokozaki H^{*4}, Sasaki H^{*3}: Molecular network pathway analysis of arsenic and cisplatin in cancer.

ICT2022 The XVIth International Congress of Toxicology (2022.9.20)

^{*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, Murata Y, Hirose N, Iso T, Shigeta Y, Umamo T, Hirose A: Derivation of a target value of 1,3-butadiene, a possible contaminant, in drinking water.

ICT/EUROTOX2022 (2022.9.20)

増村健一: マウス雄性生殖細胞に誘発された点突然変異と次世代個体の*de novo*突然変異の解析.

日本放射線影響学会第65回大会 (2022.9.17)

足利太可雄, 大野彰子, 西田明日香^{*1}, 飯島一智^{*2}: 皮膚感作性物質あるいは発熱性物質とナノシリカの混合曝露によるTHP-1細胞の活性化に関する研究.

第29回日本免疫毒性学会学術年会 (2022.9.12)

^{*1} 横浜国立大学大学院理工学府

^{*2} 横浜国立大学大学院工学研究院

田邊思帆里, Villeneuve D^{*1}, Perkins E^{*2}, Filipovska J^{*3}, FitzGerald R^{*4}, Halappanavar S^{*5}, O'Brien J^{*6}, Landesmann B^{*7}, Terron A^{*8}, La Rocca C^{*9}, LaLone C^{*1}, Tcheremenskaia O^{*9}, Burgdorf T^{*10}, Choi J^{*10}, Viviani B^{*11}, Tollefsen KE^{*12, 13, 14}, Sachana M^{*15}, Delrue

N^{*15}, Song Y^{*12}, Scholz S^{*10}, Yauk C^{*16}, Luijten M^{*17} : 経済協力開発機構 (OECD) における健康影響評価有害性発現経路 (AOP) の開発及びコーチング状況並びに AOP関連国際共同研究について.

第12回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2022.9.9)

-
- ^{*1} Great Lakes Toxicology and Ecology Division, US EPA, United States
^{*2} Environmental Laboratory, US Army Engineer Research and Development Center, United States
^{*3} Independent, North Macedonia
^{*4} Universities of Basel and Geneva, Switzerland
^{*5} Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada, Canada
^{*6} Wildlife Toxicology Research Section, Environment and Climate Change Canada, Toronto, Canada
^{*7} European Commission Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italy
^{*8} EFSA Europe, Italy
^{*9} Istituto Superiore Di Sanità (ISS), Italy
^{*10} German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Germany
^{*11} DiSFeB, University of Milan, Italy
^{*12} Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Norway
^{*13} Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Norway
^{*14} Centre for Environmental Radioactivity (CERAD) Norway
^{*15} Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), France
^{*16} University of Ottawa, Canada
^{*17} National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Netherland

Tanabe S, Villeneuve D^{*1}, Perkins E^{*2}, Filipovska J^{*3}, FitzGerald R^{*4}, Halappanavar S^{*5}, O'Brien J^{*6}, Landesmann B^{*7}, Terron A^{*8}, La Rocca C^{*9}, LaLone C^{*1}, Tcheremenskaia O^{*9}, Burgdorf T^{*10}, Choi J^{*10}, Viviani B^{*11}, Tollefsen KE^{*12, 13, 14}, Sachana M^{*15}, Delrue N^{*15}, Song Y^{*12}, Scholz S^{*10}, Yauk C^{*16}, Luijten M^{*17}: International collaboration in coaching the development of Adverse Outcome Pathways (AOPs) in OECD. SETAC Asia-Pacific 2022 (2022.9.5)

-
- ^{*1} Great Lakes Toxicology and Ecology Division, US EPA, United States

- ^{*2} Environmental Laboratory, US Army Engineer Research and Development Center, United States
^{*3} Independent, North Macedonia
^{*4} Universities of Basel and Geneva, Switzerland
^{*5} Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada, Canada
^{*6} Wildlife Toxicology Research Section, Environment and Climate Change Canada, Canada
^{*7} European Commission Joint Research Centre (JRC), Italy
^{*8} EFSA Europe, Italy
^{*9} Istituto Superiore Di Sanità (ISS), Italy
^{*10} German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Germany
^{*11} DiSFeB, University of Milan, Italy
^{*12} Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Norway
^{*13} Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Norway
^{*14} Centre for Environmental Radioactivity (CERAD) Norway
^{*15} Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), France
^{*16} University of Ottawa, Canada
^{*17} National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Netherland

Masumura K: Mutagenicity in germ cells and *de novo* mutations in the offspring.

The 13th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM) and the 53rd Annual Meeting of the Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EMGS) (2022.8.30)

木下啓*, 安部賀央里*, 足利太可雄, 頭金正博*: 皮膚感作性の*in vitro*試験法であるKeratiNoSensTMの結果を予測する機械学習モデルの構築.

第8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 (2022.8.26)

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Ohno A, Nishida A^{*1}, Iijima K^{*2}, Hirose A, Ashikaga T: *in silico* elucidation of physicochemical properties factor on activation of THP-1 cells of TiO₂ NP. 264th ACS National Meeting & Exposition (2022.8.22)

*¹ Graduate School of Engineering Science, Yokohama National University

*² Faculty of Engineering, Yokohama National University

Ohno A, Okiyama Y, Hirose A, Fukuhara K*: Effects of the nitro-group on the mutagenicity of nitrated benzo[a]pyrenes.

264th ACS National Meeting & Exposition (2022.8.22)

* Showa University School of Pharmacy

Tanabe S, Quader S*¹, Ono R, Cabral H*², Aoyagi K*³, Hirose A, Perkins EJ*⁴, Yokozaki H*⁵, Sasaki H*³: Regulation of the Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Treatment-Resistant Cancer.

The 7th JCA-AACR Special Joint Conference (2022.7.9)

*¹ Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

*² University of Tokyo

*³ National Cancer Center Research Institute

*⁴ U.S. Army Engineer Research and Development Center, USA

*⁵ Kobe University of Graduate School of Medicine

小島肇：医薬品等の薬効および安全性評価を支える*in vitro*試験の未来。

日本組織培養学会第94回大会 (2022.7.8)

山本直樹*, 平松範子*, 加藤由布*, 西川千恵子*, 横井友香*, 足利太可雄, 小島肇：医薬品の生殖毒性試験代替法に有用なヒト由来iPS細胞レポーター細胞株の作製と評価に関する研究。

日本組織培養学会第94回大会 (2022.7.7)

* 藤田医科大学研究推進本部

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, エド パーキンス*⁴, 横崎宏*⁵, 佐々木博己*³: 治療抵抗性胃がんに関するAdverse Outcome Pathway (AOP; 有害性発現経路)の開発。

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

*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 U.S. Army Engineer Research and Development Center, USA

*⁵ 神戸大学大学院医学研究科

井上薫, 鈴木洋, 橋本清弘*¹, 三島雅之*², 古濱彩子, 杉山圭一, 広瀬明彦：微量変異原性不純物として検出された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のための条件の検索。

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

*¹ 武田薬品工業

*² 中外製薬

牛田和夫, 井上薫, 甲斐薫, 山下ルシア幸子, 鈴木洋, 広瀬明彦：化審法のリスク評価 (一次) 評価 I での発がん性定量的評価のために求められる変異原性評価のあり方：閾値の有無に関する再検討。

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

川島明, 井上薫, 牛田和夫, 甲斐薫, 鈴木洋, 山下ルシア幸子, 広瀬明彦：各評価機関による既存化学物質の有害性評価の違いとその科学的背景について。

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

Murata Y, Iso T, Shigeta Y, Hirose N, Umano T, Horibata K, Masumura K, Sugiyama K, Matsumoto M, Hirose A: The gene mutation test of styrene using the transgenic mouse.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

Matsumoto M, Hirose N, Iso T, Murata Y, Shigeta Y, Umano T, Hirose A: Derivation of a target value of perfluorooctanoic acid in drinking water.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

Iso T, Murata Y, Shigeta Y, Hirose N, Umano T, Horibata K, Masumura K, Sugiyama K, Matsumoto M, Hirose A: Evaluation of the *in vivo* mutagenicity of carbendazim.

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

山田隆志：ヒト用医薬品の環境リスク評価を支援する生態毒性データベースと予測の不確実性を考慮した*in silico*アプローチの開発。

第49回日本毒性学会学術年会 (2022.7.2)

小島肇：3Rsを取り巻く国際動向と課題。
第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.2）

安彦由喜恵*, 榊原隆史*, 越田美*, 立崎陸美*, 古川桂子*, 松浦正男*, 松井豊*, 小島肇：ウシ角膜を用いる混濁度および透過性（BCOP）試験法への病理組織検査組み込みの提案－病理組織検査によるUN GHS予測モデルの構築－。

第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.2）

* 株式会社化合物安全性研究所

大野彰子, 西田明日香^{*1}, 飯島一智^{*2}, 広瀬明彦, 足利太可雄：THP-1細胞への活性化に及ぼす二酸化チタンナノ粒子の物理化学的特性因子。

第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.2）

^{*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

山田隆志, 勝谷成男, 丸山多恵子, 村山典恵*, 山崎浩史*, 山添康, 広瀬明彦：ピロリジジナルカロイドの肝毒性評価へのNew Approach Method（NAM）の適用。

第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.1）

* 昭和薬科大学

飯島一智^{*1}, 鈴尾美穂^{*2}, 三浦結美^{*2}, 西田明日香^{*2}, 大野彰子, 足利太可雄：未分化および分化THP-1細胞を用いたナノマテリアルの免疫毒性評価。

第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.1）

^{*1} 横浜国立大学大学院工学研究院

^{*2} 横浜国立大学大学院理工学府

大野彰子, 沖山佳生, 広瀬明彦, 福原潔*：ニトロ多環芳香族炭化水素の変異原性：ニトロ基の付加位置に関する*in silico*解析。

第49回日本毒性学会学術年会（2022.7.1）

* 昭和大学薬学部

勝谷成男, 山田隆志, 村山典恵*, 山崎浩史*, 山添康, 広瀬明彦：食品中に含まれるクマリンの肝毒性リスク評価についての*in silico*アプローチ。

第49回日本毒性学会学術年会（2022.6.30）

* 昭和薬科大学

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（NM）の*in vitro*免疫毒性試験法の開発。

第49回日本毒性学会学術年会（2022.6.30）

村崎亘*, 安部賀央里*, 頭金正博*, 山田隆志, 足利太可雄：機械学習アプローチによる皮膚感作性強度を予測する回帰モデルの開発。

第49回日本毒性学会学術年会（2022.6.30）

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Kojima H: Approach to New Approach Methods developed by Japan in OECD WNT.

ICCA-LRI Workshop 2022（2022.6.20-21）

増村健一：HESI GTTC annual meeting報告。

日本環境変異原ゲノム学会・MMS研究会第80回定例会（2022.6.17）

松本真理子：新興化学物質の人健康影響に関する講演。
環境化学物質系3学会合同大会招待講演（2022.6.15）

安部賀央里^{*1}, 成田和人^{*2}, 小林陸^{*2}, 立花滋博^{*2}, 村崎亘^{*1}, 鈴木政晴^{*1}, 頭金正博^{*1}, 足利太可雄：機械学習アプローチを用いた*in silico*モデルによるヘアカラー原料の皮膚感作性強度予測。

第47回日本化粧品学会（2022.6.10）

^{*1} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

^{*2} 一般社団法人食品薬品安全センター 秦野研究所

小島肇：MPSの標準化のための国際戦略。

第29回HAB研究機構学術年会（2022.5.19）

Tanabe S: ROS-related KEs（KE1940 and 1869）in development of AOPs.

The Mystery of ROS（III）（2022.5.10）

Tanabe S: Linking UN SDGs and COVID-19: The Sustainable Development Goals Report 2021.

The CIAO multi-scale working group 2022 Apr meeting（2022.4.4）

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 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（Athens），2022年5月22日～25日

参加者内訳，人数：MHLW/PMDA, FDA, EMA, Health Canada, Swiss Medic, ANVISA, MFDS, JPMA, PhRMA, EFPIA, IGBA, BIO, WHO, TFDA, 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及び実試料分析）の専門家作業部会の対面会議が開催された。専門家作業部会でのガイドライン本文の合意に達し，総会での承認を経て，Step 4 に到達した。

会議名：WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS2022)

出席者：生物薬品部 石井明子，再生・細胞医療製品部 佐藤陽治，遺伝子医薬部 井上貴雄

開催場所，時期：Web会議，2022年4月4日～7日，10月24日～27日

参加者内訳，人数：各国専門家及びWHO事務局

会議内容：生物学的製剤や再生医療等製品に関連するガイドライン及び国際標準品の策定に関して議論が行われた。新型コロナウイルス感染症に関しても，ウイルスRNA，抗原タンパク質，抗ウイルス抗体等に関する国際標準品策定の進捗が報告された。

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 Incheon），2022年11月15日～17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, USPより，約30名

会議内容：各極のトピックリーダーより，意見公募で提出された意見の概要が提案され，2月に開催予定の中間会合に向けて，今後議論すべき主要な論点の抽出を行った。

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 Incheon），2022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及び実試料分析）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。本文の内容を補足するQ&Aについて専門家作業部会で合意し，トピックリーダーのサインオフを経て，確定された。

会議名：医薬品規制調和国際会議 Q2(R2)/Q14専門家作業部会

開催場所，時期：東京中間会合，2023年2月19日～22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, USPより，28名

会議内容：意見公募結果に対する初の本格的な議論を実施した。合計約3,000件（Q2(R2)：約1,700件，Q14：約1,300件）の意見のうち優先順位の高い46個の論点を中心に，対応・作業方針を対面で検討した。

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 伊藤美千穂，内山奈穂子

開催場所，時期：オンライン，2022年5月9日，10月24日，2023年2月18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：国際標準化機構TC249第13回全体会議

出席者：生薬部 伊藤美千穂，内山奈穂子

開催場所，時期：オンライン，2022年6月1日，6月6日，6月15日，6月20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：2022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 伊藤美千穂，政田さやか

開催場所，時期：オンライン，2022年9月30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2分科会に参加した。FHHのメンバー国・地域のうち5国の代表とWHO/WPRO，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2022年度のトピックスについて議論された。

会議名：WHO 第14回植物薬に関する国際規制調和会議

出席者：生薬部 伊藤美千穂，政田さやか

開催場所，時期：オンライン，2022年11月23日～25日

参加者内訳，人数：南アフリカ，インド，マレーシア，メキシコ，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，WGのTORが了承された。植物薬による有害事象をテーマとするワークショップが開催され，次のワークショップのテーマや開催国について議論された。

会議名：第20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 伊藤美千穂，政田さやか

開催場所，時期：オンライン，2023年2月22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20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，2022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 伊藤美千穂，内山奈穂子

開催場所，時期：オンライン，2023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66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，2023年3月13日～17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，覚醒剤，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 194（医療機器の生物学的・臨床評価）/WG 11（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，2022年4月11日～14日

参加者内訳，人数：日本，米国，フランス，ドイツ，英国等17ヶ国，66名

会議内容：前年度に引き続き，国際標準原案となった「医療機器構成物質の毒性学的リスクアセスメント」文書に対する修正討議を，投票で寄せられたコメントを基に実施し，討議内容を踏まえた修正文書の内容を確認後に最終投票用の国際標準原案として取り扱うことが確認された。

滅菌後の残留EOGに関する国際標準の改訂に関しても，事前に回覧されたWDに対して寄せられたコメント処理を行い，引き続き修正作業を進めることが確認された。

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的・臨床評価）/WG 1（生物学的評価と用語への体系的なアプローチ）/Part 1 編集会議

出席者：中岡竜介

開催場所，時期：Web形式，2022年4月22日，6月7日～9日，9月6日～7日，10月26日～27日，2023年1月24日～26日，2月28日～3月2日，3月28日～30日

参加者内訳，人数：日本，米国，フランス，ドイツ，英国等約10ヶ国，約20名

会議内容：TC 194の中心的文書であるPart 1「リスク管理プロセスにおける評価と試験」の改訂が決定したことを受け，WG 1に提出する原案作成を担当する編集会議が結成され，出席者が日本代表として編集作業に携わった。寄せられた数百のコメントへの対応も実施しながら，現状の各国規制内容も考慮した編集作業をWeb会議形式で複数回実施した。

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的・臨床評価）/CAG（議長諮問グループ）会議

出席者：山本栄一，中岡竜介

開催場所，時期：Web形式，2022年4月28日

参加者内訳，人数：日本，英国，米国，ドイツ，オーストラリア，フランス，オランダ他17ヶ国，33名

会議内容：医療機器の生物学的・臨床評価に関する国際標準を作成するTC 194の議長，WG convenor，各国代表者が一堂に会し，各WGにおける作業進捗状況を共有するとともに，今後の作業や会議予定に関する意見交換を実施した。

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5月10，11日，7月7，8日，12月13日，2023年2月7日，3月2，6，10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，Annex A Test sample preparation procedure for genotoxicity testingにおける，有機溶媒抽出を実施するMethod Bの記載について討議が行われ，Method A,Cを合わせた全体の流れ図について議論した。Risk assessment, *In vitro* tests for embryo toxicity, Genotoxicity assessment of nanomaterials, Recipe for S9 mix, Endocrine Disruptors等のsectionに関する議論がなされた。来年10月のアーリントン会議において最終化を目指すことになった。

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：山本栄一，宮島敦子，中岡竜介，加藤玲子

開催場所，時期：web方式，2022年6月16，29日，8月10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，米国等14ヶ国以上，約30名

会議内容：医療機器の感作性評価のための*in vitro*試験法の有用性を検証するInterlaboratory test (ILT)に向けたISO/DTS11796文書に関する討議がなされた。ISO/DTS11796では試験試料として陰性判定されると判明している試験材料の抽出液に感作性を有する化学物質をスパイクした溶液を使用することが提案されているが，日本としては，従来の医療機器の感作性試験と同様に抽出工程を模擬した試験を実施することが必要であると意見を述べると共に，当部で進めている医療機器の感作性試験動物実験代替法に対する陽性対照材料の研究結果や標準材料作製の取り組みについて発表した。

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）/SC 7（再

生医療機器）会議

出席者：中岡竜介

開催場所，時期：Web形式，2022年10月20日

参加者内訳，人数：日本，中国，米国，ブラジル4ヶ国，12名

会議内容：今回は，中国から提案されていた2件に対する3回目の新規提案投票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こと，4ヶ国からエキスパート推薦があったことから新規提案が成立したことが確認された。討議の結果，今回は新たなWGは設立せず，既存のWG 1においてその文書化を進めることが決議された。また，不在となっていたWG 1 convenorを議長が兼任することも決議された。

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的・臨床評価）/WG 15（生物学的アセスメントにおける戦略的アプローチ）会議

出席者：中岡竜介

開催場所，時期：Web形式，2022年10月24日

参加者内訳，人数：日本，米国，フランス，ドイツ，英国等16ヶ国，48名

会議内容：TC 194における今後の戦略立案を担うWG 15の現状に関する情報共有が行われるとともに，現在作成準備中の生物学的安全性評価に資する化学分析の質に関する文書の内容が紹介された。また，議長諮問グループ（CAG）が正式にTC内に設立されたことを受け，戦略立案機能をCAGに移管する方針であることが確認された。

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）/SC 1（材料）会議

出席者：中岡竜介，迫田秀行

開催場所，時期：Web方式，2022年10月24日～28日，11月7日，8日，11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，英国など，約30名

会議内容：SC 1会議とWG 3（セラミクス），WG 4（金属），WG 5（プラスチック）会議が開催され，インプラントに使用される各種材料に関する規格について討議を行った。迫田は，WG 5会議において，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。その結果，本提案は予備作業項目ISO/PWI 20014として登録された。

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的・臨床評価）

出席者：山本栄一，中岡竜介

開催場所、時期：Web形式、2022年11月15日

参加者内訳、人数：日本、英国、米国、ドイツ、オーストラリア、フランス、オランダ等20ヶ国、84名

会議内容：医療機器の生物学的・臨床評価に関する国際標準を作成するTC 194及びISO本体の現状やルール of 最新情報を参加国に周知するための会議が開催された。会議では、各WGの作業内容や今後の予定に関する討議が行われ、2023年には米国で対面式の総会を実施することが確認された。

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）/SC 7（再生医療機器）/WG 1（リスク管理）会議

出席者：中岡竜介

開催場所、時期：Web形式、2023年1月18日

参加者内訳、人数：日本、中国、米国、ブラジル4ヶ国、12名

会議内容：10月のSC 7 会議で新規案件として成立が確認された中国からの提案である「LS/MSによるウシ由来タイプ1コラーゲンの定量」と「脱細胞化組織中に残存するDNAの定量方法」を対象に、それらの国際規格化を目指した作業が行われた。新規提案投票時に寄せられたコメントへの対応と修正内容が各々のプロジェクトリーダーから説明された後、参加者との討議が行われ、その内容に基づいた修正を次回会議までに行うことが確認された。

会議名：第26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：米国・ポートランド、2023年2月13日～2月17日

参加者内訳、人数：47加盟国、1加盟機関（EU）、6オブザーバー組織、国連食糧農業機関（FAO）及び世界保健機関（WHO）の代表者

会議内容：イベルメクチン（羊・豚・山羊の脂肪、腎臓、肝臓及び筋肉）及びナイカルバジン（鶏肉）の最大残留基準値（MRL）案の設定、動物用医薬品のMRLの一つ以上の動物種への外挿、飼料から食用動物への動物用医薬品の非意図的且つ不可避なキャリアオーバーに対するアクションレベルの設定のための基準及び方法など、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95回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）

出席者：食品添加物部 多田敦子

開催場所、時期：Web形式（Virtual Rome）、2022年6月6日～17日

参加者内訳、人数：毒性等12名、規格等15名、事務局等5名の合計32名

会議内容：*Geobacillus stearothermophilus*由来α-アミラーゼ、*Bacillus licheniformis*で発現させた*Geobacillus stearothermophilus*由来α-アミラーゼ、*Aspergillus niger*で発現させた*Rhizomucor pusillus*由来α-アミラーゼ、*Aspergillus niger*で発現させた*Rasamsonia emersonii*由来アミログルコシダーゼ、*Bacillus subtilis*で発現させた*Pyrococcus furiosus*由来アスパラギナーゼ、*Aspergillus oryzae*で発現させた*Thermomyces lanuginosus*及び*Fusarium oxysporum*由来のリパーゼ、*Aspergillus niger*で発現させた豚膵臓由来ホスホリパーゼA2及び*Bacillus licheniformis*で発現させた*Bacillus licheniformis*由来キシラナーゼの安全性評価及び規格作成の検討が行われた。また、香料の添加物規格の新規作成やスピルリナ抽出物の規格の更新が行われた。

会議名：第53回コーデックス食品添加物部会

出席者：食品添加物部 窪崎敦隆、林新茂

開催場所、時期：香港（中国）、2023年3月27日～31日

参加者内訳、人数：35加盟国、EU及び21国際機関

会議内容：コーデックス委員会等から付託事項、コーデックス規格における食品添加物及び加工助剤の食品中の最大濃度の承認／改訂、個別食品規格の食品添加物条項と食品添加物の一般規格（GSFA）の関連条項の整合、JECFAによる評価のための食品添加物の優先リストへの追加及び変更の提案等が検討された。

会議名：欧州標準化委員会技術委員会463（CEN/TC463）

出席者：食品衛生管理部 岡田由美子

開催場所、時期：オンライン開催、2022年6月13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41回国際標準化機構技術委員会34分科会9（41st 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、2022年6月14日～17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：令和4年度衛生微生物技術協議会 カンピロバクター・リファレンスセンター会議

出席者：食品衛生管理部 朝倉宏

開催場所，時期：オンライン開催，2022年6月29日

参加者内訳：地方衛生研究所検査担当者及びカンピロバクター・リファレンスセンター委員

会議内容：昨年度のリファレンスセンター活動報告，情報提供を行うと共に，今年度の活動内容に関して討議を行った。

会議名：食品中のリステリア・モノサイトゲネスのリスク評価に関するFAO/WHO合同専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert meeting on microbiological risk assessment of *Listeria monocytogenes* in foods)

出席者：食品衛生管理部 岡田由美子

開催場所，時期：ローマ（イタリア），2022年10月24日～28日

参加者内訳，人数：FAO/WHO事務局，欧州・南米・北米・アジア等の専門家，17人

会議内容：薬物・冷凍野菜等におけるリステリア・モノサイトゲネスのリスク評価について意見交換を行った。

会議名：第53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，2022年7月4日～7月8日，及び7月13日

参加者内訳，人数：75加盟国，EU及び19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案，及び健康への懸念が示されていないが定期的再評価時にデータ提出等のサポートがされていない化合物の管理等に関して議論された。本会合で採択された36農薬に係る合計318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3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，2022年4月26日，4月28日，5月3日，5月5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。各作業部会の情報収集・解析作業に関する内容の確認や，作業の委託契約等に関する実務的な議論が行われた。特定の国で先行している独自研究についての紹介があり，FERGにて参考になる内容を検討した。今後も作業部会ごとに定期的な会合を行い，それぞれの進め方に関して詳細な議論を行うこととなった。

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4回全体会議

出席者：安全情報部 窪田邦宏

開催場所，時期：スイス・ジュネーブ，2021年11月15日～11月18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。各作業部会からこれまでの議論及び計画遂行状況の報告が行われ，他作業部会担当者を交えた全体としての議論を行った。それらの情報を元に，各作業部会で今後の研究の進め方に関する議論が行われた。各作業部会で実施している委託契約等に関する事務的な議論が行われた。食品由来感染症被害実態推定研究の実施に積極的な国，地域の関係者との連携や，FERGとしてどのようにサポートできるかの議論を行った。

会議名：Codex食品汚染物質部会第15回会合

出席者：安全情報部 登田美桜

開催場所，時期：バーチャル，2022年5月9日～5月13日，及び5月24日

参加者内訳，人数：85加盟国，EU及び17国際組織

会議内容：各種食品中のカドミウム，鉛，アフラトキシン，メチル水銀の最大基準値（ML）及びサンプリングプラン，汚染の防止及び低減に関する実施規範（COP），ML策定のためのデータ解析及び改善されたデータ収集に関する一般ガイダンス，汚染物質に関するCodex規格のレビュー，FAO/WHO合同食品添加物専門家会議による評価のための汚染物質の優先リスト等の各提案に関して議論され，今次会合で合意されたML案及びCOP案がCodex第45回総会における予備・最終採択に諮られた。

会議名：第52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10月24～25日

参加者内訳、人数：ワーキンググループ11カ国12名，1国際機関

会議内容：初日冒頭に韓国HIRA（Korea Health Insurance Review and Assessment）の解説があり，その後，事前に用意された医薬品について，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53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，2023年3月21～22日

参加者内訳、人数：ワーキンググループ11カ国11名

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：OECD試験法プログラム各国調整官会議（WNT）主催ワークショップ「How to prepare for emerging technologies?（新しい技術にどう備えるか）」

出席者：平林容子

開催場所、時期：Hybrid開催，2022年12月1日～2日

参加者内訳、人数：OECD試験法プログラム各国調整官，オブザーバー 約40名

会議内容：科学技術の進展に伴い開発されつつある新たな化学物質の安全性評価手法を如何にガイドラインとして取り込むべきか，4つの議題（試験の堅牢性，及び，性能基準，ガイドライン分類への新規カテゴリーの創設，バッテリー試験におけるバリデーションに関するガイドライン改定）を中心として議論が交わされた。

会議名：第36回OECD GLP作業部会（OECD 36h Meeting of the Working Group on GLP）

出席者：毒性部 山本雅也

開催場所、時期：Hybrid開催，フランス・パリ/Virtual，2022年4月20日～22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100名

会議内容：2022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37回OECD GLP作業部会（OECD 37h Meeting of the Working Group on GLP）

出席者：毒性部 山本雅也

開催場所、時期：Hybrid開催，米国メリーランド/Virtual，2023年3月12日～14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100名

会議内容：2023年以降の現地評価訪問計画及び昨年度実施されたOECD GLP現地評価報告書，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，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：医薬品規制調和国際会議（ICH）S1改定作業グループ

出席者：病理部 小川久美子

開催場所、時期：アテネ（ギリシャ），2022年5月22日～25日

参加者内訳、人数：7カ国より18名の専門家

会議内容：これまでに実施してきた前向き評価の結果に基づくAddendum案について最終化に向けた議論を行った。文言の確認および，サマリーFigureの作成によりガイドライン改定案をICH S1B（R1）としてほぼ最終化し，全体会合にて承認された。

会議名：国際がん研究機関（IARC）モノグラフ133巻ワーキンググループ

出席者：病理部 豊田武士

開催場所、時期：リヨン（フランス），2023年2月28日～3月7日

参加者内訳、人数：10カ国より20名の専門家およびIARC事務局10名

会議内容：ハザード同定を目的とし，アントラセン，2-プロモプロパン，メタクリル酸ブチルおよび亜リン酸ジメチルの4物質について，ヒト曝露状況，実験動物における発がん性ならびにメカニズム解析の3つのサブグループに分かれ，モノグラフおよびサマリーを作成し全体会議で評価を行った。

会議名：第6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，2022年4月7日

参加者内訳、人数：米国，イタリア，スイス，ドイツ，ノルウェー 6名

会議内容：有害性発現経路（AOP; Adverse Outcome Pathway）第一～第六ラウンド及び特別ラウンドのコーチング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。コーチング証明書の導入に関して議論された。

会議名：第34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-34）

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：パリ（フランス）オンラインハイブリッド，2022年4月26～29日

参加者内訳，人数：OECD加盟国の代表，OECD職員等約50名

会議内容：日本から提案した試験法の中で，皮膚感作性試験代替法ADRAの改定TG442Cが採択された。また，日本主導で作成された*in vitro*免疫毒性試験の詳細なレビュー論文（Detailed Review Paper）も採択された。

会議名：OECD第15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：パリ（フランス）オンラインハイブリッド，2022年6月20～21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国際コンソーシアムの進展と国際共同研究論文発表について報告した。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，オミクス，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され，AOP開発ハンドブック改訂に関する議論がなされた。イタリア，フランス，米国，ベルギー，オーストリア，インドから新規に提案された6 AOPについて検討されコーチングに進むこととなった。

会議名：OECD第6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 増村健一，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：オンラインハイブリッド，2022年6月22～24日

参加者内訳，人数：ドイツ，オーストラリア，オーストリア，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70名

会議内容：QSAR予測のアセスメント枠組みの開発状況，職業暴露のモニタリングに関するガイダンス文書作成状況，IATAケーススタディの進捗状況，バイオマーカーを用いたAOP活用に関して提案と議論がなされ，各国の職業暴露及び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がなされた。

会議名：22th Meeting of OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials（WPMN）

出席者：安全性予測評価部 大野彰子，毒性部 高橋祐次

開催場所，時期：オンライン，2022年6月27～29日

参加者内訳，人数：OECD加盟国の代表，OECD職員等約86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。

イタリアはSGTAの進捗及び今後についての概説で，粒子径と分布の測定に関する2つのTG及び遺伝毒性のGDの成立などSGTAで進められている現在のプロジェクトのポイントを概説した。カナダは工業ナノマテリアル及び先端材料（Advanced Materials）の消費者暴露モデル・ツールのガイダンスフレームワークの開発に関する最初の提案を行った。本提案は，2021に発行された「工業ナノマテリアルの職業及び消費者暴露の評価のためのツール及びモデルの評価」に従っており，ステアリンググループがサポートし最終化され，承認を得ることとなった。

会議名：JaCVAMステークホルダー会議

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：東京（日本），2022年6月10日

参加者内訳，人数：JaCVAMステークホルダー，運営委員 約20名

会議内容：令和3年度のJaCVAMの活動を報告し，各学会，業界等の代表者から意見及び助言を頂いた。

会議名：医薬品規制調和国際会議（ICH）Q3E中間会合

出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所, 時期: ワシントンDC (米国) オンラインハイブリッド, 2022年9月27~29日

参加者内訳, 人数: ICH Q3E 専門家グループのうち EU, EFPIA, FDA, PhRMA, MHLW (NIHS) / PMDA, JPMAを中心としたコアメンバー約15名

会議内容: この中間会合では, STEP 1に向けた安全性の閾値設定に関する議論を中心とした討議を行った。特に一般毒性についての議論においてFDAの主張している閾値と業界側が主張している閾値との間で比較検討が行われたが, 最終的な数字の合意にはさらなる解析が必要との意見も残り, 評価方法についてのコンセンサスは得られたものの最終的な閾値の合意は見送られた。

会議名: 第7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, 2022年11月2日

参加者内訳, 人数: 米国, イタリア, スイス, ドイツ, カナダ, 北マケドニア, オーストリア 10名

会議内容: 有害性発現経路 (AOP; Adverse Outcome Pathway) 第一~第七ラウンド及び特別ラウンドのコーチング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。コーチング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, パートナージャーナル及び電子ハンドブックの記載が改訂されることとなった。AOP開発状況について年一回を目処に開発者に確認することとなった。次回会議以降, コーチのレギュラトリーコンサルテーションへの関わりについて議論されることとなった。

会議名: 医薬品規制調和国際会議 (ICH) Q3E 定期会合

出席者: 安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所, 時期: インチョン (韓国) オンラインハイブリッド, 2022年11月13~16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及び毒性評価の専門家 約40名

会議内容: Q3Eのコアメンバーによる9月の中間会合の結果を受けて, 主に非遺伝毒性の閾値の設定に関する議論が行われた。しかし, 今回の会議中には閾値の合意が得られず, 合意できる妥当な閾値を設定するためにICHメンバーより溶出物・溶出物のリストを収集して毒性評価を行う調査事業の実施をICH管理委員会に提案することとなった。

会議名: OECD QSAR Assessment Framework作業グループ会議

出席者: 安全性予測評価部 山田隆志, 古濱彩子

開催場所, 時期: パリ (フランス) オンラインハイブリッド, 2022年11月14~15日

参加者内訳, 人数: ドイツ, オーストラリア, カナダ, デンマーク, 米国, フランス, イタリア, オランダ, スウェーデン, EU, OECD加盟国の専門家, OECD職員 約20名

会議内容: QSARモデル, 予測, 及び複数の予測に基づく結果の規制評価のためのガイダンスと, 評価項目を体系的に整理したチェックリストの作成に関連して, 文書案の修正が検討された。日本からは, 本ガイダンス案とチェックリスト案に基づいたAmes変異原性のQSARによる予測結果を評価したケーススタディを提供し, 文書案の検討に活用された。

会議名: OECD IATA Case Studies Project会議

出席者: 安全性予測評価部 山田隆志, 増村健一

開催場所, 時期: パリ (フランス) オンラインハイブリッド, 2022年11月15~16日

参加者内訳, 人数: ドイツ, オーストラリア, カナダ, デンマーク, 米国, フランス, イタリア, オランダ, スウェーデン, EU, OECD加盟国の専門家, OECD職員 約20名

会議内容: OECDのビジネス及び産業諮問委員会 (BIAC) から提出された皮膚感作性と眼刺激性のDefined Approach (確定アプローチ) による化粧品成分の評価事例について, メンバー国専門家によるレビューに基づく修正原稿の確認が行われた。また, IATA (試験と評価のための統合的アプローチ) のガイダンスの作成を見据えた本レビューサイクルから得られた考慮事項のまとめ方について議論が行われた。

会議名: IPCS国際化学物質安全性カード (ICSC) 原案検討会議

出席者: 安全性予測評価部 松本真理子

開催場所, 時期: トリノ (イタリア), 2022年12月4~11日

参加者内訳, 人数: ICSC作成担当機関, WHO, ILO等 約30名

会議内容: 国際化学物質安全計画 (IPCS) の日本の担当機関として, 国際化学物質安全性カード (ICSC) の原案作成を行っており, WHO事務局並びに各国のICSC作成機関 (約20機関) と共に約20物質のICSC原案について最終化のための検討が行われた。

会議名: OECD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

開催場所，時期：オンライン，2022年12月5日

参加者内訳，人数：ドイツ，オーストリア，カナダ，デンマーク，米国，フランス，イタリア，イギリス，スイス，ベルギー，フィンランド，韓国，オランダ，EU，NGO等の各種団体，OECD加盟国の代表，OECD職員約50名

会議内容：EAGMST委員会のOECD Advisory Groupへの昇格及びリフォームについてOECD事務局から説明がなされた。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のALTEX誌とCancers誌の追加について報告された。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。OECDオミクス報告枠組（OORF; OECD Omics Reporting Framework）のガイダンス文書に関

する報告がなされた。デンマーク及びフランスからの新規AOP提案に関して検討され，適宜コーチングに進むこととなった。また，日本から提案されたドレブリンに関する新規AOPについて説明し，コーチングに進むこととなった。AOP知識ベースに関するWebinar開催について案内された。コーチガイドの改訂について説明した。

会議名：JaCVAM顧問会議

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：東京（日本），2023年2月21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4年度のJaCVAMの活動を顧問会議で報告し，各学会，業界等の代表者から意見及び助言を頂いた。

○厚生労働省

薬事・食品衛生審議会

薬事分科会：合田幸広、佐藤陽治

日本薬局方部会：出水庸介、本間正充、宮崎玉樹

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：齋藤嘉朗、岡本吉弘

プログラム医療機器調査会：山本栄一

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、井上貴雄

要指導・一般用医薬品部会：本間正充、齋藤嘉朗

化粧品・医薬部外品部会：本間正充、佐藤薫、井上薫、出水庸介、伊藤美千穂

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、山本栄一

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、杉山圭一、増村健一、三澤隆史

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：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、田口貴章

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、杉本直樹

食品規格部会：工藤由起子、畠山智香子、吉成知也、栗形麻樹子、登田美桜

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、登田美桜

添加物部会：杉本直樹、多田敦子、渡辺麻衣子、栗

形麻樹子

農薬・動物用医薬品部会：根本了、田口貴章

器具・容器包装部会：六鹿元雄、宮島敦子、阿部 裕、河上強志

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、畠山智香子

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

大麻規制検討小委員会：合田幸広、花尻瑠理

再生医療等評価部会：内田恵理子

遺伝子治療等臨床研究に関する審査委員会：内田恵理子

遺伝子治療等臨床研究に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、西村拓也

食品安全制度懇談会：合田幸広、朝倉宏

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：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、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, 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, 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: 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, 山本栄一

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, 安田智, 草川森土, 平井孝昌, 山本栄一, 植松美幸, 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: 山本栄一, 野村祐介, 宮島敦子

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, 伊藤美千穂, 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, 田口貴章, 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

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: 畠山智香子

厚生労働省G7 広島サミット健康危機管理連絡会議: 畠山智香子

遺伝毒性評価ワーキンググループ: 杉山圭一

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:

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: 山本栄一

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, 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

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連絡会議委員: 伊豆津健一, 吉田寛幸

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, 畠山智香子

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

ワクチン生産体制等緊急整備事業評価委員会: 野村祐介

ワクチン生産体制等緊急整備事業評価委員会部素材品質等評価部会: 野村祐介

中央社会保険医療協議会

薬価算定組織保健医療専門委員: 佐藤陽治

○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, 畠山智香子

添加物専門調査会: 多田敦子, 高須伸二, 増村健一
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，多田敦子

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，杉山圭一，安井学，栗形麻樹子，安彦行人，古濱彩子

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：堤智昭

微生物・ウイルス専門調査会：大西貴弘

かび毒・自然毒等専門調査会：渡辺麻衣子，吉成知也，大城直雅，内山奈穂子，増村健一

遺伝子組換え食品等専門調査会：岡田由美子，近藤一成，安達玲子，小野竜一

新開発食品専門調査会：本間正充，杉本直樹，高橋祐次，豊田武士

肥料・飼料等専門調査会：井上薫

評価技術企画ワーキンググループ：山田隆志，松本真理子

消費者委員会

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

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，伊藤美千穂

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

大気・騒音振動部会 有害大気汚染物質排出抑制対策等専門委員会：井上薫
有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会：井上薫

令和4年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会：平林容子

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

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4年度難分解性・高濃縮性化学物質による高次捕獲食動物への毒性評価法に係る検討会：小島肇

令和4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

ヘリウムガス供給不足を踏まえた大気・排出ガス分析法検討会：酒井信夫

○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，栗形麻樹子

農薬分科会農薬使用者安全評価部会：相崎健一，石井雄二

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

委託事業・愛玩動物用飼料の分析法開発検討委員会委員：吉成知也

○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：（機器）

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，阿部裕

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（終了時評価検討会委員）：平林容子

○総務省

令和4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、阿部康弘、石井明子、伊藤美千穂、花尻（木倉）瑠理、齋藤嘉朗

総合小委員会：合田幸広、伊豆津健一、坂本知昭、宮崎玉樹、阿部康弘、伊藤美千穂、花尻（木倉）瑠理、石井明子、丸山卓郎、齋藤嘉朗

総合委員会クロマトグラフィーWG：合田幸広、宮崎玉樹、伊藤美千穂、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、坂本知昭

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、小出達夫、原矢佑樹、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、齋藤嘉朗

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、伊藤美千穂

抗生物質委員会：花尻（木倉）瑠理、田中理恵

生薬等A委員会：伊藤美千穂、丸山卓郎、内山奈穂子

生薬等B委員会：合田幸広、伊藤美千穂、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

無菌医薬品包装の完全性評価WG：柴田寛子

国際調和検討委員会：合田幸広、伊豆津健一、宮崎玉樹、阿部康弘、石井明子、伊藤美千穂

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

マイコプラズマ否定試験検討WG：石井明子、内田恵理子、多田稔、工藤由起子、林克彦

医薬品添加物委員会：宮崎玉樹、阿部康弘、五十嵐良

明、杉本直樹、伊藤美千穂

医薬品添加物委員会注射用水WG：五十嵐良明、山本栄一、伊豆津健一、柴田寛子、大屋賢司

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、三澤隆史
GLP専門協議委員：小川久美子、平林容子、山本栄一
医療機器承認基準等原案作成委員会：鈴木孝昌、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、伊藤美千穂、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、中岡竜介、野村祐介、五十嵐良明、志田（齊藤）静夏、杉本直樹、出水庸介、正田卓司、三澤隆史、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、榎形麻樹子、井上貴雄、山本武範、宮島敦子、加藤玲子、工藤由起子、大屋賢司、林克彦、吉田徳幸

科学委員会（第6期）委員：平林容子、中岡竜介

科学委員会エクソソーム専門部会：石井明子

科学委員会AIを活用したプログラム医療機器専門部会：中岡竜介

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、草川森士

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

労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所・職場の化学物質管理における濃度基準値専門家会議文献調査ワーキンググループ：小川久美子

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的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：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：内田恵理子

日本医療研究開発機構再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム（疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明・創薬研究課題）評価委員：佐藤薫

日本医療研究開発機構創薬ベンチャーエコシステム強化事業課題評価委員：内田恵理子

日本医療研究開発機構再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム課題評価委員：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・遺伝子治療の産業化に向けた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

日本医療研究開発機構再生医療実用化研究事業評価委員：佐藤薫、内田恵理子

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

国立成育医療研究センター研究部門評価委員会委員：澤田留美

労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所「職場の化学物質管理における濃度基準値専門家会議 文献調査WG」：小川久美子、堀端克良

○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，林新茂

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合同食品規格計画（コーデックス委員会）食品汚染物質部会（CCCF）：登田美桜

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）：増村健一，山田隆志，田邊思帆里，平林容子

OECD WPMN（Working Party on Manufactured Nanomaterials）：高橋祐次，足利太可雄，大野彰子

OECD：WPMN Steering Group on Advanced Materials（AdMa）：高橋祐次，大野彰子

OECD EAGMST（Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics）：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 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 : 山田隆志
OECD eChemPortal Steering Group : 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, 安井学, 堀端克良, 津田雅貴
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 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
OECD: Expert group on GCM (Good Computational Method Practice) : 山田隆志
OECD: Expert group on thyroid disruption methods : 小川久美子, 豊田武士
OECD AOP Coach Team lead : 田邊思帆里
OECD/NEA Expert Group on a Post-Accident Food Safety Framework (EGFSF) : 鍋師裕美
WHO 植物薬に関する国際規制調和会議委員 : 伊藤美千穂, 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 : 伊藤美千穂
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 Anthracene, 2-Bromopropane, Butyl Methacrylate, Dimethyl Hydrogen Phosphite : 豊田武士
ICH Q1/5C「安定性試験ガイドライン」専門作業部会 : 小出達夫
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 Q2(R2)/Q14「分析法開発／分析法バリデーション改定」専門作業部会 : 柴田寛子
ICH S1「がん原性試験に関する研究」専門作業部会 : 小川久美子
ICH 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 : 伊藤美千穂
FHH Sub-committee II : 伊藤美千穂
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
東京都食品安全情報評価委員会 : 北嶋聡
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
東京都食品安全情報評価委員会委員 : 堤智昭
東京都食品安全情報評価委員会情報選定専門委員会委員 : 堤智昭
東京都健康安全研究センター研究評価会議委員 : 堤智昭
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

○その他

ISO/TC34/SC 9 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：山本栄一
ISO/TC106日本委員会・分科会委員：山本栄一
ISO/TC146/SC 6 国内対策委員：酒井信夫
ISO/TC150/SC 7 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、坪子侑佑
ISO/TC194国内委員：山本栄一、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：伊藤美千穂、内山奈穂子
ISO/TC249生薬分科会／伝統薬製剤分科会：伊藤美千穂、内山奈穂子
ISO/TC276国内委員：澤田留美、中岡竜介
ISO/TC229/WG 3 メンバー：宮島敦子
ISO/TC334国内委員：坂本知昭
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 Botanical East Asia Expert Panel：伊藤美千穂
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
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
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 尿吸収性リサイクルプラスチックの安全・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
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

公益社団法人日本水道協会 水道用薬品及び資機材の衛生性専門委員会：六鹿元雄

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, 田口貴章, 横田理

公益社団法人日本薬学会日本薬学会英文誌 (CBP, BPB) Editor：横田理

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：坂井隆敏

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：山本栄一

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

一般社団法人産業環境管理協会 JIS K 0102工業用水・工場排水試験方法 第4部

(有機物) 原案作成分科会：小林憲弘

一般財団法人東京顕微鏡院 飼料用米の農薬分析法開発検討委員会：根本了

一般社団法人日本DOHaD学会幹事：横田理

1. 講義

- 合田幸広, 「食薬区分」, 星薬科大学 (2022.12.7)
- 坂本知昭, 「品質管理概論」, 医薬品医療機器の品質確保に関する研修コース講義 (2022.5.27)
- 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 (2022.6.8)
- 柴田寛子, 「抗体医薬品の品質・安全性評価」, 立命館大学薬学部 免疫医薬品学講義 (2022.7.8)
- 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 (2022.7.22)
- 日向昌司, 「バイオ医薬品の製造と管理」, 明治薬科大学 (2022.12.15)
- 丸山卓郎, 「生薬の修治」, 漢方薬・生薬認定薬剤師研修講義 (2022.5.15)
- 花尻 (木倉) 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 on-demand (2022.5.18)
- 花尻 (木倉) 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 on-demand (2022.5.25)
- 花尻 (木倉) 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 on-demand (2022.6)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「カンナビノイドの化学的性質」, 厚生労働省厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会第2回大麻規制検討小委員会 (2022.6.29)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「医薬品と乱用薬物」, 東京大学薬学部 (2022.7.12)
- 伊藤美千穂, 「においては薬になりますか」, 京都大学 Executive Leadership Program (2022.8.2)
- 伊藤美千穂, 「伝統医療の国際化の動き」, 漢方薬生薬認定薬剤師講義 (2022.8.7)
- 伊藤美千穂, 「食薬区分制度の現状」, 国際生命科学研究機構食品リスク研究部会主催勉強会 (2022.9.21)
- 伊藤美千穂, 「漢方薬・生薬に関する最近の話題」, 京都薬科大学生涯教育センター2022年度漢方講座 (2022.10.16)
- 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科学研究科特別講義 (2022.10.21)
- 伊藤美千穂, 「薬学・医薬品国際化の中の生薬・天然物医薬品」, 星薬科大学大学院講義 (2022.12.16)
- 内山奈穂子, 「【食薬区分, 機能性表示食品, 指定成分】食品等に関わる規制について」, 東京農工大学工学部生命工学科 (2023.1.18)
- 安田智, 「Quality and safety assessment of cell therapy products for regenerative medicine」, 名古屋市立大学大学院薬学研究科創薬生命科学特別講義 (2022.5.11)
- 佐藤陽治, 「再生・細胞医療に用いられる細胞の品質・安全性評価」, 大阪大学大学院薬学研究科レギュラトリーサイエンス特別講義 (2022.6.24)
- 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 (2022.10.3)
- 佐藤陽治, 「再生・細胞医療に用いられる細胞加工製品 (再生医療等製品) の品質・安全性評価」, 横浜市立大学大学院生命医科学研究科生命医科学特別講義 (2022.11.11)
- 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—先端医薬を患者に届けるための科学—」, 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 (2022.11.21)
- 吉田徳幸, 「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 (2022.6.14)
- 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 (2022.7.8)
- 内田恵理子, 「遺伝子治療の臨床開発に関する規制と品質・安全性の確保」, 2022年度大阪大学薬学研究科新

PharmaTrain教育／PRPコース (2022.8.27)

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 (2022.10.28)

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 (2022.12.9)

山本栄一,「医療機器安全学」,大阪大学薬学部 (2022.7.29)

宮島敦子,「医療機器の生物学的安全性評価における動物実験代替法の開発」崇城大学 応用生命科学専攻 特別講義Ⅲ 先端医療・健康科学特論 (2022.8.30-31)

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 医歯薬産業技術特論 (2022.10.25)

植松美幸,「臓器工学特論」,早稲田大学理工学術院 (2022.11.28, 12.19, 26)

坪子侑佑,「Bioengineering」,早稲田大学創造理工学部 英語学位プログラム Major in Mechanical Engineering (2023.1.27)

山本栄一,「個別化製剤概論」,医薬品分析技術と物性解析,昭和大学薬学部 (2023.2.18)

河上強志,「生活用品の化学物質とその安全性」,国立保健医療科学院令和四年度短期研修住まいと健康研修 (2022.6.13)

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 (2022.6.24)

酒井信夫,「厚生労働省の研究者の仕事 中学生のためのレギュラトリーサイエンス講座」,世田谷区立用賀中学校キャリア教育講演 (2022.11.30)

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4年度短期研修 食肉衛生検査研修 (2022.6.22)

鈴木美成,「衛生薬学特論」,北里大学薬学研究科 (2022.6.23)

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」,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 (2022.8.5)

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 (2022.11.02)

鈴木美成,「衛生薬学ⅡB」,千葉大学薬学部 (2022.12.20)

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 (2022.12.19)

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 (2023.1.10)

中村公亮,「食品・医薬品開発工学」,東京農工大学 (2023.1.11)

根本了,「GC/MSの原理と食品の分析」,千葉県立保健医療大学 (2023.2.3)

山崎由貴,「大学卒業11年を経て思うこと」,星薬科大学 (2023.3.9)

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4年度食品衛生管理者登録講習会 (2022.6.1~7.31, eラーニング)

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4年度食品衛生管理者登録講習会 (2022.6.1~7.31, 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4年度食品衛生管理者登録講習会 (2022.6.1~7.31, eラーニング)

多田敦子,「食をめぐる環境論:食品添加物と環境1」,お茶の水女子大学 (2022.6.24)

多田敦子,「食をめぐる環境論:食品添加物と環境2」,お茶の水女子大学 (2022.7.1)

多田敦子,「食品添加物分析法の今後の展望」,特別区職員専門研修所 令和4年専門研修 検査技術 (2022.10.28)

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（2022.12.8）

多田敦子、「衛生薬学Ⅰ：栄養化学7 食品添加物」、千葉大学（2023.1.24）

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4年度食品衛生管理者登録講習会（2022.6.1～7.31, eラーニング）

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（2022.12.8）

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4年度食品衛生管理者登録講習会（2022.6.1～7.31, eラーニング）

西崎雄三、「食品添加物概論」、東洋大学（2022.10.8～2023.1.21）

西崎雄三、「レギュラトリーサイエンス 食品添加物の規制と実態」、東京農工大学（2022.10.13）

増本直子、「既存添加物の規格基準，分析法」，日本大学（2022.11.25）

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4年度食品衛生管理者登録講習会（2022.6.1～7.31, eラーニング）

六鹿元雄、「食品用器具・容器包装の規格の作成および試験，検査ならびに分析法等の研究」，岩手大学（2022.9.22）

阿部裕，「食品用器具・容器包装，洗浄剤，乳幼児用玩具の安全性・規格基準に関して」，摂南大学（2022.7.2）

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（2022.10.20）

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（2022.12.23）

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4年度食肉衛生検査研修（2022.6.24）

岡田由美子，「リステリアによる食品汚染と食中毒」，国立保健医療科学院令和4年度食肉衛生検査研修（2022.6.27）

上間匡，「豚E型肝炎」，国立保健医療科学院令和4年度食肉衛生検査研修（2022.6.29）

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4年度食品衛生危機管理研修（2022.10.5）

上間匡，「ウイルス性食中毒」，国立保健医療科学院令和4年度食品衛生危機管理研修（2022.10.5）

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4年度食品衛生危機管理研修（2022.10.7）

岡田由美子，「リステリアによる食中毒，食品汚染実態と規格基準について」，国立保健医療科学院令和4年度食品衛生危機管理研修（2022.10.14）

吉成知也，「公衆衛生学講義：栄養保健」，東京医科歯科大学（2022.6.24）

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4年度短期研修 食品衛生危機管理研修（2022.10.13）

大西貴弘，「魚肉における原因不明食中毒の究明と対策」，国立保健医療科学院・令和4年度短期研修 食品衛生危機管理研修（2022.10.13）

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4年度短期研修 食品衛生危機管理研修（2022.10.18）

新井沙倉，「細菌学講義：腸内細菌目」，東京大学（2022.12.2）

爲廣紀正，「食品安全にかかわる仕事・研究について学ぶ（2）」，麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科 食品安全学Ⅱ（2022.6.22）

近藤一成，「きのこによる食中毒」国立保健医療科学院 食品衛生危機管理コース（2022.10.13）

畠山智香子, 「食の安全と薬学」, 東北大学薬学部 (2022.6.3)

畠山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, コープ北陸事業連合食品安全コミュニケーター養成講座 (2022.7.19)

畠山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 甲府市食品安全コミュニケーター養成講座 (2022.8.31)

畠山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 徳島市食品安全コミュニケーター養成講座 (2022.9.30)

畠山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価」, 東京農業大学 (2022.10.13, 2022.10.14)

畠山智香子, 「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 (2022.10.18)

畠山智香子, 「リスクアナリシスによる食品の安全性確保」, 第53期食品保健指導士養成講習会 (2022.9.30)

畠山智香子, 「ほんとうの『食の安全』を考える」, 宮城大学食産業学部 (2022.12.5)

畠山智香子, 「ほんとうの『食の安全』を考える」, 消費者庁令和4年度地方公共団体等食品安全担当職員研修会 (2023.3.7)

渡邊敬浩, 「国際対応に必要な分析の基礎知識」, 厚生労働省2022年度食品安全行政の国際化研修 (2022.9.21)

渡邊敬浩, 「分析の目的と実行－サンプリング－」, 厚生労働省2022年度食品安全行政の国際化研修 (2022.9.26)

渡邊敬浩, 「分析の目的と実行－分析法への要求と分析結果の品質保証－(業務管理要領の改訂・測定の不確かさ)」, 厚生労働省2022年度食品安全行政の国際化研修 (2022.9.28)

窪田邦宏, 「安全情報部」, 令和4年度厚生労働省インターンシップ (2022.9.9)

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4年度食品衛生危機管理研修 (2022.10.12)

登田美桜, 「Food safety risk analysis」, 北海道大学大学院農学研究院 (2022.7.4)

登田美桜, 「食品衛生学：自然毒による食中毒」, 千葉県立保健医療大学 (2022.11.29)

荒川憲昭, 「医薬品開発とバイオマーカー」, 東北大学薬学部 (2022.11.14)

青木良子, 「新興感染症 (COVID-19) に対する治療薬・ワクチン開発の現状と課題」, 東京大学薬学部衛生化学講義 (2022.5.27)

青木良子, 「新興感染症 (COVID-19) に対する治療薬・ワクチン開発の現状と課題」, 東北大学薬学部薬学科・感染症学講義 (2022.12.15)

齋藤嘉朗, 「医薬品の承認制度と市販後の安全対策」, 第一薬科大学 (2022.6.14)

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 (2022.6.28)

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 (2022.10.18)

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 (2022.12.12)

平林容子, 「化学物質など外来異物に対する生体応答学 (毒性学)」, 横浜市立大学医学部 特別講義 (2022.6.7)

高橋祐次, 「トキシコロジスト・ブラッシュアップセミナー：“マイクロ／ナノマテリアル粒子による影響” 粒子毒性学 基礎」, 第23回日本毒性学会生涯教育講習会 オンデマンド動画配信 (2022.6.30-7.11)

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 (2022.7.11)

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 (2022.7.13)

大久保佑亮, 「発生生物学」, 横浜国立大学講義 (2022.7.27)

北嶋聡,「毒性学分野における獣医師の重要性と最先端毒性研究の紹介」,東京大学農学部獣医学専修 毒性学実習 特別講義 (2022.12.19)

横田理,「国民の健康と社会を衛るレギュラトリーサイエンス研究」,東京理科大学薬学部3学年講義 千葉(web) (2023.1.15)

横田理,「生殖細胞の発生・分化と化学物質毒性」,熊本大学大学院生命科学研究部大学院講義 熊本(web) (2023.2.3)

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 (2022.5.25)

諫田泰成,「ヒトiPS細胞技術を活用した新たな薬理試験法の開発」,名古屋大学大学院創薬科学研究科第152回創薬科学セミナー (2022.6.17)

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 (2022.10.21)

小川久美子,「環境中化学物質の安全性評価」,名古屋市立大学大学院医学研究科 毒性病理学特論 (2022.7.21)

豊田武士,「薬物代謝酵素誘導時の肝臓と甲状腺 (SDラット,誘発性変化)」,日本毒性病理学会 2022年度第2回病理組織研修Webinar (2022.10.2)

小川久美子,石井雄二,豊田武士,高須伸二,松下幸平,赤根弘敏,赤木純一,「レギュラトリーサイエンスにおける病理学の役割」,武庫川女子大学インターンシップ (2022.10.24~28)

小川久美子,「レギュラトリーサイエンスにおける病理学の役割」,名古屋市立大学大学院インターンシップ (2022.11.22)

杉山圭一,「ゲノム安全学—遺伝毒性学概論—」,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 (2022.6.17)

杉山圭一,「ゲノム毒性からみた食品の安全性」,京都大学大学院農学研究科食品生物科学特論Ⅲ (2022.10.27~28)

津田雅貴,「生化学A」,広島大学理学部生物科学科 (2022.12.2~2023.2.3)

井上薫,「リスクアセスメント・リスクマネジメント」(オンデマンド動画配信),第26回日本毒性学会基礎教育講習会 (2022.4.25~認定トキシコロジスト試験前まで)

井上薫,「化学物質等安全性評価学<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 (2022.7.15)

小島肇,「化粧品安全性とその評価法」,東京理科大学オープンカレッジ (2022.9.10)

山田隆志,「ヒト健康影響に関連したQSARとリードアクロス」(WEB開催),令和4年度QSAR/リードアクロス講習会,独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター主催,環境省 大臣官房環境保健部後援 (2022.10.17)

2. 講演

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 (2022.4.24)

合田幸広,「多成分系,新規天然物医薬品への道」,千葉大学薬友会生涯セミナー(宮木高明記念講演会) (2022.7.9)

合田幸広,「日本薬局方に関する最近の話題」,JASIS 2022 (2022.9.8)

合田幸広,「薬学の基礎「品質保証」」,東京医薬品工業協会講演会 (2022.10.14)

合田幸広,「提言実行に向けたリソース面からの課題」,新興医療評価技術の適格性認定システムの構築とその課題,日本学術会議公開シンポジウム(日本学術会議薬学委員会・政治学委員会・基礎医学委員会・総合工学委員会・機械工学委員会・材料工学委員会・臨床医学委員会合同) (2022.11.21)

合田幸広,「レギュラトリーサイエンスの立場から」,日本学術会議地域共生社会における薬剤師職能分科会・薬学委員会/公益社団法人日本薬学会/日本医療薬学会公開シンポジウム「薬剤師のプロフェッショナルリズムを考える」 (2022.1.22)

合田幸広,「国立衛研で実施するレギュラトリーサイエンスと天然物医薬品」, 富山大学和漢医薬学総合研究所セミナー (2023.1.31)

合田幸広,「日本薬局方に関する最近の話題」, JASIS関西2023 (2023.2.2)

吉田寛幸,「後発医薬品の品質確保に向けた行政の取り組み」, 静岡県立大学第297回月例薬学セミナー (2022.4.25)

吉田寛幸,「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16回学術大会 (2022.8.7)

吉田寛幸,「BCSに基づくバイオウエーバーの考え方について (ICH M9 ガイドライン)」, 関西医薬品協会 技術研究委員会 特別講演会 (2022.10.4)

吉田寛幸,「吸入剤開発の最近の動向と評価法の進展」, 立命館大学 創剤・製剤技術研究コンソーシアム2022年度第3回研究会 (2022.10.14)

吉田寛幸,「国立医薬品食品衛生研究所における医薬品の品質確保に向けた取り組み」, 第13回長崎大学薬学フォーラム (2022.12.01)

小出達夫,「錠剤中に含まれる共結晶の透過ラマンによる定量」, 医薬品共結晶のモニタリングおよび粒子設計ワークショップ2022年度第1回研究会 (2022.9.1)

坂本知昭,「ICH Q9 (R1):「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」の改訂」, 第45回ICH即時報告会 (2022.7.7)

坂本知昭,「品質管理概論～逸脱調査アプローチの例～GMP適合性調査における隠蔽・捏造・改ざんへの対応について」, 大分県薬事研修会 (2022.9.29)

坂本知昭,「原薬連続生産のAMED班活動の概要」, レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 専門コース (第275回) 医薬品原薬の連続生産の現状と今後の展望 (2022.10.4)

坂本知昭,「非破壊・非接触分光センシング技術を用いた原薬フロー合成工程におけるPAT評価技術の開発」, AMED創薬基盤推進研究事業研究成果発表会 (2023.3.8)

阿部康弘,「新規参考情報「製剤に関連する添加剤の機能性関連特性について」(FRC: Functionality Related Characteristics)」, 東京医薬品工業協会 局方CMC研修講演会第十八改正日本薬局方第一追補について (2023.1.23)

阿部康弘,「新規参考情報「製剤に関連する添加剤の機能性関連特性について」(FRC: Functionality Related Characteristics)」, 関西医薬品協会 研修講演会第十八改正日本薬局方第一追補について (2023.1.23)

阿部康弘,「新規参考情報「製剤に関連する添加剤の機能性関連特性について」<G9-1-181>」, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 第24回日本薬局方等に関する研修会 (2023.2.17)

柴田寛子,「ICH Q2 (R2)/Q14分析法開発/分析法バリデーション改定の進捗」, 第24回インターフェックスジャパン (2022.7.14)

石井明子,「バイオ医薬品の品質・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 ～薬学教育への期待～」, 医療薬学フォーラム2022/第30回クリニカルファーマシーシンポジウム (2022.7.24)

柴田寛子,「プレフィルドシリンジ製剤に含まれる凝集体及び不溶性微粒子評価における課題」, プレフィルドシリンジセミナー2022東京 (2022.9.13)

柴田寛子,「バイオ医薬品の品質評価における超遠心分析の利用」, 生体分子相互作用解析フォーラム (2022.10.12)

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2022年度バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座 (2023.1.31)

石井明子,「先端的バイオ医薬品の最適な実用化促進のためのCMC分野における創薬基盤技術の高度化に関する研究」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.8)

柴田寛子,「バイオ医薬品製剤中の不溶性微粒子評価法」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.8)

原園景,「インタクト分析を利用したバイオ医薬品の品

質評価法」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.8)

日向昌司, 「LC/MSを用いた宿主細胞由来タンパク質の評価法」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.8)

橋井則貴, 「抗体薬物複合体の新規薬物分析法の開発と標準化」, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.8)

伊藤美千穂, 「生薬・漢方製剤等の品質確保について」, 令和4年度医薬品医療機器の品質確保に関する研修 (2022.5.27)

内山奈穂子, 「 ^{31}P -quantitative-NMR (^{31}P -qNMR) を利用した有機リン化合物 (医薬品) の絶対純度の検討及び試薬の吸湿性について」, 第24回Japan Analytical Instruments Active users Network (JAIAN) ミーティング (2022.7.1)

伊藤美千穂, 「医療用漢方製剤の品質保証」, 医療薬学フォーラム／第30回クリニカルファーマシーシンポジウム (2022.7.24)

伊藤美千穂, 「天然物医薬品のレギュラトリーサイエンス」, 京都コモンズ第18回セミナー (2022.7.27)

Ito M, 「Overview of Japanese Pharmacopoeia and Approval Standards for Over-the Counter Kampo Medicines and Crude Drug Preparations」, PMDA-ATC Quality Control Webinar (2022.8.25)

丸山卓郎, 日本薬局方 (局方) 及び日本薬局方外生薬規格 (局外生規) について, 薬用植物産地化協議会, 令和4年度第一回勉強会 (2022.9.19)

Masada S, Ito M, 「Inter-laboratory precision test for the FHH Atlas project of Pinellia Tuber – HPLC analysis result from Japan-」, Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) Sub-Committee 2 Annual Meeting (2022.9.30)

伊藤美千穂, 「食薬区分に関する最近の動向について」, 表示・起源分析技術研究懇談会第27回講演会 (2022.10.14)

内山奈穂子, 「医薬品におけるニトロソアミン類の分析法－国立衛研の取り組み－」, 日本PDA製薬学会 技術教育委員会シンポジウム～医薬品開発におけるニトロソアミン不純物の管理～ (2022.10.14)

伊藤美千穂, 「生薬・天然物医薬品に関する最近の話題」, 日本生薬学会関西支部令和4年度秋期講演会 (2022.10.21)

丸山卓郎, 「日本薬局方外生薬規格2022について」, 薬用植物フォーラム2022 (2022.10.25)

伊藤美千穂, 「においは薬になりますか」, 第59回全国衛生化学技術協議会年会特別講演 (2022.10.31)

内山奈穂子, 「食薬区分の申請における照会様式の改正について」, 薬事部門研究会「食薬区分制度と申請について」, 第59回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.11.1)

伊藤美千穂, 「においは薬になりますか」, 東京都薬用植物園2022年度薬草収穫感謝の会 (2022.11.5)

花尻 (木倉) 瑠理, 「法規制薬物の最新の規制状況」, 生薬に関する懇談会特別講演 (2022.11.20)

Ito M, 「Prevention of adverse drug reactions/events for herbal medicines - Japanese case」, Workshop on adverse drug reactions/events for herbal medicines, WHO-IRCH (2022.11.23)

伊藤美千穂, 「いわゆる食薬区分について」, 第50回生薬分析シンポジウム (2022.11.25)

花尻 (木倉) 瑠理, 「危険ドラッグなどの濫用薬物及び植物について」, 岐阜県中濃地区薬物乱用防止研修会特別講演 (2022.12.1)

伊藤美千穂, 「薬と植物の関わり」, 蘭越町薬用植物を軸とした地域活性化講演会 (2022.12.10)

伊藤美千穂, 「漢方薬・生薬等, 天然物医薬品の規格作成の実際」, JASIS関西日本薬局方セミナー (2023.2.2)

伊藤美千穂, 「日本の天然物医薬品の品質と規制科学研究について」, 国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会2022 (2023.2.20)

Uchiyama N, 「Regulatory application of qNMR for assay in Japanese Pharmacopoeia」, Webinar on Recent Advances in NMR Spectroscopy”, COMSTECH-NAPRECA (2023.2.20)

Ito M, 「Updates on regulation of herbal medicines in Japan」, The 20th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) (2023.2.22)

Tsuge A, Yoshitomi T, Goto Y, Yamamoto K*, Maruyama T, Kawano N*, Yoshimatsu K*, Ito M, Masada S, 「Metabolomic analysis using LC-HRMS to search for characteristic constituent for quality control of Senega」, The 9th International Symposium of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) (2023.2.23)

* (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

Uchiyama N, Tokumoto H, 「A New Method to Visualize the Internal Morphology of Crude Drugs Using High-Resolution X-Ray Computed Tomography」, The 9th International Symposium of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) (2023.2.23)

Tanaka S, 「Online Supercritical Fluid Extraction/ Supercritical Fluid Chromatography (SFE/SFC)/ Q-TOFMS Based Metabolomic Analysis of *Citrus*-type Crude Drugs」, The 9th International Symposium of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) (2023.2.23)

伊藤美千穂, 「最近の生薬関連の話題から」, 大阪生薬協会第290回技術部会講演会 (2023.2.24)

内山奈穂子, 「ドラッグリポジショニングを念頭にした天然物医薬品の適用拡大の基盤整備研究」, AMED創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.8)

内山奈穂子, 「新技術での医薬品の試験法の品質向上を目指した高度・迅速評価法の検討」, AMED創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.8)

佐藤陽治, 「ICH Q5 A 「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」の改訂作業について」, 第22回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2022.6.20)

佐藤陽治, 「「安全性・有効性を確認する」とはどのようなことか?」, 患者・市民と考える再生医療 (第1回) (2022.7.16)

佐藤陽治, 「ヒト細胞加工製品のQbD製造における*in vitro*細胞特性評価」, JAACT2022 (2022.7.26)

佐藤陽治, 「ヒトiPS細胞加工製品の臨床応用のカギとなる品質・安全性評価法の開発」, 生体機能と創薬シンポジウム2022 静岡 (2022.8.25)

佐藤陽治, 「再生医療分野でのレギュラトリーサイエンス 細胞の品質と安全性の評価」, 第8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 (2022.8.26)

佐藤陽治, 「「安全性・有効性を確認する」とはどのようなことか?」, 患者・市民と考える再生医療 (第2回) (2022.9.3)

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, 「ヒト細胞加工製品の品質リスクマネジメントについて」, 東海再生医療研究会2022年度第1回研究会 (2022.9.15)

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科学講座セミナー2023 (2022.10.7)

佐藤陽治, 「細胞の不均一性の理解とそれを踏まえた細胞製造」, BioJapan2022 (2022.10.14)

佐藤陽治, 「細胞の「評価」と細胞加工製品の持続可能な供給」, サロンドRINK「評価」座談会 (2022.10.21)

Sato Y, 「The Regulatory Framework for Regenerative Medicine and Cell Therapy in Japan」, ISCT ANZ LRA Webinar - Requirements and regulatory strategies and best practices for cell therapy clinical trials in the APJ

regions (2022.12.1)

Sato Y, 「Regulatory Science Research for Evaluating Tumorigenicity and Genome Instability of iPSC-based Products in Non-clinical Safety and Quality Tests」, JSRM-ISCT Joint iPSC Committee Symposium 2022 (2022.12.3)

佐藤陽治, 「生物由来原料基準の運用における課題」, 第8回レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム (2022.12.8)

佐藤陽治, 「「生薬」と「薬学」の関係から考えると「細胞加工製品」と「再生医学」の関係はどの段階なのか?」, HVC KYOTO 2022ポストイベント② ウェルネスシンポジウム (2022.12.14)

Sato Y, 「What Should be Considered for the Appropriate Operation of the Unique Legislative System for the Development of Regenerative Medical Products?」, 7th DIA Cell and Gene Therapy Products Symposium in Japan. (2022.12.15)

佐藤陽治, 「再生医療等製品の条件及び期限付承認制度の課題」, 第7回再生医療産学官連携シンポジウム (2023.1.26)

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」, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団2022年度バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座 (2023.2.1)

佐藤陽治, 「再生医療等製品の市場価値を高めるために必要な基礎研究」, RINK FESTIVAL 2023 (2023.2.17)

安田智, 「品質・安全性評価の構築と実装:造腫瘍性アッセイを例に」, RINK FESTIVAL 2023 (2023.2.17)

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9回イノベーション人材育成セミナー (2022.4.18)

井上貴雄, 「なぜ、いま核酸医薬なのか」, 第43回 Tonomachi Café (2022.7.15)

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」, 生体機能と創薬シンポジウム2022 (2022.8.25)

井上貴雄, 「核酸医薬の開発動向と安全性評価」, 第6回 JSSX-APDD合同ワークショップ (2022.9.2)

井上貴雄, 「mRNA医薬の規制整備に向けた取り組み」, 創剤フォーラム若手研究会 (2022.9.15)

井上貴雄, 「核酸医薬の安全性評価」, ARO協議会第9回学術集会 (2022.9.17)

Takenori Yamamoto, 「Two-Dimensional Droplet Digital PCR as a Tool for Titration and Integrity Evaluation of Recombinant Adeno-Associated Viral Vectors」, 16th WRIB(Workshop on Recent Issues in Bioanalysis) (2022.9.26)

井上貴雄, 「mRNA医薬の開発動向と規制整備に向けた取り組み」, 日経バイオテクプロフェッショナルセミナー (mRNA医薬, 次世代の創薬技術を展望する) (2022.9.27)

井上貴雄, 「新型コロナウイルス感染症診断用核酸増幅検査薬と予防用ワクチン」, 日本臨床検査専門学院第47期微生物学コース (2022.10.11)

山本武範, 「遺伝子治療用製品の規制動向」, BioJapan 2022 (2022.10.14)

Takenori Yamamoto, 「Validation of the effects of transport on COVID-19 mRNA vaccines」, The 12th Global Summit on Regulatory Science (2022.10.20)

井上貴雄, 「新型コロナウイルス感染症の予防と診断」, 東京医科歯科大学医歯薬産業技術セミナー (2022.11.8)

山本武範, 「mRNA医薬の分析手法に関する取り組み」, 第19回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2023.1.17) (病欠により発表は井上貴雄部長が代行)

内田恵理子, 「遺伝子治療用製品等の品質管理」, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団2022年度バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座 (2023.2.1)

井上貴雄, 「核酸・遺伝子医薬の品質・安全性確保に向けた規制科学研究」, 第1回TRSアカデミアコンソーシアムシンポジウム (第8回Translational and Regulatory Sciences Symposium) (2023.2.17)

山本武範, 「mRNA医薬の品質特性評価」, ニューモダリティ医薬のLC/MS分析フォーラム (2023.3.17)

加藤玲子, 「医療機器の刺激性試験における国内外の動向」, 動物実験代替法学会企画委員会主催講習会「新しい挑戦へ向かう代替法の現在—最新動向の理解—」(2022.8.25)

山本栄一, 「ニトロソアミンの定量分析における現状と課題」, 日本環境変異原ゲノム学会ICH M7/QSARワークショップ (2022.10.21)

野村祐介, 「脱細胞化組織を利用した医療機器の品質・安全性評価法に関する研究」, 第8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 (2022.12.8)

中岡竜介, 加藤玲子, 宮島敦子, 野村祐介, 山本栄一「レギュラトリーサイエンスに基づいた医療機器評価と国際標準化」, 第4回OUSフロンティアセミナー (2023.2.24)

坪子侑佑, 「流れの可視化技術による血管内治療機器の非臨床試験法開発」, 脳神経血管内治療に関する医工学連携研究会 (2023.3.15)

小林憲弘, 「水道水質検査の最新情報: 告示法・通知法の改正と今後の展望」, 水道水質分析ウェビナー2022 (2022.4.14)

五十嵐良明, 「香粧品の品質確保とレギュラトリーサイエンス」, 第47回日本香粧品学会 (2022)・会頭講演 (2022.6.10)

酒井信夫, 「質量分析法を用いた標準試験法の必要条件: レギュラトリーサイエンス研究に基づく信頼性と汎用性とサステナビリティ」, 第70回質量分析総合討論会 (2022.6.23)

大嶋直浩, 「室内空気中化学物質を対象とした標準的測定方法へのヘリウム代替ガスの適用」, 第59回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会 環境・家庭用品部門 (2022.11.1)

酒井信夫, 「ヘリウムガス供給不足に対する国立衛研の対応」, 第59回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会 環境・家庭用品部門 (2022.11.1)

小林憲弘, 「水道水質検査への水素・窒素キャリアーガスの適用」, 第59回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会 環境・家庭用品部門 (2022.11.1)

田原麻衣子, 「家庭用品の規制に係る試験法へのヘリウム代替ガスの適用」, 第59回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会 環境・家庭用品部門 (2022.11.1)

河上強志, 「ヘリウム代替ガス使用の利点と欠点の整理」, 第59回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会 環境・家庭用品部門 (2022.11.1)

小林憲弘, 「水道水質検査におけるヘリウム代替キャリアーガスの使用に関する告示法の改正について」, 令和4年度飲料水検査技術研修会 (2023.2.22)

小林憲弘, 「有機フッ素化合物 (PFAS) の水道水質管理の現状とその分析法について」, 令和4年度一般社団法人日本環境化学会関西地区部会講演会 (2023.2.24)

堤智昭, 「食品に含まれるヒスタミンとその分析法について」, 地域保健総合推進事業に係わる地域専門家会議 (九州ブロック) (2022.11.25)

堤智昭, 「レギュラトリーサイエンスと食品中の有害物質のリスク管理」, 食品に関するリスクコミュニケーション公開セミナー (2022.12.2)

杉本直樹, 齋藤剛, 末松孝子, 「qNMRによる純度測定的一般要求事項に関するISO規格の概要」, 第4回日本定量NMR研究会年会 (2022.12.16)

多田敦子, 「食品添加物としての二酸化チタンの役割等について」, 第24回医薬品品質フォーラムシンポジウム (2023.2.22)

増本直子, 「相対モル感度を用いた定量法と最近の動向」, 第4回日本定量NMR研究会年会 (2022.12.16)

大城直雅, 「マリンバイオトキシンによる食中毒—特にシガテラについて—」, 衛生微生物技術協議会第42回研究会 (2022.6.30)

大城直雅, 「マリンバイオトキシンによる食中毒—特にシガテラに関する最近の話題と研究」, 第53回沖縄県衛生監視員研究発表会及び研修会 (2022.7.15)

佐々木貴正,「細菌性食中毒対策における衛生管理ポイント(畜産農場～加工施設)」, 食の安全と安心のフォーラム第23回『食品製造における微生物制御の現状と今後の展望』(2022.7.17)

大城直雅,「熱帯性魚類による食中毒シガテラ」, 食のコミュニケーション円卓会議定例会(2022.7.27)

佐々木貴正,「食鳥処理場および卵選別包装施設で問題となるカンピロバクターおよびサルモネラの制御」, 2022年度秋季全国鶏病技術研修会(2022.9.22)

大城直雅,「動物性自然毒を原因とする食中毒について」, 令和4年度地域保健総合推進事業地方衛生研究所東海北陸ブロック理化学部門専門家会議(2022.9.29)

大城直雅,「話題提供」, 令和4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(2022.11.4)

朝倉宏,「カンピロバクターの汚染動態と遺伝性状に基づく制御に向けた研究」, 日本食品衛生学会第118回学術講演会(2022.11.10)

大城直雅,「マリンバイオトキシンによる食中毒」, 令和4年度食品衛生監視員・と畜食鳥検査員・狂犬病予防員研究発表会研修会(2023.2.20)

吉成知也,「食品中に混入するカビ毒の健康への影響と検査法について」, 第82回分析化学討論会・公開シンポジウム(2022.5.15)

工藤由起子,「新型コロナウイルス残存性への生活環境表面特性の影響と質量分析によるウイルス検出法の開発」, 日本質量分析学会第48回BMSコンファレンス(2022)食と健康・医療(2022.10.26)

工藤由起子,「腸炎ビブリオ食中毒のリスクマネジメント」, 第40回日本獣医師会獣医学術学会年次大会 特別企画: 食中毒制御の成功例から学ぶ対策と課題(2022.11.12)

工藤由起子,「新興食中毒細菌*Escherichia albertii*について」, 令和4年度厚生労働科学研究費助成事業 北海道・東北・新潟ブロック 腸管出血性大腸菌検査担当者研修会(2022.11.29)

正田卓司,「研究留学について」, 慶應義塾大学薬学部講

義(2022.4.12)

正田卓司,「原薬連続生産の進捗と現状の概要」, レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会(2022.10.4)

出水庸介,「医薬品中のニトロソアミン類の低減化手法」, 令和4年度M7ワークショップ(2022.10.21)

出水庸介,「MOEを活用したPROTACの合理的設計」, MOEフォーラム2022(2022.10.14)

出水庸介,「合理的設計による高活性PROTACの開発」, 第95回日本生化学会大会シンポジウム「ユビキチン・プロテアソーム研究のニューフロンティア」(2022.11.10)

出水庸介,「中分子ペプチド医薬品の現状と展望」, 第23回製剤機械技術学会シンポジウム(2022.11.25)

Demizu, Y,「Development of potent PROTACs targeting hematopoietic prostaglandin D synthase via *in silico* design」, *The International Symposium in Tokyo, Ubiquitin New Frontier "from Neo-Biology to Targeted Protein Degradation"*(2022.12.3)

出水庸介,「日本薬局方試験法における有害試薬排除の検討」, 佐賀県製薬協会研修会(2023.2.3)

出水庸介,「中分子ペプチド医薬品の現状と展望」, 日本化学会第103春季年会2023イノベーション共創プログラム(CIP)セッション「バイオ医薬品の最前線を支えるスマートケミストリー」(2023.3.22)

蜂須賀暁子,「品中放射性物質による内部被ばく～安全から安心に繋げるために」, 令和4年度食と放射能に関する説明会(2022.8.9)

安達玲子,「基礎から学ぶ特定原材料表示 ～導入の背景から新しい表示法における取扱いまで～」, 日本食品衛生協会食品衛生研究所食物アレルギー検査実習(2022.9.9)

Kazunari Kondo,「MHLW's regulatory approach to genome-edited foods」, Global Biotechnology Regulators Meeting(2022.11.15)

Chie Taguchi,「Risk communication tools for genome-edited foods in Japan」, Global Biotechnology Regulators

Meeting (2022.11.16)

畠山智香子, 「厚生労働科学研究「食品の安全確保推進研究」応募のススメ」, 東北大学薬学部医薬品開発研究センターセミナー (2022.6.3)

畠山智香子, 「ほんとうの『食の安全』を考える」, 第58回埼玉県消費者大会 (2022.10.25)

畠山智香子, 「安全な食品ってなんだろう ～食の安全を守るしくみを考える」, 栃木県 食の安全に関するリスクコミュニケーション in 県庁 (2022.11.2)

畠山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える～ゼロリスクという幻想～」, 毎日新聞食育セミナー (2022.11.5)

畠山智香子, 「海外の食品安全情報の収集と活用」, 日本輸入食品安全推進協会 (ASIF) 令和4年度第5回勉強会 (2023.3.15)

渡邊敬浩, 「食品検査に必要なサンプリング, 分析, そして品質保証－ISO/IEC 17025に基づく業務管理要領の改訂とその実行－」, 令和4年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2022.8.9)

渡邊敬浩, 「Codexからみた日本」, 第20回食品安全フォーラム (2022.12.09)

窪田邦宏, 「海外の食品安全情報の収集と提供」, 日本食品工業倶楽部 食品の品質保証懇話会 (2022.10.20)

登田美桜, 「自然毒食中毒に関する情報ネットワークについて」, 令和4年度地方衛生研究所全国協議会関東甲信静ブロック会議 (2022.8.26)

登田美桜, 「植物性自然毒に関する最近の話題」, 令和4年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会 (2022.11.4)

登田美桜, 「Codex規格と日本の基準－汚染物質の基準値について－」, 第20回食品安全フォーラム (2022.12.9)

佐井君江, 齋藤嘉朗, 「Scientific insights about ethnic factors」, PMDA-Asia Training Center Multi-Regional Clinical Trial Seminar 2023 (2023.1.16)

佐井君江, 「医薬品識別情報の国際規格 (ISO IDMP) の国内導入における課題と展望－リアルワールドデータ活用の時代における安全性確保等への活用に向けて－」, MT協議会総会 (2023.1.30)

齋藤嘉朗, 「4種の新規モダリティ医薬品を対象とする薬物動態評価のための生体試料中濃度等分析法の開発と標準化に関する研究: 目的と概要」, 日本医療研究開発機構 令和4年度 創薬基盤推進研究事業 公開シンポジウム (2023.3.8)

孫雨晨, 「核酸医薬品の新規薬物濃度分析法の開発と標準化」, 日本医療研究開発機構 令和4年度 創薬基盤推進研究事業 公開シンポジウム (2023.3.8)

齊藤公亮, 「中分子ペプチド医薬品の新規薬物濃度分析法の開発と標準化」, 日本医療研究開発機構 令和4年度 創薬基盤推進研究事業 公開シンポジウム (2023.3.8)

田中庸一, 「遺伝子治療用製品の新規薬物濃度分析法の開発と標準化」, 日本医療研究開発機構 令和4年度 創薬基盤推進研究事業 公開シンポジウム (2023.3.8)

平林容子, 「安全性評価の課題と展望」, 令和4年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム (2022.8.9)

Hirabayashi Y, 「Initiatives for Safety Assessment of Nanomaterials at Center for Biological Safety and Research, National Institute of Health Sciences」, The 12th Global Summit on Regulatory Science (GSRS) 2022 (2022.10.19)

栗形麻樹子, 「生殖発生毒性試験結果の解釈」, 第2回妊娠と薬情報研究会学術集会 (2022.10.9)

佐藤薫, 「国研業務のご紹介－創薬支援技術研究からコロナウィルスワクチン行政まで」, HSC 研究会 (2022.10.28)

山崎大樹, 「IVIVEとヒト細胞資源の活用による安全性評価技術のヒト予測性向上」 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.8)

諫田泰成, 「パンデミックの不確実性と創薬」, 第35回自然科学研究機構シンポジウム (2023.3.12)

小川久美子, 西川秋佳, 「ICH S1B (R1): 医薬品のがん原性試験の改定」, 第45回ICH即時報告会 (2022.7.7)

小川久美子, 「安全性評価における病理組織標本のポテンシャル」, 令和4年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム (2022.8.9)

小川久美子, 「<がん原性>ICH S1 ガイドライン改定の概要」, 安全性評価研究会 第30回夏の教育フォーラム (2022.9.8)

小川久美子, 「食の安全はどのように守られているのか」, 武庫川女子大学 食物栄養科学部開設記念シンポジウム (2023.2.9)

小川久美子, 「『OECDテストガイドライン』と『バイオアッセイ』」, 横浜国立大学 安全性評価技術Bhas42CTAの社会実装 (2023.2.17)

小川久美子, 「二酸化チタンの安全性評価の現状について」, 第24回医薬品品質フォーラムシンポジウム (2023.2.22)

小島肇, 「3D モデル一般論」, MMS研究会第80回定例会 (2022.6.17)

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 (2022.7.27)

増村健一, 「化学物質のリスク評価手法と課題」, 令和4年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム (2022.8.10)

Shihori Tanabe, 「A Conceptual Framework for Adverse Outcome Pathway (AOP)」, International Workshop for Environmental Disease 2022 (2022.8.23)

Shihori Tanabe, 「State of Art in Science and Technology for Elucidating the Environmental Disease in Japan」, International Workshop for Environmental Disease 2022 (2022.8.24)

小島肇, 「代替法に関する国内外の状況について代替法全般の最新動向」, 日本動物実験代替法学会企画委員会主催講習会 (2022.8.25)

Takashi Yamada, 「Read-across case studies for repeated-dose toxicity of chemicals: Lessons learned from the OECD IATA case studies project」 (Parma-Online Hybrid), The 9th European Food Safety Authority (EFSA) Read-across Work Group Meeting (2022.9.28)

小島肇, 「OECDテストガイダンス作成の経験から見たツールガイダンス整備の課題」, 日本学術会議公開シンポジウム (2022.11.19)

山田隆志, 「ヒト健康影響に係る化学物質安全性データベースの開発および情報科学技術の導入によるリスク評価の迅速化へ向けた課題」 (WEB開催), 化学物質の安全管理に関するシンポジウム - Society 5.0実現に向けた化学物質管理に係るデータ利活用の推進 -, 化学物質の安全管理に関するシンポジウム実行委員会主催, 内閣府等共催 (2022.12.21)

小島肇, 「魚類・両生類の動物実験および動物実験代替法の活用」, とっとりバイオフィロンティア人材育成セミナー (2023.2.28)

小島肇, 「3R (Reduction, Replacement, Refinement) に関する我が国の課題, 取り組みについて」, 第38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 (2023.3.6)

特別講演会

Special Seminars

令和4年度特別講演会開催状況

講師名	所属	講演名	講演日
川原 信夫	公益財団法人 高知県牧野記念財団 理事長	高知県立牧野植物園の事業紹介と今後の展開	2022年5月27日
藤 秀義	ケモインフォ株式会社 代表取締役	連合学習を用いたQSARモデリングの動向	2022年10月6日
片岡 一則	公益財団法人川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター 副理事長・センター長	ナノテクノロジーが拓く未来医療：体内で薬を運び、作り、操る分子技術の開発	2022年11月10日
Sabina Quader	ナノ医療イノベーションセンター 上級研究員	Supramolecular Nanomedicine targets brain cancer	
小林 久隆	米国 NCI/NIH・分子イメージングブランチ	がんの光免疫療法局所制御性T細胞を標的にした治療法を中心に	2022年11月17日
山本 茂貴	内閣府食品安全委員会 委員長	リスク評価に基づく食中毒制御	2022年11月28日
中江 裕樹	JMAC: Japan bio Measurement & Analysis Consortium 特定非営利活動法人 バイオ計測技術コンソーシアム	規制を支える国際的なルール化の動向	2022年12月8日
佐々木 敏	東京大学大学院 医学系研究科 社会予防疫学分野 教授	栄養疫学：食品衛生学における役割を考える	2022年12月23日
白井 宏樹	理化学研究所・計算科学研究センター 「富岳」 Society5.0推進拠点・コーディネーター	AIによる蛋白医薬設計と安全性	2023年3月9日

令和4年度退職者講演会開催状況

演者名	所属	講演名	講演日
五十嵐 良明	生活衛生化学部長	衛研での研究生活を振り返って－暮らしの中の化学物質を対象に	2023年3月14日
近藤 一成	生化学部長	衛研生活を振り返って－迷い道	
伊豆津 健一	薬品部長	製剤の科学とレギュレーション	2023年3月29日
合田 幸広	所長	困ったことと、解決策2，国立衛研での仕事を振り返りながら	

国立衛研例会開催状況

演者名	所属	講演名	講演日
合田 幸広	所長	困ったことと解決策 国立衛研での仕事を振り返りながら	2022年6月6日
本間 正充	副所長	Connecting the Dots：「毒性」＋「遺伝」	2022年7月14日
小出 達夫	薬品部	ラマン分光法を用いた共結晶医薬品の非破壊定量法の開発	2022年10月20日
安彦 行人	薬理部	化学物質健康影響の統合的な予測へ向けた取り組み	
鍋師 裕美	食品部	福島第一原子力発電所事故後の食品中の放射性物質の推移	
廣瀬 昌平	衛生微生物部	食中毒解明に関わる調査・研究及びコロナウイルス検出法の検討	2022年12月22日
西村 拓也	毒性部	食品・食品添加物の安全性，医薬品規制等に向けた取り組み	
山崎 由貴	食品部	農薬の物理化学的性質に基づく食品の加工係数予測モデルの開発	
最上 由香里	薬理部	血液脳関門生体模倣システム（BBB-MPS）の開発と社会実装・行政受容を目指す研究	2023年1月19日
大嶋 直浩	生活衛生化学部	ヘリウム不足に対応した室内空気試験業務	
片岡 洋平	生化学部	国立医薬品食品衛生研究所のRI管理について	
吉成 知也	衛生微生物部	食品を汚染するカビ毒の分析法・汚染実態に関する研究及びSARS-CoV-2検出法の開発	2023年2月9日
志田 静夏	食品部	食品中残留農薬等の公示試験法開発について	
阿部 康弘	薬品部	ナノ医薬品の規制動向と品質評価に関する研究	

令和4年度に行った主な研究課題

Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2022

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. 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
15. 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
16. 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)
17. 医薬品使用実態調査（医安）
Drug utilization study
18. 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
19. 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.
20. 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
21. 新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・安全性確保に関する研究（医安，生物，再生，病理）
Research to ensure the efficacy and safety of drugs and vaccines in emergency situations for emerging infectious diseases.
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. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 食品中の食品添加物分析法の検討 (食添)
Studies of analytical methods for food additives in foods
16. 食品添加物一日摂取量調査 (食添)
Estimation of daily intake of food additives
17. 既存添加物の成分規格の設定 (食添)
Research on specifications of natural food additives
18. 添加物の指定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
19. 食品添加物の規格基準の設定に関する試験 (食添)
Establishment of specifications and standards of food additives
20. 食品添加物公定書の策定に関わる検討 (食添, 衛微)
Studies for Japan's Specifications and Standards for Food Additives
21. 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
22. 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
23. 食品添加物の指定等要請に係る事前相談等業務 (食添)
Consultation for application for designation of food additives and revision of use standards
24. 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
25. 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
26. カンピロバクター属菌の定量的汚染実態調査 (食管)
Quantitative study of *Campylobacter* spp. in chicken
27. 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
28. 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
29. アーモンドにおけるアフラトキシン産生カビの汚染状況（衛微）
Distribution of aflatoxin-producing fungi on almonds
30. 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
31. 食品中のかび毒に係る汚染実態調査及びばく露評価（デオキシニバレノール，ニバレノール，オクラトキシンA及び総アフラトキシンの含有実態調査）（衛微）
Surveillance and exposure assessment for mycotoxins in foods (deoxynivalenol, nivalenol, ochratoxin A and aflatoxins)
32. 安全性未承認GM食品監視対策（生化）
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
33. 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
34. 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.
35. 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
36. 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
37. 食中毒関連情報調査（情報，食管）
Studies on food poisoning information
38. 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
39. 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
40. 食品中の汚染物質に関する調査（情報）
Studies on risk profiles of contaminants in food
41. 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
42. 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
43. 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)
44. 既存添加物の安全性に関する試験（反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験）（キナ抽出物）（毒性）
Combined repeated dose toxicity with the reproductive/developmental toxicity screening test (Cinchona Bark extract)
45. 細胞培養食品－いわゆる培養肉－の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査検討（毒性）
Survey research on the hazards and risks of the so-called cultured meat regarding the food safety
46. 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
47. 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：L-ラムノース）（病理）
Safety evaluation of food additives (90-day repeated-dose toxicity study of L-rhamnose)
48. 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)
49. 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)

50. 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 (4,5-エポキシシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸ビス (9,10-エポキシステアрил) 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 di (9,10-epoxystearyl) 4,5-epoxycyclohexane-1,2-dicarboxylate in rats)

51. 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 (β -[(ヒドロキシエチル) アミノ] アルキルアルコール (二級, C=11~14) 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 alcohols, C11-14-secondary, β -[(hydroxyethyl) amino] in rats)

52. 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

53. 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

54. ヘリウムガス供給不足に伴う水質検査法検討調査 (生活)

Survey of water quality analytical methods due to shortage of helium gas supply

55. 国際的な放射線防護に関する調査 (食品)

Studies of international radiological protection

56. フェオホルバイド等クロロフィル分解物試験法の改訂検討 (食品)

Improvement of analytical method for chlorophyll degradation products including pheophorbide

57. 農薬残留物に対する食事性暴露量の確率論的推定方法に関する研究 (情報)

Studies on probabilistic approach for the estimation of dietary exposure to pesticide residues

58. 乳幼児用穀類加工品に係る調査 (情報)

Studies on processed cereal-based foods for infants and young children

59. 細胞培養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 so-called cultured meat

60. 農薬等の毒性評価のための構造活性相関解析手法の検討業務 (変異, 食品)

Studies of the structure-activity relationship analytical methods for the toxicity assessments on agricultural chemicals

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. 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約 (POPs条約) において廃絶が予定されている化学物質の毒性等調査, 分析, 評価資料作成 (評価)

Research, analysis and preparation of an evaluation report on toxicity of Persistent Organic Pollutants (POPs) which will be listed at the Stockholm Convention

7. 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約 (POPs条約) において廃絶が予定されている化学物質 (令和4年9月COP勧告決定物質分) の毒性等調査, 分析, 評価資料作成 (評価)

Research, analysis and preparation of an evaluation report on toxicity of Persistent Organic Pollutants (POPs) which was adopted to be listed at the Stockholm Convention held in September 2022

8. 家庭用品規制法における有害物質指定スキーム案の作成事業 (生活, 評価)

Preparation of a draft scheme for the designation of hazardous substances under the act on control

of household products containing harmful 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

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. 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
2. アニサキス食中毒リスク低減法の科学的検証およびリスク評価手法の開発（衛微）
Studies on methods for Anisakis risk reduction and risk evaluation
3. 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
4. 食品分野におけるナノ粒子のリスク評価手法検討に関する研究（食品）
Research on risk assessment methods for nanoparticles in the food sector
5. 鶏肉のフードチェーンを通じたカンピロバクターの定量的動態解析とリスク低減効果の評価に向けた研究（情報，食管）
Studies on Quantitative kinetics of *Campylobacter* in chicken food chain, and evaluation of risk reducing effects

消費者政策調査費（内閣府消費者庁）

1. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証（食品，所長，生薬，食添，衛微）
Inspection and validation for functional substances in foods with function claims
2. 各種食物アレルギーの解析並びにアレルギーを含む

食品の検査法の応用及び改良等（生化）

Studies on food allergens and detection methods of food allergens in processed foods

3. 安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と標準化（生化）
Development and standardization of detection method for authorized genetically modified foods

安全な農林水産物安定供給のためのレギュラトリーサイエンス研究委託事業（農林水産省）

1. カキ中のノロウイルス低減対策に関する研究（食管）
Studies on the measures to reduce Norovirus contaminated in oysters

農林水産物・食品輸出促進対策費

1. 令和4年度マリントキシシン検査外部精度管理（食管）
External investigation of accuracy control on marine toxin analysis

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. 法規制薬物の分析と鑑別等の手法開発に向けた研究（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. 再生医療等製品（安全性等の評価方法）に関する国際標準化（再細）

- International standardization of regenerative medical products (evaluation methods for safety, etc.)
7. 医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化（医療）
International standardization of safety evaluation methods for innovative medical devices
8. 国際標準化支援の抜本強化（医療）
Drastic strengthening of support for international standardization of medical devices
9. 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
10. 医薬部外品成分の白斑誘導能の評価体系に関する研究（生活，生化）
Studies on methods to evaluate ingredients of quasi drugs for inducibility of vitiligo
11. 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究（生活，評価）
Studies on regulation of harmful substances in household products
12. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発のための研究（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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 食品用器具・容器包装等の衛生的な製造管理等の推進に資する研究（食添）
Studies to promotion of hygienic manufacturing management for food contact utensils and packages
20. 食品添加物の試験法の検討及び摂取量に基づく安全性確保に向けた研究（食添）
Studies of test methods for food additives and research to ensure safety based on intake of food additives
21. 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
22. 食品添加物の指定等手続きの国際整合に資する研究（食添）
Studies on international harmonization of procedures for the designation of food additives
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 食中毒原因ウイルス等の汎用性を備えた検査法と制御を目的とした失活法の開発のための研究（食管，情報）
Studies on detection and inactivation of foodborne viruses
31. 我が国における生物学的ハザードとそのリスク要因に応じた規格基準策定のための研究（情報，食管）
Study on microbiological hazards and risk factors for setting standards
32. 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（衛生）
Research on rapid advancement of foodborne outbreak investigation and early detection of multi-prefectural outbreak
33. 国内流通食品に検出されるカビ毒に対する安全性確保の方策の確立に資する研究（衛生）
Studies on safety assurance for mycotoxins detected in foods retailed in Japan
34. 食中毒原因細菌の検査法の整備のための研究（衛生）
Studies on establishing detection methods for food borne bacterial pathogens
35. ウエルシュ菌食中毒の制御のための検査法の開発及び汚染実態把握のための研究（衛生）
Studies on the development of detection method and the contamination of *Clostridium perfringens*
36. 食品中のブドウ球菌エンテロトキシンの検出および嘔吐活性の解明に関する研究（衛生）
Studies on detection of staphylococcal enterotoxins in foods and mechanisms of emetic activity
37. 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
38. 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
39. 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
40. 核酸等温増幅反応を用いた食品遺伝子検査の新規プラットフォーム開発に係る研究（生化）
Studies on development of a new platform for food analysis using nucleic acid isothermal amplification reactions
41. 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
42. 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.
43. 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.
44. 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
45. 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，食添）
Research on reflecting outcome of OECD projects in Health and Labour administration
46. 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
47. エクソソームRNAを毒性指標とした次世代型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
48. 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
49. バイタルサインの統合的評価による急性毒性試験の判定基準策定と代替法に資する研究－診断学とAIによる致死性予測と人道的エンドポイントの設定－（毒性）
Development of a novel acute oral toxicity test based on integrated evaluation of vital signs aiming for alternative methods – predicting lethality, establishment of humane endpoint by diagnostics and AI
50. 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.
51. 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
52. AI支援型MPSを用いたヒトiPS由来神経細胞による神経毒性試験法の開発（薬理，食添，評価）
Development of neurotoxicity test method with human iPS-derived neurons using AI-assisted MPS
53. 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
54. 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
55. 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
56. 毒物又は劇物の指定等に係る急性吸入毒性試験の代替法の開発及びその精緻化に関する研究（病理）
Development and refinement of alternative methods for acute inhalation toxicity tests related to the designation of poisonous or deleterious substances
57. 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
58. 化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築のための基盤研究（変異，評価，病理）
Research for the development of new genotoxicity assessment technology for quantitative evaluation of carcinogenicity under the Chemical Substances Control Law
59. 非ヒト霊長類の動物実験代替法等の薬事上の取り扱いに関する研究（評価，病理）
Acquisition of basic information for domestic and international trend surveys and development of alternatives to animal testing for non-human primates (NHP)
60. *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
61. 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
62. 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
63. 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
64. 水道水及び原水における化学物質等の実態を踏まえた水質管理の向上に資する研究（生活，評価）
Research on the improvement of water quality management based on the actual conditions of chemicals in drinking and raw water
65. 食品中の放射性物質の基準値施行後の検証とその影

響評価に関する研究（食品）

Study on verification of standard value of radioactive material in food and its effect

66. フードテックを応用した細胞培養食品の先駆的な研究検討による食品衛生上のハザードやリスクに係る研究（毒性）

Research on food safety hazards and risk of so-called cultured meat utilizing the cutting-edge technologies related to food

医薬品等審査迅速化事業費補助金（厚生労働省）

1. 革新的医療機器等国際標準獲得推進事業（再細）

Promotion of acquisition of international standards such as innovative medical equipment

2. 革新的医療機器の先進的非臨床試験法に関するガイドライン（医療）

Guideline of an advanced method of nonclinical evaluation for medical device with innovative technology

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. 急増する植物成分由来危険ドラッグの迅速な規制に資する研究（生薬、有機）

Research for the prompt regulation of the increasing number of new psychoactive substances derived from plant ingredients.

2. 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

3. 遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する課題や論点等の整理のための調査研究（遺医）

Research to organize issues and discussion points related to transplantation of genetically modified xenotransplants

4. 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.

5. 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.

6. 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. 創薬基盤技術の迅速化・効率化を目的とした革新的医薬品製造技術における高度測定・評価技術の開発研究（薬品、有機）

Study on advanced measurement and evaluation techniques in innovative pharmaceutical manufacturing technology for acceleration and efficiency of new drug development platform

2. 先端的機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究（医療、薬品、生薬）

Study of novel characterization and quality control techniques, through advanced instrumentation for innovative pharmaceuticals

3. 薬用植物種苗供給の実装化を指向した開発研究（生薬）

Development study for practical providing system of medicinal plant seedlings

4. ドラッグリポジショニングを念頭にした天然物医薬品の適用拡大の基盤整備研究（生薬）

Research on development for expanding the application of natural medicines with drug repositioning

5. 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

6. 4種の新規モダリティ医薬品を対象とする薬物動態評価のための生体試料中濃度等分析法の開発と標準化に関する研究（医安、生物、有機）

Study on development and standardization of bioanalytical methods toward pharmacokinetic evaluation for 4 types of new modality drugs

7. ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを

- 基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究 (医安)
- Industry-academic-government collaboration study for drug development utilizing Integrated Disease-specific Information Database based on National Center Biobank Network
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 (毒性)
- High-throughput Toxicity Analysis System Using a Wearable Device
9. 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
10. 先端的生物医薬品の最適な実用化促進のためのCMC分野における創薬基盤技術の高度化に関する研究 (生物, 有機)
- Studies on advanced technologies in CMC field of innovative biopharmaceuticals to promote their efficient development
11. 動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法の確立 (遺医)
- Development of an off-target evaluation method to predict toxicity that is difficult to detect in animal studies
12. 創薬基盤技術の迅速化・効率化を目的とした革新的医薬品製造技術における高度測定・評価技術の開発研究 (薬品, 有機)
- Study of development of advanced analytical techniques in innovative pharmaceutical manufacturing technology for streamline and efficient pharmaceutical development process
13. 先端的生物医薬品の最適な実用化促進のためのCMC分野における創薬基盤技術の高度化に関する研究 (生物, 有機)
- Studies on advanced technologies in CMC field of innovative biopharmaceuticals to promote their efficient development
14. IVIVEとヒト細胞資源の活用による安全性評価技術のヒト予測性向上 (薬理)
- Improving human predictability of safety assessment technologies by utilizing IVIVE and human cell resources
- (医薬品等規制調和・評価研究事業)
1. 医薬品の品質水準の効率の確保に向けた日本薬局方の新規試験法と国際調和の検討 (薬品, 生薬, 有機, 衛微)
- 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とガイドラインの国際調和に関する研究 (薬品)
- Studies on the development of evaluation methods for bioequivalence and international harmonization of guidelines for ethical pharmaceutical products
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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 (薬品, 医療)
- Study on development of quality evaluation methods for microneedle array pharmaceuticals
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. バイオ後続品の品質安全性確保と国際規制調和の推進のためのレギュラトリーサイエンス研究 (医安, 生物)

- Regulatory science research on biosimilars to ensure their quality and safety, and to promote their international regulatory harmonization
10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. AIを利用した医療機器プログラムの市販後学習時の性能評価に資する研究 (医療)
Study on relevant performance evaluating process after post-marketing training of software as medical devices utilizing artificial intelligence with machine learning
 19. 脱細胞化組織を利用した医療機器の品質及び安全性評価法の開発に関する研究 (医療)
A study on the development of quality and safety evaluation methods for medical devices using decellularized tissues)
 20. 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
 21. 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
 22. 医薬部外品・化粧品とその原料中の不純物及び配合禁止物質等の試験法と規格基準に関する研究 (生活)
Studies on analytical methods and standards of impurities and prohibited substances in quasi-drugs, cosmetics and their raw materials
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. 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.

28. 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
29. 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
30. 重篤副作用患者由来iPS細胞バンクの構築に向けたフィージビリティ研究 (医安, 薬理)
Feasibility study for the construction of patient-derived iPS cell bank of serious adverse drug reactions
31. アジア人を対象にしたファーマコゲノミクス情報の利用における医薬品添付文書への情報反映方法に関する研究 (医安)
Study of method of writing information of pharmacogenomics obtained *in vitro* study on drug label to apply for clinical setting
32. 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, 再細, 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
33. 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
34. 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
35. 生体模倣システム (MPS) の新規ヒト型*in vitro*医薬品評価法としての規格化, 国際標準化に向けた基盤整備に資する研究 (センター長, 薬理)
Research contributing to the development of a foundation for international standardization of MPS as a novel human *in vitro* drug test method
36. 医薬品等の安全性評価に用いる動物試験代替法の開発, 評価及び標準化に関する研究 (評価, 食添)
Study of development, verification and standardization of alternative to animal tastings to safety assessment for pharmaceuticals
37. 統合的な試験と評価のアプローチによる新医薬品の環境リスク評価フレームワークの開発に関する研究 (評価, 生活)
Study on the development of an environmental risk assessment framework for new pharmaceuticals using integrated approaches to testing and assessment
38. 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
39. アドバンスドマテリアルを利用した医薬品・医療機器等の安全性評価に資する研究 (評価)
Research contributing to safety evaluation of drugs and medical devices using advanced materials
40. 医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究 (評価, 医療)
Research on the establishment of control thresholds for the efficient risk assessment of pharmaceutical impurities
41. エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究 (生物, 再細, 医安)
Studies on establishment of control strategy of exosome products
42. 医薬品安全性評価の迅速化・高精度化に資する非臨床試験毒性用語の標準化とデータベース構築 (毒性, 病理, センター長室)
Construction of non-clinical toxicity study terms standardized toward accelerate and high-accuracy of drug safety evaluation
43. シグナルかく乱作用に基づく新規ヒト発生毒性試験法による核酸医薬品の安全性評価 (毒性)
Safety evaluation of nucleic acid drugs by a novel human developmental toxicity test based on the signal disruption
- (再生医療実用化研究事業)
1. 再生医療等製品に関するウイルス安全性評価の国際標準化研究 (再細)

International standardization research for virus safety in human cell therapy and gene therapy products

2. 国際標準化に資する多能性幹細胞由来細胞加工製品の遺伝的不安定性評価法に関する研究（再細）

Study on evaluation methods for genomic instability in cell-based therapeutic products derived from pluripotent stem cells to promote international standardization

3. ヒト間葉系幹細胞を原材料とする再生医療等製品の臨床有効性に関連する品質特性の探索・解析手法の開発と国際標準化に資する研究（再細）

Study for the development and international standardization of methods for the identification and analysis of quality attributes related to the clinical efficacy of regenerative medical products derived from human mesenchymal stem cells

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

（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术開発（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）（遺伝医）

Development of basic technologies for manufacturing, purification and analysis of oligonucleotide therapeutics

（再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（再生医療技術を応用した高度な創薬支援ツール技術開発））

1. ヒト型BBBネットワークMPSの事業化（社会実装支援）（薬理）

Industrialization of humanized BBB network MPS (Support in social implementation)

2. オンチップ灌流型MPSを基礎とした肝と他臓器が関与する薬物動態・毒性の予測系開発（薬理）

Development of a prediction system for pharmacokinetics and toxicity involving the liver and other organs based on on-chip perfusion MPS

3. MPSの標準化・基準作成による産業界への導入と規制当局受け入れとの橋渡し研究（薬理）

Research on bridging between the industrial implementation and regulatory acceptance of MPS

（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（遺伝医）

Integrated manufacturing process of viral vectors for cell and gene therapy

（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（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（遺伝医）

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（遺伝医）

Rational design of lipid nanoparticle-based vaccines

(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. わが国における輸入熱帯病・まれな寄生虫症の診断治療体制の整備 (薬品)

Development of a diagnostic and treatment system for imported tropical diseases and rare parasitic diseases in Japan

2. 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.

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 (有機, 薬理)

Development of novel therapeutic agents for novel coronaviruses focusing on nuclear transportation dynamics

4. 新規タンパク質分解医薬による迅速かつ合理的な抗ウイルス薬開発基盤の構築 (遺医)

Establishment of a platform for rapid and rational development of antiviral drugs using novel protein degraders

5. フラビウイルスの生活環に特異的な抗フラビウイルス薬の創出 (有機)

6. 高親和性ACE2による変異株を網羅したCOVID-19治療薬開発 (薬理)

Development of COVID-19 therapeutics covering mutant strains with high affinity ACE2

7. 革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築 (遺医, 薬理)

Development of new adjuvant/vaccine carriers, technical support and database development.

(肝炎等克服緊急対策研究事業)

1. 肝炎ウイルスによる病原性発現機構解析による新規治療法の開発 (有機)

Elucidating pathogenesis of hepatitis viruses for drug discovery

(B型肝炎創薬実用化等研究事業)

1. B型肝炎ウイルスのゲノム活性化・複製機序解明と創薬・標的因子同定に資する研究 (有機)

Study contributing to the elucidation of the mechanism of genomic activation and replication of hepatitis B virus and the identification of antivirals and host targets

(肝炎等克服実用化研究事業)

1. 受容体共役因子によるB型肝炎ウイルス感染制御と創薬研究 (遺医)

Studies on the Control of Hepatitis B Virus

Infection and Drug Discovery by Receptor-Conjugated Factors

(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

(ワクチン・新規モダリティ研究開発事業)

1. 革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築 (遺医, 薬理)

Grand design platform and database for the development of innovative adjuvant and vaccine carrier

科学研究費補助金 (日本学術振興会)**(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. 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

4. 血管への接触圧力分布を可視化するカテーテルシミュレータの開発 (医療)

Development of a catheter simulator to visualize contact pressure distribution to blood vessels

5. 石灰化病変拡張時に冠動脈血管に生じる三次元ひずみ分布の実験的計測法開発の試み (医療)

Development of an experimental method for measuring three-dimensional strain distribution in calcified coronary artery model during balloon expansion

6. 生体組織由来脱細胞化小口径動脈グラフトの開発と大動物実験による検証 (医療)

- Development of decellularized small-diameter arterial grafts and evaluation in large animal experiments
7. 細胞周期制御型CRISPR/Casシステム構築のための基盤研究 (生化学)
- Development of cell-cycle regulated genome editing system using CRISPR/Cas9
8. 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
9. 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
10. 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, 食管)
- Development of mature iPSC-derived cardiomyocytes toward drug development
11. 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
12. 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
13. 化学物質のシグナルかく乱作用を基にした新規*in vitro*催奇形性評価原理の解明 (毒性)
- Novel *in vitro* teratogenicity evaluation principles based on chemical signal disruption
14. 核酸ワクチンやゲノム編集遺伝子治療に係る安全性の評価と安全な運用に資する研究 (毒性)
- The evaluation of safety and safe operation of nucleic acid vaccines and genome-edited gene therapy
- (基盤C)
1. 事故的混入物・不純物の分布を検出できる局所励起PLQYマッピング法の開発 (薬品)
- Development of a local excitation PLQY mapping method for detection of distribution of accidental contaminants and impurities
2. 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
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. マルチオミックス解析を用いたヒトiPS細胞分化指向性制御機構の解明 (再細)
- Multi-omics analysis to elucidate the molecular mechanisms controlling human iPSC cell differentiation propensity.
7. 新たなユビキチンリガーゼリクルートするプロテインノックダウン法の開発 (遺伝)
- Development of protein knockdown technology that recruits new ubiquitin ligases
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 (遺伝)
- Study of molecules involved in incorporation of antisense oligonucleotide into the cells
9. 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 (遺伝)
- Establishment of methods for evaluation of innate immune activation by antisense oligonucleotides
10. 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
11. 人生100年時代に応えるインプラント材料の探索 (医療)
- Search for implant materials for the era of 100-year life
12. 経カテーテル的僧帽弁治療システムの開発 (医療)
- Development of transcatheter mitral valve repair system
13. 心外膜下脂肪量および脂肪肝に着目した虚血性心疾患予測のための機械学習モデルの構築 (医療)

- Establishment of a machine learning model for prediction of ischemic heart disease focusing on subepicardial adipose tissue and fatty liver
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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)
19. 細胞表層構造のゆらぎから紐解くリステリアのバイオフィーム形成の分子基盤の解明 (食管)
Studies on the genomic fluctuation of biofilm formation in *Listeria monocytogenes* based on cell surface structure
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. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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.
31. 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
32. HLA-A*11:01に着目したサルファ剤による重症薬疹発症メカニズムの解明 (医安)
Mechanistic study of sulfa drug-induced severe cutaneous adverse reactions by focusing on HLA-A*11:01
33. 抗てんかん薬による重症薬疹発症予測のための遺伝子診断薬の開発 (医安)
Development of genomic diagnostic system for prediction of antiepileptic drug-induced severe cutaneous adverse reactions.
34. 酸化的傷害後に長期に遺残する造血前駆細胞機能不全を反映するエ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ー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チャネル新規調節機構 (薬理)
Study of novel modulation of Ca^{2+} -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. 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
45. DNAポリメラーゼ γ (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 γ
46. 二核肝細胞由来の大型小核が引き起こすクロモアナジェネシスを介した化学発がん (病理)
Chemical carcinogenesis via chromoanagenesis induced by large micronuclei derived from binuclear hepatocytes
47. 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
48. 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 (評価)
Analysis of DNA damages in male germ cells and mutations in the genome of next generation
49. 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
50. 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
51. びまん型及び腸型胃がんにおけるRNAウィ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
52. アミロイド β 切断活性を有するアルツハイマー病治療薬の開発 (評価)
Development of a drug for Alzheimer's disease with amyloid beta-cleaving activity
53. Cell free mRNAからの微量遺伝子変異検出法の確立とその応用 (遺伝)
Development of a highly sensitive method for detection of mutated genes from cell free mRNA
54. 金属ナノ粒子は非金属ナノ粒子と区別して食事性曝露評価を行う必要があるのか? (食品)
Should metallic nanoparticles be distinguished from non-particulate metal in dietary exposure assessments?
55. 新規高感度O型糖鎖誘導体化試薬の開発 (有機)
Development of fluorescent labeling reagents for O-glycan
56. オウゴンの副作用を制御するための方策とその応用 (生活)
Strategies to control the adverse effects of Scutellaria Root and their applications

(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

(挑戦的研究 開拓)

1. ハイドロゲルと液体金属から構成される超ソフト電子機械システムに関する研究 (毒性)

Study on ultrasoft electromechanical systems composed of hydrogel and liquid metal

(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チャン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. 血液脳関門を標的とした新興感染症の病態解明と創薬への応用 (薬理)

Elucidation of mechanisms of emerging infectious disease and drug discovery by targeting blood-brain barrier.

(若手研究)

1. X線顕微CT法を用いたマイクロニードルアレイ製剤の皮膚穿刺性能評価技術の高度化 (薬品)

The development of evaluation methods for microneedle insertion into the skin by 3D X-ray micro-computed tomography imaging

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. ゲノム編集細胞におけるオフターゲット変異の高感度検出法ClAmp-seqの確立 (遺伝)

Establishment of ClAmp-seq, a sensitive detection method for off-target mutations in genome-edited cells

5. 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*

6. *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

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 (有機)

Study on drug discovery using cyclic dinucleotide analogues with the peptide backbone.

8. 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

9. 尿中キヌレニン経路代謝物に着目した薬剤性間質性肺疾患の新規バイオマーカーの開 (医安)

Development of novel urinary biomarkers of drug-induced interstitial lung disease focusing on metabolites of the kynurenine pathway

10. ナノ粒子曝露の継世代影響を予期する精子機能評価の構築と非侵襲的バイオマーカー探索 (毒性)

Transgenerational effects of nanoparticles via sperm

11. 「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

12. 急性腎障害後の尿管の再生機構破綻におけるCD44の役割解明 (病理)

The role of CD44 in disruption of renal tubular regeneration after acute kidney injury

13. 抗体医薬品凝集体の非標的細胞取込に関わる受容体

の同定（生物）

Identification of novel receptors associated with cellular uptake of monoclonal antibody aggregates

14. シングルリファレンスHPLC法による新たなパターン認識の開発と製剤検査の応用（食品）

Development of new pattern recognition using single-reference HPLC method and its application to pharmaceutical inspection

15. 膜透過性E3リガーゼリガンドの開発とナノ粒子型分解誘導剤への応用（有機）

Development of cell-penetrating E3 ligase ligand and its application to nanoparticle-based degraders.

（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

2. ユビキチン化により機能調節をうけるタンパク質を標的とした分解誘導剤の開発（有機）

Development of degrader targeting proteins regulated by ubiquitination

（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. ICH Q3Dに基づく日本薬局方医薬品の元素不純物管理への適用を目指した蛍光X線分析法の標準化に関する研究（薬品）

Study on standardization of X-ray fluorescence spectrometry for application to control of inorganic impurities in Japanese Pharmacopoeia pharmaceuticals based on ICH Q3D

3. 日本薬局方収載医薬品添加物の元素不純物管理に係る鉛特異的試験法の開発（薬品）

Development of lead-specific tests for the control of elemental impurities in Japanese pharmaceutical excipients.

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

7. フローサイトメトリーを用いた生物薬品の試験法に関する研究（生物）

Study about flow cytometric analysis

8. 日本薬局方無菌試験法に収載された培地の微生物検出能に関する研究（衛微）

Study on the micro-organisms' detectability of culture media for sterility test listed in the Japanese Pharmacopoeia

（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

2. 固相マイクロ抽出法を用いた加工食品中のフラン及びその類縁体の分析法の開発（食品）

Development of analytical method using headspace solid phase microextraction for furan and its derivatives in processed food

3. モノテルペンの精確な定量を指向したGC/FIDにおける相対モル感度を用いた定量法の開発（食添）

Development of accurate quantitative method using relative molar sensitivity for monoterpenes using GC/FID

（公財）食生活研究会研究助成

1. 新たなゲノム解析技術を用いた未同定遺伝子組換え食品の特定（生化）

Strategy for detecting flanking sequence of genetically modified foods using Cas9 target sequencing

（公財）飯島藤十郎記念食品科学振興財団

1. 乳幼児のアクリルアミド摂取量の把握に向けた一食分試料中のアクリルアミド含有量調査（食品）

Survey of acrylamide content in diet samples for one meal for infants

(公財) ニッポンハム食の未来財団

1. 加工食品の輸出拡大を目指したコーデックス指定アレルギーならびにアレルギー様化学物質の網羅的検出法の基盤的検討 (食品)

Studies on comprehensive detection methods for Codex-designated allergens and allergen-like chemical substances for processed food exports

(公財) 喫煙科学研究財団

1. ヒト細胞を活用した加熱式たばこの健康影響評価 (薬理)

Health evaluation of heated tobacco products using human cells

(一社) 日本動物実験代替法学会

1. ナノマテリアルの免疫毒性に関するh-CLAT試験法評価の研究 (評価)

Research on evaluation of h-CLAT test method on immunotoxicity of nanomaterials

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

一般試験研究費 (基盤的研究費等試験研究費)

1. 食品の安全性に関する情報の収集, 解析, 評価および提供に関する研究 (情報)

Studies on food safety information: research, analysis, assessment and dissemination

2. 医薬品の安全性に関する情報の収集, 解析, 評価および提供に関する研究 (医安)

Studies on drug safety information: research, analysis, assessment and dissemination

3. グルタミン酸トランスポーターの新規調節機構および調節因子の解明 (薬理)

Studies on the modulation mechanisms and the modulating factors of glutamate transporters.

4. ミクログリアによる血液脳関門バリア機能の成熟及び変動要因の解明 (薬理)

Studies on the mechanisms for the development of BBB and the modulating factors.

5. 医薬品のヒトにおける痙攣等有害事象誘発リスクを予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた*in vitro*安全性薬理評価法開発に関する研究 (薬理)

Development of the *in vitro* safety pharmacological test for seizure risk by hiPSC derived neurons.

6. 国際協力を伴う情報基盤の化学物質安全性に関する研究 (評価)

Studies on information-based chemical safety with international collaboration

7. 化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤の研究 (評価)

Studies on knowledge platform to support countermeasure against emergent chemical safety hazards

8. ナノマテリアルの遺伝毒性評価及び免疫毒性の酸化ストレス評価 (評価)

Studies on evaluation of nanomaterial-induced genotoxicity and oxidative stress in immunotoxicity

9. 食品中のトリチウム分析法の検討 (食品)

Studies on the methods for the analysis of tritium in foods

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4年度行政試験等の処理状況

Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2022

令和4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	436
	後発医薬品品質情報提供等に係る調査	40
	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	196
	医薬品等GMP対策事業	288
	GMP査察体制強化事業	138
	登録試験検査機関精度管理等適正化推進事業	2
	危険ドラッグ買上調査における成分分析	887,152
	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	9,170
	ヘリウムガス供給不足に伴う水質検査法検討調査	1,620
	化学物質に係る試験調査等	27,274
	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	45
食品関係	食品・添加物等の規格基準に関する試験検査等	14,700
	食中毒関連情報調査等	21,005
	食品表示に関する試験検査等	1,170
	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	294
	マリントキシン検査外部精度管理事業	28
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	53
	指定薬物配布	49
	鑑識用麻薬標品配布	13
	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4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 齋藤嘉朗

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、9月にWeb会議システムを用いて行った。また10月24日に厚生労働省監視指導・麻薬対策課の公的試験検査機関認定調査を受けた。実地査察は業務課（検体の受入）、GMP資料・試料保管室、薬品部（共通機器室、恒温機器室、精密試験室、医薬品機能試験室等）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4年11月21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。

令和4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3年度に引き続き化学合成医薬品の試験数が高い水準を継続した。

化学合成医薬品に関しては、ラベプラゾールナトリウムを含有する錠剤6品目、アスコルビン酸を含有する注射剤15品目、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物を含有する注射剤7品目、アミノフィリン水和物を含有する注射剤11品目、エピナスチン塩酸塩を含有する点眼剤11品目、オロパタジン塩酸塩を含有する点眼剤13品目、シアノコバラミンを含有する注射剤4品目、シアノコバラミンを含有する点眼剤4品目、ジクロフェナクナトリウムを含有する点眼剤5品目、チアミン塩化物塩酸塩を

含有する注射剤13品目、チモロールマレイン酸塩を含有する点眼剤25品目、トラニラストを含有する点眼剤9品目、精製ヒアルロン酸ナトリウムを含有する点眼剤26品目、リドカインを含有する注射剤11品目の定量試験（160件）を実施した。また、アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩を含有する配合錠・OD錠22品目、アプレピタントを含有するカプセル剤6品目、イマチニブを含有する錠剤4品目、エキセメスタン含有する錠剤2品目、エンテカビルを含有する錠剤7品目、クロビドグレル硫酸塩・アスピリンを含有する配合錠3品目、タダラフィルを含有する錠・OD錠26品目、デュロキセチンを含有するカプセル剤・錠・OD錠32品目の溶出試験（102件）を実施した。さらにエナラプリルマレイン酸塩を含有する錠剤24品目の純度試験（24件）を実施した。

生薬部ではニンジン15検体とコウジン末5検体について、重金属試験（試験数20）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、ラニビズマブ後続品1製剤の生物活性試験、エタネルセプト後続品1製剤の生物活性試験、アダリムマブ後続品3製剤の純度試験（試験数5）を実施した。また、衛生微生物部において無菌製剤に対する試験検査（医薬品等GMP対策事業）を行い、アシクロビル注射液のソフトバッグ製剤1製剤及びエポエチンアルファ後続品のシリンジ製剤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、パウダーファンデーション製品について、評価品目の鉛の含有量（試験数20）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、健康被害が報告されたいわゆる「健康食品」に関する緊急収去試験を生薬部が実施した。

令和4年度衛研報告第141号 人名索引リスト

A

Abe, Yasuhiro	(阿部康弘)	154, 156, 251, 252, 287, 288, 298, 300, 376, 378, 388
Abe, Yutaka	(阿部裕)	191, 192, 193, 291, 292, 300, 326, 327, 347, 375, 377, 385
Adachi, Reiko	(安達玲子)	293, 321, 323, 340, 375, 377, 382, 393
Adachi, Rika	(足立利華)	213, 214, 291, 322, 324, 325, 339
Aida, Asako	(相田麻子)	294, 295
Aisaki, Ken-ichi	(相崎健一)	274, 275, 345, 346, 347, 348, 377, 379
Akagi, Jun-ichi	(赤木純一)	296, 297, 355, 356, 357, 358, 387
Akane, Hirotoshi	(赤根弘敏)	241, 242, 296, 297, 315, 316, 342, 354, 355, 356, 357, 358, 387
Akiyama, Takumi	(秋山卓美)	177, 178, 214, 289, 317, 321, 340, 376
Amanuma, Hiroshi	(天沼宏)	5, 272, 341
Ando, Daisuke	(安藤大介)	156, 172, 285, 287, 298, 299, 317
Aoki, Yoshiko	(青木良子)	47, 221, 294, 344, 386
Aoyama, Michihiko	(青山道彦)	155, 285, 287, 301, 302, 304
Arai, Ryoko	(新井玲子)	166, 167, 306, 308
Arai, Sakura	(新井沙倉)	200, 202, 204, 330, 331, 332, 333, 334, 385
Arakawa, Noriaki	(荒川憲昭)	216, 217, 221, 294, 342, 343, 344, 386
Arita, Yoshiko	(有田佳子)	329
Asakura, Hiroshi	(朝倉宏)	108, 195, 196, 197, 198, 199, 292, 327, 328, 329, 352, 370, 375, 376, 378, 379, 380, 381, 382, 385, 393
Ashikaga, Takao	(足利太可雄)	248, 282, 284, 297, 359, 360, 361, 362,

363, 364, 365, 372,
374, 378, 379, 380,
381

C

Chiba, Shinji	(千葉慎司)	190, 322, 323, 324
Chujo, Kaori	(中條かおり)	350, 352

D

Demizu, Yosuke	(出水庸介)	114, 154, 165, 167, 171, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 252, 269, 270, 286, 297, 302, 304, 305, 307, 308, 310, 314, 334, 335, 336, 337, 338, 344, 375, 376, 378, 380, 393
----------------	--------	---

F

Fujihara, koji	(藤原恒司)	292, 327
Fujiwara, Yumiko	(藤原由美子)	190, 326
Fukui, Chie	(福井千恵)	288, 315, 316, 317
Furihata, Chie	(降旗千恵)	263
Furuhama, Ayako	(古濱彩子)	242, 296, 297, 358, 364, 373, 375, 376, 377, 380

G

Goda, Yukihiro	(合田幸広)	69, 156, 163, 165, 172, 200, 204, 206, 210, 250, 291, 298, 301, 302, 303, 306, 307, 330, 331, 332, 333, 334, 375, 376, 377, 378, 380, 381, 383, 387, 388
Goto, Yuto	(後藤佑斗)	162, 305, 306, 308, 390
Grúz, Petr	(ピーターグルーズ)	243, 358, 359

H

Hachisuka, Akiko	(蜂須賀暁子)	187, 190, 213, 271, 291, 322, 324, 325, 338, 340, 376, 377, 378, 393
Hakamatsuka, Takashi	(袴塚高志)	156, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 288, 300, 301, 305, 306, 307, 308
Hara-Kudo, Yukiko	(工藤由起子)	111, 200, 202, 203, 204, 205, 269, 291, 292, 293, 330, 331, 332, 333, 334, 375, 376, 378, 379, 381, 385, 393
Harazono, Akira	(原園景)	155, 157, 253, 257, 285, 287, 301, 303, 304, 338, 378, 381, 388
Harimoto, Masae	(張本雅恵)	322, 323, 325
Haruta, Ichie	(春田一絵)	15, 53
Hasegawa, Sayuka	(長谷川彩由香)	61, 297
Hashii, Noritaka	(橋井則貴)	157, 158, 207, 253, 257, 285, 287, 301, 302, 303, 304, 335, 336, 338, 378, 381, 389
Hayashi, Katsuhiko	(林克彦)	204, 293, 330, 331, 332, 333, 334, 378
Hayashi, Kyoko	(林恭子)	204, 215, 294, 341
Hayashi, Sayo	(林紗代)	234, 235, 349, 351, 352, 354
Hayashi, Shim-mo	(林新茂)	193, 194, 292, 327, 369, 379
Hioki, Fuyuko	(日置冬子)	292, 325
Hirabayashi, Yoko	(平林容子)	125, 222, 273, 284, 294, 345, 346, 347, 348, 371, 372, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 386, 394
Hirai, Takamasa	(平井孝昌)	167, 168, 259, 288, 309, 310, 376
Hirata, Naoya	(平田尚也)	207, 233, 238, 349, 352
Hirose, Akihiko	(広瀬明彦)	224, 244, 245, 246, 294, 345, 346, 348,

		359, 361, 362, 363, 364, 365, 372, 373, 377, 379
Hirose, Nozomu	(広瀬望)	61, 297, 362, 364
Hirose, Shohei	(廣瀬昌平)	202, 204, 269, 292, 293, 330, 331, 332, 333, 334
Hiruta, Yoko	(蛭田葉子)	157
Honma, Masamitsu	(本間正充)	69, 156, 204, 243, 244, 332, 333, 358, 359, 375, 377, 378, 380
Horibata, Katsuyoshi	(堀端克良)	243, 296, 297, 358, 364, 375, 376, 377, 379, 380
Horiuchi, Shinichiro	(堀内新一郎)	348, 350, 351, 353, 354
Hosoe, Junko	(細江潤子)	163, 206, 306, 307, 334, 335
Hyuga, Masashi	(日向昌司)	156, 157, 200, 253, 257, 285, 300, 301, 302, 303, 304, 378, 383, 389

I

Ichikawa, Norio	(市川範夫)	15, 53
Igarashi, Toshime	(五十嵐智女)	223, 294, 295, 297, 346
Ikarashi, Yoshiaki	(五十嵐良明)	99, 156, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 214, 247, 264, 289, 317, 318, 319, 320, 321, 332, 333, 340, 375, 376, 377, 378, 381, 392
Inoue, Kaoru	(井上薫)	61, 176, 178, 181, 182, 184, 225, 245, 289, 296, 297, 319, 362, 364, 375, 377, 381, 387
Inoue, Takao	(井上貴雄)	91, 170, 171, 209, 211, 216, 260, 261, 262, 263, 285, 288, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 334, 335,

		336, 337, 338, 342, 366, 375, 378, 379, 383, 391
Inoue, Yoriko	(井上依子)	15, 53, 273, 294
Irie, Tomohiko	(入江智彦)	165, 230, 375, 379
Ishii-Watabe, Akiko	(石井明子)	155, 156, 157, 158, 207, 221, 253, 254, 255, 256, 257, 285, 287, 288, 300, 301, 302, 303, 304, 335, 336, 338, 366, 375, 378, 380, 381, 383, 388
Ishii, Yuji	(石井雄二)	240, 296, 297, 354, 355, 356, 357, 362, 377, 380, 387
Ishikawa, Rika	(石川リカ)	221, 344
Ishizuki, Kyoko	(石附京子)	163, 292, 306, 307, 326
Iso, Takako	(磯貴子)	61, 297, 362, 364
Ito, Michiho	(伊藤美千穂)	82, 159, 160, 161, 287, 288, 291, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 366, 367, 375, 376, 377, 378, 380, 381, 383, 389, 390
Izawa, Kazuki	(伊澤和輝)	333
Izutsu, Ken-ich	(伊豆津健一)	74, 154, 156, 172, 251, 252, 287, 288, 298, 299, 300, 315, 316, 376, 378

K

Kai, Kaoru	(甲斐薫)	245, 296, 364
Kamakura, Hiroyuki	(鎌倉浩之)	165, 287
Kan-no, Hitomi	(菅野仁美)	287, 298, 315
Kanda, Yasunari	(諫田泰成)	132, 207, 229, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 275, 294, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 376, 380, 387, 394
Kasamatsu, Toshio	(笠松俊夫)	243
Kashiwabara, Nao	(柏原奈央)	291, 322, 323, 324
Kataoka, Kiyoko	(片岡清子)	309, 310
Kataoka, Yohei	(片岡洋平)	191, 192, 215, 291,

		292, 327, 340, 347 173, 179, 263, 288, 316, 368, 376, 378, 381, 392
Kato, Reiko	(加藤玲子)	339
Katsuta, Yukiko	(勝田由紀子)	221
Katsutani, Naruo	(勝谷成男)	360, 361, 362, 365
Kawa, Keiko	(河恵子)	15, 53
Kawakami, Tsuyoshi	(河上強志)	156, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 204, 265, 286, 289, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 332, 333, 355, 362, 375, 376, 378, 384, 392
Kawamura, Maiko	(河村麻衣子)	164, 206, 304, 305, 307
Kawamura, Tomoko	(川村智子)	246, 296, 297, 361, 362
Kawashima, Akira	(川島明)	245, 296, 364
Kikuchi, Hiroyuki	(菊地博之)	186, 187, 290, 322, 323, 324, 376
Kikura-Hanajiri, Ruri	(花尻(木倉)瑠理)	164, 165, 287, 288, 304, 305, 306, 307, 378, 383, 389
Kimura, Yoshie	(木村美恵)	248
Kinoshita, Mawo	(木下麻緒)	243
Kitajima, Satoshi	(北嶋聡)	127, 223, 226, 227, 274, 275, 294, 295, 296, 297, 345, 346, 347, 348, 375, 376, 377, 378, 380, 387
Kitamura-Nakayama, Kimoko	(北村(中山)貴美子)	350, 354
Kitayama, Ikuko	(北山育子)	189, 322, 323, 324
Kiuchi, Takashi	(木内隆)	190, 322, 323, 324
Kiyoshi, Masato	(木吉真人)	155, 156, 157, 207, 257, 285, 300, 301, 302, 304, 335, 336, 338, 378
Kobayashi, Norihiro	(小林憲弘)	164, 178, 179, 199, 202, 203, 224, 232, 243, 265, 289, 317, 318, 319, 321, 346, 348, 375, 377, 380, 381, 382, 392
Koda, Nanae	(幸田奈々重)	353, 354
Koide, Tatsuo	(小出達夫)	152, 153, 156, 163,

		172, 257, 287, 298, 299, 307, 376, 378, 380, 388
Kojima, Hajime	(小島肇)	180, 247, 248, 282, 283, 284, 286, 292, 297, 319, 356, 359, 361, 362, 364, 365, 372, 374, 377, 378, 379, 380, 381, 387, 395
Kondo, Kazunari	(近藤一成)	116, 211, 212, 214, 271, 293, 327, 338, 339, 340, 375, 376, 377, 381, 385
Kondo, Midori	(近藤翠)	188, 189, 292, 322, 325, 327
Kono, Ken	(河野健)	167, 168, 309, 310
Kubosaki, Atsutaka	(窪崎敦隆)	268, 292, 369, 379
Kubota, Hiroki	(久保田浩樹)	190, 191, 268, 292, 325, 326, 385
Kubota, Kunihiro	(窪田邦宏)	1, 5, 272, 294, 328, 341, 370, 380, 386, 394
Kubota, Reiji	(久保田領志)	176, 177, 178, 181, 182, 289, 312, 314, 317, 319, 321
Kuniyoshi, Kyoko	(國吉杏子)	195, 199, 327, 329
Kurita, Shoko	(栗田祥子)	344
Kuroda, Takuya	(黒田拓也)	169, 259, 309, 310
Kurohara, Takashi	(黒原崇)	205, 206, 207, 209, 210, 269, 307, 334, 335, 336, 337, 338
Kusakawa, Shinji	(草川森士)	167, 168, 288, 309, 310, 376, 378
Kuwagata, Makiko	(榎形麻樹子)	223, 274, 294, 295, 297, 346, 348, 375, 376, 377, 378, 380, 386, 394

M

Maeda, Tomomi	(前田朋美)	291, 324
Maruyama, Taeko	(丸山多恵子)	162, 246, 297, 361, 362, 365, 390
Maruyama, Takuro	(丸山卓郎)	162, 166, 246, 285, 287, 304, 305, 306, 307, 308, 362, 378,

Maruyama, Wakae	(丸山若重)	383, 389, 390 292
Masada, Sayaka	(政田さやか)	162, 287, 304, 305, 306, 307, 308, 367, 378, 380, 389, 390
Masumoto, Naoko	(増本直子)	268, 292, 326, 333, 336, 378, 385, 392
Masumura, Kenichi	(増村健一)	61, 141, 243, 245, 278, 294, 296, 297, 359, 362, 363, 364, 365, 372, 373, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 395
Matsuda, Rieko	(松田りえ子)	187, 215, 225, 294, 324, 340, 341
Matsumoto, Mariko	(松本真理子)	61, 245, 246, 297, 362, 364, 365, 373, 377, 380
Matsushita, Kohei	(松下幸平)	240, 241, 242, 296, 352, 354, 355, 356, 357, 358, 376, 378, 387
Matsuyama, Satoko	(松山さと子)	309
Meiseki, Yuriko	(明関由里子)	360
Minamimura, Yukiyo	(南村幸世)	329
Misawa, Takashi	(三澤隆史)	172, 205, 206, 207, 208, 210, 269, 270, 297, 302, 307, 317, 334, 335, 336, 337, 338, 344, 375, 378
Miura, Minoru	(三浦稔)	246, 297, 361, 362
Miura, Takumi	(三浦巧)	259, 309, 378, 381
Miyajima, Atsuko	(宮島敦子)	179, 289, 315, 316, 368, 375, 376, 378, 381, 384, 392
Miyama, Chizuru	(宮間ちづる)	302
Miyamoto, Yuko	(宮本優子)	173, 315, 316
Miyazaki, Tamaki	(宮崎玉樹)	172, 287, 298, 299, 317, 375, 376, 378, 381
Mizuta, Yasuko	(水田保子)	241, 296, 297, 355, 356, 357, 358
Mizutani, Sakumi	(水谷佐久美)	164, 304, 305, 307
Momose, Yoshika	(百瀬愛佳)	292, 293, 328, 329, 330, 376
Morikawa, Tomomi	(森川朋美)	241, 242, 296, 354, 355, 356, 357

Morimoto, Kazushige (森本和滋) 157
 Morita, Takeshi (森田健) 358
 Morita, Tokio (森田時生) 151, 287, 298, 358
 Murata, Yasumasa (村田康允) 61, 297, 362, 364
 Mutsuga, Motoh (六鹿元雄) 191, 192, 193, 292,
 326, 327, 347, 375,
 377, 382, 385

N

Nabeshi, Hiromi (鍋師裕美) 187, 190, 265, 291,
 322, 324, 325, 380
 Nagao, Nagisa (長尾なぎさ) 292, 326
 Nakajima, Kaori (中島馨) 292, 326
 Nakajima, Osamu (中島治) 293
 Nakamura, Kosuke (中村公亮) 190, 211, 212, 214,
 266, 291, 296, 321,
 322, 323, 324, 338,
 339, 340, 370, 376,
 384
 Nakamura, Ryosuke (中村亮介) 216, 272, 294, 342,
 343, 344, 370, 371,
 377, 378, 380
 Nakamura, Takatoshi (中村高敏) 166
 Nakano, Tatsuya (中野達也) 272, 341, 378
 Nakaoka, Ryusuke (中岡竜介) 173, 174, 263, 285,
 286, 288, 315, 316,
 317, 367, 368, 369,
 375, 376, 378, 381,
 392
 Namba, Jyune (難波樹音) 186, 322
 Narushima, Jumpei (成島純平) 211, 212, 338, 339,
 340
 Nawata, Hiromi (縄田裕美) 290
 Nemoto, Satoru (根本了) 185, 187, 291, 292,
 322, 323, 324, 325,
 375, 376, 382, 384
 Nishimura, Hirotaka (西村仁孝) 301, 303, 304
 Nishimura, Kazuko (西村和子) 301, 302, 303
 Nishimura, Takuya (西村拓也) 223, 294, 295, 297,
 346, 375
 Nishizaki, Yuzo (西崎雄三) 268, 292, 326, 327,
 333, 385
 Nishizawa, Motohito (西沢元仁) 292
 Noda, Mamoru (野田衛) 328, 329
 Nohmi, Takehiko (能美健彦) 240, 356, 357, 359
 Nomura, Yusuke (野村祐介) 156, 264, 286, 288,

O

Obama, Tomoko (小濱とも子) 178, 180, 181, 182,
 184, 317, 318, 321
 Obata, Chihiro (小幡千紘) 301
 Ogata, Jun (緒方潤) 288, 304
 Ogawa, Kumiko (小川久美子) 135, 216, 221, 239,
 240, 241, 242, 264,
 277, 278, 294, 296,
 297, 315, 316, 340,
 342, 354, 355, 356,
 357, 358, 371, 376,
 377, 378, 379, 380,
 387, 395
 Ogihara, Emiko (荻原恵美子) 5, 341
 Ohata, Hideo (大畑秀雄) 246, 297
 Ohnishi, Takahiro (大西貴弘) 200, 203, 204, 269,
 291, 293, 330, 331,
 332, 333, 334, 375,
 377, 379, 385
 Ohno, Akiko (大野彰子) 249, 359, 360, 361,
 362, 363, 364, 365,
 372, 379
 Ohoka, Nobumichi (大岡伸通) 171, 209, 211, 260,
 261, 288, 310, 311,
 312, 313, 314, 315,
 334, 335, 336, 337,
 338
 Ohsato, Tomoko (大里智子) 344
 Okada, Yumiko (岡田由美子) 200, 292, 293, 328,
 330, 369, 370, 375,
 376, 377, 381, 385
 Okamoto, Yoshihiro (岡本吉弘) 173, 174, 175, 176,
 263, 289, 315, 316,
 317, 375, 376, 381
 Okamoto, Yusuke (岡本悠佑) 172, 315, 316, 317
 Okiyama, Yoshio (沖山佳生) 364, 365
 Okubo, Yusuke (大久保佑亮) 225, 275, 345, 346,
 347, 348, 378, 386
 Okura, Tomoko (大倉知子) 187, 290, 322, 323
 Ono, Ryuichi (小野竜一) 244, 274, 345, 346,
 347, 359, 361, 362,
 364, 377
 Oshima, Naohiro (大嶋直浩) 175, 180, 289, 301,

		317, 318, 319, 320, 321, 392
Oshiro, Naomasa	(大城直雅)	195, 199, 269, 292, 327, 329, 376, 377, 385, 392, 393
Ohya, Kenji	(大屋賢司)	200, 204, 269, 293, 330, 331, 332, 333, 334, 375, 378, 380, 381

S

Sai, Kimie	(佐井君江)	33, 221, 294, 341, 344, 394
Saisho, Kazuhiro	(最所和宏)	288, 306, 307
Saito-Shida, Shizuka	(志田(齊藤)静夏)	187, 291, 322, 323, 324, 325, 376, 377, 378
Saito, Akiko	(齊藤亮子)	258, 297, 361, 362
Saito, Hirokatsu	(齊藤洋克)	227, 274, 295, 346, 347, 348
Saito, Kosuke	(齊藤公亮)	216, 220, 221, 272, 342, 344, 394
Saito, Maki	(齊藤真希)	187, 291, 324, 325
Saito, Yoshiro	(齊藤嘉朗)	121, 216, 217, 218, 220, 221, 255, 272, 273, 294, 302, 341, 342, 343, 344, 375, 376, 378, 380, 386, 394
Sakai, Mayumi	(酒井真由美)	5, 341
Sakai, Shinobu	(酒井信夫)	175, 176, 178, 180, 181, 182, 183, 265, 289, 317, 318, 319, 320, 321, 339, 376, 377, 381, 384, 392
Sakai, Takatoshi	(坂井隆敏)	187, 290, 291, 322, 323, 324, 334, 369, 376, 379, 382
Sakamoto, Tomoaki	(坂本知昭)	251, 252, 287, 298, 299, 300, 337, 376, 377, 378, 380, 381, 383, 388
Sakata, Kozue	(坂田こずえ)	214, 339
Sakoda, Hideyuki	(迫田秀行)	156, 173, 174, 175, 286, 289, 315, 316, 317, 368, 376, 381

Sasaki, Kiyomi	(佐々木澄美)	313, 314
Sasaki, Yoshimasa	(佐々木貴正)	195, 197, 198, 199, 268, 328, 329, 332, 375, 381, 393
Sassa, Akira	(佐々彰)	244, 359
Sato, Kaoru	(佐藤薫)	230, 238, 276, 277, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 375, 378, 379, 380, 394
Sato, Kyoko	(佐藤恭子)	190, 191, 192, 292, 325, 326, 327, 332, 377, 381, 384
Sato, Yoji	(佐藤陽治)	74, 86, 167, 168, 169, 170, 258, 259, 260, 285, 288, 308, 309, 310, 347, 366, 375, 376, 378, 379, 380, 381, 383, 390, 391
Satsuka, Ayano	(佐塚文乃)	234, 235, 275, 349, 350, 351, 352, 353, 354
Sawada, Rumi	(澤田留美)	167, 288, 309, 375, 376, 378, 379, 381, 382
Shibata, Hiroko	(柴田寛子)	155, 156, 157, 253, 257, 285, 287, 300, 301, 302, 303, 304, 366, 375, 376, 378, 380, 381, 383, 388
Shibata, Norihito	(柴田識人)	116, 205, 207, 209, 210, 211, 212, 293, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340
Shigemoto-Mogami, Yukari	(最上(重本)由香里)	230, 238, 352
Shigeta, Yoshiyuki	(重田善之)	297, 362, 364
Shoda, Takuji	(正田卓司)	206, 297, 300, 304, 305, 334, 337, 338, 378, 393
Soga, Keisuke	(曾我慶介)	211, 212, 293, 338, 339, 340, 377
Soma, Meili	(相馬明玲)	354, 356
Sugimoto, Naoki	(杉本直樹)	106, 163, 267, 291, 292, 294, 306, 307, 325, 326, 327, 332, 333, 336, 375, 377, 378, 379, 381, 384,

		392
Sugino, Miyu	(杉野御祐)	212, 339
Sugiyama, Kei-ichi	(杉山圭一)	138, 243, 278, 294, 296, 297, 310, 311, 312, 314, 358, 359, 362, 364, 375, 376, 377, 378, 380, 381, 387
Sun, Yuchen	(孫雨晨)	216, 221, 272, 342, 344, 394
Suzuki, Hiroshi	(鈴木洋)	200, 245, 296, 364
Suzuki, Takayoshi	(鈴木孝昌)	262, 263, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 359, 378, 384
Suzuki, Takuo	(鈴木琢雄)	157, 285, 302, 303, 378
Suzuki, Yoshinari	(鈴木美成)	188, 189, 265, 291, 321, 322, 323, 324, 325, 340, 384

T

Tabata, Setsuko	(田端節子)	292
Tada, Atsuko	(多田敦子)	190, 191, 267, 292, 325, 326, 332, 333, 369, 375, 376, 377, 379, 381, 384, 385, 392
Tada, Minoru	(多田稔)	155, 162, 285, 287, 301, 302, 303, 304, 378
Taguchi, Chie	(田口千恵)	271, 293, 339
Taguchi, Takaaki	(田口貴章)	185, 186, 187, 290, 291, 322, 323, 324, 325, 375, 376, 382
Tahara, Maiko	(田原麻衣子)	175, 176, 180, 182, 183, 184, 289, 317, 318, 319, 320, 321, 355, 362, 392
Takabayashi, Michiyo	(高林三千代)	292
Takagi, Atsuya	(高木篤也)	345, 377, 378
Takagi, Mihono	(高木規峰野)	175, 180, 219, 317, 318, 320, 321
Takahashi, Kanako	(高橋華奈子)	218, 220, 230, 349, 350
Takahashi, Miki	(高橋未来)	186, 291, 322, 323, 324, 325

Takano, Megumi	(高野慈美)	309
Takasu, Shinji	(高須伸二)	240, 296, 297, 354, 355, 356, 357, 375, 376, 377, 387
Takatsuki, Satoshi	(高附巧)	291, 322, 324
Takechi-Haraya, Yuki	(原矢佑樹)	154, 172, 252, 285, 287, 288, 300, 378
Takimoto, Norifumi	(瀧本憲史)	240, 354, 355, 356, 357
Tamehiro, Norimasa	(爲廣紀正)	214, 340, 385
Tamura, Masaru	(田村克)	5, 215, 272, 294, 341
Tanabe, Shihori	(田邊思帆里)	244, 278, 280, 281, 286, 345, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 371, 372, 373, 374, 379, 380, 381
Tanaka, Rie	(田中理恵)	164, 288, 304, 305, 307, 375, 376, 378
Tanaka, Seiji	(田中誠司)	163, 164, 167, 291, 306, 307, 308, 390
Tanaka, Yoichi	(田中庸一)	218, 219, 294, 344, 394
Tano, Keiko	(田埜慶子)	285, 347
Taquahashi, Yuhji	(高橋祐次)	223, 224, 226, 243, 274, 275, 282, 286, 294, 295, 297, 346, 347, 348, 372, 375, 376, 377, 378, 379, 386
Tatebe, Chiye	(建部千絵)	190, 191, 267, 292, 325, 326, 385
Terami, Shoko	(寺見祥子)	191, 292, 325, 326
Toda, Miou	(登田美桜)	1, 15, 53, 205, 294, 341, 370, 375, 379, 386, 394
Tokumoto, Hiroko	(徳本廣子)	156, 163, 304, 305, 306, 308, 390
Tokutake, Mika	(徳竹美佳)	352
Tomita, Naomi	(富田奈緒美)	287, 298
Tousaka, Yoshiko	(東阪嘉子)	302, 303
Toyoda, Takeshi	(豊田武士)	216, 239, 241, 242, 277, 296, 297, 315, 316, 342, 354, 355, 356, 357, 358, 371, 375, 376, 377, 378, 380, 387

Tsuboko, Yusuke	(坪子侑佑)	381, 384, 392
Tsuda, Masataka	(津田雅貴)	380, 387
Tsuge, Atsushi	(柘植厚志)	304, 305, 307, 390
Tsuji, Genichiro	(辻厳一郎)	167, 171, 206, 209, 210, 211, 297, 307, 308, 314, 334, 335, 336, 337
Tsuji, Kayoko	(辻嘉代子)	217
Tsuji, Shinji	(辻井伸治)	246, 361, 362
Tsukagoshi, Eri	(塚越絵里)	272, 342, 343, 344
Tsukumo, Yoshinori	(築茂由則)	171, 261, 310, 311, 312, 313, 314, 315
Tsutsumi, Tomoaki	(堤智昭)	102, 187, 189, 190, 266, 267, 287, 290, 291, 322, 323, 324, 325, 376, 377, 379, 380, 382, 384, 392

U

Uchida, Eriko	(内田恵理子)	261, 262, 288, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 334, 347, 375, 378, 379, 383, 384, 391
Uchino, Tadashi	(内野正)	289, 318, 319, 375, 381
Uchiyama, Nahoko	(内山奈穂子)	99, 156, 163, 164, 166, 167, 172, 200, 206, 210, 285, 287, 300, 301, 302, 303, 306, 307, 308, 321, 334, 335, 366, 367, 376, 377, 378, 379, 381, 383, 389, 390
Uema, Masashi	(上間匡)	197, 199, 200, 293, 294, 329, 375, 376, 377, 379, 385
Uematsu, Miyuki	(植松美幸)	173, 264, 288, 315, 316, 376, 377, 381, 384
Ukai, Akiko	(鵜飼明子)	312, 358, 359
Umamo, Takaaki	(馬野高昭)	61, 297, 362, 364
Uneyama, Chikako	(畝山智香子)	1, 5, 15, 53, 118, 215, 271, 294, 340, 341, 375, 376, 386, 394

Ushida, Kazuo	(牛田和夫)	245, 296, 364
---------------	--------	---------------

W

Watanabe, Hidetoshi	(渡邊英俊)	343
Watanabe, Maiko	(渡辺麻衣子)	201, 203, 204, 292, 293, 330, 331, 332, 333, 334, 375, 377, 381, 385
Watanabe, Takahiro	(渡邊敬浩)	168, 215, 272, 294, 308, 340, 341, 370, 379, 380, 386, 394

Y

Yamada, Masami	(山田雅巳)	243, 294, 312, 358
Yamada, Shigeru	(山田茂)	233, 237, 238, 349, 350, 352, 354
Yamada, Takashi	(山田隆)	242, 355, 357
Yamada, Takashi	(山田隆志)	61, 245, 246, 281, 296, 297, 360, 361, 362, 364, 365, 372, 373, 375, 376, 377, 379, 380, 381, 387, 395
Yamaguchi, Miku	(山口未来)	191, 192, 247, 292, 327
Yamamoto, Eiichi	(山本栄一)	94, 156, 163, 167, 172, 252, 263, 288, 289, 298, 299, 306, 308, 315, 316, 317, 338, 367, 368, 375, 376, 378, 381, 382, 384, 392
Yamamoto, Mariko	(山本真梨子)	311, 312, 313
Yamamoto, Masaya	(山本雅也)	295, 296, 371, 375, 376
Yamamoto, Shigechika	(山本繁史)	196, 198, 328, 360
Yamamoto, Shiori	(山本詩織)	195, 196, 198, 292, 328, 329
Yamamoto, Takenori	(山本武範)	261, 288, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 378, 391, 392
Yamasaki, Yuki	(山崎由貴)	189, 291, 322, 323, 324, 325, 384
Yamashita, Lucia Satiko	(山下ルシア幸子)	296, 364
Yamashita, Suzuka	(山下涼香)	186, 290, 324

Yamashita, Takuma	(山下拓真)	261, 288, 310, 311, 313, 314, 315
Yamazaki, Daiju	(山崎大樹)	232, 275, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 387, 394
Yanagimoto, Tokiko	(柳本登紀子)	191
Yasuda, Satoshi	(安田智)	167, 168, 169, 170, 259, 288, 308, 309, 310, 347, 376, 378, 379, 383, 391
Yasuhiko, Yukuto	(安彦行人)	232, 238, 349, 350, 351, 352, 354, 377
Yasui, Manabu	(安井学)	243, 244, 297, 310, 311, 312, 314, 358, 359, 375, 376, 377, 380
Yokoo, Hidetomo	(横尾英知)	167, 206, 207, 208, 209, 269, 270, 308, 334, 335, 338
Yokota, Satoshi	(横田理)	224, 226, 228, 229, 243, 275, 345, 346, 347, 348, 378, 382, 387
Yonaha, Hitomi	(與那覇ひとみ)	15, 53
Yoshiba, Satoko	(吉場聡子)	211, 212, 293, 338, 339, 340
Yoshida, Hiroyuki	(吉田寛幸)	151, 156, 248, 251, 252, 285, 287, 298, 300, 376, 378, 380, 388
Yoshida, Kikuo	(吉田喜久雄)	360
Yoshida, Tokuyuki	(吉田徳幸)	170, 171, 216, 261, 288, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 342, 378, 383
Yoshinari, Tomoya	(吉成知也)	201, 202, 204, 269, 293, 330, 331, 332, 333, 334, 375, 377, 385, 393
Yostuyanagi, Michiyo	(四柳道代)	192, 327

Z

Zhang, Tianqi	(張天齊)	291, 324, 325
---------------	-------	---------------

国立医薬品食品衛生研究所報告第141号キーワード索引（アルファベット順）

A

a 90-day repeated oral toxicity study 223
 A64FX 272
 absolute purity 163
 acetamiprid 228
 Act on the safety of regenerative medicine 259
 actinorhodin 186
 acute oral toxicity 248
 ADME 206
 ADRA (0.5 mg/mL) 180
 ADRA-FL 247
 ADRA-UV 247
 adverse drug reaction 47
 adverse outcome pathway 282
 Adverse Outcome Pathway (AOP) 279, 281
 aflatoxin 204
 agarotetrol 160, 161
 agarwood 161
 aldehyde dehydrogenase 233
 ALK5 238
 allergen labeling 214
 allergic contact dermatitis 178, 181, 184
 allergic symptoms 204
 allogeneic chondrocyte 173
 Aloysia citriodora 159
 alpha-glycosyl isoquercitrin 195
 alternative carrier gas 175
 alternatives to animal experiments 282
 AMED 282
 amines 210
 amino acid derivative reactivity assay 180, 183
 ammonium glycyrrhizate 167
 amorphous drug 154
 amyloid- β (A β) 187
Anisakis 203
 annual committed effective dose 265
 antibody test 254
 antibody therapeutics 222
 antimicrobial peptides (AMPs) 206
 antimicrobial resistance 197
 antimitotic activity 249
 antioxidant activity 249
 antisense oligonucleotide 171, 209, 216
 antiviral activity 210

antiviral therapeutic 200
 AQbD 257
 aquilaria leaves 161
 arginine 208
 aromatic amine 239, 242
 arsenic 189
 artificial agarwood 160
 artificial intelligence 245
 artificial joint 175
 Arylcyclohexylamine 164
Aspergillus westerdijkiae 202
 assay performance 155
 Assessment II for human health effects 245
 ASTM 175
 atherosclerosis 154
 atomic force microscopy 155
 atrioventricular block 235
 Azathioprine 218

B

barrier function 237
 BCoV 204
 beef cattle 196, 197
 benchmark dose (BMD) 232
 between-laboratory reproducibility 180
 biaryl Coupling 186
 bile 199
 bioanalysis 255, 256
 bioassay 155
 Bioequivalence 151
 bioequivqlence 166
 biologics 168
 Biomarker 221
 biomarkers 255, 256
 biopharmaceuticals 158
 biopolymer 156
 biosimilar 222
 bisphenol-A 243
 blood brain barrier 276
 blood-brain barrier 238
 blood-brain barrier 230
 BRAF 171
 BRD4 209
 Buffer capacity 151

busulfan 227

C

Campylobacter 197, 199

Campylobacter jejuni 196

Campylobacter jejuni/coli 198

cancer 278, 280

cancer stem cell 233

carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* 196

carcinogenesis 240

carcinogenicity 224, 242, 278

cardiac remodeling 230

cardiac safety assessment 275

cardiology 236

cardiomyocyte 237

cardiotoxicity 232, 239, 275

catalyst 209

catechin 249

category approach 246

cationic amino acid 206

cefixime 202

cell permeability 270

cell therapy 255, 256

cell-penetrating peptide 207, 208, 209, 270

cell-penetrating peptides 208

cell-sheet transplantation 173

cellular immortality test 168

central nervous system 227, 228

cesium 213

chemical 15, 53

chemical exposure 275

Chemical leukoderma 214

chemical modification 170

chemical stability 206

chemical stress 231

Chemical Substance Control Law 243

Chemical Substance Control Law (CSCL) 245

chemotherapy 236

chicken carcass 201

chicken layer 197

chicken meat 201

children 174, 204, 219

chloroprene rubber 183

chlorothalonil metabolite I 185

chondroitin sulfate proteoglycan 172

chronic heart failure 169

chronotoxicity 229

ciclesonide 210

cigarette smoke extract 233

ciguatera 200

ciguatoxin 200

CiPA 235

circadian rhythm 229

circular dichroism 154

citral 159

citreoviridin 232, 239

citrus fruits 151

clarity OTX 216

claudin 170

cleanliness evaluation 174

clinical laboratory 273

clinical pathology 273

Clinical significance 264

co-crystal 153

cocamidopropyl betaine 178

Codex 272

cold stratification 160

colophony 181

companion diagnostic 262

comprehensive genomic profiling 262

computer-aided detection 174

congenital heart disease 174

contact dermatitis 181

contaminant 267

contamination 203

conversion factor 213

coronavirus 280

Coronavirus Disease 2019 vaccine 156

corticosterone 226

cosmetics 282

coumarin 247

COVID-19 159, 217, 221, 261, 263, 281

CPP-conjugated peptide 207

critical quality attribute 259

crow 197

crystal growth 173

crystal quality 251

crystallization 154, 173

cyclic dinucleotide 210

cyclosporine 154

CYP1A2 Template system 246

cytotoxicity 180, 239

cytotoxicity assay 248

D

d-limonene 159
 data analysis 236
 Data and information 264
 Dcha-20 233
 degradation 172
 degradation product 173
 dehydrated medium sheet 200
 Denmark 272
 deoxymethoxetamine 165
 Der 1 204
 derivatization-assisted immunoassays 165
 desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging 241
 detection method 266
 detoxification 233
 development 228
 developmental neurotoxicity 227, 228
 developmental toxicity 226
 DevTox Berlin workshops 224
 diagnostic marker 216
 diastolic dysfunction 234
 dietary intake 187, 267
 diffuse alveolar damage 216
 digital histopathology 194
 digital pathology 194
 DILI 220
 dimerizing enzyme 186
 dimethylaminopropylamine 178
 dioxin 267
 Disease severity 221
 disintegrant 153
 Dissolution testing 151
 DNA barcoding 161
 DNA methylation 243
 DNT testing 234
 domestic spray product 183
 Doxorubicin sulfate 172
 draft genome 196, 198
 drinking water 179
 drug delivery system 260
 drug exposure 221
 drug safety information 47
 drug shortage 252
 drug-induced interstitial lung disease 216, 221
 drug-induced liver injury 217

dual modified nucleic acid 171

E

East Asia 33
 EC-qNMR 268
 echinochrome 230
 eco-pharma 237
 ecotoxicity 243
 electro-mechanical window 236
 electrophysiology 231
 element 215
 ELISA 257
 elution test 182, 183
 enantiomer 165
 endocrine disrupting chemicals 227
 endocrine disruptor 241
 enmein 159
 enoyl reductase 186
 enthalpy 156
 Ephedra Herb 157, 163
 Ephedrae Herba 162
 ephedrine 157, 162
 ephedrine alkaloid-free 157
 ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract 200
 ephedrine and pseudoephedrine plasma concentrations 166
 epithelial-mesenchymal transition 245
 Equivalency 172
Escherichia albertii 201, 202
Escherichia coli 196
 essential oil 160, 162
 estimated daily intake 191
 ethnic factor 33
 European Pharmacopoeia 167
 existing chemical substance 61
 exosomes 259
 Expert Committee on Quality of Generic Drug Products 251
 exposure assessment 215
 Extracellular vesicle 272

F

FcγRIIIa-158V/F polymorphism 155
 Fe³⁺ 249
 fentanyl 206
 fermentation 189

FGF signal 225
field experiment 201
flavonoid 164
flavoring agent 240
flexible 225
flow imaging 155
FLT3 172
fluorescent spectrum 154
fluoroquinolone resistance 197
FMO 272
foldamers 210
food 190
food additive 271
food additives 191
food flavor 243
food safety 271
food safety commission 243
Food safety information 1, 5, 15, 53
food safety inspections 272
food sanitation law 266
food with health claims 250
food-borne disease 203
food-drug interaction 151
foodborne bacteria 196
foodborne outbreaks 5
foodborne pathogen 202
forced condition 173
foreign particle 156
formaldehyde 181
France 272
Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident 187
fumonisin 204
Fusarium 201
Fusarium head blight 203
Fusarium spp. 202

G

game meat 196
gamma-ray spectrometry 213
gapmer 170
gas-permeable 225
GC-MS 176
GC-MS analysis 206
GC-MS metabolome 162
GC-MS/MS 188
GC/MS 179

gene transfer 208
generic drugs 251
genetic identification 214
genetic integrity 258
genetic variant 219
genetic variants 151
genetically modified food 213
genetically modified maize 212
genetically modified soybean 211
genome integrity 275
genome-edited foods 271
genome-editing 212
genome-wide association study 219
Genotoxic carcinogen 263
genotoxicity 241, 243
gentamicin resistance 196
germination rate 160
gibberellin 160
gilteritinib 172
GLP 194
Glucagon (Genetical Recombination) 157
glutamate transporter 231
glutathione S-transferase M1 217
glutathione S-transferase T1 217
glycerol 209
good manufacturing practice compliance 252
gpt delta rat 240
GRP 214

H

H-PGDS 206, 207, 209, 269
hair folliculoids 226
hapten 203
harmonization of terminology in developmental toxicology 224
hazard classification 243
headspace gas chromatography/mass spectrometry 185
health food 271
health food product 164, 250
health risk 178
helical peptide 205
helical structure 210
helium 175
Hematological parameter 218
Hematological toxicity 220
hematopoietic microenvironment 222

hemophagocytic lymphohistiocytosis 222
hepatitis C virus 170
hepatitis E virus 199
hepatotoxicity 170, 171, 247
herbal products 251
high shear granulation 152
high-resolution X-ray computed tomography 163
hippocampal neurogenesis 177
hiPSC-CM 232, 275
hiPSC-CMs 239
histopathology 194
HPLC 207, 211
HPLC analysis 206
human cell-processed therapeutic products 168
human iPS cells 225
human lip 228
human pluripotent stem cell 258
human sperm 228
humanized mice 190
humanized model 230
Huperzine A 164
hydrogen sulfide 230

I

ICH 269, 278
ICH guideline 252
ICH Q 2 (R 2)/Q14 257
ICH Q 9 (R 1) 252
IL-2 249
image analysis 152, 173
imatinib 234
immune checkpoint inhibitor 280
immunohistochemistry 241
immunology 156
immunotoxicity 282
immunotoxicity test 249
impedance 234
imported shrimp 196
impurity 184
in silico design 205
in silico model 235
in vitro assay 169
in vitro model 238
in vitro test 175
in vivo genotoxicity 244
in vivo imaging 234

individual susceptibilities 247
indoor air 175
indoor air quality 176, 183
Indoor air quality guideline 176
induced pluripotent stem cell 236
infection 280
infection to non-hepatocytes 170
infectious disease and host defense 159
inflammation 221
information 271
inhalation 263
inhalation exposure 185
inhibitor 204
INN 262
intermittent pneumatic compression device 181
intermolecular correlation 167
internal morphology 163
international consortium 281
international harmonization 207, 211
Interoperable medical device 264
intestinal absorption 152
intestine 233
intratracheal instillation 224
iPSC 234
irradiated food 266
Isodonis herba 159
isothiazolinone and paraben preservative 184

J

JaCVAM 282, 283
Japanese 219
Japanese Valerian 162
JECDB 61
Jugular vein 218, 220

K

Kakkonto 166
Kampo extracts 162

L

layer 199
LC-MS/MS 185, 187
LC/MS/MS 179
lead acetate 177

leukemia 219
licorice root 202
ligand-enzyme interaction 246
limit of detection 211, 212
Lipid biomarker 272
lipid nanoparticle 155
lipid profile 220
lipidomics 220
Lipidomics 272
Liposomes 172
liquid chromatography/mass spectrometry 257
Listeria monocytogenes 198
livestock products 185
local lymph node assay 195
loop-mediated isothermal amplification 214
low temperature cooking 196
LTP 214
luciferase 234
luciferase assay 225
lung deposition 263
lung interstitium 221
lung micronucleus assay 244
lysophosphatidylcholine 221

M

madder color 241
magnesium hydroxide 153
magnesium oxide 153
magnetic resonance imaging 227
male-killing 215
MAPK 171, 244
market basket method 191
mask 181
mass spectrometry imaging 263
mass spectrometry-based method 218
melanosome 226
Melia azedarach 160
mercaptopurine 219
metabolic activation 243
metabolic process 246
metal-free condition 208
metals 178
methamphetamine 165
methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 198
method comparison 200
methoxetamine 164

methoxisopropamine 165
methoxpropamine 164
methyl mercury 188
microbial 5
microenvironmental reprogramming 226
microphysiological system 230, 276
microphysiological system (MPS) 277
microRNA 228
Microsampling 218, 220
migration 193
mode of action 246
modified mycotoxins 201
molecular network 278
molecular pathway network 245
monoclonal antibody 254
monolithic material sorptive extraction 176
monounsaturated fatty acid 154
Morphology 172
motion vector 234
MPS 277, 282
mRNA 261
multi-attribute method 254, 257
multi-regional clinical trial 33
multidrug resistance 196
multilaboratory validation 216
multimodal sensing ability 225
multiplex panel 218
multisite study 169
MWCNT 224
MWNT-7 244
mycotoxins 202
myocarditis 280, 281

N

N-Methyl-D-aspartate receptors 165
NADPH oxidase 231, 237
Nanocrystal 172
nanoparticle 188
nanoparticle-based pharmaceutical product 252
nationwide survey 176
near-infrared spectroscopy 152
neuroinflammation 177
new approach methodology (NAM) 279
New Approach Methods (NAM) 284
next-generation sequencing 168, 262
NiO nanoparticles 180

nivalenol 203
 Nociceptive receptor 176
 non-destructive inspection 213
 Non-JP Crude Drug Standards 166
 nonclinical 273
 Notch 238
 nucleic acids 270
 nucleophilic reagent 183
 nucleotide excision repair 244
 NUDT15 219
 nutraceuticals 172

O

ochratoxins 202
 off-target 212
 organocatalyst 208
 ortho-Quinone 214
 osteoarthritis 172

P

P-glycoprotein 190
 p38 244
 PAH 182
 pasteurized milk 200
 peptide 270
 peptide drugs 270
 peptide mapping 254
 peptide-conjugated PMO 209
 per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) 179
 pest control 215
 pesticide 232
 pH-dependent uptake 152
 pharmaceuticals 250
 pharmacogenetics 218
 pharmacovigilance 33
 phenol 208
 phthalate and glycol 183
 phytochemical 160
 pig 198, 199
 plant biocontrol 202
 pluripotent stem cells 169
 polychlorinated biphenyl 267
 polyethylene terephthalate 193
 polymorph 153
 polymorphism 190

polyoxin 204
 polyunsaturated fatty acid 154
 polyunsaturated fatty acid (PUFA) 231
 porous 204
 post-marketing 47
 post-translational modifications 257
 postmarket learning 174
 pre-submission consultation 271
 predictive biomarker 217
 presepsin 217
 primary aromatic amine 184
 proarrhythmia 236
 Prognosis 221
 PROTAC 171, 206, 207, 209, 269, 270
 protein aggregate 158
 protein particles 155
 protein-protein interaction 207, 208, 210
 proteome 216
psbA-trnH intergenic spacer 162
 pseudo-polymorphs 251
 PYGO 278

Q

qNMR 268
 QTc 234
 qualitative analysis 251
 quality 251, 252, 265
 quality assessment 155, 270
 quality assurance 251
 quality control 172
 quality evaluation 161
 quality risk management 252
 quantitative ³¹P-NMR 163
 quantitative analysis 159
 quasi-drug 265
 quasi-drugs 282
 questionnaire survey 222
 quinclorac 185
 quizalofop ethyl 188
 quizalofop tefuryl 188

R

radioactive cesium 265
 radioactivity measurement 213
 radiocesium 190

radionuclide 190
Raman spectroscopy 153
ranitidine hydrochloride 167
rapid quantitative method 213
Rat 218
Rats 220
rats 223
reactive oxygen species (ROS) 281
real world data 33
real-time PCR 201, 211, 212
reconstructed skin equivalents 248
regenerative medicine 259
regenerative therapy 173
regulatory framework 271
regulatory risk assessment 279
regulatory science 174, 251
repeated-dose toxicity 246
reproductive and developmental toxicity 275
research project 1
residual protein 174
respiratory distress syndrome 216
retailed poultry meat 198
reusable medical device 174
rhododendrol 177
risk 271
risk assessment 232
risk communication 271
risk factors 174
risk management 267
RNA-Seq 263
rosin 183
rubber additive 182
rubber granule 176, 178

S

safety 265
safety assessment 258
salmon nasal cartilage 172
Salmonella 199
Sargassum horneri 189
SARS-CoV-2 200, 204, 231, 237
SARS-CoV2 210
scientific and regulatory policy committee 194
screening 213
seasonal variation 160
secondary particle 180

secondary structure 270
sedative 162
Sedum japonicum subsp. *oryzifolium* 164
selective enrichment 202
senescence-accelerated mouse 222
sensitization 195
sequence type 398 198
Serotonin 221
Sertoli cell 226
sesquiterpene 162
severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 254
Shibata List 170
sick house syndrome 176
side effects 219
silicone oil 155
single crude drug extract 166
single nucleotide polymorphism 152
single-nucleotide variants 170
SITE-Seq 212
size 252
size exclusion chromatography 158
skin irritation 248
skin sensitization 247, 282
slime 184
small intestinal epithelial cell 237
small molecule 270
sofosbuvir 163
solid-state NMR 167
spatial localization 263
sperm vacuole 228
ssymmetric oxidative desymmetrization 209
stability 173
stability prediction 154
stapled peptide 205
stem 262
STING 210
stratifin 216, 217
Streptomyces coelicolor 186
strontium-90 187
structure-activity relationship 207
surface chemistry 252
surface structure 204
symbiotic virus 215
synthetic glucagon 157
synthetic organic colorant 184
synthetic turf 182

T

targeted protein degradation 270
tellurite 202
terahertz spectroscopy 251
testicular toxicity 227
the basic principle for the preparation of the Japanese Pharmacopoeia 250
The internet of things 264
the Japanese Pharmacopoeia 207, 211
the Japanese Pharmacopoeia 18th edition 250
the Japanese Pharmacopoeia 19th edition 250
the terminology committee in a laboratory animal terminology project 224
theoretical validity 183
three dimensional culture 276
thyroid gland 241
THz spectroscopy 251
tiemannite 188
Timestamp 264
tolerance 219
toluene (CAS No. 108-88-3) 245
toothed clubmoss 164
total diet study 215, 265
toxic mushroom 214
Toxicogenomics 263
Toxicokinetics 218
toxicological assessment 61
trace impurity detection 251
transferrin receptor 238
Transforming Growth Factor- β (TGF β) 238
Transient Receptor Potential Ankyrin 1 176
transient receptor potential canonical 6 169
Trichoderma spp. 202
triglyceride 220
tumorigenicity 168
tumorigenicity test 170
Tyrosinase 214

U

ubiquitin-proteasome system protein knockdown decoy 211
urinary bladder 239, 242, 278
US 272

V

vaccine 254, 281
validation 248, 273
variant detection 218
Variola albigmarginata 200
very low-density lipoprotein 220
vinyl chloride 185
virus safety 168
visual inspection 156
vitamin D receptors 208
vitiligo 177
volatile compounds 193

W

wheat plants 201
whole-genome sequencing 199

Z

zebrafish 177

18 α -glycyrrhizin 167
2-(2H-benzotriazol-2-yl)-6-dodecyl-4-methylphenol 223
2-Butylbenzo[d]isothiazol-3(2H)-one 223
2-methylfuran 240
3-acetyl-2,5-dimethylfuran 240
3T3-NRU 248
4-bromocathecol 229
4-hydroxy-2-nonenal (HNE) 187
6-mercaptopurine 219
60周年 272

*Aspergillus*属 205
CMC研究開発 253
CNTセンサー 275
FDAガイドダンス 271
ICHガイドライン 273, 275
mRNAワクチン 261, 262
mRNA医薬 260, 261, 262
PPI阻害 269
Vitrigel®-EIT法 283

- α -chymotrypsin 157
 α -glucosidase inhibition 161
 α 線核医学治療 (TAT) 274
 β -adrenoceptor 169
 γ -H2AX 242, 278
- 愛玩鳥餌 205
アレルギー 265
安全性評価 271, 284
イシガキダイ 195
異種移植 259
遺伝子改変動物 259
遺伝子治療 261
遺伝子発現 274
遺伝子発現制御 261
遺伝子変異 259
医薬品 259, 278
医薬品一般的名称 262
医薬部外品 282
医療機器 263, 264
医療機器等の品質 259
ウイルス安全性 259
エアロゾル化 274
衛生管理 268
液体クロマトグラフィー／質量分析 257
液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 191
エピゲノム 274
エピジェネティクス 278
塩化物試験法 190
欧州連合 268
オリゴ核酸 261
カーバメート系農薬 186
カーボンナノチューブ 274
ガイダンス 284
開発動向 260, 262
外部標準法 268
化学物質 284
化学分析 265
核酸医薬 260, 261, 263
核酸医薬品 273
核酸増幅検査薬 261
確率論的曝露評価 189
がん原性試験 278
カンピロバクター 195, 268
管理戦略 255
- 基準 266
基準値 267
規制ガイドライン 269
規制整備 260, 261
規制動向 157, 261
既存添加物 267
急性参照用量 278
急性毒性試験 275
吸入毒性試験 274
魚種 205
鶏卵 269
血液試料 186
血液脳関門 277
血液脳関門モデル 277
ゲノム不安定性 259, 278
抗菌ペプチド 269
抗腫瘍薬 271
合成樹脂製器具・容器包装 193
厚生労働省 282, 284
抗体医薬品 254
抗体検査 255
国際規格 265
国際貢献 254
国際食品規格 272
国際整合 267
再生医療 282
再生医療等製品 259
再生医療等の安全性の確保等に関する法律 259
細胞医薬 260
細胞加工製品 259
細胞毒性 284
殺菌料 268
作用機序 260, 263
サルモネラ 268
残留動物用医薬品 278
残留農薬等 266
ジェノタイピング 272
紫外可視吸光度計 190
シガテラ 195, 269
シガトキシン 195, 269
試験室間共同試験 193
自然毒食中毒 269
室間共同実験 192
疾患動物 264
室内空気 265
室内空気質ガイドライン 265
質量分析イメージング 268

- 社会実装 277
 重症薬疹 272
 宿主細胞由来タンパク質 257
 小児 258
 小児医薬品開発 275
 食中毒 268, 269
 食鳥処理場 268
 食品安全委員会 268
 食品安全情報 1, 5, 15, 53
 食品テロ対策 186
 食品添加物 191, 267, 284
 食品添加物公定書 190, 267, 268
 食品添加物指定等相談センター 268
 食品添加物の使用許可申請 268
 食品と食品添加物 250
 食薬センター 282
 新型コロナウイルス 255, 260
 新型コロナウイルス感染症 262
 真菌 205
 人工知能 263
 水産動物用医薬品 278
 水質検査 265
 スーパーコンピュータ 272
 スクリーニング分析 179, 265
 製造 254
 生体信号計測 274
 性能評価試験 261
 成分局在 268
 世界保健機関 265
 摂取量 266
 絶対定量 268
 繊維製品 265
 センサー 274
 相対モル感度 268
 ダイオキシン類 266
 代替法 282, 284
 台所用洗浄剤 192
 畜産物 187
 中分子ペプチド 269
 定量分析 268
 定量法 268
 データベース 266
 デコイ核酸 269
 デジタルトランスフォーメーション 253
 転写因子 269
 同等性／同質性 259
 同等性／同質性評価技術 157
 透明性規則 268
 特異体質性副作用（IDR） 272
 毒性学的懸念の閾値 282
 鶏肉 195, 269
 ナノメディシン 274
 ナフタレン 265
 鉛 189
 農薬 179, 265
 バイオ医薬品 253, 255, 258
 バイオ後続品 157
 バイタルサイン 275
 発がんデータベース 282
 バリデーション 284
 パントテン酸 191
 反復曝露毒性 274
 ヒスタミン 205, 267
 ビスフェノールA 192
 ヒト細胞加工製品 259
 ヒト白血球抗原（HLA） 272
 ヒト表皮モデル 283
 鼻部曝露装置 274
 皮膚腐食性 283
 日持ち向上剤 268
 標準品 255
 非臨床安全性試験 273
 非臨床試験 264, 271, 275
 品質安全性 261
 品質管理 260
 品質評価 261
 品質保証 250
 フードチェーン・アプローチ 268
 不検出値 189
 フタル酸エステル 265
 フルオロキノロン耐性 195
 文献情報解析 205
 分子標的薬 258
 分子モデリング 269
 分析法 266, 267
 分析法開発 257
 分析法バリデーション 257
 ペットフード安全法 205
 ペプチド 284
 変更計画確認手続制度 263
 ベンゼン 265
 ベンチマーク 277
 ベンチマークドーズ法 278
 防かび剤又は防ばい剤 268

放射性医薬品	271
放射性薬剤院内製造	274
放出性評価法	252
保存料	268
ポリカーボネート	192
膜透過ペプチド	269
眼刺激性試験	283, 284
メタノール	192
モエノマイシン A	187
モダリティ	260, 262
薬物送達技術	263
有効性及び安全性の確保等に関する法律	259
輸送	261
溶出試験	193
用量反応モデル	282
リボソーム注射剤	252
粒子径評価法	252
レギュラトリーサイエンス	250
連続生産	255
ワクチン	260, 262

国立医薬品食品衛生研究所報告への投稿について

投 稿 規 程

1. **投稿内容**：国立医薬品食品衛生研究所で行った研究業務とする。
2. **種類**：原稿は、特論、総説、研究論文、ノート、研究に関する資料、ステートメントとする。そのほか業務報告、誌上発表（原著論文、総説・解説）、単行本、行政報告、学会発表、レギュラトリーサイエンス関連会議報告などを収載する。その他、必要に応じて編集委員会で認められたもの。

特 論：国立医薬品食品衛生研究所の研究業務に関連する主題について、ある特定の視点から系統的に整理・論述したもので、編集委員会が執筆を依頼する。

総 説：数年以上にわたって行われた研究や調査を中心にして、特定の主題について包括的・系統的に総括したもので、投稿により受理する。

研究論文：新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。

ノ ー ト：断片的ではあるが、新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。

研究に関する資料：試験、製造又は調査などで、記録しておく必要のあるもので、投稿により受理する。

ステートメント：レギュラトリーサイエンス関連学会などで発表した内容の報告で、投稿により受理する。

業務報告：所長、各部長が過去1年間（前年度）の業務成績、研究業績をまとめた報告。

誌上発表：国立医薬品食品衛生研究所報告以外の専門誌に発表した報告。

単 行 本：単独又は共同で執筆し、刊行された報告。

行政報告：行政の依頼により実施し、報告書を提出した報告。

学会発表：学会・シンポジウムで講演やポスター発表した報告。

レギュラトリーサイエンス関連会議報告：レギュラトリーサイエンス関連会議内容の報告。
3. **原稿の作成**：原稿はWord（MacWordを含む）で作成する。書式及び枚数は下記の規定に従う（刷り上がり1ページは2段組で1段は25文字×47行である）。

（論文）

用紙 用紙サイズ：A4・縦
 フォント：日本語 MS明朝，英数字 Times New Roman
 文字サイズ：10.5ポイント

枚数 特論：原稿を依頼するとき別に定める。
 総説：刷り上がり15ページ以内。
 研究論文：刷り上がり8ページ以内。
 ノート及び資料：刷り上がり5ページ以内。
 ステートメント：刷り上がり2ページ以内。

（報告）

用紙 用紙サイズ：A4・縦
 余 白：上下左右5cm
 文字数と行数：25文字×24行
 フォント：日本語 MS明朝，英数字 Times New Roman
 文字サイズ：10.5ポイント

枚数 業務報告：各部刷り上がり4ページ以内。
4. **原稿の提出**：
 - (1) Word（MacWordを含む）で作成した原稿は、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)」, 「示差熱分析法ー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. 誌上发表などの記載要領：誌上发表、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5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 あらわす	明 <u>ら</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 あらかじめ 新 <u>た</u> に 改 <u>め</u> る あらゆる 表（現） <u>す</u>	明い 明かに 上る 新 <u>し</u> い 当 扱 <u>う</u> 集る 当る 予め 新 <u>た</u> に 全る 表（現）わす 表→表面に出し 示す。著わす 現→かくさずに 示す 在る，有る 或は 泡 合す	オ	おそらく おそれ おだやかに おとし おのおの おのずから おびる おもな およそ および おわる	恐 <u>ら</u> く おそれ 穏やかに 落 <u>と</u> し 各々 おのずから 帯 <u>び</u> る 主 <u>な</u> およそ 及 <u>び</u> 終 <u>わ</u> る	恐れ，畏れ おだやかに 落し おのおの 自ら おもな 凡そ 終る
	ある あるいは あわ あわす	ある あるいは あわ 合わす		カ	かえす かえて かかわらず かける かさねる かつ かつしょく かならず かねる ～から がらす かわる かわる カ月 10カ所	返 <u>す</u> かえて かかわらず 欠 <u>け</u> る 重 <u>ね</u> る かつ 褐色 必 <u>ず</u> 兼 <u>ね</u> る 〇〇から作る。 △△から再結晶 よりは使わない ガラス 代 <u>わ</u> る 変 <u>わ</u> る カ月 10カ所	返 <u>す</u> 却て 拘 <u>ら</u> ず 欠る 且つ かつ色 必 <u>ず</u> 兼る 硝子 代る （代理・代人など） 変る（うつりかわる， 変化） 箇月 10ヶ所，10箇所
イ	いう いくぶん いずれ いちじるしい いっかねん いっそう いったん いって いる いる いれる いわゆる	いう いくぶん いずれ 著 <u>し</u> い 一カ年 一層 一端 いって いる 入る 入 <u>れ</u> る いわゆる	言 <u>う</u> 幾分 何れ 著 <u>し</u> い 1 箇年，一ヶ年 いっそう いったん 行 <u>っ</u> て 居る 入る 所請	キ	きしゃく きめる きりあげ きわめて	希 <u>釈</u> 決 <u>め</u> る 切 <u>上</u> げ 極 <u>め</u> て	決る 切りあげ きわめて
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> うすい →希釈する うちに 促 <u>す</u> うる 潤 <u>す</u>	薄 <u>い</u> 薄 <u>め</u> る 内に，中に 促 <u>す</u> 得る（can or may） →える 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	工夫 組合 <u>せ</u> （名詞） 組 <u>み</u> 合 <u>せ</u> （動詞） くら <u>い</u> 比 <u>べ</u> る 繰 <u>り</u> 返 <u>す</u>	くふう 位 比る 繰返 <u>え</u> す
				ケ	けんだく	懸濁	けんだく
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）→うる	コ	こえる こげる ここ こころみる こたえ こたえる こと ごと ことなる ことに この	超 <u>え</u> る 焦 <u>げ</u> る こ <u>こ</u> 試 <u>み</u> る 答 <u>え</u> こたえる こ <u>と</u> ごと 異なる 殊 <u>に</u> この	越 <u>え</u> る 焦る 此 <u>処</u> 試る 答（表中） 応 <u>え</u> る 事* 毎 異なる 此の
オ	おいて おおう おおきい おおむね おこなう おこる	おいて 覆 <u>う</u> 大きい おおむね 行 <u>う</u> 起 <u>こ</u> る	於いて 被 <u>う</u> 大い 概 <u>ね</u> 行 <u>う</u> 起る				

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 ちょうど	小さい 近づく ちょうど	小い 近付く, 近づく 丁度

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 _ひ う
ナ	ないし なお なかば ながら なづける など ならびに なるべく	ないし なお なかば ながら 名付ける など 並びに なるべく	乃至 尚 中ば 乍ら 名づける 等 成べく, 成る可く
ニ	にかわじょう にごる にそう にゅうばち	にかわ状 濁る 二層 乳鉢	膠状 2層 乳ばち
ヌ	ぬぐう ぬらす	ぬぐう ぬらす	拭う 濡らす
ネ	ねんちゅう	粘稠	
ノ	のぞく のちに のべる のり	除く 後に 述べる のり	のちに 述る 糊
ハ	はかり はかる はじめて はじめの はじめる はやい	はかり 量る 初めて 初めの 始める 速い	秤 測る, 計る →当用漢字 初て
ヒ	ひとしい ひとつ ひとつづつ	等しい 一つ 一つずつ	
フ	ふきん ふくぎ ふたたび ふりまぜる 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 まぜあわせ まぜる また まだ または まったく まで まま	ますます 混合せ (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 _ㇿ 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 少々 柔い, 軟かい
ユ	ゆえ ゆく	ゆえ 行く	故
ヨ	よい ように ようす ようだ (に) ようやく ようゆう よほど より よる	よい 容易に 様子 ようだ (に) ようやく →融解 よほど 比較するときに用 いる. 例: ○○より△△ が大きい よる	好い, 良い ようす 様だ (に) 漸く 熔融 余程 依る, 因る
ラ	ら	ら	等
リ	りゅうぶん りんば	留分 リンパ	溜分 淋巴, りんば
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 (deci)	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	$\text{m}^3, \text{cm}^3, \text{l}, \text{ml}$	速さ	m/s
加速度	m/s^2	波数	cm^{-1}	密度	$\text{kg/m}^3, \text{g/cm}^3, \text{g/ml}$
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	$\text{Pa} \cdot \text{s}$	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5年度図書委員

齋藤嘉朗	畝山智香子	*堤智昭	*原矢佑樹
西村仁孝	*田中誠司	平井孝昌	*内田安則
*岡本吉弘	大嶋直浩	*坂井隆敏	西崎雄三
百瀬愛佳	*吉成知也	正田卓司	*片岡洋平
渡邊敬浩	齊藤公亮	*齊藤洋克	*安彦行人
豊田武士	*津田雅貴	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141号

令和5年11月27日 印刷

令和5年12月1日 発行

発行所 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26

印刷所 株式会社ウィザップ