

国立医薬品食品衛生研究所報告

令和 2 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.138 2020



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 2 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.138 2020

Published by
National Institute of Health Sciences
Kanagawa, Japan

国立医薬品食品衛生研究所

目 次

国立医薬品食品衛生研究所報告第138号第一部

特論

これまでの研究を振り返って	鎌倉浩之	1
日本における遺伝子治療の開発と規制の現状と課題	内田恵理子	5
新規毒性試験法の評価と行政的提案	小島肇	16

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 —令和元年度（2019）—	登田美桜, 畝山智香子	28
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VI)	重田善之, 磯貴子, 井上薫, 山田隆志, 広瀬明彦, 松本真理子	33

国立医薬品食品衛生研究所報告第138号第二部

業務報告	41
令和元年度所外研究員等の受け入れ名簿	118
誌上発表（原著論文）	122
誌上発表（総説・解説）	210
単行本	244
行政報告	247
学会発表	257
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	324
各審議会, 委員会等について	331
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	338
特別講演会	354
令和元年度に行った主な研究課題	355
令和元年度行政試験等の処理状況	372
公的認定試験検査機関の活動報告	373
国立医薬品食品衛生研究所報告第138号人名索引	374
国立医薬品食品衛生研究所報告第138号キーワード索引	382

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.138, Part 1**Special Reports**

Looking back on my research life	Hiroyuki Kamakura	1
Current status and challenges in the development and regulation of gene therapy in Japan	Eriko Uchida	5
Validation and regulatory acceptance on novel toxicological test methods	Hajime Kojima	16

Technical Data

Topics from “Food Safety Information (Chemical)” in 2019	Miou Toda, Chikako Uneyama	28
Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VI) ... Yoshiyuki Shigeta, Takako Iso, Kaoru Inoue, Takashi Yamada, Akihiko Hirose, Mariko Matsumoto		33

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.138, Part 2

Annual Reports of Divisions	41
Researchers List in Fiscal Year 2019	118
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	122
Summaries of Papers Published in Other Journals (Reviews and Articles)	210
Title of Scientific Books	244
Scientific Reports to Governmental Agencies	247
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.	257
Meeting Reports Related to Regulatory Science	324
Committee Members List in Fiscal Year 2019	331
Other Relative Activities	338
Special Seminars	354
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2019	355
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2019	372
Annual Report of Official Medicines Control Laboratory	373
Author Index	374
Subject Index	382

これまでの研究を振り返って

鎌倉浩之[#]

Looking back on my research life

Hiroyuki Kamakura[#]

On retiring, I looked back on a past study and decided to easily gather up some of researches that participated in it.

Keywords: regulatory science

1. はじめに

昭和63 (1988) 年生薬部に配属されて30年余りになる。退職するにあたって、これまでの研究を振り返り、参画した課題研究のいくつかを簡単にまとめてみることにした。

2. 医薬品の適正な評価を志向した光学異性体に関する基礎研究¹⁻³⁾

平成3 (1991) 年から平成8 (1996) 年までの2期6年間、特別研究として進められた研究の一員として、光学活性薬品の体内動態の研究を行った。対象としたのはノルエフェドリンで、マオウに含まれるアルカロイドの一つでもある。光学活性体及びラセミ体をそれぞれ投与し、血漿中濃度推移、尿中排泄、血漿タンパク質との結合性、組織分布等についてその差異を調べた。ノルエフェドリンはフェニルプロパノールアミン (PPA) とも呼ばれ、ラセミ体として総合感冒薬や鼻炎用薬に配合されていた。当時すでに、過剰摂取による副作用が問題視されていた。構造がアンフェタミンに類似していることから食欲抑制剤としても使われていたが、出血性脳卒中のリスクを増大させるとして、2000年11月、FDAはPPAを含有する医薬品の米国内における自主的な発売中止を要請した。日本でも厚生労働省が2000年11月に

「塩酸フェニルプロパノールアミン含有医薬品の適正使用について」を発表、2003年8月には「塩酸フェニルプロパノールアミンを含有する医薬品による脳出血に係る安全対策について」を発表し、PPAを含有する一般用医薬品に脳出血の副作用報告 (5例) があったこと及びこれに伴い関連製品の使用上の注意に「過量服用により脳出血を起こすおそれがある」などの追加記載をして更に注意を喚起するようにした。PPA含有製品は在庫限りで販売され、PPAを含む医療用医薬品も2005年3月末で販売終了となった。

3. 食薬区分・無承認無許可医薬品について

1) 未規制薬物の乱用防止に関する研究⁴⁾

平成12 (2000) 年度厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業として実施された。全国の市場 (盛り場)、通信販売及びインターネットにおける未規制薬物の流通状況の調査、医薬品としての規制を逃れて販売されているダイエット健康食品等の乱用や健康被害の防止を目的として研究が進められた。未規制であった GHB (γ -hydroxy butyric acid), GBL (γ -butyrolactone), BD (1,4-butanediol), AMT (α -methyltryptamine), マジックマッシュルーム中のシロシンやシロシビンの分析等に関する研究を行った。薬品部から麻薬・向精神薬関係の所掌が生薬部に移り、麻薬室が生薬部第3室になったのは平成14 (2002) 年4月から。その後もメスカリンを含むサボテン類やマジックミント (*Salvia divinorum*) など幻覚性植物の分析等に携わった。

2) *N*-ニトロソフェンフルラミンによる健康被害について⁵⁾

平成14 (2002) 年度厚生労働科学研究費補助金特別研

[#] To whom correspondence should be addressed:

Hiroyuki Kamakura; Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan
Tel.: +81-44-270-6520, Fax: +81-44-270-6523; E-mail: kamakura@nihs.go.jp

究事業として実施された。中国から輸入された痩身を目的とした複数の未承認医薬品及び健康食品により、全国で800名以上の健康被害が発生した。健康被害事例の多くは肝機能障害(61%)であり、次いで甲状腺障害(14%)で、肝機能障害においては4名の死亡者が出た。この健康被害の原因究明を行うことを目的に本研究は進められた。健康被害報告の約6割を占めた3製品「御芝堂減肥胶囊」,「紆之素胶囊」,「茶素減肥」についてこれらの製品に3%程度の*N*-ニトロソフェンフルラミンが含まれていることを明らかにした。さらに、これらの製品のプロファイルは互いに類似していた。「御芝堂減肥胶囊」の旧製品とされる「御芝堂清脂素」を入手し分析を行ったところ、*N*-ニトロソフェンフルラミンは検出されず、フェンフルラミンが検出された。「紆之素胶囊」に関しては平成12(2000)年に監視指導課(当時)からの依頼分析をした際にはフェンフルラミンと甲状腺末が検出された。その後、買上げ調査で買い上げられた同名の製品からはシブトラミンが検出された。*N*-ニトロソフェンフルラミンに関しては、取去品120カプセル入り40箱からカプセル内容物を取り出し、抽出・分取・精製し、予備毒性実験に供した。

3) 「いわゆる健康食品」から検出されたED治療薬類似化合物について⁶⁻¹¹⁾

強壯を標榜する「いわゆる健康食品」の中に、ED治療薬を不正に混入した製品が市場に出回っていた。更に、薬物の同定を困難にするためであろうか、正規の医薬品の構造を改変した薬物が混入されている事例が発生していた。都道府県からの疑義照会から、製品からの化合物の単離・構造決定を行った。ヒドロキシホモシルデナフィル、ヒドロキシホンデナフィル、カルボデナフィル、チオシルデナフィル、ノルチオシルデナフィル、ノルホンデナフィル、ムタプロデナフィル等があった。また、ED治療薬はphosphodiesterase (PDE)ファミリーのPDE5を阻害することにより活性を示すことから、単離・精製したアミノタダラフィル、プソイドバルデナフィル、2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo [1,5-*f*] [1,2,4] triazin-4 (3*H*)-one (DEPS) 及び5-(5-acetyl-2-ethoxy phenyl)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo [4,3-*d*] pyrimidin-7 (6*H*)-one (DESHo) の4化合物のPDE5阻害活性試験を行った。その結果、これらの構造類似化合物も、十分に活性を示すであろうと推定された。一方、類推される副作用で危険度の高いものの一つに、同じPDEファミリーであるPDE6阻害が考えられる。PDE6は主に網膜に発現しており、ED治療薬のシルデナフィルでは副作用として色覚異常が報告されている。アミノタダラフィル、プソ

イドバルデナフィル、チオシルデナフィル及びホンデナフィルの4化合物のPDE6阻害活性試験を行ったところ、プソイドバルデナフィルにおいて、よりPDE6選択的に阻害活性を示すことが明らかとなり、本化合物では、色覚障害の副作用が高いことが明らかとなった。

4) セイヨウサンザシ、アルニカ、パッションフラワー、シャタバリ等^{6-8,12-20)}

食薬区分を判断するための基準や目安となる情報を得るために、これらの植物由来の製品を対象として成分分析を行った。対象とした植物とともに同属植物や混入の恐れがある植物の分析も行った。属が違えば当然異なったデータプロファイルを示すが、同属植物であっても種小名が異なれば明らかに異なったデータプロファイルを示すことも多く、基原の重要性を再認識するものもあった。

4. 生薬中の不純物に関する研究

1) 生薬中の農薬分析に関する研究²¹⁻²⁸⁾

平成15(2003)年6月に生薬4種(サンシュユ、ソヨウ、タイソウ、チンピ)から残留農薬が検出されたという新聞報道がなされた。これを受け研究班が発足した。日本薬局方に収載される生薬から、有機塩素系農薬、有機リン系農薬及びピレスロイド系農薬が残留している可能性が高い生薬を、文献等をもとに選択し、重複整理し、11種121検体を対象にした。有機塩素系農薬12種について分析を行ったところ56検体から検出された。有機リン系農薬については、22種の分析を行った。その結果、31検体から検出された。ピレスロイド系農薬は、26検体から検出された。この研究事業を踏まえ第十五改正日本薬局方では、新たに15品目の農薬限度値が追加された。さらに有機リン系農薬に関しては、残留実態調査、漢方処方煎液への移行並びに漢方処方煎液の乾燥工程における農薬の消長等の研究を行った。

2) 生薬及び漢方製剤中の重金属について²⁸⁻³⁰⁾

はじめに市場に流通する生薬中のヒ素及び重金属の含量を測定し、それらの実態を把握することとした。対象生薬としては、土壌重金属の影響を受けやすいと思われる根類及び根茎類生薬、漢方処方における構成生薬としての汎用性の高さ、諸外国での分析結果等を考慮し、20生薬を選定し、ICP-MSで分析を行った。また、第十五改正日本薬局方からは漢方エキスが収載されたことから、漢方エキス中のヒ素及び重金属の実態調査を行った。その結果、比較的高値を示した漢方エキスについては要因と思われる生薬の分析を行った。

5. 漢方エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究²⁹⁻³⁶⁾

生物学的同等性は、医薬品の有効性及び安全性に関する面での品質を担保するもののひとつである。しかしながら、漢方処方製剤の同等性に関する研究はほとんど行われていない。漢方処方製剤の主原料である生薬の基原は天然物であるため、多種多様な成分が含まれ、これらの成分についてすべてを網羅的に同等性に関する試験を行うことは不可能であると考えられる。従って、より現実的に、どのように同等性を評価するか科学的な基準作りが望まれる。本研究では、漢方処方製剤において、指標となる成分を選択し、漢方処方製剤の同等性について基礎的検討を行った。対象漢方処方を、葛根湯、小青竜湯及び八味地黄丸とし、エキス製剤及び湯剤のクロスオーバー試験を行った。経時的に採血をし、処方に含まれる指標成分等を測定し、 C_{max} 及びAUCを算出し、後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドラインを適用して統計処理を行い、同等性の指標成分となり得るかの検討を行った。

6. 最後に

生薬・漢方薬を題材に境界領域を含め、成分分析を中心とした研究を行ってきた。マオウアルカロイドの体内動態の研究で始まりマオウを構成生薬に含む葛根湯や小青竜湯等の同等性に関する研究で終わるのも何かの縁かもしれない。これまでの研究においてご指導、ご助力いただいた皆様に感謝いたします。

引用文献

- 1) Kamakura H., Satake M. *Yakugaku Zasshi*, 1998; 118: 143-149
- 2) 医薬品の適正な評価を志向した光学異性体に関する基礎研究：(1991-1993)
- 3) 医薬品の適正な評価を志向した光学異性体に関する研究（Ⅱ期）(1994-1996)
- 4) 未規制薬物の乱用防止に関する研究：平成12年度厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業報告書
- 5) 未承認医薬品及び健康食品による健康被害の原因究明のための研究：平成14年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業
- 6) 専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性等の評価に関する研究：平成15（2003）年度～平成17（2005）年度厚生労働科学研究費補助金
- 7) 「専ら医薬品」としての規制の範囲に関する研究：平成18（2006）年度～平成20（2008）年度厚生労働科学研究費補助金事業
- 8) 無承認無許可医薬品の調査・分析及び有害性評価に関する研究：平成21（2009）年度～平成23（2011）年度厚生労働科学研究費補助金事業
- 9) Goda Y., Kamakura H. *Functional Food*; 2008, 2: 198-202
- 10) Demizu Y., Wakana D., Kamakura H., Kurihara M., Okuda H., Goda Y. *Chem. Pharm. Bull.*; 2011, 59: 1314-1316
- 11) 石原島栄二, 角野文代, 世取山守, 鎌倉浩之, 合田幸広 栃木県環境保健センター年報；2007, 12: 48-52
- 12) Sakai S., Kawaguchi K., Kamakura H., Kawahara N., Goda Y. *Jpn. J. Food Chem.*; 2007, 14: 56-62
- 13) Maruyama T., Kamakura H., Miyai M., Komatsu K., Kawasaki T., Fujita M., Shimada H., Yamamoto Y., Shibata T., Goda Y. *Planta Medica*; 2008, 74: 787-789
- 14) Kamakura H., Maruyama T., Sugimura K., Iida O., Goda Y. *Jpn. J. Food Chem. Safety*; 2010, 17: 198-206
- 15) Wakana D., Maruyama T., Kamakura H., Sugimura K., Iida O., Kanai T., Yamaji S., Kimura T., Goda Y. *Jpn. J. Food Chem. Safety*; 2012, 19: 111-118
- 16) Kumeta Y., Maruyama T., Wakana D., Kamakura H., Goda Y. *Jpn. J. Food Chem. Safety*; 2011, 18: 163-167
- 17) Kumeta Y., Maruyama T., Wakana D., Kamakura H., Goda Y. *J. Nat. Med.*; 2013, 67: 168-173
- 18) Zaima K., Wakana D., Demizu Y., Kumeta Y., Kamakura H., Maruyama T., Kurihara M., Goda Y. *J. Nat. Med.*; 2014, 68: 432-435
- 19) Oshima N., Zaima K., Kamakura H., Hamato A., Yamamoto Y., Kan D.-H., Yokokura T., Goda Y., Hakamtsuka T., Maruyama T. *J. Nat. Med.*; 2015, 69: 68-75
- 20) Maruyama T., Kamakura H., Kikura-Hamajiri R., Goda Y. *Yakugaku Zasshi*; 2008, 128: 179-183
- 21) 生薬中の農薬分析に関する研究：平成15年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業
- 22) Nakajima J., Hakmano T., Shiota H., Yasuda I., Kamakura H., Goda Y. *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P. H.*; 2004, 55: 49-53
- 23) Sato M., Anetai M., Kamakura H., Goda Y. *Pharmaceutical Regulatory Science*; 2005, 36: 83-97
- 24) Sato M., Anetai M., Kamakura H., Goda Y. *Pharmaceutical Regulatory Science*; 2008, 39: 203-222
- 25) Sato M., Anetai M., Kamakura H., Goda Y.

- Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*; 2010, 41: 324-337
- 26) Sato M., Anetai M., Kamakura H., Goda Y. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*; 2010, 41: 458-468
- 27) Sato M., Anetai M., Hakamatsuka T., Kamakura H., Goda Y. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*; 2010, 41: 816-822
- 28) 生薬及び漢方処方of有用性評価手法・安全性確保と国際調和に関する研究：平成18年度～平成20年度厚生労働科学研究補助金
- 29) 漢方処方製剤の安全性と同等性の評価並びに生薬の品質確保と国際調和に関する研究：平成21年度～平成23年度厚生労働科学研究補助金
- 30) 生薬及び生薬製剤の品質確保と同等性・安全性・国際調和等に関する研究：平成24年度～平成26年度
- 31) Horii C., Okonogi R., Kamakura H., Ohkubo T., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 2014, 68: 9-12
- 32) Horii C., Okonogi R., Kamakura H., Hakamatsuka T., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 2015, 69: 59-65
- 33) Horii C., Okonogi A., Ohokubo T., Kamakura H., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 2014, 68: 65-69
- 34) Horii C., Okonogi A., Takahashi R., Kamakura H., Hakamatsuka T., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 201, 73: 73-83
- 35) Horii C., Okonogi A., Takahashi R., Kamakura H., Hakamatsuka T., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 2020, 74: 46-57
- 36) Hakamatsuka T., Kamakura H., Watanabe J., Katori Y., Matsumoto K., Ishimaru M., Morota T., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 2020, 74: 89-97

日本における遺伝子治療の開発と規制の現状と課題

内田恵理子[#]

Current status and challenges in the development and regulation of gene therapy in Japan

Eriko Uchida[#]

Gene therapy is an advanced medical treatment that replenishes missing genes to hereditary diseases or adds new functions to cells through gene transfer. In addition, genome-editing techniques such as gene disruption and repair of aberrant genes are also expected to be used as next-generation gene therapy. *In vivo* gene therapy using adeno-associated virus vector or *ex vivo* hematopoietic stem cell gene therapy has shown remarkable efficacy against monogenic diseases. In addition, *ex vivo* gene therapy, chimeric antigen receptor T-cell therapy has shown high response rates against cancer. To date, 14 gene therapy products have been approved for marketing authorization in the world. In Japan, three products have been approved and commercialized since 2019. This article summarized the current situation and challenges of clinical development of gene therapy and its regulation in Japan.

Keywords: gene therapy, genome editing, viral vector, regulation, clinical development

1. はじめに

遺伝子治療は、遺伝子を外から導入することにより、遺伝性疾患で欠損している遺伝子を補充したり、キメラ抗原受容体 (CAR) T細胞療法のように新たな機能を細胞に付加することで治療を行う先端医療である。遺伝子治療には、体内に遺伝子を直接導入する*in vivo*遺伝子治療と、体外に取り出した細胞に遺伝子を導入して投与する*ex vivo*遺伝子治療の2種類がある。遺伝子導入には導入効率の高いウイルスベクターが主に利用され、様々な性質の異なるウイルスが治療の目的や標的細胞に応じて選択される。がん細胞で選択的に増殖して細胞を破壊する性質を持つウイルスを利用した腫瘍溶解性ウイルス療法も、遺伝子治療に用いられるウイルスベクターと同様の遺伝子組換えウイルスが用いられることから、遺伝子治療の一種として規制されている。さらに、ゲノム編

集技術を用いて特定の遺伝子を破壊したり、異常遺伝子の修復などの遺伝子改変を行うことで治療する方法も、次世代の遺伝子治療として期待され、開発が進められている。

世界で初めての遺伝子治療が1990年に実施されてから30年、世界ではこれまでに3,000件以上の臨床試験が遺伝性疾患やがんをはじめとする様々な難治性疾患を対象に実施され、14の製品が承認されている(表1)。日本でも2019年以降3製品が承認され、ようやく実用化が始まったところである。このうち2製品は海外開発品目の導入だが、1製品は大学で実施された臨床研究を基に開発された国産の製品である。

日本で行われる遺伝子治療の臨床開発には、アカデミアが学術論文での公表や治験への橋渡し、あるいは先進医療への申請を目的に実施する臨床研究と、薬事承認を目指して企業又は医師主導で実施される治験の2つのトラックがあるが、日本ではこれまで臨床研究として主に実施されてきた。しかし最近、この状況は大きく変わってきている。筆者の所属する研究室では、日本での臨床開発の状況に関する情報を収集し、ホームページで情報発信を行ってきた。本稿では、日本における遺伝子治療の臨床開発とその規制について、これまで取りまとめた情報等を基に、過去を振り返りつつ現状を紹介し、今後

[#] To whom correspondence should be addressed:

Eriko Uchida; Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan

Tel.: +81-44-270-6535, Fax: +81-44-270-6539; E-mail: uchida@nihs.go.jp

表1 世界で承認された遺伝子治療用製品等(2020年6月現在)

製品名 (INN* / 一般名)	販売企業	適応	製品の種類 (ベクター)	導入遺伝子	承認国・年
Gendicine	Shenzhen SiBiono Gene Tech	頭頸部扁平上皮がん	アデノウイルス	p53	中国・2003
Oncorine H101	Shanghigh Sunway Biotech	頭頸部扁平上皮がん	腫瘍溶解性アデノウイルス	—	中国・2005
Rexin-G	Epeius Biotechnologies	転移性膀胱がん, 骨肉腫, 軟部肉腫	レトロウイルス	Cyclin G1	フィリピン・2007
Neovasculgen	Human Stem Cells Institute	末梢動脈疾患	プラスミド	VEGF	ロシア・2011 ウクライナ・2013
Glybera (alimogene tiparvovec)	UniQure	LPL欠損症	AAV1	LPL	欧州・2012 (販売終了)
Imlygic (talimogene laherparepvec)	Amgen	悪性黒色腫	腫瘍溶解性HSV1	GM-CSF	米国・2015 欧州・2015
Strimvelis	GlaxoSmithKline	ADA欠損症	自己造血幹細胞 (レトロウイルス)	ADA	欧州・2016
Zalmaxis	MolMed	造血器悪性腫瘍 (ドナーT細胞輸注時のGVHD予防)	同種T細胞 (レトロウイルス)	HSV-TK, ΔLNGFR	欧州・2016 (条件付) (販売終了)
Kymliah / キムリア (tisagenlecleucel / チサゲンレクルユーセル)	Novartis	B細胞性白血病 B細胞リンパ腫	自己CAR-T細胞 (レンチウイルス)	CD19-CAR	米国・2017 欧州・2018 日本・2019
Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kite Pharma	B細胞性白血病 B細胞リンパ腫	自己CAR-T細胞 (レトロウイルス)	CD19-CAR	米国・2017 欧州・2018
Luxturna (voretigene neparvovec)	Novartis/Spark	RPE65欠損レーバー 先天性黒内障	AAV2	RPE65	米国・2017 欧州・2018
コラテジェン (bepmerminogene perplasmid / ベベルミノゲン ペルプラスミド)	田辺三菱/アンジェス	慢性動脈閉塞症 (潰瘍の改善)	プラスミドDNA	HGF	日本・2019 (条件期限付)
Zolgensma / ゴルゲンスマ (onasemnogene abeparvovec / オナセムノゲン アベパルボベク)	Novartis	脊髄性筋萎縮症	AAV9	SMN1	米国・2019 日本・2020
Zynteglo (betibeglogene autotemcel)	bluebird bio	βサラセミア	自己造血幹細胞 (レンチウイルス)	β A-T87Q- globin	欧州・2019 (条件付)

*医薬品国際一般名称, INNがない製品は製品名のみ示す

の課題をまとめた。

2. 遺伝子治療の臨床試験にかかる規制

日本で実施される遺伝子治療の臨床研究と治験は, それぞれ基づく法律や指針が異なり開始の手続きも異なる(表2)。また, *in vivo*遺伝子治療と*ex vivo*遺伝子治療でも規制には違いがある。

臨床研究に係る規制としては, 日本で初めての遺伝子治療の実施に先立ち, 遺伝子治療の適正な実施を目的として遺伝子治療臨床研究の基本原則や審査体制を定めた「遺伝子治療臨床研究に関する指針」が1994年に制定された。以後何度かの改正を経ながら, 基本的には本指針に基づき, 実施機関の倫理審査委員会の審査後, 国によ

る二段階審査により安全性の確保が行われてきた。その後, 2014年の「再生医療等の安全性の確保等に関する法律(再生医療新法)」¹⁾の施行により, *ex vivo*遺伝子治療は細胞を用いた臨床研究であることから再生医療新法の「第一種再生医療等」に分類されることになり, 指針ではなく法に基づく審査を受けることとされ, 現在に至っている。一方, *in vivo*遺伝子治療には2018年施行の「臨床研究法」²⁾が適用されることになり, 法と指針の手続きの重複を避けながら従来通りの安全性確保を図るため, 2019年に「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」が改正され³⁾, 現在はこの指針に従い実施される。なお, 2019年の指針改正によって, ゲノム編集技術を用いた臨床研究は遺伝子治療等臨床研究として定義され, 本指針

表2 遺伝子治療の臨床試験に係る規制

投与方法	臨床研究		治験	
	<i>in vivo</i>	<i>ex vivo</i>	<i>in vivo</i>	<i>ex vivo</i>
区分	遺伝子治療等臨床研究	第一種再生医療等	再生医療等製品 (遺伝子治療用製品)	再生医療等製品 (再生医療製品)
関係する法律	臨床研究法	再生医療等の安全性の 確保等に関する法律 (再生医療新法)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の 確保等に関する法律 (薬機法)	
	カルタヘナ法* (ウイルスベクターの場合)	カルタヘナ法 (ウイルスベクターが 残存する場合)	カルタヘナ法 (ウイルスベクターの場合)	カルタヘナ法 (ウイルスベクターが 残存する場合)
指針	遺伝子治療等臨床研究に 関する指針	遺伝子治療等臨床研究に 関する指針 (総則)	遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 (総則)	
提出書類	研究計画書	再生医療等提供計画	治験計画届	
遺伝子治療 審査担当	遺伝子治療等臨床研究に 関する審査委員会 (厚生労働省厚生科学課)	第二特定認定再生医療等 委員会 (大阪大学)	医薬品医療機器総合機構	
カルタヘナ法 審査担当	遺伝子治療等臨床研究に 関する審査委員会 (厚生労働省厚生科学課)	遺伝子治療等臨床研究に 関する審査委員会 (厚生労働省厚生科学課)	医薬品医療機器総合機構	
担当部会	厚生労働省厚生科学審議会 再生医療等評価部会		厚生労働省薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会	

* 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律

で規制されることになった。

一方、治験については*in vivo*遺伝子治療でも*ex vivo*遺伝子治療でも両者の手続きに違いはなく、医薬品医療機器総合機構（PMDA）に治験計画届を提出し、30日調査を経て実施が可能となる。しかし、複雑な遺伝子治療用製品等の品質、安全性を30日調査で確認することは難しく、事前にレギュラトリーサイエンス戦略相談等で確認を受けることが強く推奨されており、その際に活用される指針として「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」⁴⁾が発出されている。ただし、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療には対応していない。ゲノム編集については、2020年2月にPMDA科学委員会から「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質・安全性等の考慮事項に関する報告書」⁵⁾が発出されており、現時点でゲノム編集技術を用いた遺伝子治療の品質や安全性に関しては本報告書を参照することになる。また、「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」の総則部分は治験にも適用される。なお、2014年施行の「医薬品・医療機器等の品質及び安全性の確保に関する法律（薬機法）」⁶⁾により、遺伝子治療に用いられる製品は、医薬品や医療機器とは別の「再生医療等製品」に区分され、*in vivo*遺伝子治療に用いられるウイルスベクター等は「遺伝子治療用製品」、*ex vivo*遺伝子治療に用いる遺伝子を導入・改変した「ヒト細胞加工製品」は「再生医

療製品」に分類され、両者を合わせて「遺伝子治療用製品等」と呼ばれている。「遺伝子治療用製品等」を含む再生医療等製品には、安全性が確認され、有効性が推定されれば臨床試験早期に条件及び期限付きで製造販売承認が可能であるという「条件期限付き承認制度」が適用される。

上記に加え、遺伝子治療の臨床試験に関する手続きとして、2003年に告示された「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」⁷⁾の手続きが必要な場合がある。ウイルスベクター等の遺伝子組換えウイルスを用いた遺伝子治療はカルタヘナ法の「第一種使用等」に該当するため、臨床研究でも治験でも、実施前に「第一種使用規程」の大臣承認を得る必要がある。しかし、臨床研究と治験で審査の担当組織は異なっている。

なお、遺伝子治療の臨床研究に関する情報は、2014年までは厚生科学審議会科学技術部会の資料として実施計画書等が全例公開されていた。現在は厚生科学審議会再生医療等評価部会の資料から実施が許可された臨床研究が確認できる。一方、治験の実施状況に関する情報は、PMDAが「主たる治験情報リスト」⁸⁾を公開しているが、*ex vivo*製品だけでなく*in vivo*製品の治験も「加工細胞等」に区分されている。また、現在は臨床研究でも治験でも「大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）」、「日

本医薬情報センター (JAPIC)、「日本医師会治験促進センター (JMACCT)」の3つの臨床試験登録機関のいずれかに登録が義務付けられており、これらの情報をまとめて検索可能なウェブサイトとして保健医療科学院の「臨床研究ポータルサイト」⁹⁾が利用できる。しかし、例えば「遺伝子治療」で一括検索できるわけではなく、様々なキーワードを用いて検索する必要があり、遺伝子治療の治験をすべて把握できているとは限らない。一方、カルタヘナ法に基づく第一種使用規程は、環境省の「日本版バイオセーフティークリアリングハウス (J-BGH)」¹⁰⁾で公開されている。

3. 日本の遺伝子治療臨床開発の推移

これまで日本で実施が認められた臨床研究を表3に、臨床研究と治験の件数の推移を図1に示した。日本で最初の遺伝子治療臨床研究は、1995年に北大で実施された先天性免疫不全症のアデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症の遺伝子治療で、ADA遺伝子をレトロウイルスベクターにより患者のT細胞に導入して投与するという *ex vivo* 遺伝子治療であった。この遺伝子治療では寿命の短いT細胞を用いていたため酵素補充療法も併用され、遺伝子治療の有効性は不明であった。その後、2002年にはADA遺伝子を造血幹細胞に導入する遺伝子治療が行われ、10年以上の長期にわたる有効性と安全性が確認されている¹¹⁾。同様の遺伝子治療は、欧州で2016年に Strimvelisとして承認されている (表1)。

臨床研究の2例目以降、1998年から2003年頃は、がんを標的とする遺伝子治療が主に実施され、がん細胞

にGM-CSF遺伝子を導入したがんワクチン療法や、非増殖性アデノウイルスベクターにがん抑制遺伝子のp53や自殺遺伝子の単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (HSV-TK) を搭載したものが海外からの技術導入により実施された (表3)。p53遺伝子を搭載したアデノウイルスベクターは中国で2003年に承認されたが (表1)、欧米では同様の製品が承認申請されたものの十分な有効性が示されず承認には至らなかった。一方、国産の遺伝子治療では、慢性動脈閉塞症に対して肝細胞増殖因子 (HGF) を搭載したプラスミドを下肢虚血部位の筋肉内に投与し、HGFの働きで血管新生を誘導して治療するという臨床研究が2001年に実施された (表3)。これは企業治験に移行して2007年に一度承認申請されたが取下げられた。しかしその後、薬機法により遺伝子治療用製品には条件期限付き承認が可能となったため、2014年以降、複数の大学で臨床研究が実施され、再度の承認申請により、2019年にコラテジェン (ベペルミノゲン ベルプラスミド) として国内初の製造販売承認に至った (表1)。コラテジェンの効能効果は、慢性動脈閉塞症における潰瘍の改善である。なお、5年の期限付で承認されており、本承認を得るには、市販後の症例全例の使用成績から有効性や安全性を再確認し、改めて承認申請が必要である。

一方、1998年に米国で実施された遺伝子治療でのアデノウイルスベクターの大量投与による死亡事故¹²⁾や、フランスで実施されたX連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) の遺伝子治療で、2000年に成功が報告されたが2002年には複数の患者で白血病が発症したこと¹³⁾な

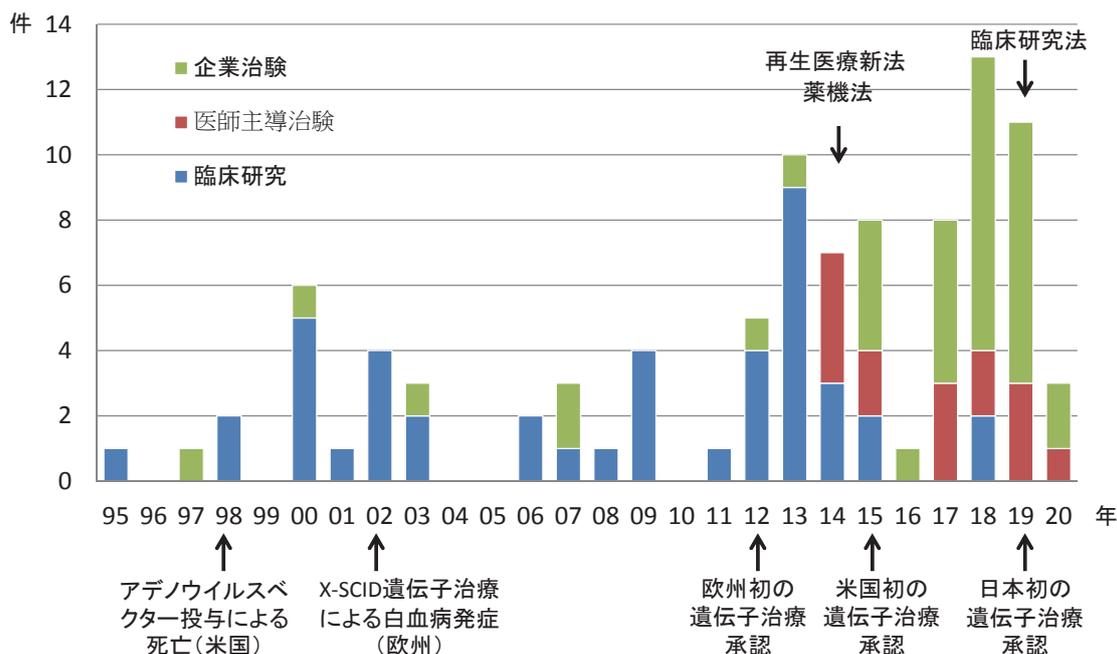


図1 日本における遺伝子治療の臨床研究と治験の承認件数の推移

表3 日本で承認された遺伝子治療臨床研究の実施状況 (2020年6月現在)

承認年	実施者	対象疾患	導入遺伝子	ベクター	種類・投与方法	実施状況
1995	北海道大	ADA欠損症	ADA	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	終了
1998	東大医科研	腎細胞がん	GM-CSF	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己腎がん細胞	終了
1998	岡山大*	非小細胞肺がん	p53	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2000	東京医大*	非小細胞肺がん	p53	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2000	東北大*	非小細胞肺がん	p53	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2000	慈恵医大*	非小細胞肺がん	p53	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2000	癌研究会	乳がん	多剤耐性遺伝子MDR1	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己造血幹細胞	終了
2000	名古屋大	悪性グリオーマ	IFN- β	リボソーム包埋プラスミド	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2000	岡山大	前立腺がん	HSV-TK	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2001	大阪大	閉塞性動脈硬化症 パージャヤー病	HGF	プラスミド	<i>in vivo</i> 筋肉内投与	終了
2002	筑波大	再発白血病 (GVHD防止)	HSV-TK/欠損型ヒト低 親和性神経成長因子受容体 (Δ LNGFR)	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> ドナーT細胞	終了
2002	東大医科研	神経芽腫	IL-2/リンフォタクチン	アデノウイルス	<i>ex vivo</i> 自己神経芽腫細胞	開始前中止
2002	北海道大	ADA欠損症	ADA	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己造血幹細胞	終了
2002	東北大	X-SCID	サイトカインコモン γ 鎖	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己造血幹細胞	開始前中止
2003	神戸大	前立腺がん	HSV-TK	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2003	信州大	悪性黒色腫	IFN- β	リボソーム包埋プラスミド	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2006	九州大	閉塞性動脈硬化症 パージャヤー病	FGF-2	センダイウイルス	<i>in vivo</i> 筋肉内投与	終了
2006	自治医大	パーキンソン病	芳香族L-アミノ酸 脱炭酸酵素 (AADC)	AAV2	<i>in vivo</i> 脳被殻内投与	終了
2007	北里大	前立腺がん	HSV-TK	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2008	岡山大	前立腺がん	IL-12	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2009	東大	進行性膠芽腫	—	腫瘍溶解性HSV1 (G47 Δ)	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2009	国立がんセンター 中央病院	白血病 (GVHD防止)	HSV-TK/ Δ LNGFR	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> ドナーT細胞	終了
2009	三重大	食道がん	MAGE-A4抗原特異的 T細胞受容体 (TCR)	レトロ	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	終了
2009	京都府立医大	腎細胞がん	IFN- β	リボソーム包埋プラスミド	<i>in vivo</i> 転移腫瘍内投与	終了
2011	岡山大	前立腺がん	REIC/Dkk-3	アデノウイルス	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2012	東大	前立腺がん	—	腫瘍溶解性HSV1 (G47 Δ)	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2012	九州大	網膜色素変性	ヒト色素上皮由来因子 hPEDF	サルレンチウイルス	<i>in vivo</i> 網膜内投与	終了
2012	国立成育医療研究セ	慢性肉芽腫症	チトクロームb245 β ポリペプチド	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己造血幹細胞	終了
2012	岡山大	頭頸部・胸部悪性腫瘍	テロメラゼ特異的 プロモーター	腫瘍溶解性アデノウイルス (テロメライシン)	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2013	千葉大	家族性LCAT欠損症	レシチンコレステロール アシルトランスフェラーゼ (LCAT)	レトロウイルス	<i>ex vivo</i> 自己前脂肪細胞	実施中 再生医療
2013	千葉大	悪性胸膜中皮腫	NK4	アデノウイルス (Ad5CMV-NK4)	<i>in vivo</i> 胸腔内投与	終了
2013	三重大・愛媛大・藤 田保健大・名古屋大	急性骨髄性白血病 骨髄異形成症候群	WT1特異的TCR, TCR siRNA発現配列	レトロウイルス (MS3-WT1-siTCR)	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	中止
2013	三重大	食道がん	MAGE-A4特異的TCR	レトロウイルス (MS-bPa)	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	中止
2013	東大医科研	進行性膠芽腫	—	腫瘍溶解性HSV1 (G47 Δ)	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	終了
2013	東大医科研	進行性 嗅神経芽細胞腫	—	腫瘍溶解性HSV1 (G47 Δ)	<i>in vivo</i> 腫瘍内投与	実施中
2014	自治医大	B細胞性悪性リンパ腫	CD19-CAR	レトロウイルス (SFG-1928z)	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	実施中 再生医療
2014	岡山大	悪性胸膜中皮腫	REIC/Dkk-3	アデノウイルス (Adv/hREIC)	<i>in vivo</i> 胸腔中病変内投与	終了
2014~ 2015	大阪大, 神戸大・ 佐賀大・新潟大, 愛媛大・徳島大	閉塞性動脈硬化症 パージャヤー病	HGF	プラスミド	<i>in vivo</i> 筋肉内投与	実施中
2015	自治医大	AADC欠損症	芳香族L-アミノ酸 脱炭酸酵素 (AADC)	AAV2 (AAV-hAADC-2)	<i>in vivo</i> 線条体投与	実施中
2015	自治医大	パーキンソン病	AADC	AAV2 (AAV-hAADC-2)	<i>in vivo</i> 脳被殻内投与	終了
2018	名古屋大	CD19陽性急性 リンパ性白血病	CD19-CAR	PiggyBac トランスポゾンプラスミド	<i>ex vivo</i> 自己T細胞	実施中 再生医療
2018	東大医科研	悪性胸膜中皮腫	—	腫瘍溶解性HSV1 (G47 Δ)	<i>In vivo</i> 胸腔内投与	実施中

* : RPRジェンセルとの治験から臨床研究へ変更

ど、遺伝子治療が直接の原因となる重篤な有害事象の発生が続き、2002年以降、世界的に遺伝子治療の開発は頭打ちとなった。日本でも新規の臨床研究はほとんど行われなかったが、国産の遺伝子治療としてアデノウイルスベクターや腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍抗原を特異的に認識するT細胞受容体 (TCR) 遺伝子を導入したTCR-T細胞療法の開発など、件数は少ないがこの時期新たに開始された臨床研究もあり (表3)、これらのいくつかは現在治験に移行して開発が進められている (表4)。

その後、2010年頃から欧米で遺伝子治療の顕著な成功例の報告が相次ぎ、さらに2012年に先進国で初めての遺伝子治療が承認されたことをきっかけに世界では企業による開発が活発化し、日本でも臨床試験の開始件数が急増した。特に、日本で治験はそれまでほとんど行われていなかったが、2014年以降は医師主導治験も含め、治験の実施件数が急増した一方、臨床研究は2013年をピークに減少した (図1)。この原因として、2015年に設立された日本医療研究開発機構 (AMED) が支援する研究では実用化を目標としており治験の実施が求められたことや、再生医療新法・臨床研究法の施行により、試験開始の手続きが大幅に変更され、既に指針により承認され実施中の臨床研究であっても再度、法に基づく審査が求められたことなどが挙げられる。法の施行をきっかけに多くの臨床研究が終了となった。

4. 国内で臨床開発中の遺伝子治療とその課題

2020年6月現在、国内で臨床試験が行われている主な遺伝子治療を表4に示した。開発段階の進んでいるものとして、承認申請中が2品目、申請予定が1品目、第Ⅲ相試験が4品目あるが、1品目を除き海外からの導入で、日本では第Ⅲ相試験から始められたものもある。一方、国産の開発品目では、臨床研究から治験への移行が11品目、最初から治験として行われているものが3品目あるが、全て開発段階は第Ⅱ相以下である。また、臨床研究は5品目6試験が実施されている。これらの主な開発品目について、これまでに承認された遺伝子治療用製品 (表1) や海外での開発動向^{14,15)}とも比較しながら、開発動向とその課題を以下にまとめた。

4.1 遺伝性疾患に対する *in vivo* 遺伝子治療: AAVベクターの開発と課題

アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターは、自己増殖能がなくヒトに対する病原性のないウイルスに由来し、非分裂細胞では染色体に組み込まれずに数年から10年以上の長期にわたり遺伝子発現が持続することから、遺伝性疾患に対する *in vivo* 遺伝子治療では現在最も有力なベクターである。先進国で初めて承認されたGlybera

(alimogene tiparvovec) は、家族性リポタンパク質リパーゼ (LPL) 欠損症を対象とするAAV1型ベクターであった (表1)。Glyberaは薬価が1億円以上と高額で上市後の投与が増えず2017年に販売は終了されたが、この承認後、AAVベクターの開発が活発化し、RPE65変異遺伝性網膜ジストロフィー (レーバー先天性黒内障) を適応とするAAV2型ベクターのLuxturna (voretigene neparvovec) や、脊髄性筋萎縮症 (SMA) を適応とするAAV9型ベクターのZolgensma (onasemnogene abeparvovec) が米国で相次いで承認された (表1)。Zolgensmaは2020年3月に日本でも承認された。

AAVベクターは10種類以上の血清型があり、血清型によって組織指向性や遺伝子発現効率が異なるため、対象疾患や投与部位により最適な血清型を選択することが重要である。Zolgensmaは血液脳関門 (BBB) を通過して脳内に遺伝子導入可能な9型のAAVにSMAの原因遺伝子である生存運動ニューロン (SMN1) 遺伝子を搭載したものであり、静脈内投与でもBBBを通過して運動ニューロンでSMN1が発現する。SMAは多くが2歳までに死亡するが、Zolgensmaの臨床試験では単回投与で全員が生後20か月以上無治療で生存し、神経や骨格筋の機能が改善したと報告されている¹⁶⁾。

現在、日本ではAAVベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療が第Ⅲ相で2件実施中である (表4)。1件は米国で承認されたレーバー先天性黒内障を対象疾患とするLTW888 (voretigene neparvovec)、もう1件は血友病Bを対象疾患とするPF-06838435である。PF-06838435は、高活性の変異型第Ⅸ因子 (R338L, Padua) を肝細胞特異的プロモーターにより発現するAAVベクターで、 5×10^{11} vector genome (vg)/kgという低投与量 (投与量については後述) でも長期間の遺伝子発現の維持が認められるという¹⁷⁾。

また、米国で第Ⅱ相試験が行われているデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) を対象とするSRP-9001も日本で希少疾病用再生医療等製品指定を受けている (表4)。AAVは小型のウイルスのため搭載可能な遺伝子のサイズが4.7 kbまでという制限があり、DMDの原因遺伝子であるジストロフィン遺伝子 (14 kb) の全長をAAVベクターに搭載することはできない。そこで、SRP-9001ではジストロフィンタンパク質の機能を残して短縮化した短縮型ジストロフィン (マイクロジストロフィン) 遺伝子が使用されている。AAVベクターにはヒト由来のAAVベクターよりも免疫原性が低いアカゲザル由来のAAVrh74ベクターが用いられ、骨格筋、心筋でマイクロジストロフィンが高発現するようにMHCK7プロモーターが利用されている。米国で行われた治験では、足の静脈からの単回投与で遺伝子治療の安

表4 国内で実施中の主な遺伝子治療の治験と臨床研究 (2020.6現在) (日本で希少疾病用再生医療等製品指定を受けたものを含む)

開発名又は製品名 (INN)	開発者	対象疾患	製品の種類 (使用ベクター)	導入遺伝子	開発段階	試験登録ID
Axi-Cel, KTE-019 * ¹ (Axicabtagene Ciloleuceel)	第一三共	B細胞リンパ腫	自己CAR-T細胞 (レトロウイルス)	CD19-CAR	承認申請 (2020.3)	
JCAR017, liso-cel * ¹ (lisocabtagene maraleuceel)	セルジーン	B細胞性 非ホジキンリンパ腫	自己CAR-T細胞 (レンチウイルス)	CD19-CAR	承認申請 (2020.6)	
G47Δ, DSI647 * ¹ * ² * ³	第一三共	悪性神経膠腫	腫瘍溶解性HSV1	—	承認申請予定	
rAAV-Spark100-hFIX-Padua PF-06838435	ファイザー	血友病B	AAV-Spark100	第IX因子	第Ⅲ相	JapicCTI-205228
LTW888, Luxturna (voretigene neparvovec) * ¹	ノバルティス ファーマ	RPE65変異 網膜ジストロフィー	AAV2	RPE65	第Ⅲ相	
bb2121, ide-cel (idecabtagene vicleuceel)	セルジーン	多発性骨髄腫	自己CAR-T細胞 (レンチウイルス)	BCMA-CAR	第Ⅲ相	JapicCTI-194719
JNJ-68284528 * ¹	ヤンセンファーマ	多発性骨髄腫	自己CAR-T細胞 (レンチウイルス)	BCMA-CAR	第Ⅲ相	JapicCTI-205280
SRP-9001 * ¹ rAAVrh74.MHCK7.micro- dystrophin	サレプタ・セラ ピューティックス	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	AAVrh74	マイクロジス トロフィン	第Ⅱ相 (米国)	NCT03769116
OBP-301, テロメライシン * ² * ³	中外製薬 (オンコリス)	頭頸部痛, 食道痛, 非小細胞肺癌	テロメララーゼ依存性 腫瘍溶解性アデノウイルス	—	第Ⅱ相	JapicCTI-205125
DVCI-0101 * ³	九州大	間欠性跛行	センダイウイルス	FGF2	第Ⅱ b相医師 主導治験	UMIN000014307
Ad-SGE-REIC * ³	杏林製薬	悪性胸膜中皮腫	アデノウイルス	REIC/Dkk3	第Ⅱ相	JapicCTI-184040
	岡山大	再発悪性神経膠腫			第Ⅰ/Ⅱ相医師 主導治験	jRCT2063190013
		肝臓癌			第Ⅰ/Ⅰ b相医師 主導治験	UMIN000027770
DVCI-0101 * ³	九州大	間欠性跛行	センダイウイルス	FGF2	第Ⅱ b相医師 主導治験	UMIN000014307
AMG0001, コラテジェン * ³ (bepermingene perplasmid)	旭川医大	原発性リンパ浮腫	プラスミドDNA	HGF	第Ⅱ相医師 主導治験	UMIN000033159
TBI-1501 * ³	タカラバイオ	B細胞性白血病	自己CAR-T細胞 (レトロウイルス)	CD19-CAR	第Ⅰ/Ⅱ相	JapicCTI-173565
TBI-1301 * ¹ * ² * ³ (mipetresgene autoleuceel)	大塚製薬 (タカラバイオ)	滑膜肉腫	自己TCR-T細胞 (レトロウイルス)	NY-ESO-1 -TCR	第Ⅰ/Ⅱ相	JapicCTI-173514
	三重大他	難治性軟部肉腫			第Ⅰ/Ⅱ相医師 主導治験	JMA-IIA00346
		成人T細胞白血病			第Ⅰ相医師 主導治験	JapicCTI-183830
WASP LV	国立成育医療研究セ	ウイスコット・アル ドリッチ症候群 (WAS)	自己造血幹細胞 (レンチウイルス)	WASP	第Ⅰ/Ⅱ相医師 主導治験	UMIN000030806
DVC 1-0401 * ³	九州大/Idファーマ	網膜色素変性	サル免疫不全ウイルス	hPEDF	第Ⅰ/Ⅱ a相医師 主導治験	jRCT2073180024
T-hIL12	信州大/東大医科研	悪性黒色腫	腫瘍溶解性HSV1	IL12	第Ⅰ/Ⅱ相医師 主導治験	jRCT2033190086
Imlygic, AMG678 * ¹ (talimogene laherparepvec)	アムジェン	悪性黒色腫	腫瘍溶解性HSV1	GM-CSF	第Ⅰ相	NCT03064763
C-REV, TBI1401, HF-10 * ³ (canerpaturev)	タカラバイオ	睪臓癌	自然変異腫瘍溶解性HSV1	—	第Ⅰ相	JapicCTI-173671
UCART19/ALLO-501	日本セルヴィエ	CD19陽性急性 リンパ性白血病	同種CAR-T細胞 (レンチウイルス)	CD19-CAR	第Ⅰ相	JapicCTI-195059
TBI-1201 * ³	三重大他	固形癌	自己TCR-T細胞 (レトロウイルス)	MAGE-A4- TCR, siTCR	第Ⅰ相医師 主導治験	JapicCTI-142555
Surv.m-CRA-1	鹿児島大	固形癌	サバイビン依存性 腫瘍溶解性アデノウイルス	—	第Ⅰ相医師 主導治験	UMIN000023120
CGT-HPAC-LCAT * ³	千葉大/ セルジェンティック	家族性LCAT欠損症	ヒト自己前脂肪細胞 (レトロウイルス)	LCAT	医師主導治験	
G47Δ	東大	嗅神経芽細胞腫	腫瘍溶解性HSV1	—	臨床研究	jRCTs033180325
		悪性胸膜中皮腫			臨床研究	jRCTs033180326
AAV-hAADC-2	自治医大	AADC欠損症	AAV2	AADC	臨床研究	jRCTs033180309
CGT_hLCATRV	千葉大/ セルジェンティック	家族性LCAT欠損症	ヒト自己前脂肪細胞 (レトロウイルス)	LCAT	臨床研究	UMIN000023810
SFG-1928z	自治医大	B細胞性悪性 リンパ腫	自己CAR-T細胞 (レトロウイルス)	CD19-CAR	臨床研究	UMIN000015617
—	名古屋大	B細胞性急性 リンパ性白血病	自己CAR-T細胞 (PiggyBacトランスポゾン プラスミド)	CD19-CAR	臨床研究	UMIN000030984

*¹ 希少疾病用再生医療等製品指定*² 先駆け審査指定制度の対象品*³ 臨床研究から治験に移行した品目

全性と筋機能指標の改善が報告されている¹⁸⁾。

AAVベクターは海外では遺伝性疾患を中心に数多くの研究開発が行われているが、国産技術の臨床開発例は少なく、上述の海外導入品を除きまだ治験の実施例はない。しかし、臨床研究として実施中の芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症に対する遺伝子治療 (表4) では、寝たきりの患者が歩行器で歩けるようになるなどの顕著な有効性が報告されている¹⁹⁾。また、筋委縮性側索硬化症や先天性代謝異常症、網膜色素変性等を対象とするAAVベクターの研究開発が、臨床試験入りを目指して複数のアカデミアや国内企業で始まっている。

AAVベクターの課題としては、免疫原性や肝毒性、製造の課題が挙げられる。AAVベクターはアデノウイルスベクター等に比べると免疫原性は低いとされるが、中和抗体を保有する患者には投与できない。また投与したベクターに対する抗体の出現により、2回目の投与は難しい。網膜内投与のLuxturna (1.5×10^{11} vg/eye) や脳の被殻内投与のAADC欠損症 (2×10^{11} vg/person) のようにベクターの投与量が少なく免疫系の影響を受けにくい部位への局所投与ではこれまで大きな問題は生じていない。しかし、AAV2ベクターを用いた肝臓での遺伝子発現では、細胞性免疫による肝毒性が報告されており²⁰⁾、ごく最近、米国で行われたX染色体連鎖性ミオチューブラーミオパチーに対するAAV8を用いた遺伝子治療では、高用量群 (3×10^{14} vg/kg) の年齢の高い患者 (患者当たりの総投与量が多い) 3例で、投与後に進行性の肝機能不全から死亡に至り、治験が差し止めになった。ベクターの免疫原性に関しては、血清型の変更やカプシドの改変、免疫抑制剤の投与、投与量の低減化等による免疫応答の回避が試みられているが、全身性投与のZolgensmaでは 1.1×10^{14} vg/kg、SRP-9001では 2×10^{14} vg/kgと投与量が多いため、年齢の高い患者への投与は注意が必要である。また、AAVベクターは主に細胞へのプラスミドトランスフェクションにより製造されているが、製造の効率が悪く、大量製造が難しいことが課題となっている。製造効率を上げるための技術開発は必要であるが、製造の観点からも、PF-06838435のように少ない投与量で十分な薬効を得るための技術開発も必要と考えられる。

4.2 遺伝性疾患に対する*ex vivo*遺伝子治療

遺伝性疾患に対する*ex vivo*遺伝子治療として、患者の自己造血幹細胞に正常遺伝子を導入した2製品 (Strimvelis, Zynteglo) が欧州で承認されている (表1)。Strimvelisは先天性免疫不全症のアデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症、Zyntegloはヘモグロビン異常症の β サラセミアを適応とする。造血幹細胞を用いる*ex vivo*

遺伝子治療では、遺伝子導入細胞が増殖しても遺伝子発現が持続する必要があることから染色体組込み型ベクターが用いられるが、前者はマウス白血病ウイルス等に由来するレトロウイルスベクター、後者はヒト免疫不全ウイルス (HIV) に由来するレンチウイルスベクターが使用されている。

X-SCIDに対する造血幹細胞遺伝子治療では、使用したレトロウイルスベクターが、がん遺伝子*LMO2*の近傍に組み込まれ、ウイルスのプロモーターにより*LMO2*が活性化したことが原因となり白血病が発症したことが明らかになっている¹³⁾が、このような挿入変異のリスクは対象疾患や導入遺伝子、導入細胞、ベクターの種類により異なることが知られている。Strimvelisの遺伝子導入にはレトロウイルスベクターが用いられているが、投与後の患者50名を15年以上フォローアップした結果、1例もがん化が認められず、長期の有効性と安全性が確認されたうえで承認された²¹⁾。しかし、Zyntegloを始め、その後開発された造血幹細胞遺伝子治療では、これまで挿入変異によるがん化を認めたことがなく、さらにウイルスのプロモーターを除去することで安全性を高めた自己不活化型レンチウイルスベクターが使用されている。

欧米では遺伝性疾患に対する造血幹細胞遺伝子治療として、副腎白質ジストロフィーや異染色性白質ジストロフィーに対して第Ⅲ相試験が実施されているほか、複数の先天性免疫不全症やヘモグロビン異常症に対して臨床開発が行われている¹⁵⁾。しかし、日本では先天性免疫不全症のウイスコット・アルドリッチ症候群 (WAS) に対する造血幹細胞遺伝子治療が1件、医師主導治験として実施されているのみである (表4)。

4.3 がんに対する*in vivo*遺伝子治療

がんを適応とする*in vivo*遺伝子治療として米国で最初に承認されたImlygic (talimogene laherparepvec) は、腫瘍溶解性ウイルスに分類される遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型 (HSV1) に、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 遺伝子が搭載されたものである (表1)。ウイルスのがん細胞特異的な増殖による直接の抗腫瘍効果に加え、免疫賦活化作用のあるGM-CSFの発現により抗腫瘍免疫が増強されている。対象疾患は悪性黒色腫で、日本でも治験が行われている。

腫瘍溶解性ウイルスは国産の技術開発も複数進められており、先駆け審査指定制度の指定を受けて開発中のDS1647 (G47 Δ) は、HSV-1の一部の遺伝子を欠失させ、癌細胞でのウイルス増殖能と、抗腫瘍免疫を引き起こす能力を増強した腫瘍溶解性HSV1である (表4)。悪性神経膠腫を適応として承認申請予定とされる。G47 Δ は

また、嗅神経芽細胞種、悪性胸膜中脾腫を対象に臨床研究が行われているほか、G47ΔにIL12遺伝子を搭載して抗腫瘍免疫を高めたT-IL12の医師主導治験も開始されている。

国産の腫瘍溶解性ウイルスでは、自然変異型の腫瘍溶解性HSV 1であるC-REV (Canerpturev; 別名TB-1401, HF10) が2019年3月に悪性黒色腫を適応として承認申請されたが、同年9月に取り下げられた。第Ⅱ相の試験結果から有効性が推定されるとして申請されたが、がん治療の領域では再生医療等製品であっても一般の抗癌剤と同様のレベルでの有効性を示す必要があるとの規制当局の考えが示されたためである。国産の開発品目には腫瘍溶解性HSV 1の他にも腫瘍溶解性アデノウイルスやがん抑制遺伝子を搭載した非増殖性アデノウイルスベクターなど、がんを対象とする品目が多いが、がんを対象疾患とする場合、明確な有効性を示すことが承認要件になると考えられる。

4.4 がんに対する*ex vivo*遺伝子治療：遺伝子導入T細胞療法

がんに対する*ex vivo*遺伝子治療では、自己CAR-T細胞の2製品 (Kymliah, Yescarta) が欧米で承認されている (表1)。Kymliahは2019年に日本でもB細胞性白血病及びB細胞性リンパ腫の適応で承認され、後者は日本で承認申請中である (表4)。どちらもB細胞の表面抗原であるCD19を認識する一本鎖抗体 (scFv) と、T細胞を活性化する細胞内シグナル伝達部位及び共刺激分子を融合したキメラ抗原受容体 (CAR) を自己T細胞に発現させたもので、CD19を発現するB細胞性腫瘍を特異的に認識して細胞障害活性を示す。CARの構成はKymliahとYescartaで異なり、前者は抗CD19抗体のscFv、共刺激分子4-1BB、CD3ゼータ鎖からなるが、後者は共刺激分子としてCD28が用いられている。また前者はCARの導入にレンチウイルスベクターが、後者はレトロウイルスベクターが用いられている。なお、造血幹細胞と異なり、T細胞への遺伝子導入ではこれまでがん化が認められたことはなく、対象疾患もがんであることから、CAR-T細胞療法ではレンチウイルスベクターに限らずレトロウイルスベクターが用いられる場合も多い。

現在日本で承認申請中のJCAR017もCD19を標的とする自己CAR-T細胞製品で、海外からの導入品である (表4)。CD19に対する国産のCAR-T細胞製品としては、TBI-1501の治験が行われているほか、ウイルスベクターを用いるよりも安価にCAR-T細胞が製造できることを期待して、PiggyBacトランスポゾンプラスミドを用いてCAR遺伝子を導入するという臨床研究も行わ

れている。

一方、第Ⅲ相試験が実施されているbb2121, JNJ-68284528は、どちらもB細胞成熟抗原 (BCMA) を標的とする自己CAR-T細胞で、対象疾患は多発性骨髄腫である (表4)。

CD19 CAR-T細胞療法では、極めて高い奏効率が報告されたことから、米国でも様々な標的に対してCAR-T細胞の臨床開発が実施されているが¹⁵⁾、CD19以外の有効な標的抗原の探索、特に固形癌に有効な標的の開発が課題となっている。

なお、第Ⅰ相試験が開始されたUCART19/ALLO-501は、ゲノム編集により他家T細胞を改変したユニバーサルCAR-T細胞であり、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療としては国内初の臨床試験となる (表4)。T細胞へのCD19 CAR遺伝子の導入には従来の遺伝子治療と同様のレンチウイルスベクターが用いられているが、さらにゲノム編集技術のTranscription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN) を用いて、CAR-T細胞のT細胞受容体 (TCR) 遺伝子とCD52遺伝子を破壊している。TCR遺伝子の破壊は患者の細胞を異物として攻撃しないため、またCD52遺伝子の破壊は白血病治療薬である抗CD52抗体による治療を併用する際、CAR-T細胞が抗がん剤による攻撃で消失するのを防ぐためである。米国では、ゲノム編集技術を用いた*ex vivo*遺伝子治療として、エイズ (ヒト免疫不全ウイルス感染症) の治療や、がんに対するT細胞療法、遺伝性ヘモグロビン異常症 (地中海貧血、βサラセミア) の治療など、25件以上実施されており、さらに遺伝性疾患に対する*in vivo*ゲノム編集の臨床試験も行われているが¹⁴⁾、日本では、ゲノム編集の臨床試験は現時点ではこの1件のみである。

この他に、国産の開発品目として、腫瘍抗原ペプチドを特異的に認識するTCR遺伝子を自己T細胞に導入したTCR-T細胞のTBI-1301, TBI-1201を用いたがん治療が、企業治験や医師主導治験として実施されている (表4)。TCR-T細胞は、細胞表面抗原を標的とするCAR-T細胞と異なり、主要組織適合抗原 (MHC) に提示されたペプチドを認識するため、標的抗原は主に細胞内抗原であり、固形癌も標的にすることができるが、HLA拘束性がある。海外を含めまだ承認例はないが、米国で行われている遺伝子治療開発のうち、半数以上はCAR-T細胞とTCR-T細胞の開発で占められている¹⁵⁾。

4.5 日本独自の開発品目

これまでに紹介したもの以外にも、日本独自の遺伝子治療技術開発が、臨床研究から治験に移行して進められている (表4)。

*in vivo*遺伝子治療では、日本で発見されたセンダイ

ウイルスをベクターとして用いたDVC1-0101が医師主導治験として実施されている。下肢虚血による間欠性跛行を対象疾患とする血管新生療法で、血管新生作用のある線維芽細胞増殖因子2 (FGF2) を搭載したセンダイウイルスベクターを筋肉内投与で使用する。また、DVC1-0401は、ヒト色素上皮由来因子 (hPEDF) 遺伝子をサル由来のレンチウイルスベクターに搭載したもので、網膜色素変性を対象に眼内投与で用いる。hPEDF遺伝子は網膜色素変性の原因遺伝子ではないが、神経栄養因子であるhPEDFの作用により視機能障害の進行抑制を期待するものである。

一方、*ex vivo*遺伝子治療では、家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症に対して、自己の前脂肪細胞にLCAT遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて導入後、皮下脂肪組織に移植するという臨床研究が行われており、今後治験として実施が予定されている。脂肪細胞は採取が容易でがん化しにくく、移植後に異常が生じた場合には取り出すことが可能であることが利点であり、この方法で有効性が認められれば、他の遺伝性疾患等にも応用可能性がある点が注目される。

5. 日本の遺伝子治療開発の課題

5.1 臨床研究と治験

日本でも遺伝子治療の治験が多数行われているが、開発段階の進んだものは主に海外からの導入品であり、国産の開発品は多くが臨床研究から治験に進んだものである。しかし、現在実施中の臨床研究は6件のみで、国産の遺伝子治療シーズは十分とは言えない。前述したように、臨床研究の実施が減少した原因の一つとしてAMEDが治験の実施を求めていることが挙げられるが、例えばAACD欠損症の遺伝子治療では、臨床研究で顕著な有効性が示されたが、数例の患者を治療したところ国内には対象患者がいなくなり、治験ができないという例もある。このような場合、必ずしも治験から承認を目指さず、臨床研究から先進医療に移行することでも十分に患者の利益につながる可能性がある。AMEDも患者が少ない場合などは臨床研究でもよいとしており、対象疾患によって柔軟な対応が求められる。また、治験や臨床研究の実施件数を増やすためには遺伝子治療の研究費を増やす必要がある。これについては、最近、国の研究政策でも遺伝子治療が重点施策として掲げられるようになり、今後の実施件数の増加に期待したい。

5.2 カルタヘナ法

遺伝性疾患の遺伝子治療では、患者数が少ないため国内だけで試験をすることは難しく、国際共同治験が行わ

れる場合も多い。この際、日本での治験の開始で問題になるのがカルタヘナ法である。カルタヘナ法に基づく第一種使用等の承認には6カ月程度を要するため、国際共同治験を実施するかなり前の段階からカルタヘナ法への対応が求められる。筆者も研究分担者として参加したAMED研究班では、第一種使用の承認申請が容易に行えるように、「第一種使用規程」のモックアップと「生物多様性影響評価書」の記載の補足解説書を作成して公開している²²⁾。これらの資料を活用し、国際共同治験が遅滞なく開始されることが望まれる。

5.3 高額薬価

日本で承認されたキムリアの薬価は3,349万円、ゾルゲンスマの薬価は1億6,707万円と極めて高額で、保険医療財政の圧迫が懸念されている。遺伝子治療により1回の投与で一生に渡る治療効果が得られるとすれば、高額なバイオ医薬品の投与を生涯続けるのと比べ、総額は遺伝子治療の方が安い可能性もあり、また患者のQOLにも優れている。また、特に遺伝性疾患の遺伝子治療では、開発費は高額でも対象患者が少なく投与は1回限りのため、高額薬価となることはやむを得ない点もある。しかし、例えばSMA治療薬のゾルゲンスマの場合、その価格はSMA治療で承認された核酸医薬のスピナラザ (ヌシネルセン) の投与に要する費用との比較から算出されたとされるが、ゾルゲンスマの効果が何年続くかはまだ明らかではない。また、経口投与可能なSMA治療薬として、スプライシング修飾低分子薬のリズジプラムも臨床試験で有望な成績が得られており、今後承認されれば高額なゾルゲンスマは売れなくなりGlyberaのように販売終了になる可能性もある。AAVベクターの全身投与には大量のベクター製造が必要であるが、4.1でも述べたように、現在は製造効率が悪く高コストにならざるを得ないところもある。製造コストを下げるためにも、効率の良いベクター製造方法の開発が求められる。

6. おわりに

遺伝子治療といってもあらゆる遺伝性疾患を治療できるわけではないが、単一遺伝子欠損症で、ある程度の遺伝子発現があれば治療効果が出る場合には顕著な有効性が示されており、疾患の根治療法となる可能性がある。また、CAR-T細胞療法のように、導入する遺伝子を工夫することにより、これまであまり有効性が得られなかったがんに対しても高い奏効率が得られる場合もある。さらにゲノム編集技術の進展により、従来は治療ができなかった疾患も遺伝子破壊や遺伝子修復により治療ができる可能性もでてきている。遺伝子治療は長く冬の

時代が続いたが、最近では、1回の投与で長期間治療効果が得られ、高い有効性を示す遺伝子治療に対して国も研究開発支援に力を入れ始めており、これらの取り組みにより、今後、日本の遺伝子治療の臨床研究や治験がより活発に行われ、実用化が進むことを期待したい。

参考文献

- 1) 再生医療等の安全性の確保等に関する法律，平成25年法律第85号。
- 2) 臨床研究法，平成29年法律第16号。
- 3) 遺伝子治療等臨床研究に関する指針，平成31年2月28日厚生労働省告示第48号。
- 4) 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について，薬生機審発0709第2号，令和元年7月9日厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知。
- 5) ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質・安全性等の考慮事項に関する報告書，令和2年2月7日PMDA科学委員会：<https://www.pmda.go.jp/files/000233744.pdf>
- 6) 医薬品・医療機器等の品質及び安全性の確保に関する法律，平成25年法律第84号。
- 7) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律，平成15年法律第97号，平成30年一部改正。
- 8) 医薬品医療機器総合機構 主たる治験情報リスト：<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0019.html>
- 9) 保健医療科学院 臨床研究ポータルサイト：<https://rctportal.niph.go.jp/s/>
- 10) 環境省 日本版バイオセーフティークリアリングハウス：<http://www.biodic.go.jp/bch/>
- 11) Otsu M, Yamada M, Nakajima S et al: *J Clin Immunol* 2015; 35: 384-98.
- 12) Raper SE, Chirmule N, Lee FS et al.: *Mol Genet Metab* 2003; 80: 148-58.
- 13) Nienhuis AW, Dunbar CE, Sorrentino BP: *N Engl J Med* 2006; 358: 1031-1049.
- 14) 内田恵理子：*Pharmstage* 2019; 19: 1-5.
- 15) 内田恵理子，内藤幹彦：*Clin Neurosci* 2020; 38: 299-303.
- 16) Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al.: *N Engl J Med* 2017; 377: 1713-22.
- 17) Lindsey AG, Spencer KS, Giermasz A et al: *N Engl J Med* 2017; 377: 2215-27.
- 18) Jerry R. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K et al: *JAMA Neurol* doi:10.1001/jamaneurol.2020.1484.
- 19) Kojima K, Nakajima T, Taga N et al: *Brain* 2019; 142: 322-33.
- 20) Manno CS, Pierce GF, Arruda VR et al.: *Nature Med* 2006; 12: 342-347.
- 21) Stirnadel-Farrant H, Kudari M, Garman N et al.: *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13, 49.
- 22) 国立成育医療研究センター研究所研究開発法人 日本医療研究開発機構成育遺伝研究部：nrchd.ncchd.go.jp/genetics/shiryoku_koukai.html#amed_cartagena_koukai

新規毒性試験法の評価と行政的提案

小島 肇[#]

Validation and regulatory acceptance on novel toxicological test methods

Hajime Kojima[#]

The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) is a public agency that was established in 2005 as part of the Center for Biological Safety and Research (CBSR) at the National Institute of Health Sciences (NIHS). JaCVAM's stated mission is to promote the use of alternatives to animal testing in regulatory studies, thereby replacing, reducing, or refining (the Three Rs) the use of animals wherever possible while meeting the responsibility of the CBSR, as stipulated in the NIHS regulations, to ensure the protection of the general public by assessing the safety of chemicals and other substances. JaCVAM activities are also beneficial to the application and approval for manufacture and sale of pharmaceutical and other products as well as for revisions to standards for cosmetic products. Until now, JaCVAM also participates in International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM), under which it has organised a number of international validation studies that have performed validation studies and have led to the issuance of 15 guidelines from the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) and International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). On the other hand, JaCVAM has assessed the utility, limitations, and suitability for use in regulatory studies of 35 test methods for determining the safety of chemicals and other materials and proposed them to the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) for regulatory acceptance.

Keywords: validation, alternative method, regulatory acceptance, JaCVAM, OECD

1. 序

レギュラトリーサイエンスとは我々の身の回りの物質や現象について、その成因や機構、量的と質的な実態、および有効性や有害性の影響をよりの確に知るための方法を編み出し、その成果を用いてそれぞれの有効性と安全性を予測・評価し、行政を通じて国民の健康に資する科学である¹⁾。

身の回りの物質である医薬品、化粧品、農薬、その他の一般化学物質の有害性の影響をよりの確に知るための方法を用いて安全性を予測・評価するため、これ

まで種々の毒性試験が利用されてきた。しかし、欧州中心の動物実験に関する3Rs (Reduction: 削減, Refinement: 苦痛の軽減, Replacement: 置き換え)²⁾に関する規制³⁾や米国の毒性試験に関する戦略変更を受け⁴⁾、科学の進歩をもとに新規な方法が開発され、改良されねばならない状況になっている。ただし、既存の試験法を新規な方法や改良された方法に替えて用いるためには、新規試験法が実際に有用であることを証明しなければならない⁵⁾。これが試験法のバリデーション研究であり、試験法の方法や手順、評価が、特定の目的に対して信頼性と妥当性を持つのか検証することと定義されている⁶⁾。すなわち、行政を通じて国民の健康を守るためには、レギュラトリーサイエンスの肝である試験法を開発するだけでなく評価することが、レギュラトリーサイエンスの活発な展開を目指して日々の業務を遂行している国立医薬品食品研究所の重要な役割である⁷⁾。

新規の試験法をバリデートするため、大野泰雄薬理

[#] Hajime Kojima, Japanese Center for the Validation of Alternative Methods, Div. of Risk Assessment, Center for Biological Safety and Research, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-9501, Japan
Tel & Fax :+81-44-270-6597; E-mail: h-kojima@nihs.go.jp

部長（当時）のご尽力で、2005年度から、国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター内に新規試験法の評価を所掌業務する新設組織の設置が認められ⁸⁾、薬理部第5室の新規試験法評価室として2005年11月21日に設置された。この新規試験法評価室が事務局を務める日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM：Japanese Center for the Validation of Alternative Methods）が業務を開始したことになる。当初の仕事はJaCVAMの規則を作りながら、日本で開発された新規試験法のためのバリデーション研究の実施であった。

2007年からはJaCVAMの設置規則を定めてきたが、2011年4月に改定された設置規則が厚生労働省により認められた⁶⁾。以後、JaCVAMは安全性生物試験研究センター各部の協力を仰ぎながら新規試験法の評価と行政提案を行ってきた。2015年4月には新設された安全性予測評価部第2室に移転した後、現在に至る⁷⁾。

本稿では、現行のJaCVAMの組織、設立後、15年間のJaCVAMにおける試験法の標準化の成果や、試験法の行政的な受け入れに向けたJaCVAMの活動をまとめ、その中で得たバリデーション研究に関する教訓をまとめた。

2. JaCVAMの組織⁶⁾

2.1. 目的と業務（設置規則第2条）

JaCVAMの目的は、化学物質等の安全性評価のうち、国民の安全を確保しつつ、動物実験に関する3Rs²⁾の促進に資する新規の動物実験代替法（以下、代替法と記す）を行政試験法として、可能な範囲での導入に貢献することである。これにより、我が国の医薬品等の製造販売承認申請資料の作成および審査、化粧品基準の改正等並びに化学物質、農薬の適正な規制にも寄与する。その業務を以下に記す。

- 1) 化学物質等の安全性に係る試験法の有用性とその限界および行政試験法としての妥当性について評価する。
- 2) 項目1を明らかにするために必要なバリデーション研究を実施するとともに、関連分野における国内および国際協力並びに国際対応に携わる。

2.2. 主体組織

JaCVAM活動の適正な運営を図るために、運営委員会、顧問会議、評価会議、資料編纂委員会、バリデーション実行委員会および第三者評価委員会を設けた（設置規則第3条）。

運営委員会は、JaCVAMが検討すべき新規・改訂試験法の選考とその評価のための計画に関して、その科学的妥当性と評価実施に必要な予算および人的資源につい

て審議し、決定する。また、評価会議の最終報告書について審議し、行政試験法として妥当とされた試験法について、JaCVAMとしての意見書を添え、厚生労働省の担当部局に伝達するとともに、公表する。さらに、顧問会議の委員、評価会議の委員、試験法毎の資料編纂委員会委員長、バリデーション実行委員会委員長および試験法毎の第三者評価委員会委員長を指名するとされている（設置規則第4条）。

Fig.1に示すように、運営委員会の構成は、国立衛研所長、安全センター運営会議構成員（安全センター長、毒性部長、病理部長、薬理部長、変異遺伝部長、安全性予測評価部長および毒性部動物管理室長）、国立感染症研究所担当者、厚生労働省担当者、独立行政法人医薬品医療機器総合機構担当者および事務局により構成され、安全センター長が委員長を務める。委員長の判断に基づいて、必要に応じてオブザーバーの参加を認めることができる。運営委員会は年に2回ほど開催されることになっている。

顧問会議は、JaCVAMの運営とその計画および成果について、1年に1回以上の頻度で運営委員会から報告を受け、それらについて審議し、助言する（設置規則第5条）。委員は、国立衛研所長、安全センター長、行政機関の担当者、動物福祉の専門家、関連学会の代表、業界の代表およびその他座長が必要とした者により10人程度で構成され、国立衛研所長が座長を務めるとされている。

事務局は、JaCVAM運営に関わる事務的作業を行い、第4条から第9条により規定された会議および委員会をサポートするとともに、化学物質等の安全性評価のための代替法の評価に関わるわが国内外の学会や機関との協力および対応を行う。また、試験法評価に関わる情報を収集・整理し、提供する（第10条）。必要に応じて、顧問会議の委員候補、評価会議の委員候補、資料編纂委員会委員長候補者、バリデーション実行委員会委員長候補者および第三者評価委員会委員長候補者を運営委員会に

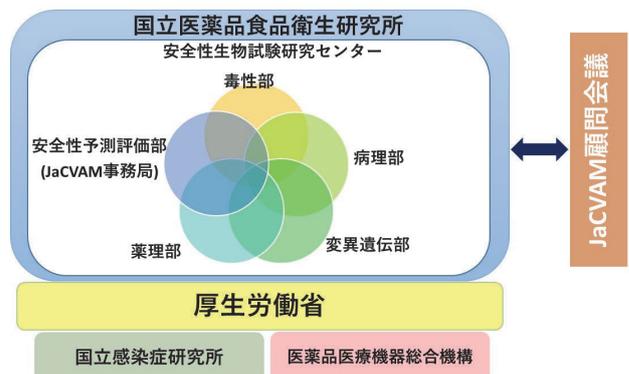


Fig. 1 Organization of JaCVAM steering committee

推薦する。さらに、それぞれの委員会委員の選考にあたり、委員長に助言を行うとされている。

2.3. 試験法の評価と試験法の行政的な受け入れ提案

化学物質等の安全性に係る試験法の有用性とその限界および行政試験法としての妥当性について評価するため、JaCVAMはFig.2に示す評価会議および資料編纂委員会という組織を持つ。

評価会議は、資料編纂委員会の報告書および当該試験法の背景情報を用い、当該試験法の科学的妥当性、その行政的利用および社会的受け入れ可能性の観点から審議し、最終報告書を作成し、パブリックコメントに供する(設置規則第6条)。委員は、安全センター長、化学物質の安全性や統計解析の専門家および安全センター長が必要と認められた者により構成され、座長は委員の互選により決める。必要に応じて座長は若干の委員を追加できるとされている。

資料編纂委員会は、当該試験法に関するバリデーション報告書、第三者評価委員会の報告書および当該試験法の背景情報を用い、必要に応じて当該試験法に対する意見・提案を国内外の機関に行うとともに、資料編纂委員会としての報告書をまとめる(設置規則第7条)。以下の内容が評価報告書にまとめる記載事項である。

- ・提案する試験法の科学的根拠、並びに規制上の根拠
- ・試験法プロトコルにおける本質的要素の根拠
- ・提案する試験法のバリデーション研究に使用した物質の詳細と、これらを選択した根拠
- ・試験法の正確性評価に用いた被験物質の*in vivo*若しくはその他の適切な参照値(該当する場合)
- ・提案されている試験法と参照試験法から得られたすべてのデータと結果・試験法の性能(正確性)
- ・試験法の信頼性(反復性/再現性)
- ・試験法のデータの質を評価した記述
- ・関連のあるその他の科学的報告やレビュー
- ・試験法における動物実験の3Rsの評価結果

委員会は、当該試験法毎に、当該分野に係る安全性や統計解析の専門家により構成される。運営委員会から指名された資料編纂委員会の委員長が、事務局と相談の上、委員を指名する。資料編纂委員会は運営委員会に許可を受けながら、毒性分野毎に設置しており、これまでTable 1に示すような委員会が設立されてきた。現在でも、眼刺激性や皮膚感作性などの6つの資料編纂委員会が活動を続けている。

繰り返しになるが、運営委員会は、検討すべき新規・改訂試験法の選考とその評価のための計画に準じた評価会議の最終報告書について審議し、行政試験法として妥当とされた試験法について、JaCVAMとして

の意見書を添え、厚生労働省の担当部局に伝達するとともに、公表してきた。これまでに提案された試験法をTable 2に示す。評価された試験法すべてを行政に提案してきた訳ではないが、多くの試験法が厚生労働省に提案されてきた。試験法の多くは、経済協力開発機構(OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development)で試験法ガイドライン(TG: Test Guideline)となったものであるが、TGであるからといってそのまま国内規制に使用してもよいとは考えていない。一方で、ガイダンス(GD: Guidance Document)の中でも行政機関に提案できる試験法もあることによる。

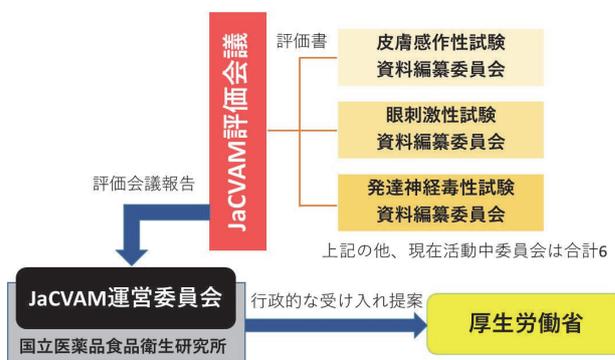


Fig. 2 Regulatory acceptance system in JaCVAM

Table 1. JaCVAM editorial committees

No.	委員会名
1	腐食性試験
2	皮膚刺激性試験
3	光毒性試験*
4	眼刺激性試験*
5	口腔粘膜刺激性試験*
6	皮膚透過性試験
7	皮膚感作性試験*
8	急性毒性試験
9	遺伝毒性試験
10	形質転換試験
11	内分泌かく乱スクリーニング
12	薬物代謝試験
13	薬物動態試験
14	生殖発生毒性試験
15	発達神経毒性試験*
16	発熱性試験*
17	<i>in vitro</i> 試験法の基本原則
18	用語検討

*活動中委員会

Table 2. Test methods evaluated by JaCVAM for regulatory uses

	試験法	年月
1	腐食性試験法Vitrolife-Skin™	2008年8月
2	皮膚感作性試験代替法 (LLNA-DA法)	2008年11月
3	ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法 (ICE法: Isolated Chicken Eye Test)	2009年12月
4	牛摘出角膜を用いた眼刺激性試験代替法 (BCOP法: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test)	2009年12月
5	ヒト皮膚モデル (3次元皮膚モデルEPISKIN) を用いた皮膚刺激性試験代替法	2010年3月
6	皮膚感作性試験代替法 (LLNA-BrdU法)	2010年5月
7	単回投与毒性試験代替法	2011年6月
8	皮膚刺激性試験代替法EpiDermおよびSkinEthics	2013年1月
9	皮膚感作性試験代替法 (LLNA-DA法)	2013年1月
10	皮膚感作性試験代替法 (LLNA-BrdU-ELISA法)	2013年1月
11	皮膚感作性試験代替法 (rLLNA法)	2013年1月
12	眼刺激性試験代替法フルオレセイン漏出試験法	2013年1月
13	皮膚刺激性試験代替法LabCyte EPI-MODEL24	2013年11月
14	改訂OECD TG No.437牛摘出角膜の混濁および透過性試験法 (BCOP法: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test)	2014年1月
15	改訂OECD TG405: ウサギを用いる眼刺激性試験法	2014年1月
16	ヒトエストロゲン受容体結合による活性化・拮抗作用物質を検出するBG1 Luc ER TA法	2014年1月
17	<i>In vitro</i> 皮膚透過試験	2014年1月
18	2013年改訂OECD TG 438ニワトリの摘出眼球を用いた眼刺激性試験 (ICE法: Isolated Chicken Eye Test)	2015年1月
19	皮膚感作性試験代替法 Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA): ペプチド結合性試験	2015年3月
20	皮膚感作性試験代替法 角化細胞株レポーターアッセイ	2015年8月
21	光安全性評価法ROSアッセイ	2016年1月
22	眼刺激性試験代替法 <i>In vitro</i> 短時間暴露法 (STE法)	2016年3月
23	ER STTA法 (hER α -HeLa-9903 細胞を用いたエストロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験法)	2016年12月
24	眼刺激性試験代替法 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (Reconstructed Human Cornea-like Epithelium Test Method: RhCE法)	2017年1月
25	皮膚感作性試験代替法 human Cell Line Activation Test (h-CLAT)	2017年3月
26	皮膚腐食性試験代替法 ヒト表皮モデル法	2017年6月
27	経皮電気抵抗試験を用いた皮膚腐食性試験代替法	2017年10月
28	<i>In vitro</i> 膜バリア試験を用いた皮膚腐食性試験代替法	2017年10月
29	皮膚感作性試験代替法 U937 Cell Line Activation Test (U-SENSTM)	2018年11月
30	再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (RhCE法) SkinEthic™ HCE EIT	2018年3月
31	AR STTA法 (AR-EcoScreen™細胞を用いたアンドロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験法)	2019年2月
32	眼刺激性試験代替法 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (LabCyte CORNEA-MODEL24 Eye Irritation Test)	2019年2月
33	急性経口毒性を予測するためのin vitro細胞毒性試験	2019年4月
34	2018年改定OECD TG438 ニワトリ眼球を用いた眼刺激性試験 (ICE法: Isolated Chicken Eye Test)	2019年11月
35	皮膚感作性試験代替法ARE-Nrf2 luciferase (LuSens) test method	2019年11月

2.4. 試験法のバリデーション研究

JaCVAMでは、試験法開発者からの依頼を受け、運営委員会が検討すべき新規・改訂試験法の選考とその評価のため、その科学的妥当性と評価実施に必要な予算および人的資源について審議し、バリデーション実行委員会を設置することになっている。関連分野における国内および国際協力並びに国際を受けながら、必要なバリデーション研究を実施するため、JaCVAMはFig.3に示すような組織を試験法毎に構築している。特に、試験法をOECDなどにて標準化するためには⁹⁾、国内組織だけのバリデーションでは不十分である。そこで、以下2.5に示す代替法試験協力国際会議 (ICATM: International Cooperation on Alternative Test Methods) から¹⁰⁾、試験法毎にバリデーションや第三者評価の専門家を推薦し

て頂いている。

バリデーション実行委員会は、当該試験法のバリデーション計画を立て、バリデーション研究を実行する。また、バリデーション研究の結果を踏まえて、推奨できるプロトコルを含むバリデーション報告書をまとめる。なお、バリデーション実行委員会は、運営委員会においてバリデーションが必要とされた場合に設置される (設置規則第8条)。運営委員会から指名されたバリデーション実行委員会委員長が、事務局と相談の上、委員を指名するとされている。

第三者評価委員会は、バリデーション報告書および当該試験法の背景情報を用い、第三者の専門家としての立場から当該試験法の信頼性と適正を科学的に評価する。必要に応じて追加バリデーション研究の実施とそこで検

Table 3. Japanese test methods approved in International organization

No.	Test Method	Accepted TG	Year
1	Skin sensitization: Local Lymph Node Assay: DA	OECD TG442A	2010
2	Skin sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA or -FCM	OECD TG442B	2010
3	<i>In Vitro</i> Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method, LabCyte EPI-Model24	OECD TG439	2013
4-1	ROS (Reactive Oxygen Species) Assay for Photosafety	ICH S10	2013
5	<i>In Vivo</i> Mammalian Alkaline Comet Assay	OECD TG489	2014
6	Short Time Exposure <i>In Vitro</i> Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage	OECD TG491	2015
7	Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation <i>In Vitro</i> Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists, The Stably Transfected TA (STTA) assay using the (h) ER α -HeLa-9903 cell line	OECD TG455	2015
8	Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals, AR-Ecoscreen	OECD TG458	2016
9	<i>In Vitro</i> Skin Sensitisation Assays addressing the Key Event on Activation of Dendritic Cells on the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation, Human Cell Line Activation Test (h-CLAT)	OECD TG442E	2016
10	<i>In Vitro</i> Bhas 42 Cell Transformation Assay (Bhas 42 CTA)	OECD GD231	2016
11	<i>In Vitro</i> Skin Sensitisation Assays addressing the Key Event on Activation of Dendritic Cells on the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation, IL-8 Luc assay	OECD TG442E	2017
12	Reconstructed Human Cornea-like Epithelium (RhCE) Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage, LabCyte Cornea-Model24	OECD TG492	2018
13	Vitrigel-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage	OECD TG494	2019
14	<i>In Vitro</i> Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Test Method, LabCyte EPI-Model24	OECD TG431	2019
15	<i>In Chemico</i> Skin Sensitisation Assays addressing the Adverse Outcome Pathway Key Event on Covalent Binding to Proteins, ADRA (Amino acid Derivative Reactivity Assay)	OECD TG442C	2019
4-2	ROS Assay for Photoreactivity	OECD TG495	2019

討すべき内容について提案する。これらの結果を踏まえて、審議を行い、第三者評価委員会としての報告書をまとめる（設置規則第9条）。委員は、当該試験法の開発およびバリデーション研究に参画しなかった化学物質の安全性や統計解析の専門家により構成される。運営委員会から指名された第三者評価委員会の委員長が、事務局と相談の上、委員を指名するとされている。

上記委員会のお陰で、これまでJaCVAMがバリデーション研究に関与した試験法がOECD¹¹⁾や医薬品規制調和国際会議（ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）¹¹⁾の中で議論され、標準化されてきた。15の試験法をTable 3に示すが、その多くは局所毒性試験代替法である⁶⁾。これは、JaCVAMというよりは本分野における日本の研究者のレベルの高さを示していると言える。なお、バリデーション研究の詳細は教訓として後述する。

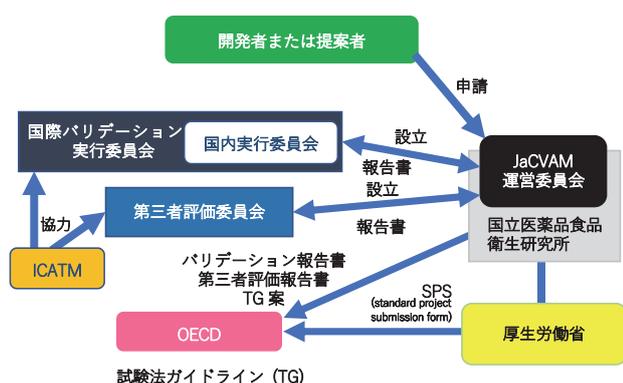


Fig. 3 JaCVAM validation process

2.5. 国際協力

2007年より、設立された化粧品規制協力国際会議（ICCR: International Cooperation on Cosmetics Regulation, ICCR）¹²⁾にて代替法問題について議論を深めるため、ICATM設立が提案された¹⁰⁾。ICCRの勧めもあり、1990年代に設立された欧州動物実験代替法評価センター（当時はECVAM: European Center for the Validation of Alternative Methods, 現在のEURL ECVAM: European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing）、米国動物実験代替法検証省庁間連絡委員（ICCVAM: Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods）/代替法評価に関する毒性学プログラム省庁間センター（NICEATM: National Toxicology Programme Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods）とともに、JaCVAMは合意書の議論を続けてきた。その

結果、2009年4月27日にNational Institutes of Health（NIH: 米国・メリーランド州ベセスダ）にて開催されたICATMの調印式には、ICCRの基調国である4カ国（欧米・カナダ・日本）から、バリデーションセンターや親組織の代表が出席し、代替法の国際協調合意書に署名した。日本からは西島正弘所長（当時）の代理で小島が出席した。さらに、ICATMへの韓国動物実験代替法評価センター（KoCVAM: Korean Center for the Validation of Alternative Methods）の加盟を認めるため、2011年3月8日、ICATMに関わる「協力覚書」の修正文書への署名式が行われた。

まだ合意書までは至っていないが、昨今ではカナダ動物実験代替法評価センター（CCAAM/ CaCVAM: Canadian Centre for Alternatives to Animal Methods / Canadian Centre for the Validation of Alternative Methods）やブラジル動物実験代替法評価センター（BraCVAM: Brazilian Center for the Validation of Alternative Methods）も加盟し、Fig.4に示すように国際協調の輪を広げている。



Fig. 4 Information on ICATM

3. バリデーション研究に関する教訓

試験法のバリデーション研究とは、試験法の再現性と妥当性を通して標準プロトコルを開発する研究である。妥当性とは、試験法の予測性と適用範囲を指す。これらを一度のバリデーションで確認する計画では、再現性の受け入れ基準を満たせなかった場合、すべての結果が不採用となってしまい、時間と労力の無駄になる可能性が高い。まず、技術移転性と施設内再現性をプレバリデーション研究で、施設間再現性と予測性をバリデーション研究で確認するという段階を踏むべきである。適用範囲は、バリデーション実験後、予測性を高めるために多くの専門家とともに開発されていく。以上のような段階を経て、試験法のプロトコルは精緻化されるのである。

小野⁵⁾や、大野^{8,13)}、大森¹⁴⁾、私も以前に解説しているが¹⁵⁻¹⁹⁾、その詳細はOECD GD34に記載されている²⁰⁾。試験法やバリデーション研究といっても、種々の

Table 4. Check list for a validation management group

基準	確認項目	確認時期
バリデーシヨンの 必要性確認	試験法の定義（目的，科学的根拠，行政的な根拠）	バリデーシヨン開始前
	試験法の指標の妥当性	
	開発者の背景情報	
	バリデートされるプロトコル	
	予算確保	
バリデーシヨン開始	バリデーシヨン実行委員会の設立	バリデーシヨン開始時
	プロジェクト計画の作成	
	化学物質リストとin vivoデータ	
	データ入力フォーマットと記録用紙原本の用意	
	参加施設の選別	
施設間での技術移転性	プロトコルのデータ採用基準	プレバリデーシヨン
	プロトコルの技術的な問題点	
	参加施設の再選抜（基準を満たす施設）	
施設内再現性	再現性80%基準を満たすデータ採用基準および予測モデル	プレバリデーシヨン
	プロトコルの技術的な問題点	
	データの信頼性確認	
施設間再現性	再現性80%基準を満たすデータ採用基準および予測モデル	バリデーシヨン
	プロトコルの技術的な問題点	
	データの信頼性確認	
予測性（正確度）	感度80%，特異度70%以上の予測モデル	バリデーシヨン
	基準を満たさない場合の原因解析	
	データの信頼性確認	
適用範囲	感度95%，特異度65%以上の基準を満たす化学物質の範囲	バリデーシヨン実験終了後
	習熟度確認物質の設定	
結論	バリデーシヨン報告書	バリデーシヨン実験終了後 第三者評価
	すべての記録	
	最終プロトコルの確定	

種類や定義があるが本稿では触れず，バリデーシヨン研究を成功させるためにバリデーシヨン実行委員会が行う主な確認事項を抜粋してTable 4にまとめた。これまでOECDにて，数々の試験法の標準化とバリデーシヨン研究に関わってきた経験から，確認事項および目標値を示した。以下，これらの確認項目を満たすために，試験法開発者およびバリデーシヨンを主導する専門家が注意すべき項目をまとめた。

なお，以下の記載はバリデーシヨンまではいかなくとも，in houseで試験法を開発し，薬効や安全性スクリーニングに用いようとする方や共同研究を企画している方にも参考になると信じている。必要に応じてご活用頂ければ幸いである。

3.1. 試験法開発者

試験法開発者の標準化の意思から，バリデーシヨン研究は始まると言って過言ではない。まずはJaCVAMへの申請が第一段階である。ただし，これまでに実施したバリデーシヨン研究の2倍以上のご相談を頂き，事務局との面談で断念されたケースだけでなく，JaCVAM運営委員会でご説明頂いたもののバリデーシヨン研究までに至らなかった試験法もある。意思だけでなく，試験法の目的，科学的な妥当性，適切なプロトコル，データベースなども整備されていないといけなく，特にプロトコルの完成度が重要であり，実験手技だけでなく，結果の受け入れ基準，予測モデル（陰性および陽性判断基準）の記載が必須である。この許容範囲がバリデーシヨン研究を通して精査される。

また，バリデーシヨン研究が始まれば，主導施設とし

て参加施設の研修を行い、プロトコルのトラブル解決をお願いしなければならない。最終的にはバリデートされたプロトコルの改訂を依頼することになる。ただし、当然のことながら、開発者はプロトコルの大きな改訂を嫌う。開発者がすでにデータベースを構築し、これまでの蓄積データがある、論文投稿しているなどという理由である。これにより、施設内再現性を評価するプレバリデーション研究の段階で進行が遅滞した例は多い。Table 3に示す試験法の中で、内分泌かく乱スクリーニングER-STTA (Human Estrogen Receptor Stably Transfected Transcriptional Activation Assay) では、施設間の結果が揃わない理由は、参加施設のレベルが低いとの判断で、バリデーション研究が繰り返された。LabCyte EPI-MODEL24を用いた皮膚刺激性試験代替法では、開発者が中々、プロトコルの改訂に応じず、追加バリデーションをせざるえなかった。皮膚感作性試験代替法IL-8 Lucアッセイに関して、開発者しかできない手法で施設内再現性を確保できず、バリデーションを繰り返した。この遅滞により、半年から一年は無駄な時間を過ごさねばならず、途中で資金がなくなり、予算集めに奔走したこともあった。今にして思えば、失敗した理由はプロトコルと標準作業手順書に対する開発者と参加施設の齟齬である。プロトコルは試験法を明確に段階を追って記述した文書であり、標準作業手順書は、特定の試験操作、機器の使用方法等について具体的な手順を記述した文書である。この用語の定義から⁶⁾、時によっては参加者への説明が必要である。

バリデーション研究では、実験ありきでなく、技術移転性、施設間再現性確認の段階まで、開発者と参加施設のコミュニケーションが重要となる。

3.2. 参加施設

バリデーション研究は、時に共同研究と間違われる。日本人研究者は共同研究が好きで、バリデーション研究を公募すると参加希望は多い。プロトコルの技術移転の段階であれば、多くの施設が参加することは意義があるが、ことバリデーション研究を行う場合には好ましく思っていない。バリデーション参加施設は3~4で十分である。参加施設が多くなり過ぎると、実験数が増え、コストやデータ管理が複雑になる。必ずしも科学的な結果の質が向上するわけでない。

できれば、プレバリデーション研究前に、参加を希望する施設と共通の少数物質を用いた共同研究を実施し、施設の選別を行うことが望ましい。バリデーション研究の成功は、参加施設の実力に掛かっている。興味本位の参加施設により、結果のばらつきが大きくなり、途中でバリデーションを中止した例も過去にはあった。もちろ

ん、この場合、論文にもならないので、記録には残っていないが、安易な共同研究の立案は避けるべきである。参加施設の選定の一番の基準はGLP (Good Laboratory Practice) 施設である。これはGLPの原則である記録を取るという習慣が身につけていること、機器等のメンテナンスが定期的になされていることによる。GLP施設以外が参加される場合は、GLP原則²¹⁾の情報共有化を徹底するべきである。

なお、国際標準化を目指す以上、国際共同研究が望ましい。ただ、国際的なバリデーション研究の実施は簡単とは言えない。Table 3に示す試験法の中で、コメントアッセイやER-STTAのバリデーションは国際機関が参加した共同研究であったが、一番の問題点は言葉の壁であることに間違いはない。実験を通して明確になったプロトコルの齟齬をどのように改定するか中々伝わらないと実感した。

さらに、言葉の問題だけではなく、被験物質に毒物劇物が存在すると海外への配布が困難であること、対面会議の旅費などの問題で参加施設が簡単に集えないなどが挙げられている。現実的には、コメントアッセイ以降、Bhas42アッセイのバリデーション研究あたりから、国内の参加施設が中心となった。ICATMの協力を得て、国際的な専門家をバリデーション実行委員会に招聘し、一年に一度バリデーション実行委員会の対面会合、数回の電話会議を開く形式が根付いている。

3.3. バリデーション管理組織

バリデーションを行う上で必要な管理組織はバリデーション実行委員会である。バリデーション実行委員会には、その毒性分野の専門家に加え、開発者、統計学者、バリデーションの専門家が加わらねばならない。この組織の透明性が、バリデーションの成否に関与する。標準化を目指すのであれば、国内メンバーだけでなく、国際的な専門家にも協力を得るべきである。これはOECDなどの国際機関が国内のみでバリデートされた方法は、国際標準化にはそぐわないことを明言していることによる。選ばれたメンバーが、バリデーションの過程を想定したプロジェクト計画を立てることが第二段階である。計画にはスケジュール管理や被験物質の承認なども大切であるが、バリデーション結果の受け入れ基準が必要である。再現性や予測性を確保するための基準を計画作成時に合意しておかないと最終的なゴールが見えず、結果を解析する段階で混乱する。

当然ながら、組織構築には予算も必要である。開発者または事務局は予算確保に尽力しなければならない。協力者には申し訳ないが、ボランティアでお手伝い頂くとしても、旅費や消耗品などの経費のために数百万円

の確保がなければ、バリデーション研究は始められない。また、プレバリデーション研究には1年以上、バリデーション研究にも1年と時間も掛かることは確かであるが、しっかりとしたPDCAサイクル (PDCA cycle, plan-do-check-act cycle) でバリデーション研究は実施されねばならない。

3.3.1. 事務局

バリデーション実行委員会を管理するためには、バリデーションの経験は重要であり、実行委員会をまとめる代表や事務局を務めるJaCVAMの存在は欠かせないと考えている。短期間でバリデーション研究の実施が可能であるフォーマットがJaCVAMにおいて確立できている。

3.3.2. 被験物質選定グループ

バリデーション研究の実施にあたり、もっとも重要な案件が被験物質の選択である。意図的な被験物質の選択 (毒性が強いものと弱いものだけ) を行えば、再現性も予測性も高くなる。これは実用性に乏しい意図的な行為である。これを避けるためには、各分野の専門家を集め、透明性が高い被験物質選択の議論を繰り返さねばならない。ICATM推薦の専門家の協力がなければ、バリデーションは成功しなかったと思う例が多い。なぜなら、日本にはよい化学物質のデータベースがないからである。遺伝毒性や反復投与毒性試験においては、国立衛研を中心に集められたデータベースが有名であるが²²⁾、他の毒性に関しては、欧州化学物質生態毒性および毒性センター (ECETOX)²³⁾やNTP (National Toxicology Programme)²⁴⁾、IRIS (Integrated Risk Information System)²⁵⁾のデータベースには適わない。このデータベースにも精通する国際的な毒性の専門家をバリデーション実行委員会に招聘し、その結果をもとに被験物質を選ばねばならない。選ばれた物質候補から、物理化学的性状、毒性強度、国内在庫、価格、毒物劇物の回避、安定性などを考慮して最終的な被験物質リストが作成される。特に、毒性強度に応じた物質の比が重要であり、昨今ではUnited nations (UN) Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) 分類を考慮して²⁶⁾、予測性を算出するためにバランスよい物質選択が望まれる。時には、意図的に開発者や類似試験法が報告している偽陰性や偽陽性物質も加えるべきである。

3.3.3. 被験物質配布グループ

折角選んだ物質も、コード化して配布しないと意味がない。実験者はその意思 (思い込み) で陽性を陰性結果

に変えることがままある。バリデーション管理組織の下に、被験物質配布グループを設置し、利害関係のない第三者がコード化した物質を参加施設に配布する。施設内再現性を求めるために忘れてはならないことは、10物質を用いて3施設で再現性を確認する場合、各施設に10物質をコード化して3セット、合計30物質を配布することである。この方法でないと正確に施設内再現性を取ったことにならない。事前にプロジェクト計画で定めた施設内再現性の基準を満たした後、施設間再現性を確認するため、さらに30物質をコード化して配布し、合計40物質で施設間再現性を確認することが望ましい。施設間再現性の基準を満たした後、予測性を評価するべきである。

ただし、コード化した場合、実験中の事故処理の遅れが懸念される。そこで、コード化した被験物質は実験実施者でなく、まず各施設の化学物質管理者 (毒物劇物管理者が望ましい) に送付し、被験物質すべてを危険物として管理することを依頼する。実験者は実験毎に物質管理者の管理下で実験を行うことになる。不慮の事故があった場合には、被験物質とともに封書配布した化学物質等安全データシートMSDS (Material Safety Data Sheet) を開封し、適切な対処をお願いすることになっている。

3.3.4. 統計解析グループ

統計学者もバリデーション研究には不可欠である。バリデーション結果の透明性を保つためには、統計学者にデータを管理して頂くことは必須である。日本動物実験代替法学会が主催した初期の共同研究では²⁷⁾、膨大な結果の管理を誤り、データ整理に多大なる時間を要した経験もあり、誤記が少なく、実験後のデータ管理を容易にするデータシートの用意が欠かせない¹⁴⁾。これにより、データの受け入れ基準の変更、予測モデルの構築が容易になる。

とはいえ、統計を使って結果をこねくり回し、素人を煙に巻くべきではない。ECVAMのh-CLATバリデーション研究では、施設内再現性が基準を満たさず、ECVAMの統計学者は難解な解析で無理矢理に施設内再現性を確保した。これは本当に正しかったのか、今でもよく判断できていない。

3.3.5. 記録管理グループ

参加施設でも記したが、GLP施設の協力をバリデーション研究において歓迎する。とはいえ、GLP下でバリデーション研究を行うことは極めて難しい。OECDのGLP²¹⁾の原則に則って行うことが精一杯である。本来、GLPは信頼性保証部門 (QAU: Quality Assurance Unit) の施設内査察があって成立するが、そこまで参加施設に

無償でお願いすることは不可能に近い。そこで、バリデーション実行委員会内で記録管理グループが信頼性管理を行うことになる。統計学者とともに、すべての記録を集め、記録管理グループで実験に不備がないことを確認すべきである。

3.4. 第三者評価委員会

バリデーション研究はバリデーション報告書の完成で終わりではない。もちろん、バリデーション報告書は論文にするべきであるが、論文になってからでもバリデーション研究をした以上は、その報告書は独立した第三者評価 (Independent peer review: peer review) を受けねばならない。peer reviewはバリデーションの一プロセスであり、peer reviewまで終了して初めて国際標準化への道が開ける。

良いpeer reviewは、バリデーション研究にもすぐる。国内で専門家を探しただけでは狭い業界ということもあり、何らかの柵が残る。国際標準化を目指す場合には、国内に拘らず、ICATMの協力を得て、当該試験法に精通した専門家を招聘し、peer reviewして頂くことが最も重要である。

3.5. 付記

バリデーション研究の最終目的は、試験法の行政的な受け入れである。しかし、JaCVAMの設立前には、その受け皿がなく、バリデーション研究と銘打って試験法の共同研究が多く実施されてきた。例えば、1990年代には日本動物実験代替法学会を中心に細胞毒性試験の共同研究が実施されてきた²⁷⁾。大野らも厚生科学研究で眼刺激性試験代替法のバリデーション研究を実施し^{28,29)}、行政的な受け入れを目指したが、実現しなかった。一番の問題点は当時、国際的なpeer reviewがなされなかったことである。バリデーションとpeer reviewはセットであるとの認識が低く、すべての試験法が標準化への道を歩めなかった。このバリデーションを期にJaCVAMの必要性が謳われていくことになる。残念ながら、結局、当時バリデートされた代替法においても標準化という日の目を見なかった点が、関係者として心残りである。

4. 今後の問題点

JaCVAMから行政への提案された試験法は、「医薬部外品の承認申請資料作成等における動物実験代替法の利用とJaCVAMの活用促進について」という事務連絡以降³⁰⁾、化粧品・医薬部外品の代替法ガイダンスという形で厚生労働省からの通知で発出されている³¹⁾。特にこのガイダンスはJaCVAMの評価書をもとに開発されていることからTable 5としてまとめさせて頂いた³²⁾。ま

た、毒物劇物法の判定基準の変更においても腐食性試験や強い眼刺激性評価にも代替法の利用が盛り込まれ³³⁾、日本薬局方の試験法に関する研究：輸液用ゴム栓試験法の見直しにおける細胞毒性試験法の導入にも寄与してきた³⁴⁾。

Table 5. Guidances on the use of alternative test methods for the safety assessment of cosmetics and quasi-drugs

No.	ガイダンス名
1	化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る光毒性試験代替法 (3T3 NRU) を活用するためのガイダンス
2	化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る感作性試験代替法 (LLNA) を活用するためのガイダンス
3	化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る感作性試験代替法 (LLNA: DA) を活用するためのガイダンス
4	化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る感作性試験代替法 (LLNA: Brd-ELISA) を活用するためのガイダンス
5	化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る眼刺激性試験代替法 (BCOP) を活用するためのガイダンス
6	化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る眼刺激性試験代替法 (ICE) を活用するためのガイダンス
7	化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る皮膚透過性試験を活用するためのガイダンス
8	医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を組合せた評価体系に関するガイダンスについて
9	医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としてのウサギ角膜由来株化細胞を用いた短時間曝露法 (STE法) に関するガイダンス
10	医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としてのヒト角膜様モデルを用いた細胞毒性試験に関するガイダンス

引き続き、行政に新規試験法の受け入れを提案していきたいところではあるが、今後は局所毒性試験だけでなく、全身毒性 (反復投与毒性、生殖発生毒性、免疫毒性、発がん性など) 試験法の代替法が開発・評価され、医薬品や食品などの規制にも関与していくことを望んでいる。ただし、有害性発現経路 (AOP: Adverse Outcome Pathway)³⁵⁾を加味した試験法であっても、単独では評価できないことは現状でも明らかであり、試験法と評価への統合アプローチ (IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment) や確定方式 (Defined Approach)³⁶⁾などという新たな概念を駆使して、既存情報や試験法の組み合わせを慎重に考えていかねばならない。

一方、新規試験法の開発に向け、人工多能性幹細胞 (iPS細胞: induced pluripotent stem cells) など

のヒト細胞を用いた大量高速スクリーニング (High throughput screening), ハイコンテツアアナライシス (High content analysis), レポーター遺伝子アッセイ, -Omicsやtranscriptomeデータなどの膨大なデータ利用や管理, スフェロイドなどの3次元培養や3次元プリンターやOrganoid, Organ-on-a chipを用いた人体模倣システム (MPS: Microphysiological System) およびAI (Artificial Intelligence) やRead-across, 構造活性相関QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) などのコンピューターモデルを用いた予測系の開発などの技術革新が進んでいる³⁷⁻⁴⁰⁾.

このような技術革新に対応していくためには, これまでのバリデーショ研究の取り組み方では時間や労力が掛かり過ぎるとの懸念の声も上がっている. このままでは, MPSのような多岐の条件に対応できない. とはいえ, 安全性を適切に評価するためには, 試験法の再現性と妥当性の検証は必須である. これまでの経験をもとに, 今後, 新たなデータの受け入れ基準やバリデーション基準が再検討されていくことになると推察している. JaCVAMはこれまで単独の試験法の評価のみに取り組んできたが, 時代の変化に対応し, 多様な対応を望まれることになろう. 国立医薬品食品衛生研究所の皆様, そしてJaCVAMに関わる皆様の奮闘に期待している.

謝辞

JaCVAMは国立医薬品食品衛生研究所 医薬品等規制行政に直結する政策研究費の一つで運営されている. 予算確保にご協力頂いたすべての皆様に感謝します.

JaCVAMの活動に寄与してこれられた運営委員会を初めとするすべての国内外の協力者に感謝致します. 特に, JaCVAMの設立時に際し, 適切なお助力およびご支援を頂いた大野泰雄・元所長, 故井上達・元センター長, 林 真・元変異遺伝部長, 金子豊蔵・元動物管理室長, 田中憲穂・財団法人食薬センター秦野研究所顧問, Dr. Willam Stokes (former NICEATM), Dr. Thomas Hartung (former ECVAM) の皆様にこの場を借りて深く感謝します. また, 長年に渡り, 評価会議での議論に参画して頂いた五十嵐良明・生活衛生化学部部長, 西川秋佳・元センター長, 増田光輝・元(株)ライオン生物科学研究所所長, 吉村功・元東京理科大学教授, 横関博雄・東京医科歯科大学教授, 吉田武美・元昭和大学教授の皆様々に感謝致します.

最後に, 本稿を作成するにあたり協力頂きました平林容子・センター長, 足利太可雄主任研究員, 吉川環非常勤職員の皆様に感謝致します.

引用文献

- 1) 日本薬学会 レギュラトリーサイエンス部会: Available at: http://www.nihs.go.jp/dec/rs/whats_rs.html (令和2年6月1日現在)
- 2) Russell, W.M.S. and Burch, R.L.: The Principles of Humane Experimental Technique, Available at: http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc (令和2年6月1日現在)
- 3) Council Directive EU Directive 2010/63/EU, Available at: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm (令和2年6月1日現在)
- 4) National Research Council: Toxicity Testing in the 21st Century, The National Academies Press, Washington, D.C. (2007)
- 5) 小野宏: *組織培養* 1996, 22(6): 207-210.
- 6) JaCVAM: Available at: <http://www.jacvam.jp/> (令和2年6月1日現在)
- 7) 国立医薬品食品衛生研究所: Available at: <http://www.nihs.go.jp/nihs/index.html#shimei> (令和2年6月1日現在)
- 8) 大野泰雄: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 2004; 122: 1-10.
- 9) OECD Test Guidelines for the Chemicals: Available at: <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm> (令和2年6月1日現在)
- 10) ICATM: Available at: <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/iccvam/international-partnerships/icatm/index.html> (令和2年6月1日現在)
- 11) ICHガイドライン: Available at: <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0070.html> (令和2年6月1日現在)
- 12) ICCR: Available at: <https://iccr-cosmetics.org/topics/> (令和2年6月1日現在)
- 13) 大野泰雄: *組織培養*, 1996; 22(6): 211-217.
- 14) 大森崇, 吉村功: 動物実験代替安全性試験プロトコル集, 小島肇夫監修, (株) シーエムシー出版, 東京, pp.257-275 (2013)
- 15) 小島肇夫: “最新動物実験代替法”, 小島肇夫監修, (株) 技術情報協会, 東京, pp.267-273 (2007)
- 16) 小島肇夫: *COSMETIC STAGE*, 2007; 8: 54-56.
- 17) 小島肇夫: “化粧品・医薬部外品 安全性評価試験法”, 小島肇夫著, (株) じほう, 東京, pp.10-15 (2014)
- 18) 小島肇夫: “*In vitro*毒性・動態評価の最前線” 小島

- 肇夫監修, (株) シーエムシー出版, 東京, pp.1-7 (2013)
- 19) 小島肇夫: “動物実験代替法のためのバイオマテリアル・デバイス”, 酒井康行, 民谷栄一監修, (株) シーエムシー出版, 東京, pp.1-5 (2014)
- 20) OECD: Guidance Document No.34, OECD Series on Testing and Assessment, OECD, Paris (2005) Available at: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2005\)14&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2005)14&doclanguage=en) (令和2年6月1日現在)
- 21) OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring: Available at: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm> (令和2年6月1日現在)
- 22) 既存化学物質毒性データベース: Available at: https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp (令和2年6月1日現在)
- 23) ECETOC: Available at: <http://www.ecetoc.org/?s=database> (令和2年6月1日現在)
- 24) National Toxicology Program: Available at: <https://ntp.niehs.nih.gov/data/index.html> (令和2年6月1日現在)
- 25) EPA: Available at: <https://www.epa.gov/iris> (令和2年6月1日現在)
- 26) United nations (UN) Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS): Fourth revised edition, UN New York and Geneva, Available at: http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev04/04files_e.html (令和2年6月1日現在)
- 27) Ohno T and 98 co-authors: “Animal Alternatives, Welfare and Ethics” eds. L. F. M. van Zutphen and M. Balls, Elsevier Science, The Netherlands, pp.1145-1154, (1997).
- 28) Ohno Y, Kaneko T, Kobayashi T, Inoue T: *AATEX*, 1995; 3: 123-136.
- 29) Ohno Y, Kaneko T, Inoue T, Morikawa Y: *Toxicol. in Vitro*. 1999; 13: 73-98. doi.org/10.1016/S0887-2333(98) 00064-2
- 30) 厚生労働省医薬品審査管理課: 事務連絡平成23年2月4日, Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000160730.pdf> (令和2年6月1日現在)
- 31) PMDA: Available at: <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/q-drugs/0002.html> (令和2年6月1日現在)
- 32) Kojima H, Ikarashi Y, Nakada T, Yagami A: “Alternatives to Animal Testing” eds. Kojima H, Seidle T, Spielmann H, Springer, Singapore, pp.63-68 (2019)
- 33) 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課長: 薬生薬審発0613第1号 平成29年6月13日 Available at: <http://www.nihs.go.jp/law/dokugeki/kijun.pdf> (令和2年6月1日現在)
- 34) 柘植英哉, 大内正, 森充生, 下田耕三: *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 2012; 43(5): 473-482.
- 35) OECD, AOP, Available at: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm> (令和2年6月1日現在)
- 36) OECD Guidance document on the reporting of defined approaches and individual information sources to be used within integrated approaches to testing and assessment (IATA) for skin sensitization, Available at: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2016\)29&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2016)29&doclanguage=en) (令和2年6月1日現在)
- 37) Dent M, Amaral RT, Da Silva PA, Ansell J: *Computational Toxicology* 2018; 7: 20-26. doi.org/10.1016/j.comtox.2018.06.001
- 38) Tox21, Available at: <https://tox21.gov/all-publications/> (令和2年6月1日現在)
- 39) EUTOXRISK, Available at: https://www.eu-toxrisk.eu/page/media_items/test-methods8.php (令和2年6月1日現在)
- 40) Kojima, H.: *Translat Regulat Sci*. 2019; 1(2): 66-72. doi: 10.33611/trs.1_66.

「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

Topics from “Food Safety Information (Chemical)” in 2019

Miou Toda[#], Chikako Uneyama

The food safety issues occurred in other countries immediately become global and/or national issues and risk managers have to take control measures to protect consumer's health. The division of food safety information publishes biweekly bulletins named “Food Safety Information” which introduce the latest news such as new rules, alerts, outbreak information and risk assessment reports released from international organizations and food safety authorities in foreign countries. These bulletins have been available for risk managers and public since 2003. The present paper provides overview of some topics selected from these bulletins in 2019 (e.g. World Food Safety Day, AquAdvantage salmon, microplastics, glyphosate, COVID-19).

Keywords: Food Safety Information, food chemical

1. はじめに

現代は国境を越えて貿易される食品の種類も量も多くなり、国による食品安全に係わる様々な問題への行政措置は世界貿易機関 (WTO) のSPS協定 (衛生と植物防疫のための措置) に基づき国際的に調和することが求められている。当然のことながら、我が国の食品安全に係わる施策も自国の事情だけでなく国際的な動向も踏まえた決定がなされる必要がある。

安全情報部では、その動向把握の一環として、食品安全に関して国際機関や諸外国の公的機関から発信される最新情報をまとめた「食品安全情報」¹⁾を、微生物分野と化学物質分野に分けて隔週で発行している。本稿では、海外における食品安全に関する問題の継続的な記録と周知を目的に、令和元年度に発行した「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. World Food Safety Day

2018年12月の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、初回となった2019年の当日には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た。「World Food Safety Day」²⁾は、食品安全なくして食料安全保障はない、食品安全はヒトの健康や栄養に直接的に影響を与えるという考えのもと、世界中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。テーマとして「食品安全はみんなの仕事 (Food safety, everyone's business)」を掲げ、食品の安全性を確保するためにはすべての人にそれぞれの役割があるということを認識しようと呼びかけている。

国連食糧農業機関 (FAO) と世界保健機関 (WHO) は、食品を安全に保つためにすべての人がどのように食品システムに係わり、その役割を果たすことができるのかを説明したガイドを作成し、その中で次の5ステップを紹介した。

- 1) 安全を保証しよう：政府は全ての人のために安全で栄養のある食品を確保しなければならない。
- 2) 安全に育てよう：農家や食品製造業者は優良規範を採用する必要がある。
- 3) 安全に維持しよう：事業者は食品が安全であることを確実にしなければならない。
- 4) 安全に食べよう：全ての消費者に安全で健康的で栄養のある食品を手にする権利がある。

[#] To whom correspondence should be addressed:

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

- 5) 安全性のためにチームを組もう：食品安全は責任を分かち合うものである（政府、地域の経済団体、国連機関、開発機関、貿易機関、消費者、生産者団体、大学、研究者、民間部門と一緒に食品安全問題に取り組まなければならない）。

3. AquAdvantageサーモン

米国食品医薬品局（FDA）が、食品分野への様々な新技術の導入を促し、それらの安全性確保について大きく前進しようとしている。その分岐点となったのが、2015年11月に、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³⁾を認可したことである。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二つの特定施設でのみ養殖されている。しかし販売の認可はされたものの、翌年に米国議会から表示に係わる規制環境が整うまで販売を許可しないようFDAに指示が出され、輸入や販売ができない状況が続いていた。その後、2018年12月に米国農務省（USDA）⁴⁾がバイオ工学食品に関する表示基準（National Bioengineered Food Disclosure Standard）の最終規則を公表し、バイオ工学が利用された食品や原材料が使用されている場合にはその情報の開示が義務化された。この公表を受けてFDA³⁾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になりインディアナ州にある認可施設で食用として養殖することも可能になった。

4. マイクロプラスチック

近年、環境の、特に水系環境でのマイクロプラスチックの存在と、それによる野生動物やヒトへの影響が問題にされてきた。マイクロプラスチックは、様々な密度や化学組成、形状、大きさのもので、よく長さ5mm未満のプラスチック粒子と言われているが、科学的に合意された定義はないとされている。ヒトが経口摂取した場合の健康への影響について明確な結論も出されていない。そのような中で2019年8月、WHOが現時点で入手可能な研究結果をレビューし、飲料水に含まれるマイクロプラスチックに関する初めての報告書⁵⁾を発表した。この報告でWHOはマイクロプラスチックに関連する可能性のあるハザードとして次の3つの形態を検討している：1) マイクロプラスチック粒子そのものの形態としての物理的ハザード、2) プラスチック原料や添加物のモノマーとして、また難分解性有機汚染物質の吸着体としての化学的ハザード、3) 付着した病原性微生物のバ

イオフィルムとしての微生物ハザード。その結論としてWHOは次のように報告した。1) については、WHOは150µmよりも大きいサイズの飲料水中マイクロプラスチックは人体に吸収されそうになくそのまま排泄される可能性が高く、より小さな粒子についても取り込みは限定的であると予想される。2) については、暴露マージンアプローチを用いて非常に保守的な暴露シナリオをもとに評価してもヒトの健康への懸念は低い。3) については、マイクロプラスチックに関連するバイオフィルムは、淡水中で病原体が付着する他の粒子と比較してマイクロプラスチックの相対濃度を考慮すると健康への懸念は小さいと考えられる。ただしWHOは、マイクロプラスチックへの暴露とヒトの健康への影響をより正確に評価するにはさらなる研究が必要であると指摘し、特に水中のマイクロプラスチック粒子を測定する標準法の開発、淡水中のマイクロプラスチックの発生源と汚染実態に関するより多くの研究、そして様々な処理工程の有効性に関する研究の実施を推奨している。また環境保護とヒトでの暴露量を減らすためにプラスチック汚染の削減を要請するとともに、最優先事項はヒトの健康にリスクとなる病原性微生物と化学物質を飲料水から排除することであると強調し、そのための廃水及び飲料水処理システムがマイクロプラスチック排除にも有効だと報告した。この報告書はマイクロプラスチックの経口摂取によるヒトの健康への影響についてまとめられた国際的な評価文書で、WHOは将来的には食品や大気を介するものも含めた環境からの全体的なマイクロプラスチックの暴露に起因するヒトの健康リスクの可能性を報告する予定だとしている。

またマイクロプラスチックの問題に関連して、FAOがプラスチックへの依存を減らすための5つの方法を2019年6月に公表した⁶⁾：1) 使い捨てプラスチックを避ける、2) 隠れたマイクロプラスチックを認識する（化粧品に使われるビーズなど）、3) 再利用可能な水ボトルを持ち歩く、4) プラスチックのカトラリーやストローや持ち帰り容器を断る、5) リサイクルする。

5. グリホサート論争

世界がん研究機関（IARC）による2015年の農薬成分グリホサートの発がん性評価が引き金となった論争に関連してフランスや米国の政府機関から次のような行政対応が報告された。

EUでは2017年にグリホサートについて植物保護製品の有効成分としての使用を5年間再認可した。しかしフランスではグリホサートの排除を求める声が強くなり、2019年1月15日には行政裁判所⁷⁾がグリホサートを原料に含むRoundup Pro 360の販売承認を無効とする判決を

出した。さらにフランス食品・環境・労働衛生安全庁 (ANSES) が国内で販売されているグリホサート製品の販売認可のレビューと評価を開始し2020年12月31日に完了を予定しているが、その完了を待たずにANSES⁸⁾は、2019年12月にグリホサートを含む36製品の認可の取り下げと4つの新製品の認可拒否を発表した。そのため、これらの製品は2020年末から使用できなくなる。その理由は、製造業者から提出されたデータからはあらゆる遺伝毒性のリスクを除外できるという結論に至らなかったからとしている。ルクセンブルグ⁹⁾もグリホサートを含む製品の認可を2020年2月1日から取り下げしており、その使用についても2020年12月31日までに段階的に廃止すると発表した。

一方、米国では逆の対応がなされている。フランスやルクセンブルグはグリホサートはヒトに対しておそらく発がん性があるとするIARCの意見に同調した対応であるが、米国環境保護庁 (EPA) は以前に実施した評価の結論をもとにヒトに対する発がん性はないとの立場で対応をしている。グリホサートの発がん性については、オーストラリア農業・動物用医薬品局 (APVMA) やヘルスカナダ病害虫管理規制局 (PMRA) でもEPAと同様に否定的な評価結果を報告しており、また2016年5月のJMPR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されている。EPA¹⁰⁾は改めてグリホサートの製品について現行の表示の通りに使用すれば公衆衛生上のリスクはないとの結論を出し、2019年8月に、カリフォルニア州がグリホサート製品をProposition 65 (正式名: Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986) の対象にしていることについて、グリホサートに発がん性があると主張する表示は連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法 (FIFRA) の表示規定を満たさず虚偽の主張であると判断されるため警告表示を削除するよう指示した。カリフォルニア州法のProposition 65は、カリフォルニア州環境衛生ハザード評価局 (OEHHA) が管轄し、発がん性又は生殖毒性があると知られている天然物質や合成化学物質をリスト化して、それを含む製品には警告表示を求めるという州の制度である。

6. ヘンプ

海外ではアサ (*Cannabis sativa* L.; 大麻草) のうちカンナビノイド含量が少なく工業用に栽培されるものを「ヘンプ (hemp)」という名称で区別して扱っている場合がある。ヘンプの種子には大麻の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) が含まれないため食材として使用されることがあり、2018年

から2019年にかけて諸外国ではその関連規則が下記の通りに次々と公表された。それらの多くは、ヘンプの種子及びその圧搾オイルと、ヘンプ (種子に限らない) 抽出物とを分けて規制している。これは葉や茎の抽出物にはTHCやカンナビジオール (CBD) をはじめとする様々なカンナビノイドが含まれるためである。

EUには1997年5月以前に食経験がない食品を「新規食品」とする規則¹¹⁾がある。ヘンプの栽培はCommon Catalogue of Varieties of Agricultural Plant Speciesに登録され、THC量が0.2% (w/w) を超えないものについて許可されており、ヘンプの種子、種子オイル、種子粉末、脱脂ヘンプ種子などの製品はEUでの食経験があるため新規食品には該当しないとされていた¹²⁾。しかしながら、近年、ヘンプを抽出した様々な製品が流通するようになったことから、2019年1月、CBDなどのカンナビノイドを含むヘンプ抽出物や抽出物を成分として添加した製品、そして合成カンナビノイドについては新規食品に該当することが確認された¹²⁾。これを受けて英国では、CBD抽出物やCBDを添加した製品が国内で販売されていることを懸念し、英国食品基準庁 (FSA)¹³⁾が2020年2月、妊婦や授乳婦、何らかの医薬品を服用しており影響を受けやすい人々に向けてCBD製品を摂取しないよう呼びかけるとともに、健康な成人についても、摂取前に注意深く検討し、摂取する場合には一日の摂取量が70 mg (5% CBDなら約28滴) を超えないよう助言した。

一方、米国¹⁴⁾では2018年12月にAgriculture Improvement Act of 2018のもとヘンプ (THC濃度が乾燥重量ベースで0.3%未満のアサ) の生産及び販売がFDAの管轄下となり、Fresh Hemp Foods社から出された、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、ヘンプ種子オイルの3種について「一般的に安全と認められる (GRAS)」とする通知についてFDAは異論がないとして食品への添加を容認した。これら3種については、収穫や加工の際に種子が他の部位に接触することによりTHCが含まれることがあるため、THC濃度の上限などを含む規格も示されている。ただしFDAは、それ以外の製品について、特に根拠のない効能を謳ったダイエットサプリメントなどのCBD製品については違法であるとして監視を強化している。FDAと類似の対応をしているのがニュージーランド¹⁵⁾であり、様々な制限を設けた上で、2018年11月にヘンプ種子の食品としての販売を承認した。

カナダ¹⁶⁾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 (edible cannabis)、大麻抽出物 (cannabis extracts) 及び大麻局所製品 (cannabis topicals) 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。これらは認可制ではないが、非常に厳しい制限が課せられ、販売前にはヘルスカナダへの通知が必要であり、規則への適用をヘルスカナダが検証することになっている。

7. 韓国の輸入規制措置に関する日本のWTO敗訴

2011年3月11日の東日本大震災にともなう福島第一原子力発電所の事故を受けて、多くの国が放射性物質による汚染を理由に日本産食品の輸入規制措置を行った。日本で事故への対処が進み複数国で日本産食品の輸入規制解除が進む中、2015年に日本が世界貿易機関（WTO）に対して、韓国政府による日本8県産の水産物の輸入規制措置及び放射性核種の検査と証明要求はWTOのSPS協定に照らし合わせると貿易上の不当な措置にあたると提訴した。2018年に小委員会報告書が発表されたが、日本と韓国ともに上訴したことにより上級委員会での審議が諮られることになった。2019年4月の上級委員会¹⁷⁾では、小委員会での議論が不十分あるいは不適切と判断され、WTOの手続きには差し戻し制度がないため、結果として日本の訴えは認められなかった。

8. 米国における電子タバコによる肺損傷アウトブレイク

食品安全の問題ではないが、被害が大規模であり公衆衛生上の重大な問題であることから食品安全情報で紹介した。

電子タバコ（e-cigarette）や蒸気吸入製品（vaping products, ベーピング製品）は、ニコチンや香料、プロピレングリコール、植物性グリセリン、その他の成分を多様な組成で含む液体のe-リキッドを使用し、その液体が熱せられると使用者が吸入するエアロゾルが出る仕組みになっている。米国疾病予防管理センター（CDC）¹⁸⁾によると、米国内でこれらの製品の使用に関連した肺損傷の患者数が2019年8月から突然に急増し、翌月にピークを迎え、その後は減少傾向に転じたが2020年2月18日の時点で患者数は合計2,807人、死者数は68人と報告されている。患者の多くが呼吸困難、息切れ、胸痛などの症状が徐々にひどくなったと述べており、嘔吐や下痢などの消化器症状、発熱、倦怠感などを生じる者もいた。被害報告の急増を受けてFDAやCDC、地方当局による調査が開始され、まず、患者の大部分がTHCを含む製品を使用していたことが確認された。だがそれは一つの疫学的な傾向でありTHCが決定的な原因であるとは結論できなかった。その後、患者の気管支肺胞洗浄液（又は、肺からぬいた液）からビタミンE酢酸エステル（別名：トコフェロール酢酸エステル）が検出され、肺損傷を引き起こす懸念物質の一つとして同定された。ビタミンE

酢酸は添加剤として使用されていた。

この肺損傷のアウトブレイクは米国以外の国でもニュースとなり、各国で電子タバコや蒸気吸入製品の規制を改めて検討するきっかけとなっている。

9. 新型コロナウイルス（COVID-19）パンデミック

2019年12月末の中国・武漢での報告から始まったCOVID-19パンデミックのために、食品分野においても、FAO/WHOなどの国際機関や諸外国の公的機関から発信される情報が2020年2月以降はほぼCOVID-19関連になった。それらの情報は大きくまとめると次の通りである。

- 1) 食品やその容器包装を介してCOVID-19が伝播するとの証拠はなく、通常の食品衛生管理の維持が重要であることの説明
- 2) パンデミックに乗じて、金儲けのために、科学的根拠もなくCOVID-19の予防や治療ができるとウソで誤解を招くような宣伝で販売される多様な製品（サプリメント、ハーブ製品、エッセンシャルオイル、静注用製品、消毒剤など）についての調査と監視、消費者向け注意喚起や販売業者への警告
- 3) 食料安全保障へのパンデミックの影響を懸念して、食品サプライチェーンを維持するための対策と国際協力への呼びかけ
- 4) 食品安全の関連規制の一時的な緩和：営業が縮小・停止したレストランやホテルなどの営業用食材の小売りへの転用やテイクアウトなどへの提供様式の変更にとまらぬもの、規制当局の職員の出勤者数の減少や移動制限に伴うもの
- 5) 国際会議（コーデックス等）の延期やキャンセル、ウェブ会議での開催

2020年5月末時点でも世界的なパンデミックは終息しておらず、引き続き様々な関連情報が発信されると予測される。

10. 最後に

以上、令和元年度に発行した「食品安全情報（化学物質）」から選択したトピックスを紹介した。これらの他に、ダイエタリーサプリメント健康教育法（DSHEA）の制定25周年を節目に米国FDAがダイエタリーサプリメントの規制を強化するための制度改革を開始、WHOが工業的に生産されるトランス脂肪の排除に関する食品業界向け声明を発表、米国FDAが消費者用ハンドサニタイザーの安全性と有効性に関する最終規則を発表、ANSESがベルベリン含有植物を含むフードサプリメントについて注意喚起、米国で食品への意図的異物混入の防御に関する規則が発効、といった記事も取り上げた。我が国の食品安全にかかわる問題の迅速な把握と対応の

ためにも、引き続き海外の食品安全に関する情報を調査し、「食品安全情報（化学物質）」に掲載していく予定である。

引用文献

- 1) Food Safety Information (in Japanese)
<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/index.html>
- 2) Joint FAO/WHO World Food Safety Day Campaign page
<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/world-food-safety-day/about/en/>
- 3) AquAdvantage Salmon
<https://www.fda.gov/animal-veterinary/animals-intentional-genomic-alterations/aquadvantage-salmon>
- 4) Establishing the National Bioengineered Food Disclosure Standard (20 Dec. 2018)
<https://www.usda.gov/media/press-releases/2018/12/20/establishing-national-bioengineered-food-disclosure-standard>
- 5) Microplastics in drinking-water (22 Aug. 2019)
https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/microplastics-in-drinking-water/en/
- 6) 5 ways to reduce our reliance on plastic (07 June 2019)
<http://www.fao.org/fao-stories/article/en/c/1196346/>
- 7) Ruling by the French administrative court of Lyon: ANSES contests any error of assessment (17 Jan. 2019)
<https://www.anses.fr/en/content/ruling-french-administrative-court-lyon-anses-contests-any-error-assessment>
- 8) ANSES announces the withdrawal of 36 products containing glyphosate (09 Dec. 2019)
<https://www.anses.fr/en/content/anses-announces-withdrawal-36-products-containing-glyphosate>
- 9) Luxembourg, the first EU country to ban the use of glyphosate (16 Jan. 2020)
https://gouvernement.lu/en/actualites/toutes_actualites/communiqués/2020/01-janvier/16-interdiction-glyphosate.html
- 10) EPA Takes Action to Provide Accurate Risk Information to Consumers, Stop False Labeling on Products (08 Aug. 2019)
<https://www.epa.gov/newsreleases/epa-takes-action-provide-accurate-risk-information-consumers-stop-false-labeling>
- 11) Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council of 25 November 2015 on novel foods, amending Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council and repealing Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council and Commission Regulation (EC) No 1852/2001 (Text with EEA relevance)
http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1449760581954&uri=OJ:JOL_2015_327_R_0001
- 12) Novel food catalogue
https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue_en
- 13) Food Standards Agency sets deadline for the CBD industry and provides safety advice to consumers (13 Feb. 2020)
<https://www.food.gov.uk/news-alerts/news/food-standards-agency-sets-deadline-for-the-cbd-industry-and-provides-safety-advice-to-consumers>
- 14) 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>
- 15) 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/>
- 16) 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>
- 17) DS495 Korea — Import Bans, and Testing and Certification Requirements for Radionuclides
https://www.wto.org/english/tratop_e/dispu_e/cases_e/ds495_e.htm
- 18) Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products
https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html

(最終アクセス：2020年5月20日)

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

重田善之, 磯貴子, 井上薫, 山田隆志, 広瀬明彦[#], 松本真理子

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

Chemical substances have been used in several products and so are a necessity to our lives. Under the Chemical Substance Control Law, toxicological information on existing chemical substances has been gathered by the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan. To explore whether these chemical substances have an effect on human health, we have assessed the toxicological information of these chemical substances, including the data on repeated-dose toxicity, genotoxicity, and reproduction/developmental toxicity. At this moment, we have reviewed the toxicological information and reported the summary of evaluation results of the following 5 substances: 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol (CAS: 17540-75-9), sodium 2-hydroxypropanoate (CAS: 312-85-6), bis(2-ethylhexan-1-yl) cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylate (CAS: 2915-49-3), poly(vinylidene fluoride) (CAS: 24937-79-9), and 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide (CAS: 35948-25-5). The detailed information about the toxicological test of 5 chemical substances is available in Japan Existing Chemical Database.

Keywords: existing chemical substance, JECDB, IUCLID, dossier

Introduction

Chemical substances have been used in several products including plastics, household goods, cosmetics, pesticides, and pharmaceuticals and are a necessity to our lives. Notwithstanding, there are concerns as regards their adverse effects on human health as well as the environment. In Japan, after the health damage caused by polychlorinated biphenyls (PCBs), the Chemical Substance Control Law (CSCL) was enacted in the year 1973¹⁾. This law was made to put a stop to the environmental pollution by these chemical substances risking human health or the environment in Japan. The said chemical substances which have been on the market after 1973 are known as newly registered chemical substances on the act. Their properties are to be analyzed before the manufacture,

import, and use with the safety data submitted by the company. Chemical substances that are already in the market before 1973 are known as existing chemical substances, and the Japanese government has collected the safety data of these substances to evaluate their properties.

Since there are many existing chemical substances used worldwide, the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) had conducted programs called OECD High Production Volume Chemicals Program and later called OECD Cooperative Chemicals Assessment Program (CoCAP) to collect and analyze toxicological data of existing chemical substances by sharing among member countries since the 1990s. The Japanese government has participated in the said programs and submitted initial assessment of documents including toxicological information of approximately 200 out of about 450 existing chemical substances collected by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW). These initial assessments of the documents submitted to the OECD are available for the public at <https://hvpchemicals.oecd.org/ui/Search.aspx>.

[#] To whom correspondence should be addressed:

Akihiko Hirose

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

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

Because sharing the toxicological information internationally to avoid unnecessary testing is very important, we have continued to publish new toxicological information of remaining existing chemical substances obtained by MHLW even after initial assessment of chemical substances by CoCAP ended in 2013.

We have conducted two processes for the toxicological information to be published. On the one hand, the first process involves reviewing toxicological information of the remaining existing chemical substances collected by the MHLW. On the other hand, the second process involves creating a dossier in English using the International Uniform Chemical Information Database (IUCLID). Each dossier has study data, which has a detailed summary of the methods, results, and conclusions for each. After completing the two processes, we have published each dossier to Japan Existing Chemical Database (JECDB), which is accessible at https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp. Prior five reports on the summary information of the assessment of toxicological tests published in JECDB are also available²⁻⁶⁾.

Today, we have reviewed toxicological information and reported the summary of the evaluation results of the succeeding five substances: 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol (CAS:17540-75-9), sodium 2-hydroxypropanoate (CAS: 312-85-6), bis(2-ethylhexan-1-yl) cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylate (CAS: 2915-49-3), poly(vinylidene fluoride) (CAS: 24937-79-9), and 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide (CAS: 35948-25-5). The results of toxicological studies for repeated-dose toxicity, genotoxicity, and reproduction/developmental toxicity for these chemical substances

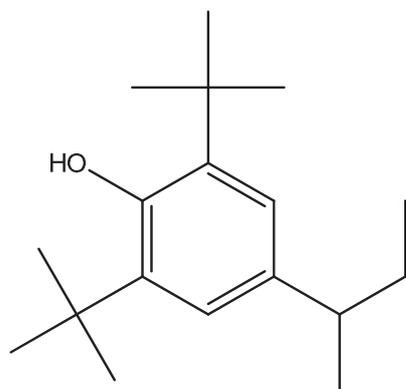


Fig. 1. Chemical structure of 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol (CAS: 17540-75-9)

were secured from existing chemicals survey program carried out by the MHLW for the CSCL.

(1) **4-*sec*-Butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol (CAS: 17540-75-9)**

The repeated-dose toxicity of 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol was assessed with the use of rats. Male and female rats (6 animals/sex/dose) were administered with 0 [vehicle: corn oil], 15, 60, and 250 mg/kg bw/day of 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol for 28 days. Six of the 12 animals/sex that have received 0 and 250 mg/kg bw/day were selected to be part of a 14-day recovery group.

No treatment-related deaths were noted for both sexes. Clinical signs have shown that the doses did not affect the manipulative test, body weight, and food consumption. In general appearance, the male and female groups receiving 250 mg/kg bw/day had soft feces. The urinalysis shows the urine pH in females receiving 250 mg/kg bw/day was significantly decreased. Hematological parameters, such as prothrombin time in males in the ≥ 60 mg/kg bw/day group as well as activated partial thromboplastin time in males in the ≥ 60 mg/kg bw/day group and in females in the 250 mg/kg bw/day group, were significantly prolonged. Blood chemistry analysis has shown that total cholesterol level in females receiving ≥ 15 mg/kg bw/day and in males receiving ≥ 60 mg/kg bw/day and total bilirubin level in both sexes receiving 250 mg/kg bw/day significantly increased. Contrarily, the levels of potassium (K) and inorganic phosphorus (IP) significantly decreased in male rats receiving 250 mg/kg bw/day. A gross pathological examination has shown watery content of cecum in males receiving 60 mg/kg bw/day and in both sexes receiving 250 mg/kg bw/day. Soft feces, watery content of cecum, and decreases of K and IP levels were discovered, suggesting that the digestive tract is affected. There has been significantly increase in the relative weight of the liver of females receiving ≥ 15 mg/kg bw/day and the absolute weight of the liver of females receiving 250 mg/kg bw/day. Histopathological findings declared a slight hypertrophy of centrilobular hepatocytes in females receiving 250 mg/kg bw/day. These changes were no longer observed after the recovery period, showing that they were reversible. Founded on these effects of the cecum at 60 mg/kg bw/day in males,

the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) for repeated-dose toxicity of 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol was 15 mg/kg bw/day in rats.

The reproduction/developmental toxicity screening test of 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol was assessed in rats in accordance to the OECD test guideline (TG) 421. In this study, 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol was administered via gavage at 0 [vehicle: corn oil], 12, 60 and 300 mg/kg bw/day. Males (12/dose) were then treated for 42 days, which include a 14-day pre-mating period and subsequent mating period, while females (12/dose) were treated for 42–46 days, including 14-day pre-mating, mating, and gestation periods until lactation day 4. Two of the female rats treated with 300 mg/kg bw/day died during late pregnancy. Among these dead females, hypothermia and emaciation were seen, and malnutrition, enlargement of the liver, distention of the cecum, and miniaturization of the thymus were observed in gross pathology. Histopathological findings have shown hypertrophy and vacuolation of centrilobular hepatocytes, hypertrophy of bile duct epithelial cells, and atrophy of thymus in the dead females. At 300 mg/kg bw/day, soft feces were seen in some males and females. Additionally, hypothermia, emaciation, pale skin, and vaginal hemorrhage at lactation period were observed in two dams. All pups of those two dams died until lactation day 2. After 2 weeks of administration of 300 mg/kg bw/day in males, lower body weight was noted. At 60 mg/kg bw/day, there were several effects on the liver, including increased liver weight and hypertrophy of centrilobular hepatocytes, in both males and females. So the NOAEL for 42–46 day repeated-dose toxicity of 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol was 12 mg/kg bw/day in rats, based on limited evaluation of repeated-dose toxicity in this study, which is similar to the 28-day repeated-dose NOAEL (15 mg/kg bw/day).

A bacterial reverse mutation assay with the use of *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) TA100, TA1535, TA98, and TA1537 and *Escherichia coli* (*E. coli*) WP2uvrA had a negative result for 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol, both with and without metabolic activation. An *in vitro* chromosome aberration test with the use of Chinese hamster lung (CHL/IU) cells has shown that 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol was equivocal (weakly positive) for numerical aberration

and structural aberration with metabolic activation.

In the above-described reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 421), there were no effects on fertility but a tendency of lowering in the delivery index, the number of liveborn, and live birth index and the tendency of high stillborn rate were observed in 300 mg/kg bw/day group. The tendency of low viability index on postnatal day 4 was seen in the 300 mg/kg bw/day group. Because there was no effect of the test substance in the parental males and pup at 300 mg/kg bw/day, the NOAEL of paternal and developmental toxicities was 300 mg/kg bw/day group. On the other hand, as seen on the effects on general condition of dams and delivery at 300 mg/kg bw/day, the NOAEL of the maternal toxicity was 60 mg/kg bw/day. In conclusion, the overall NOAEL for the reproductive/developmental toxicity of 4-*sec*-butyl-2,6-di-*tert*-butylphenol in this study was 60 mg/kg bw/day.

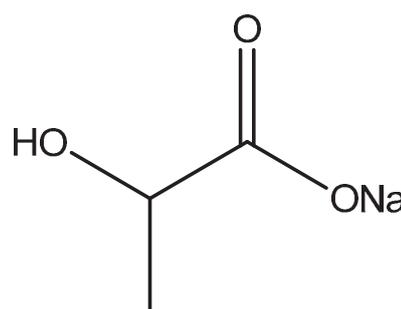


Fig. 2. Chemical structure of sodium 2-hydroxypropanoate (CAS: 312-85-6)

(2) Sodium 2-hydroxypropanoate (CAS: 312-85-6)

A combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test was performed according to OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered with sodium 2-hydroxypropanoate via oral gavage at doses of 0 [vehicle: water for injection], 100, 300, and 1,000 mg/kg bw/day. Males (12/dose) were treated with sodium 2-hydroxypropanoate for 42 days, with a 14-day pre-mating period and subsequent mating period, while females (12/dose) were treated for 41–50 days, with 14-day pre-mating, mating, and gestation periods until lactation day 4. Among the 12 males treated with 0 and 1,000 mg/kg bw/day, 5 of them were assigned as the recovery group. Additional 10 females treated with 0 and 1,000 mg/kg bw/day were

assigned as the satellite group and treated with sodium 2-hydroxypropanoate for 42 days, without mating, and then examined after a 14-day recovery period.

No deaths were recorded, and there were no changes in clinical signs, manipulative test, grip strength, motor activity, body weight, food consumption, urinalysis, hematology, blood chemistry, and gross pathological findings resulting from the treatment in any of the dose groups for both sexes at the end of the treatment and recovery periods. At the end of the administration period, thyroid hormone (T_4 and TSH) levels were significantly increased in males receiving 1,000 mg/kg bw/day. Both absolute weight and relative weight of the thymus and spleen were also significantly increased in the mating group females receiving 1,000 mg/kg bw/day. Histopathological changes were also seen in the forestomach, which include slight/mild hyperplasia of squamous cells, in males receiving ≥ 300 mg/kg bw/day, and mating and non-mating females receiving 1,000 mg/kg bw/day at the end of the administration period. These histopathological findings in the forestomach indicate that there is a mucosal irritation by the test substance. Since these changes lessen or disappear at the end of the recovery period, they are thought to be reversible. Because there are effects on the forestomach at 300 mg/kg bw/day in males, the NOAEL for repeated-dose toxicity of sodium 2-hydroxypropanoate was 100 mg/kg bw/day in rats.

A bacterial reverse mutation assay with the use of *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537 and *E. coli* WP2uvrA indicated a negative result for sodium 2-hydroxypropanoate, both with and without metabolic activation. An *in vitro* chromosome aberration test with the use of CHL/IU cells has shown sodium 2-hydroxypropanoate to be negative both with and without metabolic activation. These results indicate that sodium 2-hydroxypropanoate is nongenotoxic *in vitro*.

A combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test was performed according to OECD TG 422 as described previously; mortalities were not recorded with any dose in the treatment period. No effects on reproductive toxicity (fertility and reproductive organs) and developmental toxicity were indicated up to the highest dose. Because there was no effect at

1,000 mg/kg bw/day, the NOAEL for the reproduction and development toxicity was 1,000 mg/kg bw/day in rats.

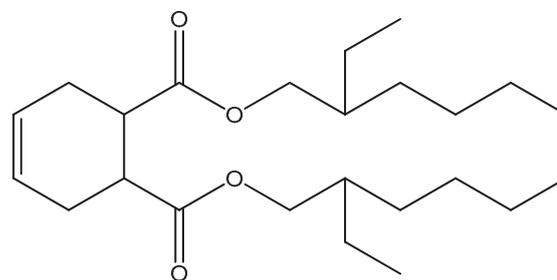


Fig. 3. Chemical structure of bis(2-ethylhexan-1-yl) cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylate (CAS: 2915-49-3)

(3) **Bis(2-ethylhexan-1-yl) cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylate (CAS: 2915-49-3)**

A combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test was done according to OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered with bis(2-ethylhexan-1-yl) cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylate via oral gavage at doses of 0 [vehicle: corn oil], 30, 100, and 300 mg/kg bw/day. Males (12/dose) were administered with bis(2-ethylhexan-1-yl) cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylate for 42 days, which include a 14-day pre-mating period and a subsequent mating period, while females (12/dose) were treated for 41–46 days, which include 14-day pre-mating, mating, and gestation periods until lactation day 4. Among the 12 males administered with 0 and 300 mg/kg bw/day, 5 were assigned as the recovery group. Additionally, 10 females administered with 0 and 300 mg/kg bw/day were assigned as a satellite group and treated with bis(2-ethylhexan-1-yl) cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylate for 42 days, without mating, and assessed after a 14-day recovery period.

No deaths were recorded, and there are no changes in clinical signs, manipulative test, grip strength, motor activity, body weight, food consumption, urinalysis, blood chemistry, blood hormone (T_3 , T_4 , and TSH), and gross pathological findings resulting from the treatment in any of the dose groups for both sexes at the end of the treatment and recovery periods. The level of white blood cell, lymphocyte, neutrophil, and large unstained cells was significantly decreased

in males receiving 300 mg/kg bw/day at the end of the administration period. The absolute and relative weights of liver were significantly increased as well in both sexes receiving 300 mg/kg bw/day at the end of the administration period. There was also significant increase in absolute and relative weights of kidney in the males receiving 300 mg/kg bw/day at the end of the administration period. Histopathological analysis has indicated a slight hypertrophy of centrilobular hepatocytes in males receiving 300 mg/kg bw/day and in females 100 and 300 mg/kg bw/day at the end of the administration period. Since these changes lessen or disappear at the end of the recovery period, they are thought to be reversible. Based on the effects of the liver at 100 mg/kg bw/day in females, the NOAEL for repeated-dose toxicity of bis(2-ethylhexan-1-yl) cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylate was 30 mg/kg bw/day in rats.

A bacterial reverse mutation assay with the use of *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537 and *E. coli* WP2uvrA has shown a negative result for bis(2-ethylhexan-1-yl) cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylate, both with and without metabolic activation. An *in vitro* chromosome aberration test with the use of CHL/IU cells has shown that bis(2-ethylhexan-1-yl) cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylate was negative with or without metabolic activation. These results indicated that bis(2-ethylhexan-1-yl) cyclohex-4-ene-1,2-dicarboxylate is nongenotoxic *in vitro*.

A combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test was performed according to OECD TG 422 as explored above; no mortalities were recorded with any dose during the treatment period. There were also no effects on reproductive toxicity (fertility and reproductive organs) and developmental toxicity up to the highest dose. Because there was no effect observed

at 300 mg/kg bw/day administration, the NOAEL for the reproduction and development toxicity was 300 mg/kg bw/day in rats.

(4) Poly(vinylidene fluoride) (CAS: 24937-79-9)

A combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test was done according to OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered with poly(vinylidene fluoride) via oral gavage at doses of 0 [vehicle: corn oil], 100, 300, and 1,000 mg/kg bw/day. Males (12/dose) were treated with poly(vinylidene fluoride) for 42 days, which include a 14-day premating period and a subsequent mating period, while females (12/dose) were treated for 42–46 days, including 14-day premating, mating, and gestation periods until lactation day 4. Among the 12 males that were treated with 0 and 1,000 mg/kg bw/day, 5 were assigned as the recovery group. Additional 10 females administered with 0 and 1,000 mg/kg bw/day were assigned as a satellite group and treated with poly(vinylidene fluoride) for 42 days, with no mating, and examined after a 14-day recovery period.

No deaths were recorded, and there are no changes in clinical signs, manipulative test, grip strength, motor activity, body weight, food consumption, urinalysis, hematology, blood chemistry, gross pathological findings, and histopathological findings as a result of treatment in any of the dose groups for both males and females at the end of the treatment and recovery periods. Although absolute and relative weights of pituitary were significantly increased in the mating group females receiving 1,000 mg/kg bw/day at the end of the administration period, these changes were not considered to be adverse effects since there were no histological abnormalities and effect on endocrine organs observed. Since there is no toxicological alteration, the NOAEL for repeated-dose toxicity of poly(vinylidene fluoride) was 1,000 mg/kg bw/day in rats.

A bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537 and *E. coli* WP2uvrA has shown negative results for poly(vinylidene fluoride) both with and without metabolic activation. An *in vitro* chromosome aberration test using CHL/IU cells has indicated that poly(vinylidene fluoride) was negative with or without metabolic

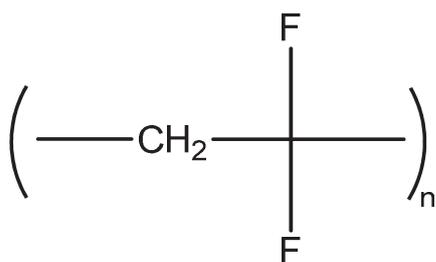


Fig. 4. Chemical structure of poly(vinylidene fluoride) (CAS: 24937-79-9)

activation. These results have shown that poly (vinylidene fluoride) is nongenotoxic *in vitro*.

In the combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described previously, no mortalities were recorded with any dose in the treatment period. There were also no effects on reproductive toxicity (fertility and reproductive organs) and developmental toxicity up to the highest dose. Since the effects were not even observed at 1,000 mg/kg bw/day administration, the NOAEL for the reproduction and development toxicity was 1,000 mg/kg bw/day in rats.

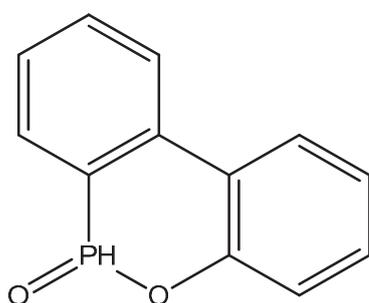


Fig. 5. Chemical structure of 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide (CAS: 35948-25-5)

(5) **6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide**
(CAS: 35948-25-5)

A combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test was done according to OECD TG 422. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide via oral gavage at doses of 0 [vehicle: corn oil], 100, 300, and 1,000 mg/kg bw/day. Males (12/dose) were then treated with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide for 42 days, which include a 14-day pre-mating period and a subsequent mating period, while females (12/dose) were treated for 41–46 days, which include a 14-day pre-mating, mating and gestation periods until lactation day 4. Among the 12 males administered with 0 and 1,000 mg/kg bw/day, 5 were assigned as recovery group. Additional 10 females treated with 0 and 1,000 mg/kg bw/day were assigned as a satellite group and treated with 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide for 42 days, with no mating, and examined after a 14-day recovery period.

No deaths were recorded, and no changes in

clinical signs, manipulative test, grip strength, motor activity, body weight, food consumption, urinalysis, hematology, blood chemistry as a result of treatment in any of the dose groups for both males and females at the end of the treatment and recovery periods. There was a decrease in body weight gain in males receiving 1,000 mg/kg bw/day after 2 weeks of administration, and a statistically significant decreased body weight gain was observed in the mating group females receiving 1,000 mg/kg bw/day in the gestation period. The absolute and relative weights of the thymus were significantly decreased in the satellite group females receiving 1,000 mg/kg bw/day at the end of the administration period. In the gross pathological examination of males receiving ≥ 300 mg/kg bw/day, a raised and dark red forestomach was seen. Additionally, there was thickening of the limiting ridge of the forestomach in females receiving 100 mg/kg bw/day at the end of the administration period. Histopathological findings show an erosion/ulcer and edema in the mucosa/submucosa of the forestomach in females receiving 100 mg/kg bw/day and both males and females receiving ≥ 300 mg/kg bw/day, and degeneration/necrosis of squamous cells of the forestomach was indicated in males receiving 100 mg/kg bw/day and both males and females receiving ≥ 300 mg/kg bw/day. There was also a hyperplasia of squamous cells of the forestomach in both males and females at ≥ 100 mg/kg bw/day. These histopathological findings in the forestomach mean that there is a mucosal irritation by the test substance. Single-cell necrosis and diffuse hyperplasia of cecum mucosa were seen in both males and females at ≥ 300 mg/kg bw/day. Since the changes observed in the organ weight and histopathological examination were lessened or disappeared at the end of the recovery period, they are thought to be reversible. With these effects of the forestomach at 100 mg/kg bw/day in males and females, the Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) for repeated-dose toxicity of 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide was 100 mg/kg bw/day in rats.

A bacterial reverse mutation assay with the use of *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA98, and TA1537 and *E. coli* WP2uvrA has shown negative results for 6H-Dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-oxide, both with and without metabolic activation. An *in vitro*

chromosome aberration test that used CHL/IU cells (OECD TG 473) has shown that 6H-Dibenz[*c,e*][1,2]oxaphosphorin-6-oxide was also negative, with or without metabolic activation. These results show that 6H-Dibenz[*c,e*][1,2]oxaphosphorin-6-oxide is nongenotoxic *in vitro*.

The combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422) described above indicated that there were no mortalities with any dose during the treatment period. No effects on reproductive toxicity (fertility and reproductive organs) and developmental toxicity up to the highest dose were recorded. Since the effects were not even observed at 1,000 mg/kg bw/day, the NOAEL for the reproduction and development toxicity was 1,000 mg/kg bw/day in rats.

References

- 1) National Institute of Technology and Evaluation (NITE) Activities Related to the Chemical Substances Control Law, available at https://www.nite.go.jp/chem/kasinn/kasinn_index.html (April, 2020)
- 2) Matsumoto M, Kobayashi K, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Ono A, Hirose A: *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2015;133:42-47.
- 3) Takahashi M, Matsumoto M, Yamada T, Ono A, Hirose A: *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2016;134:79-83.
- 4) Matsumoto M, Iso T, Yamaguchi H, Igarashi T, Yamada T, Hirose A: *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2017;135:39-44.
- 5) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A: *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2018;136:108-113.
- 6) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A: *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2019;137:66-72.

令和元年度国立医薬品食品衛生研究所 業務報告にあたって

所長 合田 幸広
前所長 奥田 晴宏

国立衛研が川崎市殿町のキングスカイフロントに移転し、開所式をしてから約1年後の2019年5月1日、年号が令和となった。令和元年は、国立衛研が日本の新時代の幕開けと共に、新たな地で本格的に研究活動を稼働させた年である。

キングスカイフロントは、川崎市が世界的な成長が見込まれるライフサイエンス・環境分野を中心に、世界最高水準の研究開発から新産業を創出するオープンイノベーション拠点として開発を進めている地区であり、国家戦略特区・国際戦略総合特区・特定都市再生緊急整備地域に指定されている。約40haに及ぶこのエリアには健康・医療・福祉、環境に関連した研究所や企業、大学が集積しつつあり、現在、60以上の機関の進出が決定している。本研究所の他に、実験動物中央研究所、川崎生命科学・環境研究センター、ナノ医療イノベーションセンター、日本アイソトープ協会、神奈川県ライフイノベーションセンター、慶應義塾大学殿町タウンキャンパス、東京工業大中分子IT創薬研究推進体殿町拠点に加えて、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社、ペプチドリーム株式会社等の生命科学関連の企業が既に進出を済ませている。また、神奈川県立保健福祉大学大学院ヘルスイノベーション研究科も昨年度に開校した。近くは島津製作所、川澄化学工業、サイバーダイン株式会社が進出の予定である。

また、多摩川対岸にある東京都大田区の羽田空港跡地も我が国の国際競争力強化に向けた再開発国家プロジェクトが進行しており、研究開発機関、先端医療研究センター、会議場、イベントホール、研究・研修滞在施設等の建設が予定されている（羽田グローバルウィングズ）。この2つの地区を結ぶ連絡橋（羽田連絡道路）も近く開通の予定で有り、国際空港に隣接している地の利を生かしたこの一帯は、近い将来我が国を代表する国際的最先端研究地区として生まれ変わるであろう。この地区唯一の国立研究機関である国立衛研は、他の研究機関、企業、大学と連携し、革新的医薬品・医療機器、再生医療等の先端医療製品のグローバルビジネスの推進に貢献したいと考える。

一方で、国立衛研の本来の使命は、医薬品・医療機器、食品、化学物質などの品質、安全性及び有効性を科学的に評価し、その成果を厚生行政に反映させ、国民の健康

と生活環境の維持・向上に貢献することである。時代の推移と科学技術の進歩に伴い、保健衛生上における問題点も変遷し、また、多くの新しい医薬品、食品や生活用品も作り出されている。科学技術の進歩によって生み出されたこれらを真に国民の利益にかなうよう調整する役割、言い換えれば、科学技術と人間との調和を保つことが国立衛研のミッションである。このミッションを“レギュラトリーサイエンス（RS）”と言う。このミッション遂行のため、現在、国立衛研は4つの研究の柱、すなわち①先端的医薬品・医療機器・再生医療製品等の開発の支援（健康・医療戦略等への対応）、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充、③国として不可欠な試験・検査への対応（健康危機管理への対応）、④情報科学技術を活用した規制の異なる分野の融合研究の推進、を実施していくことを中期計画に挙げている。

上記の柱の内①は、主に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の予算で実施されるものである。国立衛研は、人材交流もふくめてAMEDと緊密に協力し研究業務を推進しており、RS研究分野で日本の健康医療戦略の推進に積極的に貢献している。また、令和元年度からインハウス研究として「ゲノム編集技術を用いた医療及び食品の安全性確保に関する基盤研究」を開始した。本技術を用いた遺伝子治療・再生医療製品の開発と実用化を推進するため、ゲノム編集に用いる製品（遺伝子治療用製品）の品質や安全性確保に関する研究を行うと共に、ゲノム編集に特化した開発・審査のためのガイドラインの整備を目指している。

②の食品分野では、一昨年度、食品衛生法の大改正が行われたが、国立衛研はその改正趣旨に対応した研究を従前より推進してきた。具体的には、広域食中毒事案への対応、特別の注意を必要とする成分等を含む食品への対応、国際統合的な食品用器具・容器包装の衛生規制の整備等である。令和元年度は、一層充実した対応を行うため、食品部に第5室、食品添加物部に第4室を新たに設置し、それぞれに室長の増員を行った。また、先に述べたゲノム編集技術は新たな農産物の開発のためにその利用が急速に加速している。これら新規食品の安全性の確保のために、新たな解析・評価法の確立と、評価基準の明確化に取り組んでいる。

③では、平成30年に、サルタン系の高血圧症治療薬に強力な発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）が不純物として含まれることが発覚し、リコールされたことを皮切りに、このNDMAの不純物問題は令和元年には、ラニチジン（H2ブロッカー）やメトホルミン（糖尿病薬）にも拡大し、社会問題となった。この問題に対して、不純物の測定に関しては、薬品系

(薬品部、生薬部)だけでなく、GC-MS分析に強い食品部や合成化学に強い有機化学部も対応し、また不純物の発がん性リスク評価には変異遺伝部、安全性予測評価部が協力した。このような柔軟で迅速な対応は国立衛研の誇る伝統であり、研究者間の良好なコミュニケーションの重要性があらためて認識された。

④では、これまで長年にわたって国立衛研で整備してきた大規模で信頼性の高いヒト健康に係る毒性試験データを統合・拡充したビッグデータベースの構築を目指している。平成30年度からはインハウス研究の一つとして、このデータベースの構築に加え、医薬品・食品・化学物質3分野にまたがるRSに基づく安全性評価の専門的知見並びに高精度の安全性研究の経験と、Artificial Intelligence (AI)、ディープラーニング等の人工知能を統合した安全性予測プラットフォームの開発と実用化のための研究を開始した。このプラットフォームは医薬品、食品、生活化学物質を対象としており、規制が異なる分野の知見を統合することで、毒性評価の迅速化・効率化・高度化を実現し、医薬品等の副作用の未然防止、生活・食品化学物質の信頼性の高い安全性評価基準の設定、さらには我が国の産業競争力強化に貢献できることが期待される。令和元年度は、AIを用いた変異原性予測モデルの実運用のためのインターフェースの構築、反復投与毒性予測モデルの構築とその予測精度の検証、安全性予測判断に有用な文献等テキスト情報検索機能の構築を行った。

これらの研究を実行するためには、定員の確保が重要であるが、毎年、業務改革による合理化減が求められており、令和元年度は6名、令和2年度は4名の減を求められた。一方、前述した食品衛生法の改正対応と、食品の輸出拡大に向けた食品安全対策の強化のため、食品部、食品添加物部に1名ずつ緊急増員が認められた。最終的には令和元年度は8名、令和2年度は4名の増員が認められた。定年退職者の数が少なかったことから、これまで減り続けて平成30年度には198人までになった国立衛研の定員は初めてプラスに転じ、現在は200名となっている。それでも、慢性的な人員不足は解消されず、特に室長一人の室は、20室近くあり、ポストクや派遣研究員の採用でなんとか対応しているのが現状である。

一方、予算面では、全体的にはマイナスシーリングにもかかわらず、平成29年度より補助金の間接経費見合いを獲得でき、共通経費が増えたことから所全体の運営が円滑に進みつつある。また、共通経費の大部分を占める光熱水費、メンテナンス・機械設備管理費等に関しても、殿町の新社屋に移転し2年以上が経過し、ほぼ安定した支出の予想が可能となっている。

令和元年度に国立衛研全体として取り組んだその他の主な事項は次の通りである。

- (1) 研究活動の活発化：大学との連携を深める目的で連携大学院の活用を図っており、現在14大学院と連携協定を締結し、研究教育活動を実施している。
- (2) 医薬品、医療機器、再生医療等製品分野での人材交流：医療イノベーションを推進する上で、RSに関わる人材育成を目的として、アカデミアやナショナルセンターと共同研究を行うとともに、研究員の派遣および受け入れを継続、実施している。またAMED、並びに食品衛生学会のリサーチレジデント制度を利用して、博士研究員を受け入れた。
- (3) 所員研修：国立衛研の全研究員（非常勤職員等を含む）を対象とし、研究倫理および研究費の執行に関するコンプライアンス研修ならびに情報セキュリティ研修を実施し、対象者全員が受講した。また、例年と同様、公務員としての研究倫理、法令遵守等に関する必須事項を身につけるとともに、当所における研究活動を円滑に実行するのに必要な情報を伝えることを目的として、新人職員全員および該当職員を対象に研究教育セミナーを開催した。
- (4) 研究活動の広報：1) 7月30日には国立衛研シンポジウム「医薬品・医療機器分野における品質・安全性評価の最前線」を開催し、5つの部の部長、室長から関連分野の最新のトピックの講演をいただいた。シンポジウムにはキングスカイフロントの研究者を中心として119名の参加があった。2) 一般公開は、8月1日に川崎市の「キングスカイフロント夏の科学イベント2019」と同時開催として、多目的ホール、各階のパントリー、会議室で実施された。テーマは「医薬品や食品等の品質確保、安全性、有効性を求めて」である。夏休み期間中でもあることから、地域の子供を中心として1,214人の参加があった。このような地域住民との交流も国立衛研の重要な活動である。3) キングスカイフロントの各機関との連携を推進し、研究・事業活動の活性化を図るため、一昨年キングスカイフロントネットワーク協議会が組織されたが、本ネットワークを通じ、令和元年度は国立衛研が主催する10回の特別講演会を開催した。

令和元年度の第56回全国衛生化学技術協議会は広島市で開催され(12/6-7)、食品衛生、環境衛生、薬事衛生等のすべての分野で当研究所の職員が大きな活躍をした。

外国出張として、奥田前所長は、イタリア・イスプラで開催された「レギュラトリーサイエンス世界大会」で招待講演を行うと共に、欧州委員会共同研究センターの視察を行った(9/22-28)。また、フランス・ストラス

ブルで開催された「第11回世界薬局方会議」、および「世界薬局方シンポジウム」に出席した（2/16-22）。

令和元年度もAMED、内閣府食品安全委員会（食安委）への出向や、厚生労働省、環境省、農林水産庁、経済産業省、国土交通省、人事院、内閣府、消費者庁、医薬品医療機器総合機構、食安委等の専門委員、WHO、FAO、OECD、ICH、ICPS、ICCR、ISO等の国際会議への参画を通じ、国立衛研の多くの職員が国内外の衛生行政に貢献した。

学術の点でも多くの職員の功績が認められた。学会賞、奨励賞としては、合田は、日本生薬学会・学会賞を、食品部の穂山浩部長は日本食品衛生学会・学会賞を、食品衛生管理部の朝倉宏部長は、日本食品微生物学会・研究奨励賞を、食品部の根本了室長は日本食品衛生学会学術貢献賞を、病理部の石井雄二室長は、日本環境変異原学会・研究奨励賞を、再生・細胞医療製品部の澤田留美室長は、お茶の水女子大学賞・第4回辻村みちよ賞を、食品添加物部の増本直子主任研究官は、日本食品化学学会・奨励賞を受賞した。

また、学会での研究発表や論文に関しても多くの職員が高い評価を受けた。医療機器部の靄島由二部長他は、日本バイオマテリアル学会第41回大会・ハイライト発表賞を、変異遺伝部の杉山圭一部長他は、日本毒性学会・ファイザー賞を、薬理部の諫田泰成部長他は、日本毒性学会・田邊賞、及び第59回日本先天異常学会学術集会・ポスター賞を、食品衛生管理部の朝倉宏部長他は、日本食品衛生学会第115回学術講演会・優秀発表賞を、医薬安全科学部の齊藤公亮室長は、日本薬物動態学会第34回年会・ベストポスター賞を、薬理部の石田誠一室長他は日本動物実験代替法学会・優秀論文賞、及び第26回HAB研究機構学術年会・ポスター賞を、薬理部の佐藤薫室長他は、CBI学会2019年大会・ポスター賞（2演題）を、生活衛生化学部の小林憲弘室長他は、環境科学学会・論文賞を、衛生微生物部の大西貴弘室長他は、日本食品衛生学会食品衛生学雑誌・論文賞を、食品部の中村公亮室長他は、第14回日本食品化学学会・論文賞を、生薬部の丸山卓郎室長他は、第5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・優勝発表賞を、生薬部の内山奈穂子室長他は、日本生薬学会第66回年会・ポスター賞を、遺伝子医薬部の鈴木孝昌室長他は、第6回アジア環境変異原学会・ベストプレゼンテーション賞を、生活衛生化学部の田原麻衣子主任研究官は2019年室内環境学会・優秀ポスター賞を、病理部の松下幸平主任研究官他は、第2回医薬品毒性機序研究会・若手優秀発表賞、及び第36回日本毒性病理学会学術集会・年会賞を、遺伝子細胞医薬部の吉田徳幸主任研究官他は、第11回日本RNAi研究会・優秀ポスター賞を、薬品

部の宮崎玉樹主任研究官他は、日本食品化学学会・論文賞を、薬品部の原矢佑樹主任研究官他は、日本ペプチド学会第56回ペプチド討論会・ポスター発表優秀賞、及び第5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、食品部の鍋師裕美主任研究官他は、第60巻食品衛生学雑誌・論文賞を、食品部の菊地博之主任研究官他は、第15回日本食品化学学会・論文賞を、食品添加物部の阿部裕主任研究官他は、日本食品化学学会第25回総会学術大会・若手優秀発表賞を、食品添加物部の西崎雄三研究員他は、日本食品衛生学会食品衛生学雑誌・論文賞を、それぞれ受賞した。

また、東日本大震災時の原子力発電所事故に伴う緊急対応として、当研究所では引き続き食品部、生化学部が食品を中心として放射性物質汚染のモニタリングを継続的に実施している。

以上、国立衛研は、創設以来期待され、その義務を果たしてきた医薬品や食品、生活環境物質の品質、有効性、安全性確保のための試験・研究を全力で実施してきたが、引き続き、健康危機発生時の緊急対応や我が国の未来を左右する新医療技術の評価及び評価技術開発研究等も含め、国民の期待を裏切ることないように、所員一体となって真摯に取り組んでいきたい。

尚、令和元年の年末に中国武漢市で新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が報告され、令和2年1月中旬に我が国初の輸入症例が見つかった以来、COVID-19は日本中に感染が急速に拡大した。2月26日、首相が感染の拡大の防止のため、大型イベント等の開催自粛を要請したことを受けて、国立衛研では例年3月に実施されている機関評価委員会、所内送別会をとりやめた。

（令和2年度となった4月以降も感染拡大は収まらず、4月7日、首相は7都道府県に対して1ヶ月程度の「緊急事態宣言」を出した。これにより国立衛研の職員の多くは時差出勤、ローテーション勤務、テレワークで対応した。）

総 務 部

部 長 山 口 貴 久
前部長 池 元 伸 孝

1. 組織・定員

平成30年度末定員は、198名であったが、令和元年度においては、①特別の注意を必要とする成分等を含む食品による健康被害防止に係る研究業務の強化に伴う増として1名（主任研究官・研3級）、②ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品の品質・安全性確保に係る研究

業務の強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)、③国際統合的な食品用器具・容器包装の衛生規制の整備に係る研究業務の強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)、④広域食中毒防止のための食品由来病原微生物の分子疫学的解析に係る研究業務の強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)、⑤ゲノム編集と合成生物学を利用したバイオテクノロジー食品の安全性評価の研究強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)、⑥インシリコによる遺伝毒性評価に係わる研究業務の強化に伴う増として1名(主任研究官・研3級)が認められた。

なお、令和元年度見直し時期到来分の、①バイオ後続品の開発、承認審査の促進のための研究業務の強化に伴う定員1名(主任研究官・研3級)については3年後再見直しとして、②ヒトiPS細胞由来分化細胞の創薬応用のための品質評価基準の整備に係る研究業務の強化に伴う定員1名(主任研究官・研3級)については5年後再見直しとしてそれぞれ認められた。

また、令和元年7月26日に農林水産物・食品の輸出拡大に向けた輸出先国の規制への対応を強化するための緊急増として2名(室長・研3級)が認められ、食品部第五室と食品添加物部第四室を新設した。

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

2. 人事異動

- (1) 令和2年3月31日付けで奥田晴宏所長が退職し、同日付けで合田幸広副所長が所長に昇任した。
- (2) 令和2年3月31日付けで本間正充安全性生物試験研究センター変異遺伝部長が副所長に昇任となり、同日付けで安全性生物試験研究センター変異遺伝部長の事務取扱となった。
- (3) 令和2年3月31日付けで池元伸孝総務部長が退職し、同日付けで合田幸広所長が同部長の事務取扱となり、同年4月1日付けで山口貴久独立行政法人医薬品医療機器総合機構救済管理役が同部長に就任した。
- (4) 令和2年3月31日付けで内藤幹彦遺伝子医薬部長が定年退職し、同年4月1日付けで井上貴雄遺伝子医薬部第二室長が遺伝子医薬部長に昇任した。
- (5) 令和2年4月1日付けで杉山圭一安全性生物試験研究センター変異遺伝部第二室長が安全性生物試験研究センター変異遺伝部長に昇任した。

3. 予算

令和元年度予算の概要は、別紙のとおりである。

令和元年度の一般会計予算は、競争的研究費の間接経

費見合い経費として2億1千6百万円が認められた。非裁量的経費は人件費の減等により4百万円の減となった。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」について、1課題が令和元年度新規要求で認められたため、計4課題が実施された。

4. 競争的研究費の機関経理

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

令和元年度は、厚生労働科学研究費補助金531,169千円(170課題)、文部科学省所管の研究費114,061千円(74課題)及び日本医療研究開発機構(AMED)補助金1,426,065千円(145課題)等、総計2,071,295千円(389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。

令和元年度海外派遣研究者は、延べ190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40名、その他会議・学会への出席が延べ133名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ17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10名、WHOが延べ3名、FAO/WHO合同会議が延べ4名、その他が延べ23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、令和元年度は12名に対し、計225,097千円を配分した。

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、令和元年度は7月30日(13:30~17:00)に開催した。

令和元年度は、主題として「医薬品・医療機器分野における品質・安全性評価法の最前線」を掲げ、5名の研究部長及び室長が講演を行い、119名が参加した。

一般公開については、一般市民を対象として毎年1回実施しているものだが、庁舎が立地するキングスカイフ

ロントでは主に小学生を対象に科学の楽しさを身近に体験するイベントとして「夏の科学イベント」を開催しており、令和元年度は8月1日（10：00～16：00）に同日開催とした。

公開内容は、小学生向けの実験系のイベントを移転前より拡大し、各研究部のパネル展示等による研究内容の紹介や、衛研講座として「安全な食べものってなんだろう？～リスクについて知ろう～」や「ペプチドで何ができるだろう？～新たな道を拓く中分子医薬品～」の講演を行い、見学者数は1,214名であった。

令和元年度予算額

事 項	平成30年度	令和元年度	対前年度差
	(A)	(B)	引増△減額 (B)-(A)
	(千円)	(千円)	(千円)
一般会計			
(組織) 厚生労働本省試験研究機関	3,300,180	3,070,297	△ 229,883
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)	937,589	939,017	1,428
(項) 厚生労働本省試験研究所共通費	2,338,828	2,064,186	△ 274,642
うち裁量の経費	151,320	148,476	△ 2,844
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,338,828	2,064,186	△ 274,642
既定定員に伴う経費	1,905,317	1,921,216	15,899
定員削減に伴う経費	0	△ 35,107	△ 35,107
増員要求に伴う経費	0	22,196	22,196
振替定員に伴う経費	0	△ 4,978	△ 4,978
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	317,338	47,147	△ 270,191
安全性生物試験研究センター運営費	59,756	58,380	△ 1,376
施設管理事務経費	29,675	28,590	△ 1,085
移転調査検討費	355	355	0
研究情報基盤整備費	26,387	26,387	0
(項) 厚生労働本省試験研究所施設費	0	0	0
厚生労働本省試験研究所施設整備に必要な経費	0	0	0
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	0	0	0
(項) 厚生労働本省試験研究所試験研究費	951,116	995,875	44,759
うち裁量の経費(競争的資金間接経費見合いを除く)	776,033	780,305	4,272
国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	951,116	995,875	44,759
国立医薬品食品衛生研究所運営経費	73,016	68,962	△ 4,054
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	74,392	73,302	△ 1,090
施設管理事務経費	21,835	21,835	0
受託研究費	97,769	97,523	△ 246
総合化学物質安全性研究費	54,474	53,766	△ 708
共同利用型高額研究機器整備費	152,603	144,973	△ 7,630
研究情報基盤整備費	20,171	19,888	△ 283
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	3,981	3,782	△ 199
競争的研究事務経費	233,904	274,391	40,487
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	10,625	10,071	△ 554
医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集, 解析, 評価及び提供に係る研究事業費	16,053	15,270	△ 783
医薬品等規制行政に直結する政策研究費	69,243	89,062	19,819
(項) 血清等製造及検定費	10,236	10,236	0
うち裁量の経費(施設整備関係経費を除く)	10,236	10,236	0
医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,236	10,236	0
一般事務経費	1,834	1,834	0
事業費	8,402	8,402	0

* 予算額については兩年度とも当初予算額

薬 品 部

部 長 伊豆津 健 一

概 要

薬品部では、主として化学的に合成された医薬品を対象に、その有効性、安全性、品質確保に必要な研究を行っている。具体的には、第一室では、医薬品の生物薬剤学的評価および医薬品製剤試験に関する試験・研究、第二室では、医薬品の物性と安定性に関する研究、第三室では、医薬品の品質保証および分析法に関する研究、第四室では、高機能製剤の有効性・安全性に係わる品質特性および体内動態評価研究を主に実施している。令和元年度は計画していた試験・研究とともに、国際的な医薬品の微量不純物問題に関連した評価等の業務を行った。

平成31年4月1日付で安藤大介氏が研究員として着任した。平成31年4月1日付で非常勤職員として富田奈緒美氏、栗田麻里氏が採用された。平成31年4月1日に伊豆津健一薬品部長が薬品部第四室長の併任となった。非常勤職員として令和2年3月31日付で菅野仁美氏が任期を終了した。実習生として令和元年10月28日より、天野裕太氏と宮崎新悟氏が第二室に加わった。宮崎玉樹主任研究官他は、日本食品化学学会第14回・論文賞を、原矢佑樹主任研究官他は、日本ペプチド学会第56回ペプチド討論会・ポスター発表優秀賞、及び第5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・優秀発表賞を受賞した。

短期の海外出張については次の通りである。吉田寛幸室長は医薬品規制調和国際会議（ICH）参加のためオランダ・アムステルダムに出張した（令和元年6月）。宮崎玉樹主任研究官は、The Adhesion Society 43rd Annual Meeting（米国接着学会年会）参加のため米国チャールストンに出張した（令和2年2月）。坂本知昭室長は分析化学及び応用分光学に関する国際学会（PITTCON2020）での研究発表のため米国・シカゴに出張した（令和2年3月）。小出達夫主任研究官は応用振動分光学に関する国際学会（ICAVS10）に参加するためニュージーランド・オークランドに出張した（令和元年7月）。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験（132件）：ジエノゲストを含有する錠剤・口腔内崩壊錠17製剤、ユビデカレノン含有する顆粒・錠剤・カプセル13製剤、アルファカルシドールを含有する

錠剤・カプセル剤43製剤、ピリドキサルリン酸エステル水和物を含有する注射剤5製剤、ピレノキシンを含有する点眼剤3製剤、フラビンアデニン時ヌクレオチドを含有する点眼剤・シロップ剤5製剤、フルオロメトロンを含有する点眼剤12製剤、ブロムヘキシン塩酸塩を含有するシロップ剤・注射剤・吸入剤5製剤、メトクロプラミドを含有するシロップ剤・注射剤6製剤、フルコナゾールを含有する注射剤23製剤。

溶出試験（134件）：イルベサルタンを含有する錠剤36製剤、ミグリトールを含有する錠剤・口腔内崩壊錠15製剤、ミチグリニドカルシウムを含有する口腔内崩壊錠12製剤、セルトラリン塩酸塩を含有する錠剤57製剤、ピカルタミドを含有する錠剤2製剤、クエチアピソフマル酸塩を含有する錠剤12製剤。

2. 後発医薬品品質情報に関する検討

ジェネリック医薬品品質情報検討会の事務局を担当するとともに、製剤の品質に関する情報を、学会・論文発表、医薬品医療機器総合機構のおくすり相談窓口の相談事例などから収集して精査した。10成分の降圧剤について地方衛生研究所10機関と共に溶出性の評価を行い、結果について標準製剤との類似性を解析・判定した。クラリスロマイシンドライシロップ小児用製剤（ボトル製剤）の有効成分の偏在、免疫抑制薬の溶出試験および配合坐剤（軟膏）からの絞り出し量について調査した。以上の評価および調査の結果をジェネリック医薬品品質情報検討会に報告した。医療機関における後発医薬品の品質情報の有効利用を目的に、医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）収載品目の拡充を進め、104のデータシートをホームページ上に公開した。これらの結果をジェネリック医薬品品質情報検討会で報告した。

3. 薬機法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

医薬品医療機器法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち、64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プロブコ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32機関についても同様の技能試験を実施した。

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

坂本室長及び小出主任研究官は、国立保健医療科学院からの委託を受け、当該コースの副主任として、医薬品等製造所のGMP査察に当たっている薬事監視員の研修のためのコースの設計ならびに実際の運営に当たった（令和元年5月13日～6月14日）。伊豆津、山本室長、坂

本室長は上記コース中の講義の講師を務めた。

5. その他

ラニチジン等の制酸剤および糖尿病薬に含まれる発がん性(変異原性)不純物(N-ニトロソジメチルアミン:NDMA)の含有量について検討し、結果を厚労省へ報告した(医薬品安全対策等推進費)。医薬品等の公的認定試験検査機関(OMCL)業務について、教育訓練および認定査察対応を担当した。

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

研究実績

1. 医薬品の分析法に関する研究

研究班で輸入・備蓄する稀少疾病(抗トキソプラズマ症薬)用の国内未承認医薬品であるスルファジアジン製剤について4ヶ国で製造された市場流通品の主薬含量及び不純物量を調査した(AMED/新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)。テラヘルツ分光法、近赤外分光法、ラマン分光法及びこれらのイメージング法を中心として、主に固形製剤における品質特性と分光学的特徴の関連性を検討した。THz分光法の標準化研究では、錠剤中原薬の非破壊的定量法について良好な吸光度-含有率相関を示す条件を見出した。また、反応釜と測定部の間をチューブで連結するフロースルー合成系を構築し、減衰全反射(ATR)法によるエタノール脱水過程のIn-lineモニタリング手法を開発した。製剤連続生産におけるPAT技術の開発研究では、反射NIR及びラマンプローブを用いた顆粒中主薬含量の定量法を検討し、外乱を持たない検体を用いた高精度検量線の作成アプローチを開発した。分光法による含量均一性試験の妥当性評価のために自動錠剤前処理装置を用いた錠剤の定量法を開発した(AMED/創薬基盤推進研究事業)。製造工程中の医薬品添加物の分子量に相関する主薬成分の分子間相互作用の時間的変化を検出するセンシング条件の開発を行った(文部科学省/革新的イノベーション創出プログラム)。

重要工程パラメータを変化させたときの中間製造物及

び最終製造物の分光スペクトルを取得し、構成成分の振動分光学的解析を行った。また、先端的分析技術を用いた規格試験設定に向けた技術要の抽出を行い、標準品との比較による方法、分子振動情報を用いる方法及び判別分析による方法を用いた規格設定案を取り纏めた。(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

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。

①4化合物について定量NMR(qNMR)を用いた測定対象条件及び、測定対象シグナルを決定し、具体的にバリデーション実験を行った。その結果、ヘスペリジン、アミグダリン、硝酸デヒドロコリダリン、(E)-カプサイシンについて、qNMRで値付けした試薬が販売できる条件について決定することができた。また、エフェドリン類についても、昨年度ペリラルデヒドで検討したRMS法の採用について検討した結果、RMS法を採用せず、値付けした原薬を用いて、溶液で販売する方法を検討することとなった(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。吸湿性の高いインドシアニングリーン標準品を利用して、qNMRのバリデーション試験を行ったところ、恒温恒湿ボックスを使用し、試料調製時の温度・湿度条件を分析プロトコルに加えることで、非吸湿性化合物の定量NMRの結果と同等の分析結果が得られることが判明した。また、日本薬局方の原案作成要領の改訂原案について標準品委員会qNMRに提出した(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

②イメージ計測から得た各画素におけるNIRスペクトルと分布評価対象化合物の標準的スペクトルとの相関性に基づくイメージ構築において、最適なスペクトル前処理の選定アプローチを示した(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団/日本薬局方の試験法等に関する研究)。

③テラヘルツ分光法を用いた錠剤中有効成分の標準的定性・定量計測手法の確立に向けて、低波数領域のスペクトルと分析種との化学的相関性に影響を与える因子の抽出を行った。(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団/日本薬局方の試験法等に関する研究)。

④低波数領域のアセトアミノフェンのラマンスペクトルは、結晶面によってスペクトルが異なることから、粒子径の影響を受けることを明らかとした。(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団/日本薬局方の試験法等に関する研究)。

⑤欧米の薬局方における錠剤硬度の評価法について調査し、日本薬局方の参考情報の検討原案を作成するとともに、技術解説を共同作成した(AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)。

⑥日本薬局方の注射剤用ガラス容器試験法について、欧米薬局方との

ギャップ解析を行った（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. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

経口医薬品の製剤間における生物学的同等性の確保とリスク低減に向けた評価法に関する官民共同研究として、マルチベッセル溶出試験法を活用した弱酸性・塩基性医薬品の消化管内移行に伴う溶出と再結晶化の評価法を検討した（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

医療用医薬品の生物学的同等性評価手法の開発及びガイドライン案の作成に関して、下記の検討を行った。① ICH-M9について、2018年度末に国内で実施した意見募集の整理と国内の方針の取り纏めを行った。また、低緩衝能の試験液と溶出性について、人工腸液との関連を評価した。② バイオアベイラビリティの評価が難しい製剤の薬剤学的同等性や品質評価法について、諸外国とのギャップ解析を行うとともに、新たな評価方法の策定が望ましい製剤や課題を抽出した。③ 生物学的同等性試験法ガイドラインについて、PMDA及び大学、業界の専門家と吸収促進製剤の食前後投与等に関するQ&Aを作成した。また日本での医薬品ライフサイクルにおける溶出性を指標とした同等性確保のアプローチを論文化した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

新規製剤技術評価法として、医薬品ライフサイクルマネジメントにおけるPMCMP等計画的な変更管理の導入における、同等性確保の方法について検討した。また凍結乾燥注射剤の添加剤結晶性の決定要因として、凍結相分離現象による分子間相互作用の変化が重要なことを示した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

合成ペプチド医薬品の製剤特性評価と品質確保に関して、合成ペプチド医薬品の物理化学的評価法を検討し、製剤の規格設定への活用を進めた（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

4. 医薬品の物性と安定性に関する研究

分子運動性に基づく非晶質医薬品製剤の安定性予測法を開発すべく、モデル薬物6種につき、比較的高温における保存安定性データを集積するとともに、熱分析法によりエンタルピー緩和時間を求めた。また、調製法の異なる非晶質試料の物性評価、分子運動性測定への固体NMRの適用可能性等についても考察した（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

経皮吸収型製剤の品質特性に関わる因子の解明と評価法の確立を目的として、膏体中に薬物結晶を含む貼付剤の放出挙動と放出中の結晶サイズ変化の関連につき、X線CTを用いた解析を行った。また、誤差を抑え、再現性の良い結果が得られるコールドフロー評価法を開発し

た。加えて、貼付剤のタックの測定に用いる装置の異なるによるタックへの影響について検討を行った（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

低分子医薬品の保存中における安定性研究の位置づけで、チアミン塩化物の結晶転移速度に及ぼす湿度の影響について検討した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

5. 高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質特性および体内動態評価研究

リポソーム等のナノ薬物送達システム（DDS）製剤の物理化学的特性について評価手法の開発を行った。具体的には、原子間力顕微鏡法（AFM）を用いたリポソームの硬さ（剛性）計測の精度が、相対標準偏差ベースで最大24倍向上するAFM探針形状の評価手法の開発に成功し、本手法が使用するAFM機器や測定モードに依存しない汎用性の高い有用なものであることを示した。さらに本手法を活用することで、同じ熱力学的相状態にあるリポソームの剛性が、脂質の不飽和度によって制御されることを、世界に先駆けて定量的に明らかにした（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

先端的DDS製剤の品質評価法の標準化に関する研究では、AFMを用いたナノDDS製剤のサイズ・形態評価法の標準化に向けて、標準ポリスチレンナノ粒子を対象としたAFM計測を大気中および液中で実施することで、計測上の留意点を考慮した操作手順を開発しながら、使用AFM機器に依存しない複数機関での再現性を示すことで、標準的なサイズ・形態評価手法としてのAFMの有用性を明らかにした。さらに、本計測における操作手順や留意点について、AFMの計測原理や装置に関する記述とともに文書化を達成した。一方、ペプチド利用医薬品のペプチド高次構造を評価可能な特性解析手法としての円二色性（CD）試験法に関して、欧州薬局方に掲載されているCD試験法を参照しながら、装置性能の確認に用いる試薬や溶媒を吸湿性の少ないものや人体に影響の少ないものに変更したり、ペプチド高次構造の解析方法を新たに記載したりするなどして、利便性を改善した標準的なCD試験法案を作成した。さらにこの試験法案に基づき、複数研究機関によるCD測定データの室間再現性を示すことで、本試験法案の有用性を明らかにした（AMED／創薬基盤推進研究事業）。

リポソーム製剤の有効性・安全性に関わる品質特性研究では、AFMを用いることで、「製剤の薬物放出性を制御するリポソーム剛性」が、リポソームの構成に頻用される天然脂質の入手先や抽出・精製方法によって変化することを定量的に明らかにした。また、保存に伴う化学変化によるリポソーム剛性の変化を、AFMによって評

価できることを示した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

6. 医薬品の品質保証に関する研究

医薬品品質システム（PQS）運用の課題解決のための参考資料の開発研究として、PQSの導入状況等に関するアンケート等を通じて、医薬品製造所がPQSの構築・運用に際して抱える課題を明らかにし、その課題解決のための参考資料の開発を検討した。具体的には、マネジメントレビューの実施やKPIの設定に関する参考資料及び知識管理の考え方に関する資料を作成した。また、国内GMP調査当局にとって参考となる「調査におけるPQSのチェックポイント」を作成し、PQSの調査手法を整理・平準化を行った（厚生労働科学研究費補助金／地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業）。

ICH Q12の国内実装化に向けて、化学合成医薬品及びバイオ医薬品に関する分科会（化成品分科会及びバイオ分科会）を構成して、現行の日本薬局方各条の記載内容の変更を行う際の科学的論拠に基づき、記載事項と合理化可能な事項の選定アプローチを議論するとともに、合理化記載の素案を作成した（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

7. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

ICH-M9（BCSに基づくバイオウエイバー）において、Q&Aの作成と本体文書の最終化を行い、ステップ4合意に到達した。またトレーニングマテリアルを作成した。さらに国内実装に向け、和訳版の作成を進めた（AMED／医薬品等規制調和・評価研究事業）。

生物薬品部

部長 石井 明子

概要

生物薬品部は、平成元年（1989年）に生物化学部からの改組により発足し、令和元年（2019年）春に創部30周年を迎えた。生物薬品部の過去の活動や貢献を知るうえで、国立医薬品食品衛生研究所年報の業務報告が非常に役に立ったことから、30周年を記念して、所のHPに掲載されている年報の中から生物薬品部の業務報告を抜粋し、令和元年度はじめに「生物薬品部のあゆみ」として生物薬品部HPに掲載した。生体試料由来医薬品からバイオ医薬品に発展してきた我が国の生物薬品に関する歴史の一端を読み取ることができる資料となっている。現

役のメンバーで積み重ねる業務報告が、我が国のバイオ医薬品に関する歴史の新たなページになることを認識し、社会に向けた責務を引き続き果たす必要があると考え、バイオ医薬品の品質・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に取り組んだ。

令和元年度は、バイオ医薬品に関連する薬事規制に関して、薬機法改正をはじめとするいくつかの大きな動きがあった。令和元年11月には、ICH Q12ガイドラインが国際調和され、グローバル開発される医薬品のライフサイクルマネジメントの効率化に資する考え方や仕組みが整うこととなった。令和元年12月4日に公布された改正薬機法では、先駆け審査指定制度及び条件付き早期承認制度が法制化されたことに加え、国際的な整合性のある品質管理手法の導入のため、欧米で既に運用されバイオ医薬品での活用事例が多い承認後変更管理実施計画書（PACMP）の利用が可能となり、Q12ガイドラインにも記載のある考え方がより上位の枠組みとしても構築されることとなった。PACMPをはじめとする新たなライフサイクルマネジメント手法の円滑な運用に向けては、生物薬品部でもPMDAや企業関係者と連携して、記載例作成などの取り組みを進めた。

新たな製品の承認に関して、令和元年度は、抗体医薬品5品目を含む8品目の新有効成分バイオ医薬品が承認され、新薬の大半を抗体医薬品が占める状況が続いた。バイオ後続品は8品目が承認され、1年間の承認品目数としてはこれまでで最も多くなった。

生物薬品部での令和元年度からの新たな取り組みとして、厚生労働省の後発医薬品等品質確保対策事業において、バイオシミラーの品質確保のための調査と製品の試験が開始された。調査に関しては、ジェネリック医薬品品質情報検討会の事務局に生物薬品部が加わり、検討会参加団体の協力を得て、バイオシミラーに関する文献調査を行い、問題指摘論文の抽出と検討会での議論を行った。また、国内で流通しているバイオシミラー製剤の品質評価のため、2品目を対象に生物活性試験を実施し、規格及び試験方法への適合性を確認した。バイオシミラーは、バイオ医薬品の開発経験がない企業により販売される場合もあることから、安心安全な医薬品として受け入れられるには、このような品質情報の継続的な収集と検証が必要と考えられる。

また、前年度より生物薬品部が事務局を務めて厚労省医薬品審査管理課、PMDA再生医療製品等審査部、及び業界団体関係者と議論を進めていた「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」の改正案がまとまり、令和元年6月に厚労省の意見公募に付され、令和2年3月4日に通知として発出された。

AMED創業基盤推進研究事業におけるバイオ医薬

品の品質評価に関する官民共同研究では、バイオ製薬関連企業24社及び大阪大学と共に、先端的分析技術を用いたタンパク質凝集体評価法の分析性能評価研究などを継続し、秋の班会議では、米国コロラド大学のJohn Carpenter教授、ドイツミュンヘン大学のGerhard Winter教授、Wolfgang Friess教授、及びCoriolis PharmaのTim Menzen博士に参加して頂き、成果発表や話題提供と議論を行った。この内容を、前年度の班会議での議論と共に、日本におけるバイオ医薬品関連の官民共同研究の紹介を含めた原稿としてまとめ、J Pharm Sci誌のSpecial topic commentaryとして投稿し、受理された。

AMED医薬品等規制調和・評価研究事業では、改変型抗体医薬品の品質安全性確保のため、前年度に続き、低分子抗体医薬品の品質及び安定性評価法の開発を進めると共に、pre-existing抗体の評価系を構築した。研究成果の一部は、「低分子抗体医薬品の品質安全性確保における留意事項」として総説にまとめ、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌に投稿し、受理された。免疫原性評価に関連して、抗薬物抗体パネル整備を行い、リツキシマブ抗薬物抗体パネルの国際標準品としての策定のため、National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) との連携による検討を進めた。次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関して、不純物に関する検討を中心に議論を行った。新たな研究課題として、我が国に流通するバイオ後続品の品質を先行品との比較により評価する取り組みを開始した。AMEDのその他の事業では、バイオ医薬品の連続生産における品質管理手法に関する検討を進め、技術開発に先導的に取り組む海外企業やFDAを訪問して情報収集と議論を行った。

研究課題に関して特筆すべき点は、若手研究員の応募課題が競争的研究費の若手枠に採択され、萌芽的な研究が進んだことである（クライオ電子顕微鏡を用いた抗体IgG-FcγR複合体の構造解析（木吉真人研究員：文科省科研費若手）、抗体薬物複合体の非標的細胞内取込に影響を及ぼす特性の解析（青山道彦研究員：AMED規制調和事業若手育成枠））。

令和元年度に生物薬品部から発表された主な原著論文は、以下の通りである。青山、橋井、原園、多田、木吉、石井らによる論文“Effects of terminal galactose residues in mannose α 1-6 arm of Fc-glycan on the effector functions of therapeutic monoclonal antibodies” (mAbs 2019) では、抗体医薬品のFc部分に結合している糖鎖に関し、非還元末端のGalが α 1-6結合したMan側のGlcNAcに結合している場合に、 α 1-3結合したMan側に結合している場合と比較して、高いエフェクター活性

を示すことを明らかにした。これまで明確になっていなかったG1F糖鎖の異性体間の特性の違いを明らかにした成果である。

多田、青山、石井による論文“Fcγ Receptor Activation by Human Monoclonal Antibody Aggregates” (J Pharm Sci. 2020) では、抗体医薬品凝集体の特性とFcγ受容体活性化の関連について解析を行い、凝集体の粒子サイズなどとFcγ受容体活性化の関連を明らかにした。また、一連の解析を通じて、Fcγ受容体の活性化を介した免疫応答惹起に関する評価において、独自に構築したレポーター細胞を用いた評価系が有用であることを示した。

鈴木、多田、石井による論文“Development of anti-drug monoclonal antibody panels against adalimumab and infliximab” (Biologicals 2020) では、抗TNF α 抗体であるインフリキシマブ及びアダリムマブに対する抗薬物抗体パネルを作製し、抗薬物抗体分析法の評価における有用性を示した。多くのバイオシミラーが開発される一方、抗薬物抗体出現による二次無効が問題となることのあるこれら製品における抗薬物抗体分析法の標準化に資する成果である。

橋井、東阪、石井らによる論文“Generic MS-based method for the bioanalysis of therapeutic monoclonal antibodies in nonclinical studies.” (Bioanalysis 2020) では、LC/MSを用いた生体試料中の抗体医薬品の分析法の標準化を行った結果を報告した。ELISAなどのリガンド結合法を補完する新たな生体試料中薬物濃度分析法として今後の活用が期待される。

原園らによる論文“NIST Interlaboratory Study on Glycosylation Analysis of Monoclonal Antibodies: Comparison of Results from Diverse Analytical Methods.” (Mol Cell Proteomics 2020) では、米国の標準技術研究所により策定されたモノクローナル抗体標準品を試料として、種々の糖鎖分析法での分析結果を比較する国際共同研究に参加した成果が報告された。

これらの研究の他、公的試験検査として、医薬品等GMP対策事業において1品目の評価、後発医薬品品質確保事業において2品目の試験を実施した。また、厚生科学審議会、PMDAにおける審査業務や日局改正などに協力した。

海外出張は以下の通りであった。石井部長：13th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis（米国・ニューオーリンズ：令和元年4月1日～4月5日、口頭発表）、ICH M10 専門家作業部会会議（シンガポール：令和元年11月16日～20日）；柴田室長：ICH Q2 (R2)/Q14 専門家作業部会会議（オランダ・アムステルダム：令和元年6月2日～5日）、USP Bioassay Workshop

(米国・ロックビル：令和元年9月18日～19日)、ICH Q2 (R2)/Q14 専門家作業部会会議 (シンガポール：令和元年11月17日～20日)；多田室長：WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) (スイス・ジュネーブ：令和元年10月21日～10月24日)

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

日局各条試験法に関する検討の一環として、HPLCを用いたグルカゴンの純度試験及び定量法に関する検討を行い、合成グルカゴンの純度試験には、合成グルカゴンの定量法と同一の試験法を適用可能であることを確認した。

2. 国際協力

鈴木主任研究官は、WHO/NIBSCにより策定が進められている抗VEGF抗体ベバシズマブ国際標準品の国際共同検定に協力した。

ICH関連では、Q2 (R2)/Q14 (分析法バリデーション/分析法開発)において、柴田室長が規制側トピッカーを務め、ガイドライン案の作成に貢献した。石井部長は引き続き、ICH M10 (生体試料中薬物濃度分析法バリデーション) のラポーターを務め、国内での意見募集及び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

富山県薬事総合研究開発センターからの研修生を受け入れ、原園主任研究官、橋井室長及び柴田室長がキャピラリー電気泳動による品質評価やバイオアナリシスに関する技術指導を行った。柴田室長は、国立保健医療科学院薬事衛生管理研修コースの副主任を務め、コースの企画運営に協力した。石井部長は同コースの講師として「バイオ医薬品の品質保証」について講義した。

4. 大学との連携

大阪大学大学院薬学研究科及び北海道大学大学院生命科学院と連携し、講義などを通して学生の指導を行った。石井部長は、令和元年6月19日高崎健康福祉大学薬学部において「バイオ医薬品の研究開発とレギュラトリーサイエンス研究」、令和元年7月19日に大阪大学大学院薬学研究科の学生を対象に「バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保」、令和元年10月26日横浜薬科大学薬学部において「バイオリジクスの品質評価」、令和2年2月8日に神奈川県立保健福祉大学において、ヘルステクノロジー I 講義「バイオ医薬品 (抗体医薬/生物薬品) のレギュラトリーサイエンス」について講義した。日向

主任研究官は、令和元年12月18日明治薬科大学薬学部において、「バイオ医薬品の製造と品質管理」について講義した。

5. シンポジウム及び学術集会等の開催

令和元年7月11日に、AMED研究班の主催により、ICH M10生体試料中薬物濃度分析法バリデーションガイドライン意見公募版の説明会を行った。令和元年9月7日に一橋講堂で開催された第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会において、シンポジウム「医薬品製造の新潮流：連続生産の実用化を牽引するレギュラトリーサイエンス」を、令和2年3月に京都国際会議場で開催される予定であった日本薬学会において、シンポジウム「バイオ医薬品の「創」と「療」、これからのバイオ創薬と臨床を考える」を企画した。

6. その他

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

研究業績

1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

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

Flow Imaging (FI) 法について、シリコンオイルとタンパク質凝集体を識別するための解析方法の標準化を目的に、共通のモデルデータを用いて多機関による共同研究を行い、機械学習を使った分類の有用性を示した。サイズ排除クロマトグラフィー、定量的レーザー回折及び共振質量測定法の分析性能を評価するため、モデルタンパク質凝集体試料を使った共同測定を実施した。

2) 標準的な糖鎖試験法の開発 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

これまでの3年間の多機関での検討結果を基に、N-結合型糖鎖の糖鎖プロファイル法の手順に関する日局参考情報案の作成を行った (2-AB, 2-AA及びAPTS法)。

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

①ELISAによるHCP濃度測定において、試料希釈時の攪拌操作ストレスにより測定値が低下することを明らかにした。

②LC/MSを用いたHCPの同定法・定量法における試

料調製条件を検討し、従来の汎用条件では酵素消化が十分に進んでおらず、強い変性反応後に消化する必要があることを明らかにした。

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

力価試験の結果から相対力価を算出する際の留意事項をまとめ、日局バイオアッセイ参考情報案を作成した。

5) Fc受容体固定化カラムを用いた抗体医薬品の特性解析法の開発 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

FcγRIIIa固定化アフィニティークロマトグラフィーによる抗体医薬品などの分離機構を解明するため、酵素消化により、種々の抗体医薬品のFabとFcを分離した後、FcγRIIIaへの親和性を評価した。

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

非天然型特殊アミノ酸導入トラスツズマブFab (Tra-Fab) 及び抗腫瘍活性を有する低分子化合物などをコンジュゲートしたTra-Fabの高次構造評価を行い、特殊アミノ酸の導入部位、及びコンジュゲート分子の違いにより高次構造の揺らぎに変化が生じることを明らかにした。また、高次構造の揺らぎの変化が凝集体形成に影響を及ぼすことを明らかにした。

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

PEG化Fabの熱力学的安定性の測定結果から、分子内の構造が変化し緩く変性した状態を取っていることを明らかにした。また、長期安定性の予測に有用な物性の抽出を行うため、凝集性と第二ビリアル係数を評価した。

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

HEK293細胞及びTIG3細胞を用いてTra-Fabの毒性評価を行い、ヒトにおいて想定される血中抗体医薬品の濃度範囲において、細胞傷害活性は認められないことを確認した。また、低分子抗体医薬品の開発に際して、品質安全性確保の観点から留意すべき事項を総説としてまとめた。

9) 液体クロマトグラフィー／質量分析 (LC/MS) を用いた血中抗体後続品の構造特性評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

LC/MSを用いた血中抗体医薬品の糖鎖プロファイル解析手法を確立し、抗体医薬品先行品及び後続品の糖鎖プロファイルの比較データを取得することを目的として、インフリキシマブをモデル抗体医薬品として、ヒト血清試料から、抗体医薬品を回収するための前処理手法を確立した。

10) バイオ後続品の同等性／同質性に用いられる生物活性評価法に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

抗体医薬品の生物活性評価法に関する分析性能比較、特にFcγRIIIaの遺伝子多型が抗体医薬品の生物活性評価に与える影響を様々な評価法で確認し、品質特性の類似性比較における遺伝子多型の影響と各試験系の有用性を検証した。

11) バイオ後続品の同等性／同質性評価に用いられる品質評価手法に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

凝集体及び不溶性微粒子の評価に用いられる各種分析手法について、分析原理や測定可能範囲 (粒子径、粒子濃度) など性能に関する情報を整理し、測定条件の最適化を行った。

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

バイオ後続品の品質評価のための試験法を整備した。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

1) LC/MSを用いた高分子薬物濃度測定法に関する研究 (AMED 創薬基盤推進研究事業)

バイオトランスフォーメーションの解析手法を開発する一環として、Peptide Adsorption-Controlled (PAC)-LC/MSを用いた抗体医薬品の定常領域及びCDRペプチドの同時定量手法を構築した。また、複数機関による分析法バリデーションにより、良好な結果が得られることを確認した。

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

これまでに構築した検出系を活用して非天然型アミノ酸導入低分子抗体、VHH、BiTEなどの非天然型構造を有する改変型抗体を認識するヒト血漿中のpre-existing antibodyの存在を明らかにした。

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

ADAの発現・精製を行い、抗アダリムマブ抗体と抗インフリキシマブ抗体 (IgG4型, IgE型, IgM型) 計40種を得た。これらの抗体について、薬物 (アダリムマブ, インフリキシマブ) に対する親和性、各種ADA測定系でのレスポンスなどの特性解析を行った。確立済みの抗リツキシマブ抗体について、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合にて製造された試料の結合活性評価を行い、NIBSCに提供すると共に、国際標準品とするクローンの選別について協議を進めた。

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

①抗薬物抗体分析法の構築における陽性判定基準の設定に影響する統計解析上の要因を明らかにした。

②抗薬物抗体の中和活性やアイソタイプの解析など特性を解析するための測定法の最適化を行った。

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

PEG化体などの凝集体や凝集体とシリコーンオイルについて、補体活性化の有無を調査した。

6) Fc γ 受容体IIIbを介した、抗体医薬品によるヒト好中球活性化機構の解明 (科学研究費補助金)

前年度同定したタンパク質の一部がFc γ RIIIbを介した細胞活性化の際に活性化することを確認した。また、前年度樹立したFc γ RIIa-Fc γ RIIIb共発現細胞に関し、ヒト好中球を模したレポーター細胞としての有用性を検証した。

7) バイオ後続品による有害事象の調査 (一般試験研究費)

インフリキシマブのバイオ後続品などによるインフュージョン関連反応などの有害事象について調査した。その結果、先行品と有意差のある場合はあったが、複数の国で共通の傾向は認められなかった。

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

各種のインターフェロン製剤について併用薬などを考慮し、自殺関連有害事象などについて解析を実施した。その結果、製剤間で有意差のある場合はあったが、日本や米国、フランスなどで共通の傾向は見出されなかった。

3. 日本薬局方等における生物薬品関連試験法の整備と国際調和に関する研究

1) 日本薬局方の国際化に関する調査研究 (医薬品承認審査等推進費)

第十七改正日本薬局方第二追補に記載される生物薬品関連の各条、一般試験法、及び参考情報について、適切な英語表記に関する調査を行った。

2) 日局各条生物薬品に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及び検証に関する研究 (医薬品承認審査等推進費)

日局グルカゴン (遺伝子組換え) 各条に設定されている逆相HPLCによる純度試験 (類縁物質及びデスマイド体) について、合成グルカゴンの純度試験 (類縁物質) の分析手法としての適用可能性を実証した。

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

評価研究事業)

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」及び質疑応答集の改正案を作成し、意見公募を経て、最終案を作成した。

4) Analytical Quality by Design (AQbD) による分析法のライフサイクルマネジメントに関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

AQbDを使って分析法を開発した際のデザインスペースについて、開発・運用・要件の考え方をまとめた。CTDに記載すべき要素について議論し、CTDモック素案を作成した。

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

バイオ医薬品の品質に関する教育資料として、承認申請書及びCTDのモック案を作成した。また、ICH Q12ガイドライン及び改正薬機法の円滑な運用のため、バイオ医薬品の承認後変更管理実施計画書 (PACMP) の記載例作成に着手した。

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

ICH M10ガイドライン案の和訳版を作成し、厚労省における意見公募に供した。また、国内関係者からの意見をまとめ、専門家作業部会に提出した。

7) 分析法バリデーション/分析法開発ガイドラインの国際調和に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

ICH Q (R2)/Q14ガイドラインの専門家作業部会においてドラフト案の作成を進めた。内容に関するハイレベルな意見聴取を目的に、関係団体内での説明会を実施した。

8) 日本薬局方の試験法開発と規格設定による医薬品の品質確保に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

生物薬品の生物活性評価などに用いられるフローサイトメトリーに関して、海外薬局方における動向を調査し、米国薬局方、及び、欧州薬局方に記載されている内容について整理した。

9) バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方に関する検討 (医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

ICHガイドライン (Q5シリーズ・Q6B) を対象に、バイオ医薬品の品質確保における主要素や基本となる考え方を抽出し、ICH Qカルテットの考え方を取り込んだバイオ医薬品の品質確保における基本的考え方をまとめた。

10) 純度試験としてのペプチドマップ試験法構築に関する

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）

試料調製を行う際に、人為的な修飾の起きにくい条件（pH 6 前後）と還元アルキル化及びトリプシン消化の効率的な条件（pH 7.5-8）には差があることから、各タンパク質ごとに最適な条件を設定する必要があることを確認した。

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

日局参考情報「バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方」記載原案を作成した。

12) 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）

ベバシマブ国際標準品策定のための国際共同検定に参加し、標準品候補品の生物活性を評価した結果をNIBSC/WHOに報告した。

4. 先端的バイオ医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

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

これまでに検討したLC/MSを用いた部位特異的O-結合型糖鎖差異解析手法の応用可能性の検証を目的として、腎線維化モデル動物由来組織切片などの部位特異的糖鎖差異解析を行い、腎線維化と関係する糖ペプチドを複数見出した。

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

ペプチド医薬品（PD-L1 結合ペプチド）について、含まれる類縁物質の構造を解析すると共に、これらの類縁物質の多くが活性を保持していないことを確認した。また、非臨床毒性試験に供するペプチド試料（PD-L1 結合ペプチドとその酸化体及び立体異性体）について、生物活性の解析などを実施した。

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

中分子ペプチド医薬品原薬に含まれる不純物評価・管理の考え方を整理するため、想定される不純物リストを作成し、毒性の観点から注意が必要なものを抽出した。

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

バイオ医薬品の連続生産における品質評価に関して、海外の企業及び規制当局を訪問して、調査を行った。また、抗体医薬品を対象としたmulti-attribute method (MAM) のための前処理手法を最適化する

と共に、同手法を用いたMAMにより、20種類以上の翻訳後修飾ペプチドのモニタリングが可能であることを実証した。

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

薬物修飾数・リンカー構造の異なるADCを複数種類作製すると共に、作製したモデルADCを用い、ADCの特性解析系、標的・非標的細胞への移行性評価系を構築した。

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

ヒトFcRnトランスジェニックマウスに蛍光共鳴エネルギー移動型の標識を施した各種FcRn親和性改変抗体を投与し、改変抗体種によって、臓器への蓄積量や分解の程度が異なることを明らかにした。また、FcRn親和性改変抗体の血中濃度の推移や抗薬物抗体の産生について検討を開始した。

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

ヒト肝類洞内皮由来の複数種類の細胞株について、内在性FcγRIIbの発現量、及び、FcγRIIbの介在する抗体の細胞内輸送評価系としての適用可能性について検討を進めた。

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

数種類のIgGとFcγRを試料として、タンパク質溶液の分散性を評価する負染色を行った。その結果、リツキシマブとFcγRIの組み合わせにおいて、最も良好な負染色の結果が得られ、像が得られることを明らかにした。

生 薬 部

部 長 袴 塚 高 志

概 要

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

特に、生薬・漢方製剤関連では、日本薬局方原案検討委員会生薬等委員会等において、第18改正日本薬局方に関する審議に参画し、生薬及び漢方処方エキス等の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、「和英対訳 日本薬局方外生薬規格2018 (付・技術情報)」の出版に貢献した。さらに、一般用漢方製剤の安全使用に資するWebサイト「漢方セルフメディケーション」の整備更新を行った。

違法薬物関連では、新たな指定薬物の指定に貢献し、これらの標準分析法を作成し、分析用標品の交付を行うとともに、都道府県の担当者等を対象に指定薬物分析研修会議を開催した。また、令和2年3月に出版された「大麻問題の現状」において執筆・編集を担当した。さらに、違法ドラッグデータ閲覧システムについて、新たに指定された化合物の更新作業を行い、令和2年3月時点で768化合物2212製品の情報を擁する同システムを、引き続き国内外の公的機関を中心にアクセス制限付きで公開した。

生薬及び違法薬物に関する国際対応関連では、当部は「生薬に関する国際調和のための西太平洋地区討論会 (FHH)」の日本事務局としてFHHの活動に寄与するとともに、袴塚・政田は常任委員会 (令和元年11月、韓国・ソウル)、第2分科会 (同年6月、韓国・清州) に参加した。また、「国際標準化機構 (ISO) TC249 (中国伝統医学専門委員会)」において、袴塚は「生薬顆粒製剤の製造工程管理要件」の国際規格化に貢献し、袴塚・内山は全体会議 (同年6月、タイ・バンコク) に参加し、袴塚・内山はWG1会議 (令和元年12月、日本・東京) に参加した。さらに、当部は「東アジア三国薬局方 (生薬) 検討会 (TEAPN)」の日本側拠点であり、同検討会 (令和元年11月、国立衛研) を主催し、袴塚・丸山・内山・政田・徳本が参加した。また、袴塚は「WHO 植物薬に関する国際規制調和会議 (IRCH)」の第11回年会及び運営委員会 (同年12月、ハンガリー・ブタペスト) に参加した。一方、花尻は我が国の違法薬物関連研究者の権威として、APEC食の安全と危険ドラッグの脅威に関する国際ワークショップ (同年6月、台湾・台北) 及び国連麻薬委員会 (令和2年2月、オーストリア・ウィーン) に参加した。

さらに、所掌にはないが、国立衛研のミッションのひとつと考え、無承認無許可医薬品の指導取締りに関連して、「医薬品の成分本質に関するWG」への参画し、科学的な知見に基づく食薬区分の見直し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。

令和元年度は人事面の異動は無かった。

なお、内山は、日本生薬学会第66年会においてポスター賞を受賞した。丸山らは、第5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優秀発表賞を受賞した。

業務成績

1. 平成30年12月に日本薬局方外生薬規格 (局外生規) 2018が発出されたことに対応し、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 2018 (付・技術情報)」を出版した。
2. 税務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」114試料について含有成分を分析するとともに、植物試料については遺伝子分析を実施した。
3. 1種のシルデナフィル構造類似化合物及び2種のタダラフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成した。
4. あへん (国産あへん5件) 中モルヒネ含量について試験を行った。
5. 鑑識用麻薬標品として、令和元年度に新たに麻薬に指定された9化合物を大量確保し、これら標品について各種定性試験 (NMR, TOFMS, GC-MS, LC-PDA-MS測定) 及び品質試験 (HPLCによる純度測定) を行った。なお、令和元年3月時点で鑑識用標準品として154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. 令和元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2年3月時点で指定薬物分析用標品として451化合物2植物を管理し (包括指定化合物の一部を含む)、依頼に応じて全国の分析機関に交付した。
7. 令和元年度に医薬品医療機器等法下、新たに指定薬物として個別指定された18化合物についてGC-MS及びLC-MSによる標準分析法を作成した。また、本標準分析法は、厚生労働省より監視指導・麻薬対策課長通知として全国に配布された。
8. 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。さらに令和元年度に新たに指定された化合物について順次データベースに追加して更新作業を行なった。令和2年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは768化合物2212製品の情報を掲載し、国内外の約350機関が登録している。
9. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集に協力した。特

に、令和元年度に指定薬物及び麻薬として緊急に対応すべき薬物をリスト化し（指定薬物部会5回、依存性薬物検討会1回）、これらの薬物について有害性情報を収集整理した。本報告は、厚生労働省が開催した薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、問題となる薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。

10. 各都道府県、麻薬取締部鑑定課等58名の担当者を対象として、令和元年度指定薬物分析研修会議を開催した。
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. 指定薬物5-fluoro MDMB-PICA及びその構造類似である合成オピオイドについて、定性・定量分析並びに各薬物の解説を記した分析法マニュアルを作成した。
13. 各都道府県より買い上げられた強壮用健康食品128製品（重複10製品）及び瘦身系健康食品11製品について分析を行い、前者の1製品から医薬品成分ブフォネンを検出した。
14. 厚生労働省インターネット買い上げの強壮用健康食品55製品について分析を行った。
15. サイシン及びサイシンを含む漢方処方製剤（小青竜湯）9検体について重金属に関する分析試験を行った。
16. 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
17. 平成31年1月から令和元年12月末までに届出のあった機能性表示食品製品について、届出書類を基に分析方法の検証事業に参画した。
18. 改正食品衛生法の施行に備えて、食品に含まれる指定成分等の指定成分候補品目の分析法を確立した。
19. ラニチジン等の原薬への発がん性物質混入案件に関して、N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）等の分析を行った。
20. 薬事・食品衛生審議会の部会、調査会等の委員や独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員として日本薬局方の改訂作業、指定薬物の指定等に協力した。また、厚生労働省医薬・生活衛生局長等が主催する各種検討会等の委員として、審議に参画した。
21. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

研究業績

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

- 1) 漢方処方の局方収載のための原案作成WG会議を実施し、第18改正日本薬局方収載をめざす漢方処方につ

いて、各種試験法の検討を行うとともに、原案のとりまとめ、修正等を行った。

- 2) 前年度の調査結果を踏まえ、日本薬局方に収載される漢方エキスのうち、抑肝散、防己黄耆湯、防風通聖散、加味帰脾湯及び桃核承気湯の5種67検体、並びに、検討が必要と思われた生薬キクカ17試料を対象に、改めてヒ素、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いて、吸収液にピリジン以外の有機溶媒で代替できるか検討した。
- 4) 生薬の国際調和に関する研究として、第17回FHH Standing Committee会議及びSub-Committee IIに参加するとともに、関連する分科会活動を行った。
- 5) 医療用漢方製剤の剤形追加の承認申請における必要要件について検討し、旧剤形と新剤形の生物学的同等性評価の考え方の原案を取りまとめた。
- 6) 東アジア三国薬局方（生薬等）検討会（旧日中薬局方（生薬等）検討会）に参画し、天然薬物の品質管理を主要テーマとして局方作成委員会委員同士の情報共有を行った。
- 7) シンキクの公定書収載のため、*Aspergillus*及び*Rhizopus*糸状菌、それぞれを用いて製造したシンキクのGC/MS分析を行い、精油成分組成の違いを明らかにした。
- 8) スイギュウカクの公定書収載のため、¹H-NMRメタボロームによるスイギュウカク、レイヨウカク、ロクジョウ、トナカイ角の成分比較を行った。
（以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）
- 9) 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験法の検討として、テンナンショウのピネリア・ペダチセクタに対する純度試験法を作成し、「和英対訳 日本薬局方外生薬規格2018（付・技術情報）」に収載した。
- 10) 局方収載生薬モクツウの基原植物の鑑別結果に基づき、基原植物の改正提案を行うために必要なデータを取得した。
- 11) 局外生規収載生薬ジンギョウについて、基原植物の範囲を拡大するに当たり、指標成分であるゲンチオピクロシドの検出に対して定量的な判定基準を導入した確認試験法案を設定した。
- 12) シンキクの製造に使用されうる青蒿、野蓼、蒼耳子の基原植物を遺伝子情報により同定した。
- 13) 局外生規2021収載候補生薬コツサイホについて、これまでの検討結果に基づき、ナリンギンを指標とした確認試験法案を作成した。
- 14) センコツの確認試験及び純度試験法案の指標成分の構造解析を行い、同定した。

15) エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) をモデルとし、漢方薬の品質評価法の開発を目的とした、関節炎モデルマウスを用いた疼痛試験法、及び、EFEの活性成分の定量法の開発等を行った。

16) 漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベースの構築のため、日本、中国、韓国、ベトナムの市場に流通するバクモンドウ及びショウマの遺伝子情報を解析した。

(以上、医療研究開発推進事業補助金・創薬基盤推進研究事業)

17) 配合生薬製剤製造販売指針の策定を目指し、既承認のトウキセンキュウ製剤の効能効果の読み替えに資する情報を収集整理し、読み替え案を作成するとともに、モデルエキスを対象に配合生薬の確認試験法及び定量法を検討した。

18) チンピエキス、サイコエキスに関して、日本薬局方外生薬規格2021における規格値設定に向けた産官共同の追試験を行なった。

(医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業及び創薬基盤推進研究事業)

19) ISO TC249 (中国伝統医学標準化専門委員会) における東アジア伝統医学に関する国際標準の作成作業に参画し、生薬顆粒製剤の製造工程管理要件に関する国際標準の発行に向けて活動した。

(医療研究開発推進事業委託費・「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業)

20) ソウハクヒのLC/MSメタボローム解析を行い、3つの成分型に分類されることを明らかにした。

(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金)

2. 生薬及び生薬資源の開発と利用に関する研究

1) 一般用漢方製剤の安全使用を目的として作成、公開した一般消費者向け情報提供サイト「漢方セルフメディケーション」の更新を行った。

2) 加齢マウス及び若齢マウスにグリチルリチン酸あるいはカンゾウエキスを投与し、血中グリチルリチン酸濃度及び腸内細菌叢によるグリチルリチン酸の加水分解活性について検討した。

3) 一般用漢方製剤の添付文書に記載された使用上の注意の見直しに向けて、相談項及び禁忌項の妥当性を検討し、修正案を作成した。

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

3. 麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究

1) 令和元年度に入手した危険ドラッグ製品中から新規

流通危険ドラッグ成分として8化合物を同定した。

2) LSD誘導体が含有される粉末状の危険ドラッグ製品について、¹H-qNMR法での定量を検討した。

3) 令和元年度に入手したシート状危険ドラッグ3製品中薬物から、LSD類縁体の1cP-LSD, MIPLA, 1B-LSDを検出・同定し、分析法について検討した。

4) 通常のGC-MS, LC-MS測定では識別困難な規制薬物シクロプロピルフェンタニル及びクロトニルフェンタニル、未規制薬物メタアクリルフェンタニルの3異性体について、分析用標品がなくても識別可能なGC-CI-QTOF-MSを用いた分析法を開発した。

5) フェンタニル類146化合物を対象として、イオンモビリティ分離Ion Mobility Separation (IMS) を応用したLC-Q-IMS-TOF-MSを用いた尿中薬物のスクリーニング法を確立し、尿中薬物の検出条件や検出限界、再現性等を検討した。さらにヒト尿実試料の分析に適用し、その有用性を実証した。

6) LSD (麻薬) 及びLSD構造類似10化合物 (うち指定薬物4化合物)、並びに、国内で規制されている30種類のフェンタニル構造類似化合物及びそれらの主な代謝物12化合物について、機器分析を用いない、オンサイトでの検出が可能なイムノクロマト法を原理とした簡易スクリーニングキットを用いた検出法を検討した。

7) THCA種, CBDA種の大麻草の茎部分におけるカンナビノイド類のプロファイル分析をLC-Q-TOF-MSで行い、部位特異的な大麻成分を検討した。

8) 国内在来種の大麻草について、各部位におけるカンナビノイドの局在を脱離エレクトロスプレーイオン化法: Desorption Electrospray Ionization mass spectrometry (DESI-MS) イメージング分析によって調べ、THCA種, CBDA種の識別を検討し、その結果を蛍光顕微鏡によるデータと比較した。

9) 危険ドラッグ52製品のDNA塩基配列を用いた基原植物種の調査を行った。その結果、8割以上の製品がジメチルトリプタミン (DMT) 含有植物であった。

10) 沖縄県に定着しているDMT含有植物ソウシジュのトリプタミン類の定量分析を行ったところ、近年流通が増加しているDMT含有植物製品と同程度の成分量を検出した。

11) 国内、海外を含むアサ (大麻) 27集団の母系マーカー4種によるDNAアレルパターンを調査し、系統樹解析を行ったところ、大きく2つの系統群が見られ、嗜好用大麻1銘柄を除く9銘柄は国内栽培種と明確に分離した。

12) 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としてミナミシビレタケから合成

に關与する脱炭酸酵素、水酸化酵素、リン酸化酵素、メチル化酵素遺伝子のクローニングを行った。

- 13) MDMAあるいはTHCの弁別刺激効果に対する各種幻覚剤を用いた般化試験を行なうことにより、幻覚を誘発する薬物における感覚上の類似性を検討した。
- 14) 大麻草のカンナビノイド成分に関する文献調査を行ない、大麻の識別のための分析手法についてまとめた。
- 15) 今後の大麻の研究開発に関する動向を理解するため、大麻の分子生物学的手法を用いた近年の解析手法や分析事例について調査した。
- 16) オランダ以外の欧州における医療向け大麻製品現状をとりまとめた。また、薬局方など、欧州各国の医療向け大麻の品質規格基準について取りまとめた。
(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)
- 17) 突然死を誘発する数種の合成カンナビノイドについて、ゼブラフィッシュの行動、死亡率に対する効果を評価するためのアッセイ系を検討した。
(以上、日本学術振興会・科学研究費助成事業)

4. 天然有機化合物及び無承認無許可医薬品等に関する研究

- 1) 依頼のあった新規な植物由来8品目及び化学的等4品目について専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)であるかどうか調査を行った。
- 2) 強壯用健康食品に混入されるED治療薬及びその類縁体の監視業務のため、dithiopropylcarbodenaflの理化学データ及び分析法をまとめた。また、ED治療薬類縁体のLC/MS分析による構造解析に in-source CID法が有用であることを示した。
- 3) 健康食品に使用されるコウトウスギ製品の塩基配列解析を行い、基原植物を*Taxus walliciana* var. *mairei*と同定した。
- 4) 健康食品に使用されるコウトウスギ製品及び同属植物であるイチイについて、毒薬であるパクリタキセル含量を部位別に測定し、両植物の食薬区分上の扱いの改正案を作成した。
- 5) 市販の日局センナ及びハネセンナ葉(非医)を検体として、両者の識別に適した化学成分の探索を目的としてLC-MSデータによる多変量解析を行った。
(以上、厚生労働科学研究費補助金・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

5. 生薬の形態学的試験及び検査に関する研究

- 1) 日本薬局方記載の生薬の性状、内部形態等について検討した。

2) 動物生薬である鹿茸における光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、蛍光指紋を用いた鑑別法について検討した。

(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

令和元年度は、わが国で流通する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6品目(うち2品目が条件及び期限付承認)に加え、新規1品目(ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート)の製造販売承認があった。令和元年度も政府の成長戦略のもとで細胞加工製品の開発が進んだ。当部が安全性・品質の試験法開発などを通じて貢献した製品のうち特筆すべきものとしては、「ヒトiPS細胞由来角膜上皮細胞シートの臨床研究開始と世界初の移植成功」(2019年8月大阪大学発表:AMED再生医療実用化研究事業、厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)、「ヒトiPS細胞由来心筋細胞シートの医師主導治験開始と世界初の移植成功」(2020年1月大阪大学発表:厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)が挙げられる。これらの先端的細胞加工製品は、深刻なドナー不足である重度の疾患に対する新たな治療法として期待されている。

このような製品開発動向を見据えつつ、従来の医薬品・医療機器とは極めて性質を異とし既存の規制をそのまま適用することが合理的ではない場合が多い再生医療等製品、中でもヒト細胞加工製品及び動物細胞加工製品の品質と安全性の確保を目指し、当部では厚生労働省、PMDA、AMED、産業界及びアカデミアと連携しながら、細胞加工製品の品質・非臨床安全性評価の考え方に関するコンセンサス形成と具体的試験法の開発に取り組んできた。現在、細胞加工製品の品質・安全性・有効性評価に関しては、各国の規制に拘束力をもつ国際プラットフォーム、すなわち医薬品におけるICHやWHOに相当する組織がまだ存在していない。そうした環境下、当部では細胞加工製品に特有の品質・安全性評価の課題である造腫瘍性及びウイルス安全性等の評価法を中心に研究開発を進めるとともに、これらの性能について業界団体である再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)と共同で検証し、得られた科学的エビデンスを非営利国際プラットフォームのHealth and Environmental

Sciences Institute (HESI), International Alliance for Biological Standardization (IABS), International Stem Cell Initiative (ISCI) などに持ち込み、各国の産学官の関係者とともに科学的な議論を展開することで、関連分野の国際コミュニティ形成に貢献してきた。具体的には、HESIの細胞治療製品委員会 (CT-TRACS: Committee for Cell Therapy-Tracking, Circulation and Safety) において細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する議論をリードし、グローバルなコンセンサスと試験法標準化の必要性に関するポジションペーパーを発表するとともに、IABSの細胞・遺伝子治療委員会を通じて国内外の産学官ステークホルダーを招聘し、ヒト細胞治療製品の開発・評価における基盤となる科学的要素に関するコンセンサスを目指した国際会議を東京にて開催した。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。

なお、2019年11月に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) が発足したため、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、日本の規制側トピックリーダーとしてEWGでの議論に参加している。これに関連して、バイオ医薬品等のウイルス安全性に関する国際研究コンソーシアム (AVDTIG: Advanced Virus Detection Technologies Interest Group) においても、次世代シーケンサー (NGS) 等による新規ウイルス試験法の性能評価に関する議論に参加している。

人事面では、令和2年1月1日付で、昭和薬科大学特任助教であった平井孝昌博士が、第四室の연구원として採用された。また、澤田室長は、2019年度お茶の水女子大学賞「第4回辻村みちよ賞」を受賞した。

海外出張は以下の通りであった。佐藤は、4月22日から26日までスペイン・バルセロナ市に渡航し、細胞・遺伝子治療地中海会議での海外動向調査を行った。河野は、5月5日から10日まで米国・ロングビーチ市に渡航し、PDA細胞および遺伝子治療学会およびウイルス安全性フォーラムに出席した。佐藤は、5月28日から6月2日までオーストラリア・メルボルン市に渡航し、国際細胞遺伝子治療学会にて、日本における細胞治療と再生医療に関わる規制について発表した。澤田、黒田、河野、三浦は、6月26日から29日の4日間に米国・ロサンゼルス市で開催された国際幹細胞学会2019に参加した。当学会では、澤田は間葉系幹細胞の骨形成能の予測システムの構築について、黒田はiPS細胞の分化傾向の予測

に関わる分子マーカーについて発表を行った。また、6月30日に同市で開催された多能性幹細胞製造学会2019に佐藤、澤田、河野、黒田、三浦が参加し、佐藤はiPS細胞を用いた細胞治療において、Census/Shibata (C/S) listとの照合の有用性について発表した。三浦は、9月23日から28日まで米国・メリーランド州シルバースプリングに渡航し、加工T細胞療法の安全性評価に関するワークショップに参加後、同州ベルツビルにあるリプロセルUSA施設を訪問した。佐藤および安田は、9月25日から29日まで米国・ワシントンに渡航し、HESI CT-TRACS委員会年次会議に参加した。河野は、11月11日からベルギー・アントワープ市に渡航し、第二回NGS会議の事前ミーティングおよび会議参加に参加した。続けて、フランス・パリ市に移動しウイルス安全性試験を行っているPathoQuest社との打ち合わせを行った。佐藤は、11月16日から21日までシンガポールに渡航し、ICH専門家会議に出席した。佐藤は、12月2日から6日までドイツ・ハノーファー市に渡航し、iPS細胞を用いた細胞治療・実験台から臨床までのシンポジウムに出席し、細胞治療のためのiPS細胞の日本における規制および品質の問題について発表した。

業務成績

1. 革新的医療機器等国際標準獲得促進事業

2017年度から厚生労働省で、革新的な医療機器・再生医療等製品の有効性・安全性に係る試験方法等を策定し、その国際標準化を進め製品の早期実用化とともに、グローバル市場における日本発の製品の普及を推進する事業が始まった。今年度は、再生医療等製品の品質ガイドライン案を作成し、その策定・改訂に向けた活動を行った。また、大阪大学と協力して、IABS主催の国際会議である第5回IABS細胞治療カンファレンス2020「ヒト細胞治療製品の核心的な科学的要素と評価の国際的な協調に向けて」(2020年2月4、5日、於：室町三井ホール&カンファレンス)の開催を支援した。

2. シンポジウム開催

上記の革新的医療機器等国際標準獲得促進事業において開催支援を行った第5回IABS細胞治療カンファレンス(2020年2月4、5日)では、実行委員長およびプログラム委員長も務めた。

また、神奈川県立産業技術総合研究所主催の2019年度教育シンポジウム「再生・細胞医療産業の再起動2：ミニマム・コンセンサス・パッケージー組織工学の今とMCP適用の準備」(2020年7月5日、於：川崎市コンベンションホール)のオーガナイザーを務めるとともに、日本医薬品等ウイルス安全性研究会主催の第20回医薬品

等ウイルス安全性シンポジウム「ウイルス安全性に関する最近のトピック」(2020年2月8日、於：北里大学白金キャンパス大村記念ホール)の世話人を務めた。

なお、3月18日に予定されていた第2回Tonomachi再生・細胞医療実用化国際シンポジウム「大量・安価・高再現性の細胞製造のためのQuality-by-Designアプローチの可能性」(主催：殿町リサーチコンプレックス、於：日本橋三井ホール)のプログラム委員長を務めたが、新型コロナウイルスの蔓延のため開催中止となった。

3. 学会活動

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

4. 各種委員会等への参画

- ①厚生労働省薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会委員及び医薬品等安全対策部会委員、医療機器・再生医療等製品安全対策部会委員を務めた。
- ②日本医療研究開発機構「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」研究開発課題評価委員会外部専門家を務めた。
- ③ICH Q5A (R2) (ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価)の規制側トピックリーダーを務めた。
- ④京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区(殿町地区)連携協議会ワーキンググループのメンバーを務めた。
- ⑤農林水産省の「動物用再生医療等製品の安全性試験等開発事業」検討委員会委員を務めた。
- ⑥厚生労働科学特別研究事業「多能性幹細胞等を用いた再生医療等提供計画の議論に係る研究」の委員を務めた。
- ⑦医薬品医療機器総合機構の専門委員を務めた。
- ⑧ISO/TC194及びISO/TC276国内委員を務めた。
- ⑨日本医学連合「ゲノム編集技術の医学応用に関する検討作業部会」の委員を務めた。
- ⑩厚生労働省委託事業「認定再生医療等委員会の質向上事業」の標準化検討班班員を務めた。
- ⑪Committee for Cell Therapy-Tracking, Circulation and Safety, Health and Environmental Sciences Instituteの委員を務めた。
- ⑫Cellular and Gene Therapy Committee, International

Alliance for Biological Standardizationの委員を務めた。

- ⑬Genetics and Epigenetics Study Group, International Stem Cell Initiativeの委員を務めた。
- ⑭厚生労働省・経済産業省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会」の委員を務めた。
- ⑮厚生労働行政推進調査事業「GMP, QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究」のガイドライン作成班の班員を務めた。
- ⑯厚生労働科学特別研究事業「再生医療等安全性確保法における原料及び細胞加工物の保管に関する管理基準の策定に資する研究」における「原料及び細胞加工物の保管に関する管理基準作成班」の班員を務めた。
- ⑰経済産業省再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業複数課題プログラム中間評価検討会の委員を務めた。

5. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環である連携大学院におけるレギュラトリーサイエンスの教育活動については、名古屋市立大学大学院薬学研究科(医薬品質保証学講座)、大阪大学大学院薬学研究科(レギュラトリーサイエンス講座)、九州大学大学院薬学府(創薬産学官連携講座)において実施されている。また、東京大学大学院薬学系研究科非常勤講師、横浜市立大学招聘講師としても、レギュラトリーサイエンスの教育活動を行っている。さらに、昭和薬科大学、慶應義塾大学薬学部、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にて、大学院生・学部生を対象とした特別講義を行った。

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

新聞・テレビ等での記事掲載としては、日経バイオテクOnline「本格化するエクソソーム療法の開発」という特集において、エクソソーム療法の品質管理や安全性についての見解の紹介(2019年12月2日)と詳報(2019年12月5日)が掲載された。また、読売テクノフォーラムセミナー「難病患者を救う再生医療」(2019年12月11日開催)での細胞の品質に関する講演が、読売新聞の紙上で紹介された(2019年12月22日)。

研究業績

1. 細胞・組織加工製品の特性と品質評価に関する研究

- ①再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現：
「再生医療等に用いられるヒト幹細胞等由来細胞加工

物の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準指針(案)」の内容・構成・表記についてさらに検討を行い、ブラッシュアップを図った。(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ヒト多能性幹細胞のゲノム不安定性誘導機構の解明とその統合的品質評価系構築への応用:

ヒトiPS細胞の長期培養中における体細胞変異の蓄積パターンをより詳細に解析するために、様々なDNA変異解析アルゴリズムを用いて、培養期に生じた変異の変動をモニターし、ヒトiPS細胞の継代中における体細胞変異の蓄積パターンを評価した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

③世界に誇る社会システムと技術の革新で新産業を創る Wellbeing Research Campus:

殿町に世界標準の再生細胞医療品質評価基盤を構築することを目指し、産業界の関係者が広く参集するJASIS, BioJapan, 及び, RINK FESTIVAL 2020において当該研究成果技術の有用性を案内するとともに、殿町や地域の産官学のみならず神奈川県や湘南iPARKなども広く議論を重ね、本事業終了後の将来的な構想を具体化させた。(一般試験研究費)

④新しい三次元細胞培養技術を利用した再生医療等製品の造腫瘍性関連試験の開発:

低分子アガロースを用いる新規三次元培養法によるヒト間葉系幹細胞とHeLa細胞(またはHEK293細胞)との共培養実験を実施した。また、がん細胞が形成するコロニーと正常細胞の凝集体を画像で識別するための方法を確立すべく、コロニーを標識するための蛍光試薬の検討、画像解析プログラムの構築を進めた。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

⑤ヒト間葉系幹細胞(MSC)の再生医療等製品の原料等としての特性解析法の開発:

MSCに期待されている機能のうち細胞遊走能とサイトカイン産生能に着目し、さらに損傷部位を想定した環境の一つとしての低酸素状態の影響及び足場の影響について、骨髄、脂肪、羊膜由来の複数ロットのMSCを用いて検討した。その結果、遊走能は由来によって差がみられMMP1等の発現レベルとの関連を見出した。サイトカイン産生については、VEGF, IL-6, MCP-1, MMP-1について検討し、低酸素応答性と足場(ゲル)の影響についてMSCの由来やロット差について明らかにした。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑥ヒト細胞加工製品中に僅かに混在する悪性形質転換細胞の高感度検出法のアプリケーションの開発:

デジタル軟寒天コロニー形成試験法の性能評価の一環として、各種形質転換細胞株をヒト線維芽細胞やヒト間

葉系幹細胞といった陰性コントロール細胞にスパイクし、性能評価試験を実施した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑦潜在的ハザードとしてのゲノム安定性を定量的に評価するための新しい細胞特性指標の確立:

ゲノム不安定性を惹起する陽性対象細胞株としてDNA修復機構が破綻したヒトiPS細胞を樹立し、NGSを用いたエクソーム解析およびSNPアレイによる構造変異解析を実施した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑧ヒトES/iPS細胞加工製品中に僅かに残存する未分化ES/iPS細胞の高感度検出法のアプリケーションの開発:

不死化神経前駆細胞に対して殺傷効果があるがiPS細胞には効果がなかったアデノウイルス由来選択的細胞傷害性ウイルスベクターがiPS細胞由来神経前駆細胞に対しても殺傷効果があり、残存未分化iPS細胞を濃縮できるか検討した。検討結果は国際学会にて発表した。また、間葉系幹細胞に対しても殺傷効果のあるウイルスベクターの作製を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑨幹細胞集団等の特性解析に資するオミックス技術の開発 Feasibility Study:

MSC加工製品の開発を実際に進めている企業8社に対して行ったアンケート調査の回答について、数値的な結果のみならず実際にヒアリングによって得られた現場の「生」の声から問題点等を明確にし、最も必要とされている品質評価の技術と方法について考察して結果を論文として纏め、採択された。(一般試験研究費)

2. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

①再生医療等製品の評価指標に関する研究:

ヒト(同種)iPS(様)細胞加工製品のうち特に亜急性性期脊髄損傷(外傷性)の治療を目的として適用される再生医療等製品について、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を検討した。2018年度に作成した「臨床試験(治験)」の部分とともに、2019年度は「製品の品質管理」「非臨床試験」などを作成し、評価指標案を完成させた。(医薬品審査等業務費)

3. 細胞・組織加工製品等のウイルス安全性に関する研究

①異種由来再生医療等製品のウイルス安全性評価に関する研究:

NGSを用いたブタ内在性レトロウイルス(PERV)の

サブタイプ間の組換え体PERV-A/Cの検出法の開発を行った。NGSデータ取得後の解析パイプラインを確立させ、学会発表を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②異種由来移植用細胞（動物細胞加工製品）のウイルス安全性確保：

ブタゲノム中に存在するヒト細胞に感染力のあるPERVを同定した。また、RNA-Seq解析で感染性PERVのリスクを評価できることを明らかにした。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

③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：

ICH-Q5A等のin vitro試験のウイルス検出にNGSを用いるために、まずはVero細胞のRNA-Seq解析を行い、バックグラウンドとなるRNAを同定した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

4. 幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発に関する研究

①間葉系幹細胞の幹細胞性の総合的評価および簡易評価系の確立：

新たなMSCの骨分化能を予測できるマーカー候補遺伝子の探索及びホーミング能や生着後の分化能といった細胞治療有効性について、共同研究者のグループが開発したメカノシグナル振動入力培養基材上でのMSCの培養による効果を由来の違いやロット差の影響を含めて検討した。さらに、これまでに見出したマーカー候補遺伝子の発現レベルによる骨分化能予測の簡易評価系の確立を進めた。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

5. 細胞・組織加工製品における品質評価の国際標準化に関する研究

①細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究：

細胞加工製品の造腫瘍性関連の各種試験法について、標準プロトコールに従って本試験を実施し、施設間差を明らかにした。得られた成果については、チームで取り纏めて、投稿論文の草稿を作成した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②革新的医療機器等国際標準獲得推進事業：

国際協調を目的として、再生医療等製品の品質ガイドライン案を作成し、その策定・改訂に向けた活動を行った。大阪大学と協力して、細胞治療に関するIABS国際シンポジウムの開催を支援した。（厚生労働科学研究費補助金）

③細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージ

の在り方の研究：

フィージビリティスタディとして、スパイク試験により作製したモデル細胞からDNAを抽出し、遺伝子の不安定性の指標となるCNV数をDNA arrayを用いて測定することにより、解析法の習得を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

④細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価のあり方に関する研究：

細胞加工製品のレギュラトリーサイエンスに精通した専門家によって構成されたワーキンググループを組織し、「細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価のあり方」に関する研究部会を開催し、国内外の関連指針等を参照して抽出された課題に関して検討を行い、解決策を討議した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

⑤再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発：

in vitro培養系における虚血負荷をシミュレートするために、複数ロットの骨髄由来hMSCにおいて酸素グルコース欠乏負荷（oxygen-glucose deprivation: OGD）実験を実施し、虚血ストレスに対するhMSCの応答性を評価した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

遺伝子医薬部

部長 井上 貴雄
前部長 内藤 幹彦

概要

近年のゲノム解析技術の進展により、疾患ゲノムの解析が進み、遺伝性疾患や難治性疾患が遺伝子レベルで理解されるようになってきた。さらに、ウイルス等を活用した核酸導入技術や修飾核酸技術が大きく進展したことも相俟って、遺伝子治療薬や核酸医薬などセントラルドクマの上流で作用する遺伝子医薬の実用化がこの数年で本格化している。これまでに承認された遺伝子医薬に共通するのは「顕著な治療効果」であり、アンメットメディカルニーズに応える新たなモダリティとして期待が寄せられている。ゲノム解析技術の進展は一方で、個の医療への転換を促しており、2019年度にはがん遺伝子パネル検査が保険適用されるなど、診断薬を活用した医療の最適化が進んでいる。しかし、現時点では遺伝子変異が特定されても対応する薬剤が存在しないケースも多く、今後も遺伝子変異に応じた新たな分子標的薬の開発が求められるところである。

以上のような先進的医療技術の開発は日進月歩であ

り、mRNAワクチン等のmRNA製品やゲノム編集製品、あるいは新しい作用機序を有する蛋白分解医薬やRNA標的医薬など、早期実用化が望まれる医療製品も新たに台頭している。このような有望な技術の恩恵をいち早く医療現場に届けるためには、有効性を高める研究開発と同時に、品質・安全性の確保を念頭においた評価技術の開発が重要である。以上の背景の下、遺伝子医薬部では、遺伝子治療薬（1室）、核酸医薬（2室）、分子標的薬（3室）ならびに診断薬（4室）に関する評価技術の開発を核に、内外の研究機関と連携しながら、先進的医療製品の早期実用化・普及に資するレギュラトリーサイエンス研究を推進している。

人事面では、平成31年4月1日付けで吉田徳幸研究員が主任研究官に昇任した。令和元年12月1日付けで山本武範博士が主任研究官として採用された。また、令和2年3月31日に内藤幹彦部長が定年退官し、4月1日より再任用研究員として有機化学部に異動した。令和2年4月1日に井上貴雄第二室長が部長に昇任した。流動研究員、客員研究員、協力研究員については、以下のとおりである。山下拓真博士：平成31年4月1日より協力研究員（京都大学所属）として当部で研究を開始。令和元年8月1日にAMEDリサーチ・レジデントに採択され、流動研究員として引き続き研究に従事。佐々木澄美博士：流動研究員（AMEDリサーチ・レジデント）として、引き続き当部において研究に従事。降旗千恵客員教授（青山学院大学）ならびに西川可穂子教授（中央大学）：客員研究員として引き続き共同研究に参画。ラジャグル教授（アンナ大学）：客員研究員として当部を訪問し、研究に従事（令和元年10月から3か月間）。奥平桂一郎准教授（徳島大学）：協力研究員として引き続き共同研究に参画。尤馨悦氏（上海交通大学）ならびに渡辺朗氏（徳島大学）：研究生として研究に従事。

令和元年度においては、吉田徳幸主任研究官は、アンチセンス医薬のオフターゲット効果の評価法に関する研究において、第11回日本PNAi研究会優秀ポスター賞を受賞した。また、尤馨悦研究生、鈴木孝昌室長は超低頻度の変異検出法の開発に関する研究において、アジア環境変異原学会第6回大会及び日本環境変異原学会第48回大会合同大会のベストプレゼンテーション賞を受賞した。

海外出張は以下のとおりであった。内藤幹彦前部長は蛋白分解医薬に関する招待講演を行うため、中国上海市に出張した（PROTAC開発の最前線シンポジウム：令和元年5月15日～18日）。また、蛋白分解医薬に関する招待講演ならびに研究成果発表のため、米国ボストン市に出張した（第2回TPDサミット、がん分子標的治療薬国際会議：令和元年10月21日～11月1日）。鈴木孝昌第四室長は次世代シーケンサー（NGS）を用いたコン

パニオン診断の信頼性確保に関する研究成果を発表するため、イギリス・ロンドン市に出張した（第11回次世代シーケンスと臨床診断に関する2019年会議：令和元年11月5～11月10日）。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

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

厚生労働省厚生科学審議会専門委員として、遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会の審議に協力した。

（独）医薬品医療機器総合機構の専門委員として、遺伝子治療用製品の承認申請に係る専門協議及びカルタヘナ法に基づく第一種使用規程承認申請に関する専門協議に協力した。また、科学委員会ゲノム編集専門部会委員として、ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方に関する議論に参画した。

ICH Q12（遺伝子治療用製品の非臨床生体内分布の考え方）及び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）に関する国内WGメンバーとして議論に参画した。

（国研）日本医療研究開発機構課題評価委員として、難治性疾患実用化研究事業及び再生医療実現拠点ネットワークプログラム（技術開発個別課題）事業の課題評価委員会の審議に協力した。

大阪大学第二特定認定再生医療等委員会審査委員として、第一種再生医療等に係る提供計画のうち遺伝子導入細胞を用いる臨床研究の審査に協力した。

日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会の主任幹事（代表）として、核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウムを企画・開催した（第12回「核酸医薬品の品質評価に関する考え方－仮想核酸医薬品をモデルとして－」2019年7月、第13回「核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関する課題抽出とその解決に向けた提言」2019年10月）。

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

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

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

研究業績

1. 遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) *in vivo*ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究：*in vivo*ゲノム編集に用いるAAVベクターの設計、製造を行った。また、安全性評価としてのセルフリー解析（試験管内切断）によるオフターゲット候補部位の予測・評価法について、切断効率等の予備検討を実施した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。
- 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：*ex vivo*ゲノム編集のオフターゲット変異の評価法について、ヒトiPS細胞を用いて全ゲノムシーケンス等を実施し、評価を行う際の留意点や課題を抽出した（一般研究費）。
- 3) 遺伝子治療用製品の設計／製造方法変更に伴う同等性評価に関する調査研究：遺伝子治療用ベクターの設計変更や製法変更における新旧製法の同等性評価を行う上での課題を整理し、同等性評価のガイドライン策定に向けたコンセプトペーパーを作成した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。
- 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：遺伝子治療に用いるアデノ随伴ウイルス（AAV）等のウイルスベクターの品質・安全性確保を目的とし、製造されたAAVベクターのゲノム完全性・不純物等を評価した。また、新たに、ウイルスの粒子数測定系、糖鎖分析系の立ち上げを行った（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）／遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業）。
- 5) 次世代バイオ医薬品の高度な生産技術に関する人材育成に資する教育プログラムの作成：遺伝子治療用ウイルスベクター製造のための人材育成に資する教育プログラムとして、遺伝子治療の規制に関する座学用教材案を作成した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業）。
- 6) 血液製剤のウイルス安全性向上に関する研究：「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」の改定案を血漿分画製剤メーカーに提示し、意見を聴取した。その結果を基にガイドライン案を作成して血液対策課に提出した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／医薬品等規制調和・評価研究事業）。
- 7) 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で新たに取り組みが始まったICH-Q12（遺伝子治療製品の非臨床体内分布）案の作成、および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）の改定案作成に向けて議論を開始した（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）。

- 8) 医薬品一般の名称に関する研究：医薬品の国際一般名（INN）が付与されている医薬品のうち、細胞製品、*ex vivo*遺伝子治療製品（遺伝子導入したヒト細胞加工製品）の命名法とINNが付与されている品目について調査し、概要を公表した（一般試験研究費）。
- 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：*ex vivo*遺伝子治療や再生医療による血管新生誘導治療の品質及び有効性確保のための研究として、ヒト臍帯血由来血管前駆細胞に特異的に発現している分子を調べたところ、複数のケモカインの亢進が認められ、これらと血管誘導との関連性が明らかになった（一般試験研究費）。
- 10) オルガネラ標的創薬を指向したミトコンドリアカルシウム取込みの制御機構の解明：遺伝性心筋症の原因遺伝子であるミトコンドリアのカルシウムイオンチャネルのコア因子であるMCUに対し、ゲノム編集技術による構造機能解析を進め、イオン取り込みの制御に必要なアミノ酸残基を同定し、その制御機能における役割を解明した（科学研究費補助金（文部科学省））。
- 11) 膜輸送体の凝集メカニズムの解明：膜タンパク質の凝集メカニズムを明らかにすることを目的とし、特定の膜輸送体に焦点を当て、凝集に関わるアミノ酸残基を特定した（科学研究費補助金（文部科学省））。
- 12) 自己免疫疾患の発症機序の解明と治療薬開発に関する研究：免疫系臓器を標的とした遺伝子治療を指向し、有効性・安全性の評価に用いる疾患モデルの確立を目的とし、関連する文献の調査等を行った（科学研究費補助金（文部科学省））。

2. 核酸医薬品の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) 核酸医薬品のオフターゲット作用の評価法開発と標準化に関する研究として、ヒト肝キメラマウスを用いた肝毒性評価法の妥当性を検証するため、ヒトで肝毒性を誘発すると考えられるアンチセンスを複数設計した。また、自然免疫活性化についてヒトとマウスの種差を検証し、ヒト細胞を用いた評価系の必要性を示した（医療研究開発推進事業費補助金（国研）日本医療研究開発機構）／創薬基盤推進研究事業）。
- 2) 核酸医薬の安全性確保のための評価技術開発に関す

る研究として、スプライシング制御型アンチセンスのオフターゲット効果の評価について、複数種のエクソンアレイを検証し、オフターゲット評価に適したエクソンアレイを特定した(受託研究/創薬基盤推進研究事業)。

- 3) 膜透過性予測に資するオリゴ核酸の細胞内取り込み機構の分子基盤解明に関する研究として、オリゴ核酸の細胞内取り込みに関与する分子を絞り込むため、新たなRNAiスクリーニングを構築・実施した。同定した候補分子のうち、3種について遺伝子破壊細胞株/過剰発現細胞株を樹立し、その性状解析を行った(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)。
- 4) アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究として、個体におけるオフターゲット効果(遺伝子発現抑制)の程度と毒性発現の関連を検証するため、マウスにモデルアンチセンスを投与し、遺伝子発現変動と毒性発現を解析した。また、核酸医薬品の不純物管理の考え方を取り纏めたコンセプトペーパーを発表した(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)/医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 5) 核酸医薬品の細胞内取り込み/細胞内動態に関する分子基盤の解明に関する研究として、複数のアンチセンスを用いて細胞内取り込みに関与する候補分子の絞り込みを行い、アンチセンスの配列によらず共通に機能すると考えられる候補分子群を特定することに成功した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 6) アンチセンス医薬品の毒性回避を目指した新規自然免疫活性化経路の同定と評価法開発に関する研究として、アンチセンスによる自然免疫活性化の新たな評価系(TLR9に依存しない自然免疫活性化経路の評価系)について、評価に適したヒト細胞の候補を複数特定した(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 7) デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築に関する研究として、オフターゲット効果に起因する毒性発現を低減する手法を開発するため、アンチセンスがオフターゲット効果を引き起こす際のRNAの配列ならびに高次構造の法則性を検証した(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)。

3. 分子標的薬の有効性・安全性に関する研究

- 1) プロテインノックダウン法の開発と創薬に関する研究では、新規E3リガーゼのリガンドを探索してキ

メラ型タンパク質分解誘導剤に導入し、プロテインノックダウン技術に利用可能なE3リガーゼを拡大した(一般試験研究費)。

- 2) 新たなユビキチンリガーゼをリクルートするプロテインノックダウン法の開発に関する研究では、芳香族炭化水素受容体(AhR)に対するE3リガンドとしてalpha-naphthoflavone等を利用した、細胞性レチノイン酸結合タンパク質(CRABP)を標的とする新たなプロテインノックダウン化合物をデザイン・合成し、これらの化合物がCRABP-1やCRABP-2を分解する活性があることを明らかにした(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 3) 難治性がんの特異的に発現するIAPのユビキチンリガーゼ活性を利用した革新的治療薬の開発に関する研究では、核内エピゲノム制御因を標的とした蛋白質分解化合物SNIPERをデザイン・合成し、その活性を評価した。有望なSNIPERに対して、マウス*in vivo*でその活性を評価した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)/次世代がん医療創生研究事業)。
- 4) 次世代分子標的薬(低分子薬)の安全性確保のための、オフターゲット作用評価法の開発に関する研究では、蛋白質分解医薬品のオフターゲット効果の種差(ヒト-マウス間)をLC/MSで網羅的に評価し、ヒトとマウス間でオフターゲットがほとんど相関しないことを明らかにした(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)/創薬基盤推進研究事業)。
- 5) 次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究では、ステーブルペプチドの細胞毒性評価を行い、高濃度では一般毒性が見られることが示唆された。また、アミノ酸が数個欠落したペプチド医薬品(不純物)により新たなオフターゲット毒性が生じる可能性があるかの予備検討を行った(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)/医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 6) ケミカルプロテインノックダウン技術の開発と細胞制御に関する研究では、SNIPERテクノロジーの開発と拡充、及びSNIPER等の化合物を利用したユビキチンコード作動機構の解析を行った(科学研究費補助金(文部科学省))。
- 7) がん特異的融合キナーゼタンパク質の安定化機構の解明とこれを標的とした治療薬開発に関する研究では、脱ユビキチン化によるBCR-ABLタンパク質安定化機構について、責任脱ユビキチン化酵素による安定化機構の詳細を解明し、創薬標的としての可能性を検

討した。また、その他のがん特異的融合タンパク質1種類について、その安定化に関わる責任脱ユビキチン化酵素を同定した(科学研究費補助金(文部科学省))。

8) がん特異的な蛋白質分解医薬品の開発に関する研究では、がん特異的ユビキチンリガーゼに結合するリガンドを導入したキメラ化合物を開発し、その活性を評価した(医療研究開発推進事業費補助金(国研)日本医療研究開発機構)／産学連携医療イノベーション創出プログラム)。

4. 診断用医薬品の品質・有効性に関する研究

- 1) NGSを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究として、分析学的妥当性の観点から、研究班における「NGSによるバリエーション解析のリコメンデーション案」の取りまとめに協力し胚細胞変異及び体細胞変異に対する具体的な分析学的妥当性評価指標案を取りまとめた。また、分析学的バリデーションに有効な細胞を用いた標準品として開発した、NCCオンコパネル遺伝子の変異を網羅する16細胞株mixに関して、市販のがん遺伝子パネルを用いた評価を行った。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構)／医薬品等規制調和・評価研究事業)。
- 2) NGSを用いたターゲット発現解析に関する研究として、病理部と共同でFFPEサンプルからの遺伝子傷害性予測遺伝子の発現解析に関する検討を行ない、凍結組織と同様に解析が可能であることがわかった。この成果に関して、論文発表を行った(一般試験研究費)。
- 3) 分子標的薬の作用に関するプロテオーム解析の有用性検討として、ヒト細胞株での薬剤処理によるタンパク発現変化に関して、ノンラベル定量法による網羅液タンパク質発現解析条件に関する検討を行った。Progenesisソフトウェアを用いてペプチドレベルでの網羅的定量解析が可能であったが、通常測定ではタンパク同定数に関しては課題が残り、同定を主体とした測定法との組み合わせが有効であることがわかった。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構)／創薬基盤推進研究事業)。
- 4) 都市河川・湖沼への抗生物質拡散と環境微生物生態系への影響を評価する研究においては、中央大学西川教授との共同研究により、ナノポア型シークエンサー(MinION)を用いた検討を進めた。その結果、単離菌の迅速同定と保有する薬剤耐性関連遺伝子の検出が可能となり、薬剤耐性予測法の構築に着手した。
- 5) EGFR肺がん特異的翻訳産物の機能解析と新規治療法の開発に関する研究では、肺がんで高頻度に起こるEGFR変異に相関して発現が上昇する遺伝子群の解析

を進め、複数の候補タンパクがエクソソーム表面に局在することや糖鎖修飾パターンが変化していること、また、このうちの1つの候補タンパクの発現を抑制するとEGFR変異肺がん細胞の増殖が明らかに遅くなることを発見した(科学研究費補助金(文部科学省))。

医療機器部

部長 薮 島 由 二

概 要

医療機器は、不具合発生時のヒトに対するリスクの大きさに応じてクラスⅠからⅣに分類されている。その一般的名称は4,000件を超えており、30万件以上の多種多様な品目が存在する。医療機器は、市販前後において継続的な改良・改善が行われると共に、安全性・有効性を確保する上で術者の技量に大きな影響を受ける等、医薬品と異なる特性を有している。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善策の一つとして、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、適応拡大又は市販後の性能変化を含む改良・改善プロセスを踏まえた効率的な審査システムの導入等、医療機器の特性を踏まえた承認制度も順次施行される。

革新的医療機器条件付早期承認制度が本格的に始動した場合、安全性評価に係る必要最低限の臨床試験の結果をもって承認を与え、市販後調査により有効性・安全性が更に検証される。当然、予期しない不具合等が発生することも予測されることから、革新的医療機器の評価法は市販前非臨床試験のほか、市販後の不具合原因の解明、製品の改良、適正使用指針の策定にも応用できる実験系として構築する必要がある。また、国産医療機器の海外展開に資する国家戦略の一つとして、産官学連携による新規評価法の開発とその国際標準化を推進する重要性も提唱されている。

これらのニーズを踏まえて、令和元年度も引き続き、産官学連携の下に医療機器・医用材料の安全性規格及び性能試験を含む新規評価法の開発と標準化、革新的医療機器の開発及び審査の迅速化に資するガイドラインの策定、医療機器開発支援ネットワーク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・医用材料の試験的製造等に関する研究業務を推進した。中でも、医療機器の国内規制と密接に関連する、医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方と試験法ガイダンスを改訂し、

厚生労働省通知（令和2年1月6日付薬生機審発0106第1号）の発出に繋がったことがトピックスの一つとして挙げられる。当該ガイダンスに記載されている刺激性試験、発熱性物質試験、血液適合性試験等には、医療機器部の研究成果が取り込まれている。また、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、化学分析を利用した安全性評価手法の開発、感作性・刺激性試験動物実験代替法の開発と高度化、バイオ界面の水和構造に着目した医用材料*in silico*スクリーニングの開発等に関する研究を推進したと共に、世界的にも初めての試みとなる、疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価手法の基本的考え方の構築に着手した。その他、在宅医療機器に関する評価指標案、難治性創傷治療機器の臨床評価に関する評価指標案の策定、並びに医療機器サイバーセキュリティ対策及び小児用医療機器の開発促進に資する研究等も厚生労働省が推進する重要課題に対応した成果である。

人事面では、平成24年度から非常勤職員として研究補助業務に従事してきた比留間瞳氏が令和元年9月30日付けで退職した。長年に渡りご貢献頂いたことに感謝の意を表したい。また、比留間氏の後任として、令和2年1月1日付けで、宮本優子氏が非常勤職員として着任した。靄島ほか10名が第41回日本バイオマテリアル学会大会（令和元年11月26日：筑波）において発表した「化学分析を併用した医用材料の生物学的安全性評価法の開発：新規DSTコンセプトの提案」はハイライト講演賞に選定された。

海外出張は以下のとおりであった。令和元年10月にアーリントン（米国）で開催されたISO/TC 194暫定ワーキンググループ（WG）会議に宮島、加藤が出席し、医療機器の生物学的評価手法に関する国際標準化文書策定に参画した。宮島は、引き続き、アーリントンで開催されたAAMI Autumn Sterilization Standards Weekに出席し、再使用可能な医療機器の清浄性許容基準値の標準化に係る議論に参加した。令和元年10月に Lund（スウェーデン）で開催されたISO/TC 150総会に中岡、岡本、迫田が出席し、外科用インプラントに関する国際標準化文書策定に参画した。迫田は、令和2年2月にフェニックス（米国）で開催されたORS 2020 Annual Meetingに参加し、人工関節摺動面材料の新規デラミネーション試験法に関する研究発表を行った。

業務成績

1. 国際標準化活動

ISO/TC 106（歯科材料）国内委員会、ISO/TC 150（外科用インプラント）国内委員会、ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）国内委員会、ISO/TC 210（医療機器

の品質管理と関連する一般事項）国内委員会、ISO/TC 261（積層造形）国内委員会、国際電気標準会議（IEC）/TC 62（医用電気機器）国内委員会及び関連SC国内委員会等に参加し、国内における医療機器の標準化作業に関する業務を行った。ISO/TC 194では国内委員会を運営したと共に、ISO/TC 150国内委員会では、日本が幹事国を務めるISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）の運営及び業務も行った。なお、ISO/TC 276（再生医療等製品）にも、省庁関係者の一人として参画した。

2. 国内規格・基準

工業団体が作成した5件のJIS原案（制定1，改訂4）、2件の医療機器承認基準原案（改訂2）及び41件の医療機器認証基準原案（制定23，改訂18）について国際規格との整合性評価を行った。（医薬品審査等業務庁費）

ISO/TC 194国内委員会内に設立した国内ガイダンス改訂準備特別作業班において、上述の厚生労働省通知（令和2年1月6日付薬生機審発0106第1号）の発出に至る作業を取りまとめた。また、当該通知の理解を深めるために質疑応答集として別途発出された通知（令和2年1月6日付薬生機審発0106第4号）の原案を作成した日本医療機器産業連合会「ISO 10993-1国内ガイダンス改訂業界対応WG」に参画した。

医療機器部が事務局を務めた次世代医用機器・再生医療等製品評価指標作成事業及び再製造単回使用医療機器（SUD）基準策定事業において作成した評価指標（5件）及びガイドラインが、それぞれ令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号通知、令和元年6月17日付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

令和元年11月11日に「生体由来材料を利用した組織再建技術の最前線」をテーマとした第17回医療機器フォーラムを開催した。ヒト又はウシ、ブタ等の異種動物の組織を脱細胞化、凍結乾燥等の手法により加工した材料は、既存品と比較してより優れた創傷治癒促進効果又は組織再構築等の性能を有するため、革新的医療機器の基盤材料として期待されており、製品化を目指した開発研究が活発に進められている。当該フォーラムでは、新たな生体由来材料を利用した医療機器を巡る現状と課題を産官学の関係者全員で共有した。令和元年9月6、7日に開催された第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会において、「医療機器の生物学的安全性評価に関する国内外動向の最前線」に係るシンポジウムを開催した。また、COVID-19対応のため中止されたが、令和2年3月25-28日開催予定であった日本薬学会第140年会では、「薬剤投与に使用するプラスチック製医療機器の破

損事例と対応策」をテーマとしたシンポジウムを企画した。

上述の厚生労働省通知（令和2年1月6日付薬生機審発0106第1号）の適切な運用を図ることを目的として、業界向け及び登録認証向け説明会をそれぞれ令和2年1月22日（国立衛研）、令和2年1月23日（PMDA）に開催した。

医療機器ホームページ上に「医療機器よろず相談窓口」を開設し、医療機器開発支援ネットワークを介した相談案件を含めて総計20件（面談18、メール回答2）の相談に応じた。令和元年11月12-14日に開催された第57回日本人工臓器学会大会においても、学会及び日本医療研究開発機構と連携して、医療機器開発よろず相談室を開設した。

4. 大学等との連携

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

研究業績

I. 医療機器の規制環境と国際標準化推進支援体制の整備に関する研究

I-1 国際標準化を支援する体制構築に関する研究：これまで行ってきた国際標準化戦略窓口活動を継続し、医療機器及び再生医療等製品関連の国際標準化動向を調査し取りまとめた。その成果を医療機器部ホームページを介して一般に発信すると共に、産学を対象とした啓発活動の一環として、講演を5回実施した。また、アジア連携体制の構築を進めるため、アジア諸国のキーメンバーとWeb会議等で継続的な意見交換を行った。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-2 生物学的安全性試験用新規標準材料の開発と標準化に関する研究：試作品の溶出試験を行い、化学物質の処方をも最適化した。また、陽性対照材料としての基本性能を検証した後、再現性・頑健性評価に係る国内ラウンドロビンテストを開始した。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-3 医療機器の化学的特性評価に係る疑似溶媒組成の検証と標準化に関する研究：昨年度から引き続き、モデル材料として選択したDiethylhexyl phthalate (DEHP) 含有ポリ塩化ビニルからの可塑剤溶出挙動をGC-MS/MSを用いて評価することにより、各溶媒による抽出条件毎に最適な代替溶媒組成（エタノール濃度）を決定した。脂溶性であるDEHPを指標とした評価は完了したため、両親媒性化合物を対象とした評

価を開始した。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-4 ISO 10993を反映した国内ガイダンス改訂版の周知活動：医療機器規制に大きく影響する規格の一つであるISO 10993シリーズ（生物学的安全性評価）を反映した国内ガイダンス改訂版の周知活動として、業界向け及び登録認証機関向け説明会を開催した。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-5 コンタクトレンズ原材料の安全性・同等性評価に関する研究：毒性学的懸念の閾値（TTC）及び皮膚感作性閾値（DST）の概念に基づく安全性評価に利用可能な戦略的分析パッケージの性能検証に係る基本データを収集したと共に、化学分析を併用した生物学的安全性評価の考え方として、ISO/TC 194/WG 15に情報提供した。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-6 整形インプラント材料の新規デラミネーション試験法の性能検証と標準化に関する研究：デラミネーション試験の国内ラウンドロビンテストを実施した結果、いずれの機関でも同様の結果が得られることが判明した。ISO/TC 150国際会議で、提案説明を行った。（医療研究開発推進事業費補助金）

I-7 再構築ヒト培養皮膚モデルを利用した刺激性試験動物実験代替法における新規炎症性マーカーの性能検証と標準化に関する研究：種々の濃度の刺激性物質（5種類）を検体として、再構築ヒト培養皮膚（RhE）モデルを使用した*in vitro*皮膚刺激性試験を実施した。また、動物試験における至適濃度を決定するために用量設定試験を行い、3物質に関しては皮膚一次刺激性試験の適用濃度を決定した。（医療研究開発推進事業費補助金）

II. 医療機器の安全性・有効性評価における非臨床試験の高度化に関する研究

II-1 疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価の基本的考え方の策定に関する研究：産官学連携の下に検討班を設立し、がん等を自然発症した疾患動物（ペット）を利用した医療機器の安全性・有効性評価に関する基本的考え方の策定へ向けた議論を開始した。（医療研究開発推進事業費補助金）

II-2 感作性試験動物実験代替法の開発に関する研究：医用材料の感作性を反映する評価マーカーの選定及び判断基準の設定について検討する一環として、非極性溶媒に溶解した感作性物質をRhEモデルに曝露した際のIL-18産生挙動を評価した結果、暴露濃度に依存した細胞毒性及びIL-18産生の増加が観察された。（医療研究開発推進事業費補助金）

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

Ⅲ-1 人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究：業界関係者と連携して人工知能技術等を利用した医療機器プログラムにおける薬事上の課題を抽出するための調査を行い、その中の一課題に対する解決策の素案を作成した。当該素案の内容を精査するため、有識者から構成される検討会を2回開催した。また、次世代事業で作成した人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標の英訳版を作成し、一般に公開した。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅳ. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標等に関する研究

Ⅳ-1 在宅医療用医療機器の評価指標に関する研究：昨年度の調査研究及び検討結果に基づいて、在宅医療機器に関する評価指標案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅳ-2 再製造SUD基準策定に関する研究：使用済みの単回使用医療機器(SUD)の再製造時の品質、有効性、安全性の確保を図る一環として、回収方法、分解・組み立て等に関する基本的考え方を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅳ-3 難治性創傷治療機器の臨床評価指標に関する研究：難治性創傷治療を巡る国内外の状況を調査すると共に、当該治療用医療機器の治験において必要となる臨床評価項目に関する評価指標案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅳ-4 麻酔支援装置の評価指標に関する研究：臨床医及び専門家から構成されるWGを設立し、麻酔科医の不足等、近年のニーズに応える一つの手段として開発が進んでいる麻酔支援装置を対象とした調査研究及び討議を実施し、その臨床評価に必要な留意点を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅳ-5 医療機器のサイバーセキュリティ対策に関する研究：サイバーセキュリティ対策に係る各国の規制状況を調査したと共に、国際医療機器規制当局フォーラム(IMDRF)ガイダンスと国内規制の差分析等を行った。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅳ-6 小児用医療機器の開発促進に関する研究：学会及びPMDAと連携の下、小児先天性心疾患に対するステントを使用したインターベンション治療のレジストリを解析し、当該機器の開発促進に役立つ提言を取りまとめた。(医薬品審査等業務庁費)

Ⅴ. 革新的医療機器等の国際標準獲得推進に関する研究

Ⅴ-1 革新的医療機器の先進的非臨床試験法に関する研究：名古屋大学が推進するFEMを用いた整形インプラントの耐久性評価法に関する国際標準化作業を支援した。(医薬品等審査迅速化事業費補助金)

Ⅵ. 医療機器の規格・基準等原案作成及び国際標準化に関する研究

Ⅵ-1 JIS規格及び適合性認証基準等原案作成に関する研究：令和元年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業を実施したと共に、各種JIS原案作成委員会及び医療機器承認基準等原案検討委員会に参画することにより、総計48件の規格を作成した(医薬品審査等業務庁費)

Ⅵ-2 AI技術を用いた手術支援システムの基盤を確立するための研究：原案作成委員会及び検討委員会における議論を通じて、スマート治療室(SCOT)に接続する医療機器(医療機器プログラムを含む)の薬事規制の在り方に係る考え方を取りまとめた。(厚生労働科学研究費補助金)

Ⅶ. 医用材料等の生体適合性評価に関する研究

Ⅶ-1 ドナー細胞の免疫反応に着目した安全性評価に関する研究：多指症軟骨組織由来細胞のT細胞の増殖抑制効果を支配する分子を探索した結果、がんの免疫回避に関与するPD-L1の発現が有意に上昇することが確認された。(医療研究開発推進事業費補助金)

Ⅶ-2 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：これまでのアプタマー材料とは異なる、新規RNAアプタマー固定化材料の性能を評価するため、アプタマーのデザインと性能検証を実施した。(一般試験研究費)

Ⅶ-3 バイオ界面の水和構造に着目した医用材料*in silico*スクリーニング法の開発：各温度条件下における水分子同士の動径分布関数を検討することにより、水分子の挙動を分類できることが示唆された。(文部科学省科学研究費補助金)

Ⅶ-4 ソフトコンタクトレンズの新規安全性評価法の開発に関する研究：新規細胞毒性試験の構築については、ゲル重層法を改良し、コロニー形成法と同等の感度が見出された。また、振子式摩擦測定装置を用いた摩擦特性評価により、カラーコンタクトレンズ中の色素位置が摩擦係数に影響を及ぼす可能性があることが確認された。(一般試験研究費)

Ⅷ. 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究

Ⅷ-1 医用材料の生体内劣化に対する臨床的対策の構築：コレステロールエステルのヘキサソール溶液を用いることにより、脂質劣化を再現できる可能性が見出された。抜去した人工股関節の摺動面における表面軟化は、浸入した脂質を除去しても一部残存することが確認された。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅸ. 医療機器の性能評価に関する研究

Ⅸ-1 フローダイバーターの省資源非臨床評価システムの構築：フローダイバーター留置前後の3D血管画像を構築し、形状変化を確認した結果、血管形状は大きく変化しないことが明らかとなった。また、3次元積層装置を用いた血管モデルの作製条件について検討した。（文部科学省科学研究費補助金）

Ⅸ-2 胸腹部外科手術におけるナビゲーションシステムの開発に関する研究：システムの有効性を評価するため、蓄積したデータの数値解析を行い、統計学的に検討した。（一般試験研究費）

Ⅸ-3 補助循環用血液ポンプ使用時の末梢血管評価のための非臨床評価法の開発：ステレオカメラを用いたアプリケーションにより、小葉境界の交点を特徴点として呼吸に伴う肺表面を計測した結果、一定の周期で繰り返す肺境界網の動きを捉えることができた。（一般試験研究費）

Ⅸ-4 脳血管内手術時の医師の手技及び視線情報のデータベース化：脳動脈瘤の病態モデルを用いたコイル留置術を実施し、手技に熟練した医師と初心者との視線の特徴の違いを明らかにした。（医療研究開発推進事業費補助金・一般試験研究費）

生活衛生化学部

部 長 五十嵐 良 明

概 要

生活衛生化学部は、生活環境中に存在する有害化学物質による国民の健康被害を防止し、安全な生活環境の維持、向上を図るため、室内空気、大気、上水、環境水に含まれる環境汚染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、及び家庭用品に含まれる有害物質に関する試験及び検査並びにこれら規格及び基準策定に必要な研究を行っている。

室内空気関連では、平成31年1月17日に室内濃度指針値が改定されたフタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジ-2-エ

チルヘキシルについて、全国26機関の地方衛生研究所の協力のもと全国実態調査を実施した。さらに、研究開発した室内空気中フタル酸エステル類の標準試験法について、国内・国際規格化を推進した。

化粧品・医薬部外品関連では、昨年度に続き医薬部外品原料規格の一部改正を行い、通知発出に協力した。また、医薬部外品原料規格の大改正の素案を完成させた。研究面では、引き続き、化粧品・医薬部外品中の微量不純物の分析法の開発やタンパク質性成分の安全性確保に資する研究を行った。

水道水関連では、「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開発及び妥当性評価を行った塩素酸、亜塩素酸等の陰イオン類の一斉分析方法が、また「水質管理目標設定項目の検査方法」に、ペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）、パーフルオロオクタン酸（PFOA）及び関連化合物の一斉分析方法が新たに収載され、告示及び通知発出に貢献した。

家庭用品関連では、平成29年度より引き続き厚生労働行政推進調査事業として「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（有害物質含有家庭用品規制法）」における有害物質の基準と試験法の改正に向けた研究を、地方衛生研究所と協力して実施している。さらに、令和元年度より同じく厚生労働行政推進調査事業として、有害物質含有家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究を開始した。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、引き続き、西村哲治氏（帝京平成大学薬学部）、鹿庭正昭氏（元国立医薬品食品衛生研究所）、手島玲子氏（岡山理科大学）、神野透人氏（名城大学薬学部）、香川聡子氏（横浜薬科大学）、及び伊佐間和郎氏（帝京平成大学薬学部）を客員研究員として受け入れた。

海外出張は以下のとおりであった。酒井信夫室長は、ISO/TC 146/SC 6国際会議（令和元年10月、ドイツ・ザンクト・アウグスティン）に出席し、我が国の室内空気中フタル酸エステル類の測定法について国際規格化を提案した。小林憲弘室長は、パーフルオロアルキル化合物（PFAS）の環境影響リスク評価会議（令和元年8月、米国・ダーラム）に出席し、PFASの分析方法及び曝露評価に関する情報を収集した。第40回環境毒性化学会北米年会（令和元年11月、カナダ・トロント）に参加し、水質スクリーニング分析法に関する研究報告を行った。リスク研究学会2019年会（令和元年12月、アメリカ・アーリントン郡）に参加し、環境水中のヒト用医薬品の全国モニタリングに関する調査報告を行った。工業用ナ

ノ材料作業部会（令和元年12月、フランス・ブローニュ＝ビヤンクール市）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。

受賞関連では、田原麻衣子主任研究官が、2019年室内環境学会学術大会において大会長奨励賞（優秀ポスター賞）を、小林憲弘室長らが環境科学会誌に投稿した論文「水道水中のグルホシネート・グリホサート・AMPAのLC/MS/MS一斉分析法の妥当性評価」が2019年度環境科学会論文賞を受賞した。

業務成績

1. 室内空気関係

- 1) 国内で流通する寝具類（マットレス製品）について、JASO M 902に基づく放散試験を実施し、揮発性有機化合物（VOC）放散量を定量的に評価した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 2) 室内空気汚染の全国実態調査を地方衛生研究所（26機関）と共同で行い、一般居住住宅（123軒）におけるフタル酸エステル類の汚染状況を明らかにした。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) 東京都内3カ所（霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園）の国設自動車排出ガス測定局において、二酸化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した。（環境省水・大気環境局自動車環境対策課）

2. 化粧品・医薬部外品関係

- 1) 医薬品等一斉監視指導に係わる試験検査として、防腐剤イソプロピルメチルフェノールの配合表示記載及び配合制限量が守られているかどうか調査した。（厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 2) 医薬部外品原料の規格に関する調査：医薬部外品原料規格の改正に関して、化学構造式や基原生物の学名等について調査を行うとともに検討連絡会議の審議運営に協力した。9月の一部改正に貢献し、更に大幅改正の素案を完成させた。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）

3. 水道水関係

- 1) 2020年4月の検査方法改正のために、塩素酸、亜塩素酸等の陰イオン類のLC-MS/MSによる検査法を確立した。また、12機関によるバリデーション試験を実施し、その結果を踏まえて告示法及び通知法を設定した。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）
- 2) 登録検査機関213機関、水道事業者168機関、衛生研

究所等40機関に対し、臭素酸及びトリクロロエチレンの2項目について統一試料を用いた精度管理調査を実施し、水道水質検査の分析技術の向上と信頼性確保のための改善点について提言を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

- 3) PFOS, PFOA及び関連化合物の水道水質検査方法を確立した。また、16機関によるバリデーション試験を実施し、その結果を踏まえて通知法を設定した。妥当性が確認された検査方法を用いて上水・水道原水32試料の実態調査を行った。（厚生労働省医薬・生活衛生局水道課）

4. 家庭用品関係

- 1) 家庭用品に抗菌剤として使用される第四級アンモニウム塩について、毒性情報及び曝露情報を収集した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 2) 家庭用芳香、脱臭、消臭剤等に使用される化学物質について、諸外国における規制状況等を調査した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 3) メガネフレーム及びメガネ先セル中の染料及び紫外線吸収剤の実態調査並びにクロロプレンゴム製の家庭用品中のロジン関連化合物の実態調査及び人工汗への溶出試験を実施した。一定の頻度で皮膚障害の原因物質として報告されている化粧品等に使用される化合物から、家庭用品に使用される可能性のある化合物をリスト化した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）
- 4) 化学的健康被害症例対応システム相談員及び独立行政法人国民生活センター商品テスト分析・評価委員会に協力した。

研究業績

1. 室内空気中化学物質の試験法及び安全性評価に関する研究

- 1) 室内濃度指針値が策定されている化学物質について、代替物質の使用状況等に関する情報を収集した。（一般試験研究費）
- 2) 室内濃度指針値が定められている準揮発性有機化合物（SVOCs）であるフタル酸エステル類について加熱脱離法を確立し、VOCsについては測定マニュアルを改訂した。定常型放散源としてカーテン製品を選定し、室内濃度指針値見直し検討化合物の定量分析を行った。瞬時放散型製品として水性塗料及びワックスを選定し、フタル酸エステル類及び2-エチル-1-ヘキサノールを生成する可能性のある可塑剤類等23種類の

化合物を対象に、製品中の含有量調査を行った。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

2. 化粧品・医薬部外品の試験法及び安全性評価に関する研究

1) 化粧品・医薬部外品の試験法に関する研究

(1) 化粧品成分の分析法に関する調査：メチルイソチアゾリノン及びメチルクロロイソチアゾリノン、イソプロピルメチルフェノール及び、パラベン類6種について、HPLCによる分析法の開発を行った。分析条件及び前処理条件を検討し、採用した試験法の妥当性評価を行い、良好な結果を得た。(医薬品審査等業務庁費)

(2) 医薬部外品及び化粧品に配合される成分によるアレルギー発症の防止に関する研究：欧米の食物タンパク質由来成分のアレルギー性に関わる基準・規格試験法、及びメーカーが公表する原料規格を調査した。一部成分について食物アレルギー簡易検査キットを用いた検査、及びSEC以外の方法での分子量測定を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

(3) 化粧品・医薬部外品中の微量不純物等の試験法及び規格設定に関する研究：ホルムアルデヒドについて各分野の試験法を調査した結果、アセチルアセトン法とDNPH誘導体化HPLC法が一般的であった。ホルムアルデヒドのDNPH誘導体化条件について検討した。ISO/CD 21392のインターラボ試験におけるSb不良の原因は、分解容器へのSbの吸着が試料により起こることを明らかにした。先行研究の分解条件を用いた、市販化粧品中微量金属類の含有実態調査を拡充した。化粧品原料について医薬部外品原料規格2006の重金属試験法と先行研究との比較評価の予備的検討を行った。化粧品中の残留溶媒を分析する方法として、試料をジメチルホルムアミドに溶解又は分散させてヘッドスペースGC法を行う方法により、良好な添加回収率が得られた。更に製品に適用して実態調査を行った。法定色素中の特定芳香族アミン類分析法について、珪藻土カラムによる抽出とポリエチレングリコール共注入法による改良試験法を開発した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

2) 化粧品・医薬部外品の安全性評価に関する研究

(1) 医薬部外品成分の白斑誘導能の評価体系に関する研究：SH基含有ペプチドを共存させて4-置換フェノールのチロシナーゼによる酸化を行わせたとき、4位の置換基の構造により反応性及び生成物の構造に明らかな違いが見られたが、オルトキノンへの酸

化とSH基との結合という機構は共通していた。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

(2) 医薬品等の原材料等に使用されるアレルギー物質の情報提供のあり方の研究：アレルギー物質を含む可能性がある医薬品添加剤について、製造者からの情報を収集した。医薬品等に含まれる食物アレルギー原因物質に関する諸外国の規制状況及び症例について調査した。特定原材料に由来する化粧品成分について名称と原材料名の関係を調査した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

3. 水道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：過去に水質汚染事故の原因となった物質情報を整理し、汚染事故が発生した際に迅速に検査を行うことを可能とするため、簡易分析法及びスクリーニング分析条件に関する検討を行った。(独立行政法人環境再生保全機構環境研究総合推進費補助金)

2) 化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究：2019年の春季～夏季にかけて全国の河川水及び水道原水試料を採取し、GC-MSスクリーニング分析法による測定によって検査対象とした176農薬の存在実態について調査した。(厚生労働科学研究費補助金)

3) ヒト用医薬品の環境影響評価のための環境影響試験の実施と構造活性相関手法を用いた予測システムの開発に関する研究：年間を通じて全国の河川水及び下水処理場放流水試料を採取し、本研究で確立したLC-MS/MS一斉分析法を用いて111医薬品の検出率及び検出濃度について調査した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

4. 家庭用品に含まれる化学物質の試験法及び安全性に関する研究

1) 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究

(1) 家庭用品に使用される化学物質の分析法に関する研究：メガネフレーム等に使用された染料及び紫外線吸収剤計5化合物、並びにクロロプレンゴム製手袋等の家庭用品に含まれるアビエチン酸及びその類縁体計7化合物について、GC-MS/MSによる分析法を開発した。(家庭用品等試験検査費)

(2) 家庭用品規制法における試験法に関する研究：家庭用品規制法にて規制されている家庭用エアゾル製品中の3種類の溶剤(メタノール、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン)の改正試験法について、7機関による妥当性評価試験を実施した。洗浄剤についてイオンクロマトグラフを用いた確認試験

法を開発した。(厚生労働行政推進調査事業費)

- 2) 家庭用品に含まれる化学物質の安全性に関する研究
- (1) 芳香, 脱臭, 消臭剤等を使用される抗菌・防腐剤に関する研究: 家庭用芳香, 脱臭, 消臭剤等を使用されるベンザルコニウムクロリド及びジデシルジメチルアンモニウムクロリドについて, 吸入曝露による健康リスク評価を実施した。(家庭用品等試験検査費)
 - (2) 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: クロロプレン製家庭用品に含まれるロジン関連化合物について, 人工汗への溶出試験を実施し, その実態を調査した。(家庭用品等試験検査費)
 - (3) 家庭用品規制法における基準に関する研究: 家庭用の洗浄剤について, 酸・アルカリに関する諸外国の規制状況を調査した。欧州で規制され我が国では未規制の繊維製品中の発がん性染料について, 実態調査を行った。(厚生労働行政推進調査事業費)
 - (4) 家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究: 欧州及び米国等における家庭用品の定義, 規制有害物質の種類及び規制根拠等について調査した。家庭用品中の化学物質の曝露情報として, 化審法の一般化学物質について生産量及び用途に関する情報源及びその有用性を調査するとともに, 各種曝露シナリオに関する情報を収集した。(厚生労働行政推進調査事業費)
 - (5) 接触皮膚炎の要因物質の探索: 持続陽圧呼吸法用マスク並びに生理用品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, 得られた情報を医師に提供した。(一般試験研究費)

5. 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

- (1) 次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発: シスプラチン, テガフル, エトボシドの3種の抗がん剤のオゾン処理による分解速度についてLC-MS/MSにより明らかにするとともに, 分解生成物のピークのMSスペクトルパターンから分解生成物を推定した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)
- (2) ナノマテリアル曝露による慢性及び遅発毒性評価手法の開発に関する研究: 多層カーボンナノチューブの気管内投与試験で投与する試料の調製及び粒径分布の測定を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

食品部

部長 穂山 浩

概要

食品部では食品中の残留物質, 有害物質等の試験検査及びその信頼性確保, 及びそれらの摂取量推定に係わる研究, 並びに生化学的試験研究を通して, 食品の品質, 安全性に関する研究を行っている。第一室では, 食品中の残留農薬, 動物用医薬品, 飼料添加物の分析法に関する調査研究, 第二室では, 放射線照射食品の検知法開発, 食品中の放射性物質調査及び食品中のダイオキシン類等の難分解性有害物質に関する調査研究, 第三室では, 健康食品の安全性に関する研究, 食品中の天然有害物及び異物に関する研究, 第四室では, 食品中の重金属・有害元素に関する研究及び食品中の有害物質の摂取量の推定に必要な研究を行っている。令和元年度に緊急増設された第五室は, 放射性物質等の規制に係わる輸出拡大に向けた食品安全対策に必要な研究を行っている。研究の実施には, 全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関から多大な協力を頂いている。平成23年度からは福島第一原発事故による食品の放射性物質汚染に対応する業務を開始し, 令和元年度にも継続して実施した。人事面では, 令和元年7月26日付で, 輸出拡大に向けた食品安全体制の強化のため第五室が緊急増設され, 同日付で中村公亮博士が第五室長に生化学部第二室長から異動となった。令和元年11月1日付で任期付研究員として岡本悠佑博士が採用された。また令和2年4月1日付で任期付研究員として山崎由貴博士が採用された。令和元年12月31日付で今村正隆任期付研究員が退職し, 公益社団法人日本アイソトープ協会に転出した。令和元年6月30日付で非常勤短時間職員の林美和氏が退職した。令和元年7月1日付で浅井麻弓氏を非常勤職員として採用した。派遣職員の採用・退職は以下の通りである。令和2年3月31日付で谷泉美氏が退職した。令和2年4月1日付で北山育子氏を, 令和元年9月1日付で難波樹音氏を, 令和元年10月28日付で笠松淳子氏を採用した。また昨年度に引き続き, 令和2年4月1日付で松山大学薬学部の天倉吉章教授, 立命館大学薬学部の井之上浩一教授, 日本大学薬学部の張替直輝教授を客員研究員として, 慶應義塾大学薬学部の植草義徳助教, 日本大学薬学部の在間一将助教を協力研究員として受け入れた。令和2年3月31日付で東京農業大学応用生物科学部の塩野弘二協力研究員は退所した。

令和元年度に, 穂山は大阪大学大学院薬学研究科の招聘教授, 東京農工大学工学部の客員教授, 千葉大学客員

教授，東京大学農学部の非常勤講師，立命館大学薬学部の非常勤講師に就任した。また，根本了室長は千葉県立保健医療大学の非常勤講師，田口貴章室長は武蔵野大学薬学研究所の客員准教授，鈴木美成室長は島根大学生物資源学部の非常勤講師に就任した。また，鍋師裕美主任研究官は大阪大学大学院薬学研究科の招聘准教授，徳島大学薬学部の非常勤講師として就任した。

海外出張としては，菊池博之主任研究官は，133rd AOAC Annual Meeting & Expositionにおける研究発表のため米国・デンバーに出張した（令和元年9月8日～13日）。穂山，堤智昭室長及び田口貴章室長は，9th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (RAFA2019)における研究発表のためチェコ共和国・プラハに出張した（令和元年11月4日～9日）。

穂山は，公益社団法人日本食品衛生学会の令和2年度日本食品衛生学会賞を受賞した（令和2年2月理事会決定）。根本了室長は，公益社団法人日本食品衛生学会の令和元年度日本食品衛生学会学術貢献賞を受賞した。菊池博之主任研究官は，日本食品化学学会の第22回日本食品化学学会奨励賞及び第15回日本食品化学学会論文賞を受賞した（令和2年3月理事会決定）。鍋師裕美主任研究官は，食品衛生学雑誌第60巻論文賞を受賞した（令和2年2月理事会決定）。

業務成績

1. 食品中の残留農薬等公示試験法を審議する残留農薬等試験法開発事業評価会議において，デキサメタゾン及びベタメタゾン告示試験法（畜産物）等新規15試験法及びアミトロール試験法（農産物）等継続15試験法について審議され，審議が終了した試験法のうち12試験法が告示又は通知された。
2. 令和元年度に告示又は通知されたアミトロール試験法（農産物）等農薬関連10試験法及びクロルプロマジン告示試験法等動物用医薬品関連2試験法の告示又は通知試験法案を作成した。
3. 令和元年6月21日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性物質の調査結果（平成30年9・10月調査分）」文章作成に協力した。
4. 令和元年12月13日厚生労働省報道発表資料「食品中の放射性物質の調査結果（平成31年2・3月調査分）」文章作成に協力した。
5. 食品衛生法等の一部を改正する法律（平成30年法律第46号）第8条「食品衛生上の危害の発生を防止する見地から特別の注意を必要とする成分又は物であって，厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定したもの（「指定成分等」という。）を含む食品」（「指定成分等含有食品」という。）の告示用Good

Manufacturing Practice (GMP) 素案が，薬事食品衛生審議会食品衛生分科会新開発食品調査部会の資料として提出された。

6. 食品等試験検査（食品中の残留農薬等に関する普及啓発資材等作成業務）のため，残留農薬に関する普及啓発用パンフレットの作成ならびに残留農薬データベースの構築を行った。

研究業績

1. 一斉試験法への適用検討（食品等試験検査費）

- 1) LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）通知試験法への適用性を，新たに基準値が設定された農薬等20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21化合物を対象に検討した。

2. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）

- 1) アセトクロール試験法（農産物）の開発
農薬アセトクロールについて，アセトクロール及び代謝物（EMA，HEMA及び塩基性条件下でEMA及びHEMAに変換される代謝物）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) グルホシネート試験法（農産物）の開発
農薬グルホシネート並びに代謝物*N*-アセチルグルホシネート及び3-メチルホスフィニコプロピオン酸について，LC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。
- 3) グリホサート試験法（農産物）の開発
農薬グリホサートを対象とした試験法開発のため，抽出精製の検討を行った。
- 4) スピロジクロフェン試験法（畜産物）の追加検討
農薬スピロジクロフェンについて，公定試験法として採用するに当たり検討が不足している項目に関して，追加検討を実施した。
- 5) チアムリン試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品チアムリンについて，チアムリン及び8-*a*-ヒドロキシムチリン（加水分解により8-*a*-ヒドロキシムチリンに変換される代謝物を含む）を対象として，LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。
- 6) フラボフォスフォリボール試験法（畜産物）の開発
動物用医薬品フラボフォスフォリボールについて，主成分であるモエノマイシンAを対象として，LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。

3. 食品中の残留農薬試験法開発(食品等試験検査費)

- 1) 農産物中のフルエンスルホン等4品目の個別試験法開発を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) 畜水産物中のキンクロラック等4品目の個別試験法開発を地方衛生研究所及び大学と協力して実施した。
- 3) 開発した「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅱ(農産物)改良法(40化合物, 10食品)」の妥当性評価試験を地方衛生研究所と協力して実施した。

4. 食品中の残留動物用医薬品試験法開発(食品等試験検査費)

- 1) 畜水産物を対象としたガミスロマイシン等4品目の個別試験法の開発を地方衛生研究所, 大学及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。
- 2) 開発した「GC/MS及びLC/MSによる農薬等の系統試験法(畜水産物)改良法」のGC-MS/MS法(通知案別表1の化合物: 20化合物, 9食品), LC-MS/MS法(通知案別表2の化合物: 20化合物, 9食品)及びLC-MS/MS法(通知案別表3の化合物: 20化合物, 9食品)の3試験法の妥当性評価試験を地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。

5. 試験法の英訳(食品等試験検査費)

フィプロニル試験法(畜産物), イオドスルフロメチル試験法, ジチオカルバメート試験法, デキサメタゾン及びベタメタゾン告示試験法, 部会配布資料等の英訳版を作成した。

6. ヘリウム供給不足に対応した食品中の残留農薬等の試験法の事前検討(食品等試験検査費)

- 1) 「GC/MSによる農薬等の一斉試験法(農産物)」の分析対象化合物のうち, 「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ(農産物)」への適用が未検討な農薬31化合物について, 当該試験法への適用検討を行った。
- 2) GC-MS/MSにおけるヘリウムセーバー注入口の使用が, 有機塩素系農薬(代謝物含む計10化合物)の測定に与える影響を検討した。

7. 食品中の放射性物質実態調査等(食品等試験検査費)

- 1) 福島第一原子力発電所周辺の17都県を産地とする流通段階の一般食品(計683試料)を買い上げ, 放射性セシウム濃度を調査した。また, 市販の乳児用食品(25試料)についても放射性セシウム濃度を調査した。
- 2) PCBs分析の前処理の迅速化・省力化を図るため, 前処理装置を用いたGC-MS/MS法の肉類, 卵類, 乳

製品のPCBs暫定的規制値における総PCBs分析の性能評価を行った。

- 3) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として, 魚介類3種(50試料)におけるPCBs指標異性体濃度の総PCB濃度に対する割合を明らかにした。

8. 食品中の放射性物質の摂取量等調査(食品等試験検査費)

- 1) 福島第一原子力発電所周辺を含む全国15地域のトータルダイエツト試料(計420試料)を分析し, 該地域における放射性セシウムの年間預託実効線量を推定した。
- 2) 6地域については, 放射性ストロンチウムの年間預託実効線量も推定した。
- 3) 年度内に2回, 15地域のトータルダイエツト試料(420試料)を作製した。

9. 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) 焼き魚などを使用した弁当試料からのPCBs摂取量を調査した。また, ハロゲン系難燃剤を対象にした系統的分析法を検討した。
- 3) 自動前処理装置を用いた魚中のダイオキシン類分析の基本性能を評価した。

10. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究(厚生労働行政推進調査事業費補助金, 食品の安全確保推進研究事業)

令和元年度に厚生労働省から公表された食品中の放射性セシウム検査結果について, 食品分類ごとの検査率, 放射性セシウム検出率, 基準値超過率などを非流通品, 流通品別に解析し, 検出率・基準値超過率の高い品目や検出濃度分布等を明らかにした。

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

新規誘導体化試薬を用いたLC-MS/MS法を構築し, 魚及び水産加工品中の不揮発性アミン類4種の分析性能を評価した。

12. 残留農薬等の毒性試験等の概要作成の検討（食品等試験検査費）

農薬プロモキシニルの毒性試験，植物及び動物代謝試験，農作物残留試験，並びにメソスルフロンメチルの毒性試験について，欧米企業による報告書総説を和訳し，情報を整理し概要を作成し報告した。

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

農薬グリホサート及び代謝物*N*-アセチルグリホサートについて，大豆，とうもろこし，なたねからの抽出精製方法の検討とLC-MS/MSによる分析条件の再検討を実施した。

14. 指定成分等含有食品の製造管理手法等に係る検討（食品等試験検査費）

食品衛生法等の一部を改正する法律（平成30年法律第46号）第8条「食品衛生上の危害の発生を防止する見地から特別の注意を必要とする成分又は物であって，厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定したもの（「指定成分等」という。）を含む食品」（「指定成分等含有食品」という。）において指定される成分のうち，ドオウレン及びブラックコホシユの分析法を開発した。

15. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業（消費者政策調査費）

届出番号D220～D690の全製品，及びE1～E424の製品のうち機能性関与成分が新規のものについて，届出資料の分析方法が妥当か否か検証した。また，機能性関与成分サーデンペプチド，テクトリゲニン類，アントシアニン類を含む機能性表示食品10製品を購入し届出資料に準じて定量分析を行い，分析方法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。

16. 健康食品の安全性確保に資する情報提供，品質確保，被害情報収集体制構築に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費補助金，食品の安全確保推進研究事業）

前年度に作成した「指定成分等含有食品」の告示用GMPの素案を修正し，薬事食品衛生審議会食品衛生分科会新開発食品調査部会の資料として提出された。告示用素案と並行して作成した施行通知素案を，指定成分等含有食品以外のいわゆる健康食品のGMPにも適用することとし，併せて安全性点検ワークフロー等を改訂した。

17. 国立医薬品食品衛生研究所における人体（血液・尿等）試料中の毒物の検査手法の開発と標準化（厚生労働科学研究費補助金，食品の安全確保推進研究事業）

食品テロや毒物混入事件発生に備えて，市販のヒト全血又は人工尿から有機リン系農薬最大47種，カーバメート系農薬17種を検出可能なLC-MS/MS分析方法を確立した。また，比色法による尿中有機リン系農薬検出キットの血液への適用，重金属の水質検査用キットの血液，尿への適用拡大について検討した。

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

市場流通するミネラルウォーター類以外の清涼飲料水製品（224製品）におけるヒ素・鉛濃度の実態を調査した。

19. 自然に食品に含まれる農薬，飼料添加物及び動物用医薬品に関する情報収集および畜水産食品中の天然型ホルモン類含有量実態調査報告書（食品等試験検査費）

農薬取締法，飼料安全法，医薬品医療機器等法に基づき承認された農薬等から，食品，添加物等の規格基準第1のAの8の規定の対象となる可能性のある農薬等に関する情報を調査した。対象となる800以上の農薬等から，天然に存在する17の農薬等を抽出し，その濃度について文献調査を行った。また，市場流通する畜水産食品（67製品）におけるプロゲステロン濃度の実態を調査した。

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

- 1) 食品からの推定摂取量がADIの70%を超える農薬及びネオニコチノイド系農薬を中心として，トータルダイエットスタディによる食品を介した農薬等の摂取量評価を行った。
- 2) 大気（屋内及び屋外）中の農薬等の分析法を確立した。
- 3) 喫食量はより統計的妥当性の高いゼロ過剰分布への適用を検討した。
- 4) 不検出を含むデータに対してベイズ推定による評価を行った。
- 5) 検査部位が変更されるみかん，まくわうり，メロン類果実，キウイ，すいか，びわ及びももを対象に，現在一般に使用されているフードプロセッサ等を用いた常温磨砕による試料調製法を用いた場合の試料の均質性に及ぼす影響について検討した。

食品添加物部

部長 佐藤 恭子

概要

食品添加物部では、食品添加物（指定添加物、既存添加物、一般飲食物添加物、天然香料）及び食品用器具・容器包装等の品質と安全性を確保するために、食品添加物の規格基準の設定、食品中の食品添加物等分析法の開発、食品添加物の一日摂取量調査等に関する研究、既存添加物の成分の解明等及び食品用器具・容器包装、玩具、洗浄剤の規格基準の設定、試験法の開発、製品中の残存物質や溶出物の解明及びモニタリング等に関する研究を実施している。

令和元年度は、規格基準の設定に関与した、アルゴン、イソブチルアミン等9品目が新規に指定され、イソマルトデキストラナーゼ等5品目の規格基準が設定又は改正され、イタコン酸等9品目が既存添加物名簿から削除された。また、食品中の食品添加物分析法、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）に関するリストの一部が通知により改正された。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案の作成、並びに食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針の策定に貢献した。

人事面では、平成31年4月1日付けで片岡洋平主任研究官が食品部より当部第三室に配置換えとなった。令和元年7月1日に第四室が新設され、杉本直樹第二室長が併任となった。令和元年10月1日付けで窪崎敦隆氏が第四室長に就任し、同日付けで杉本直樹第二室長の第四室長併任は解除された。西崎雄三研究員は客員研究員として派遣されたイリノイ大学シカゴ校での1年間にわたる業務を終了し、10月に復職した。5月1日付けで西沢元仁氏が、12月1日付けで丸山若重氏が特任研究員（非常勤職員）として採用された。5月31日付けで特任研究員長野健一氏が、6月30日付けで短時間非常勤職員五十嵐敦子氏が、令和2年3月31日付けで短時間非常勤職員古庄紀子氏が退職した。河村葉子元部長及び山崎壮博士（実践女子大学教授）、伊藤裕才博士（共立女子大学教授）を引き続き、林新茂博士（東京農工大学）を新規に客員研究員として受け入れた。また、大槻崇博士（日本大学専任講師）を協力研究員として引き続き受け入れた。増本直子研究員は、健康食品及びその素材の品質確保に関する研究において、令和元年度日本食品化学学会奨励賞を受賞した。また、西崎雄三研究員らの論文が、食品衛生学雑誌第59巻論文賞を受賞した。阿部裕主任研究官

は、日本食品化学学会第25回総会・学術大会において、若手優秀発表賞（口頭発表部門）を受賞した。

海外出張は以下のとおりである。杉本直樹第二室長は、JECFA第87回会議に出席のためイタリア・ローマ（令和元年6月4日～13日）に、The 5th International qNMR Summit における講演のため米国・ロックビル（令和元年10月2日～3日）に出張した。西崎雄三研究員は、The 5th International qNMR Summit における講演のため米国・ロックビル（令和元年10月2日～3日）に出張した。阿部裕主任研究官及び片岡洋平主任研究官は、ドイツ・フラウンホーファー研究所の器具・容器包装担当者とのミーティング及び第8回フレゼニウス会議に出席のためドイツ・フライジング及びデュッセルドルフに出張した（令和元年6月10日～16日）。

業務成績

1. 食品添加物の規格基準の設定

- 1) 食品添加物公定書の改正の迅速化のため、平成30年度より発足した第10版食品添加物公定書作成検討会を引き続き開催した。本検討会を3回、作業部会を3回開催し、各検討会における検討結果を厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告した（食品等試験検査費）。
- 2) 第10版食品添加物公定書収載予定品目に関連する試薬等規格作成のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 3) 第10版食品添加物公定書収載予定品目に関連する参照赤外吸収スペクトル取得のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 4) 「食品添加物の成分規格等データベース」を構築し和文版及び英文版を公開した（食品等試験検査費）。
- 5) 第9版食品添加物公定書の英文版を更新した（食品等試験検査費）。
- 6) 食品添加物の成分規格作成の解説を更新した（食品等試験検査費）。
- 7) 食品添加物公定書の英文版作成要領を作成した（食品等試験検査費）。
- 8) 第9版食品添加物公定書の一般試験法の微生物限度試験の適用と試験条件の検討を行った（食品等試験検査費）。
- 9) 添加物等の指定に向けた調査研究として、指定要請された12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）。
- 10) 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として、タール色素試験法において、標準品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)。

- 11) 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)。

2. 食品中の食品添加物分析法の開発

- 1) 食品中の食品添加物分析法設定に関する研究とし、分析法計31項目について、最新の科学的知見に基づき、分析法原案の検討・開発・検証、及び分析法改正原案の作成・検証を行った(食品等試験検査費)。

3. 食品添加物の一日摂取量調査等に関する研究

- 1) 食品添加物一日摂取量調査として、地方衛生研究所8機関の協力により、成人の喫食量に基づいたマーケットバスケット方式による甘味料の一日摂取量調査を実施した(食品等試験検査費)。

4. 既存添加物の成分の解明等

- 1) 成分規格が未設定または改正が必要とされる既存添加物10品目について成分組成を調査すると共にその試験法を検討した(食品等試験検査費)。
- 2) 既存添加物17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) 香辛料抽出物を含む既存添加物88検体中の残留溶媒、さらに3検体について重金属及び微生物限度について調査した(食品等試験検査費)。
- 4) 第4次消除手続き時の調査をまとめ、第5次消除手続き以降の基礎データとした(食品等試験検査費)。

5. 食品用器具・容器包装の規格基準の設定

- 1) 合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理及び品質管理に関する調査として、ポジティブリスト収載物質の整理と溶出量予測ソフトを用いた各物質の溶出量及び食事中濃度の算出を行った。(食品等試験検査費)。
- 2) 器具・容器包装の規格基準改正に向けた検討として、ポジティブリスト制度の導入に伴う、食品衛生法における器具・容器包装の規格基準、並びにガイドライン等の改正案を作成した。また、妥当性確認ガイドラインにおける性能評価規準設定のための共同試験を実施した。(食品等試験検査費)。
- 3) ポジティブリスト収載物質の試験法開発として、ポジティブリスト収載物質のうち20種について、GC-MS及びLC-MS/MSによる分析データを収集し、データベース化を行った。

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) 香料使用量に関わる調査研究
日米欧で同時期に行った使用量調査の結果を基に日米欧で使用されている天然香料の使用実態の比較考察等を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 3) マーケットバスケット方式による香料の摂取量調査の検討
マーケットバスケット試料中に含まれる低揮発性エステル系香料を分析し、20歳以上の成人の喫食量データを基に、摂取量推計を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 4) 香料化合物規格の国際整合化に関わる調査研究
香料化合物規格につき、JECFAの香料規格との整合性を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 5) 食品添加物公定書一般試験法の改良に関する調査研究
JECFA規格や米国のFCC等との比較検討により国際整合の点から公定書の一般試験法に追加すべきと考えられた、液体クロマトグラフ-質量分析法について基礎的検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 6) 残留溶媒試験法の検討
JECFA規格やFCC等について残留溶媒試験を精査し、各条で残留溶媒試験が設定されているものについても調査した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 7) 既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究
既存添加物について、自主規格、公定書規格案を整理し、一部の品目について検証結果に基づき規格案を改正した。香辛料抽出物の基原の調査、酵素の基原解析法の検討、相対モル感度(RMS)を利用した分析法を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。
- 8) 体内移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究
推定暴露量の把握は重要な情報であると考えられることから、加工助剤の残留量を推定する方法を探り、

暴露量の推計方法について検討した(食品健康影響評価技術研究委託)。

2. 器具・容器包装等に関する研究

1) 器具・容器包装等の規格試験法の性能に関する研究
ビスフェノールA溶出試験について、試験室間共同試験を実施し、性能評価を行った。さらに、ビスフェノールA溶出試験法の改良法の検討を行った(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 器具・容器包装及び玩具に残存する化学物質に関する研究

溶出試験における食品区分と食品擬似溶媒に関する検討及びヘリウム供給不足に対応したGC-MSを用いた試験における代替キャリアガスの適用性を確認した(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 合成樹脂製器具・容器包装のリスク評価における溶出試験法に関する研究

食品用器具・容器包装に関する健康影響評価指針について、コーティング、接着剤、乳・乳製品用製品、電子レンジ用食品の溶出試験法及び食事中濃度の算出方法に関する検討を行った(食品健康影響評価技術研究委託)。

食品衛生管理部

部長 朝倉 宏

概要

当部は食品等の製造工程における微生物及び有害物質の制御、安全性評価、規格基準その他の食品等の衛生管理に関する調査及び研究、並びに食中毒に関連する微生物等の試験及び検査、並びにこれらに必要な研究を行っている。

令和元年度は、調査研究として(1)食中毒菌に関する基礎的研究、(2)食品の微生物学的リスク評価に関する研究、(3)遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究、(4)マリントキシンによる食中毒に関する研究、(5)食品媒介性ウイルスに関する研究、(6)食品中のバイオテロに関する研究を進展させた。業務関連では、冷凍食品の微生物規格基準の設定に関する試験調査、衛生指標菌(大腸菌群)の見直し及び試験法の検討、牛レバーの生物学的ハザードの低減手法に係る実用化に向けた検討、マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査、健康被害報告が多発したいわゆる健康食品の安全性管理等に係る検討(バイオトキシン試験)、食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化、リステリア疫

学情報のネットワーク化を行った。

また、保健医療科学院において開催された食肉衛生検査研修、食品衛生危機管理研修、食品衛生監視指導研修において朝倉宏部長、大城直雅第二室長、岡田由美子第三室長、上間匡第四室長が副主任を務めコースの運営に参加した。

人事面では、非常勤職員として山本詩織博士、短時間非常勤職員として宮下多美枝氏、國吉杏子氏の2名を採用した。また、リサーチレジデントとして米満研三博士、客員研究員として五十君静信博士、天野富美夫博士、野田衛博士、協力研究員として梶川揚申博士、高木弘隆氏を受け入れた。その他に大学等から研究生2名、実習生6名を受け入れた。

学術面では、朝倉部長が令和元年度日本食品微生物学会研究奨励賞を受賞した。また、朝倉部長他は、第115回日本食品衛生学会学術講演会において優秀発表賞を受賞した。

海外出張では、朝倉部長と佐々木室長は、令和元年6月9日から14日にかけて、米国アトランタで開催された天然資源の開発利用に関する日米会議(UJNR)有毒微生物専門部会第53回日米合同部会に参加し、米国側研究者との間で食品衛生に関わる意見及び情報交換を行った。大城室長は、令和元年5月30日にポルトガル国・マデイラ島ファンシャルで開催されたEuroCiguaプロジェクト会議に出席し、ヨーロッパにおけるシガテラ食中毒のリスク評価について、プロジェクト推進に対し助言するとともに意見及び情報交換を行った。岡田室長は、令和元年7月8日から12日の間、イタリア国・ミラノで開催された第38回ISO/TC34/SC9(微生物学)及びCEN/TC275/WG6(食品流通における微生物学)総会に出席し、ISO法の改正、バリデーション及び新規試験法について各国の参加者と討議し、情報収集を行った。中山主任研究官は令和元年5月27日から31日、令和元年8月26日から30日、令和元年12月9日から13日、及び令和2年3月9日から13日にかけて、ベトナム国・ホーチミン及びカントーを訪問し、ホーチミン公衆衛生研究所及びカントー大学と共同で畜水産食品における薬剤耐性菌に関する調査研究を行ったほか、令和元年7月7日から12日にかけて、英国グラスゴーで開催された第8回欧州微生物学会に出席し、各国の研究者と食品由来細菌の薬剤耐性化に関する意見交換及び情報収集を行った。

業務成績

1. 冷凍食品の微生物規格基準の設定に関する調査

冷凍流通食品の分類体系を整理した上で、冷凍水産加工食品における衛生指標菌の汚染実態を調査すると共に、同食品の設定の在り方について取り纏めた。

2. 衛生指標菌（大腸菌群）の見直し及び試験法の検討

ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水に対する衛生指標菌の設定の在り方について、国際整合の観点を含めて、取り纏めた。

3. 牛レバーの生物学的ハザードの低減手法に係る実用化に向けた検討

国内のと畜場で解体された牛肝臓及び胆嚢内胆汁における糞便汚染指標菌の分布を把握した上で、放射線照射を通じた同菌の低減効果を評価した。

4. マリントキシン検査外部精度管理事業

対EU向け輸出用ホタテガイの検査実施施設3機関4施設に対し、同検査の品質保証について検証を行った。

5. 健康被害報告が多発したいわゆる健康食品の安全性管理等に係る検討（バイオトキシン試験）

健康被害報告が多発したいわゆる健康食品「ケトジェンヌ」について、海産及び淡水産生物毒の検出試験を行った。

6. 食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化

全国の地方衛生研究所等で食中毒事例等から検出されたA型肝炎ウイルス4株のシークエンスデータを過去の解析株とあわせて系統解析し、食中毒調査支援システム（NESFD）データベースに収載した。

7. リステリア疫学情報のネットワーク化

新たに入手した臨床・食品分離リステリア株の疫学情報をNESFDデータベースに収載した。

研究業績

1. 食中毒菌に関する基礎的研究

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

レファレンスセンターを通じ、カンピロバクター血清型別法代替法のための標準品を調整し、有用性に関する評価を行った。

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

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

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

ベトナムに流通する食品及びヒト由来大腸菌、サル

モネラ属菌分離株の薬剤耐性状況を解析した。

4) 食事摂取に起因するヒト薬剤耐性遺伝子保有に関する解析（エディテージ研究費）

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生大腸菌保菌前後に見られる腸内細菌叢及び薬剤耐性遺伝子量の変動を解析した。

5) 食中毒細菌の比較ゲノム解析（一般試験研究費）

サルモネラ属菌等の食中毒関連病原細菌を対象にゲノム解析を行い、疫学情報を集積した。

2. 食品の微生物学的リスク評価に関する研究

1) 食品微生物試験法の国際調和に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

食品衛生管理に必要となる微生物試験法のうち、国際動向を踏まえ、腸内細菌科菌群及びリステリア試験法、並びにブリード法の改訂案を作成した。

2) 国内で多発するカンピロバクター食中毒の定量的リスク分析に関する研究（食品安全委員会委託研究費）

採卵鶏は肉用鶏に比べカンピロバクター保菌数が低い事象を明らかにしたほか、食鳥処理工程を通じたカンピロバクター汚染動態の定量解析、ギラン・バレー症候群との関連性を示すHS:19型株のゲノム特性を解析した。

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

低温加熱調理による、猪肉中でのE型肝炎ウイルスの低減挙動を評価したほか、猪肉加工施設での微生物汚染低減に係る改善措置の効果を評価した。

4) 小規模事業者等におけるHACCP導入支援に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

加糖餡の水分活性と糖度との関連性を示した。また、生食用食鳥肉加工施設における衛生管理実態を調査し、検証が必要となる工程管理要件を整理した。

5) 食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

国産の食鳥肉製品におけるESBL産生大腸菌及び腸内細菌科菌群の定量解析を行った。

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

アイスクリーム製造加工工程での重要管理点の抽出ならびに当該製品の衛生状況を微生物試験により調査した。

7) 畜産食品の生物学的ハザードとその低減手法に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

加熱用鶏肉製品におけるカンピロバクター及びサルモネラ属菌の定量解析、並びに高圧殺菌処理による微

生物低減効果を評価した。

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

HACCP外部検証手法を作成し、国内12施設の食鳥処理場における衛生状況について試行的に検討した。

3. 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究

1) 遺伝子組換え微生物の安全性に関する研究(一般試験研究費)

生体内での微生物間の薬剤耐性遺伝子伝播性に関して検討を行った。

2) 食品中の薬剤耐性遺伝子が顕す薬剤耐性菌拡散への役割に関する研究(一般試験研究費)

食品に含まれる薬剤耐性遺伝子が、薬剤耐性菌の拡散に果たす役割について検討した。

4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

1) テトロドトキシンのリスク管理のための研究(厚生労働科学研究費補助金)

フグ毒(テトロドトキシン)をマウス毒性試験に供する際の毒素調整法の妥当性について比較解析した。

2) マリントキシンのリスク管理に関する研究(一般試験研究費)

マリントキシンによる食品汚染防止策について検討を行った。

3) 魚類食中毒シガテラの原因物質シガトキシン類標準品調製の検討(一般試験研究費)

有毒魚の探索とシガトキシン類の標準試料の調製方法について検討した。

5. 食品媒介性ウイルスに関する研究

1) ノロウイルスによる健康被害実態及び食品寄与率の推計に関する研究(食品安全委員会委託研究費)

定量的汚染実態調査プロトコールを作成し、試行を行った。

2) 網羅的ゲノム解析を用いた食品中のウイルスの解析に関する研究(厚生労働科学研究費補助金)

食品汚染を顕すウイルスの網羅的探知に向けて、次世代シーケンサーを用いた検査法に関する検討を行った。

3) 食中毒起因ウイルスの培養系に関する研究(一般試験研究費)

ノロウイルスの細胞培養系に関する検討を行った。

4) 海水中のノロウイルス指標微生物の分析法の開発(農林水産省委託研究費)

ノロウイルス汚染指標微生物としてF-RNAフェージ検出法を作成し、生産現場での導入可能性について

検討した。

6. 食品中のバイオテロに関する研究

1) 食品防御の対策法と検証に関する研究(一般試験研究費)

ボツリヌス症事例発生に備え、食品検査に関する検討を行った。

2) 食品バイオテロ病原体の危害分析に関する研究(一般試験研究費)

食品バイオテロへの利用が想定される病原体の早期探知に向けた遺伝子検査法の活用について検討を行った。

衛生微生物部

部長 工藤 由起子

概要

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

食品微生物および食中毒微生物関連では、主に細菌、真菌、寄生虫等を取扱い、広域食中毒事件における共通原因食品ならびに食中毒菌の究明、寄生虫汚染による食中毒の原因物質および発症機構の究明を行うとともに、これらの検査法の開発および試験法策定に寄与する試験研究を行っている。また、乳酸菌等の機能性成分としての微生物に関する研究を行っている。

食品中の真菌産生毒素関連では、汚染の実態調査に基づく、規格基準策定に必要な科学的根拠を集積するとともに、分析法の策定およびその評価のための妥当性試験等に関する試験研究およびリスク評価に必要な研究を行っている。

医薬品の衛生微生物では、エンドトキシン試験法に用いる組換え試薬使用の妥当性やエンドトキシンの不活化に関する検討を行うとともに、日本薬局方一般試験法収載の無菌試験や微生物限度試験ならびに医薬品品質工程試験法拡充に関する調査・研究を行っている。

環境微生物関連では、主に真菌を対象として、一般住宅や被災住宅の住居における真菌汚染とアレルギー発症の関連性・誘発要因の解明・予防法に関する調査研究やその他室内環境の衛生管理の評価に関する研究を行っている。

人事面では、菊池裕第一室長は令和元年5月31日付けで退職し、千葉県立保健医療大学教授に就任した。ま

た、令和元年8月1日付けで林克彦研究員を採用し、第一室に配属した。

客員研究員として菊池裕千葉県立保健医療大学教授、寺嶋淳岩手大学教授、小西良子麻布大学教授、山口照英日本薬科大学客員教授、高鳥浩介NPO法人カビ相談センター理事長、協力研究員として高橋治男元千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師、豊田淑江日本薬科大学助教、河合充生一般財団法人日本食品分析センター多摩研究所 薬事試験部 微生物試験課長、小沼ルミ東京都立産業技術研究センター主任研究員、大波純一独立行政法人科学技術振興機構バイオデータベースセンター研究員、伊澤和輝東京工業大学大学院研究員を迎え、さらに研究生2名、実習生6名とともに、精力的に共同研究を進展させた。大西室長他、食品衛生学雑誌第59巻論文賞を受賞した。

海外出張は、以下のとおりである。工藤由起子部長は、令和元年4月22日から27日の間、米国・アトランタ市で開催されたUJNR有毒微生物専門部会第53回大会日米合同部会に参加し、腸管毒素原性大腸菌の汚染主要食品および本菌主要血清群の解析についての研究発表および情報収集を行った。渡辺麻衣子第三室長は、同部会においてカビ毒産生菌の分布および最新の米国産農作物のカビ毒汚染状況についての研究発表および情報収集を行った。また、大西貴弘第四室長は、令和元年9月23日から26日の間、韓国・釜山市で開催された「韓国-日本粘液胞子虫シンポジウム」に出席し、クダアの精製法に関する講演を行った。

業務成績

1. 医薬品の無菌試験法に関する調査

収去調査等に使用可能な無菌試験法及び機器管理の標準作業手順書を作成した。無菌試験法に使用する機器類の定期的バリデーションを行った。

2. 食中毒細菌の食品汚染に関する調査

食中毒菌汚染実態調査の2009~2018年までのデータについて、検体を食品群に分類して集計を進めた。

3. 食中毒事例の原因食品調査

自治体からの依頼により、病原大腸菌O166 (*astA*陽性)の食中毒事例における原因食品調査に協力した。既存の複数のPCR法のうち一部で偽陽性が起こりやすい方法があるため注意が必要であった。また、腸管出血性大腸菌O145食中毒関連検体について、調査に協力した。

4. 食品中のかび毒に係る汚染実態調査及び暴露評価(フモニシン、デオキシニパレノール、アセチル化デオキシニパレノール、ニパレノール、オクラトキシンA及び麦角アルカロイドの含有実態調査)

フモニシン類についてはトウモロコシ加工品86検体、DON及びその類縁体についてはベビーフード15検体、OTAについては穀類加工品や香辛料など計195検体、麦角アルカロイドについては、穀類100検体の調査を実施した。今年度から調査を開始した香辛料については、EUで設定されている基準値(15 µg/kg)を超える17.7 µg/kgのOTAがパプリカ1検体で検出されたことから、今度も調査対象に加え、汚染レベルを調査していく必要があると考えられた。

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

自治体から9事例の情報・検体の収集を行い、寄生虫の同定及び解析を行った。

6. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証

微生物に関連する機能性表示食品36品目の分析法の検証を行った。さらにこのうち5品目を買い上げ、届け出があった方法で機能性関与成分を定性及び定量可能か検証実験を行った。

7. 小規模な食品事業者における食品防御の推進のための研究

飲食店を含む小規模食品事業者における食品への意図的な毒物混入を防御するための研究として、食品中での生残性も比較的高い*Yersinia*属菌の強毒株を対象とした検査法を確立するために前年度に開発した特異的遺伝子を標的にしたマルチプレックスPCR法において、一部の検出対象遺伝子の増幅産物の分子量が近く、両者の識別がわかりにくい点があったため、これを解決する計を確立した。

8. 住宅の断熱性能等と室内真菌・ダニ分布に関する研究

国内各地の住宅から採取した室内空気及びハウスダストの真菌叢解析を行い、検出された真菌と住宅性能の関連性について考察した結果、総真菌数と換気量との間にある一定の相関性があることが確認された。

研究業績

1. 医薬品の衛生微生物に関する研究

(1) 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(厚生労働省移替予算)

国際調和に基づくバルク原料変更後の日本薬局方エンドトキシン標準品6ロットに対して、カプトガニ血球由来のリムルス試薬で定量を行うことでロット間変動を評価し、ロット間に有意差がなく均質であることを示した。

- (2) 医薬品等規制行政に直結する施策研究費日本薬局方等の医薬品品質工程試験法拡充のための研究開発（厚生労働省移替予算）

マイコプラズマの培養条件を検討し、ゲノムコピー数がCFU (Colony forming unit) と比較して2~25倍程度である高品質マイコプラズマ参照品の調製法を確立した。

- (3) エンドトキシン及び制がん剤等化学物質の液相下不活化法並びに滅菌法の開発（日本医療推進事業費）

日本薬局方エンドトキシン標準品を添加し液体試料に対して、短波長紫外線を照射し、20~30分の照射でエンドトキシンが3 Log不活化が可能であることを示した。

- (4) 医薬品製造工程管理における微生物関連試験法の導入と評価に関する調査研究（日本医療推進事業費）

国内製薬企業に医薬品製造工程での微生物迅速試験法の利用状況を調査するアンケートフォームを送付した。

- (5) 医薬品等規制調和・評価研究事業／医薬品の品質確保のための日本薬局方改正に向けた試験法等開発に関する研究（日本医療推進事業費）

欧州薬局方において指標菌として用いられる *Acholeplasma laidawii* 及び未記載の *Mycoplasma arginini* を用いて0.1 µm フィルターに対するフィルターチャレンジ試験を実施した。限定的な結果ではあるが、高負荷では *M. arginini* が通過したことから、滅菌ろ過手法の検討の必要性が示唆された。

- (6) マイコプラズマのメタボローム解析を通じた生理活性分子探索と微生物迅速法の開発（科学研究費補助金（文部科学省））

抗体産生細胞に用いられるCHO DG44に対して日本薬局方参考情報記載のマイコプラズマ否定試験の陽性対象として妥当なマイコプラズマ種を接種し、マイコプラズマ感染モデルを確立した。

- (7) 医薬品品質の高度な管理に向け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）

日本薬局方エンドトキシン標準品を用いて、ウサギを用いる日本薬局方発熱性物質試験法及び単球活性化試験 (MAT)、また、リムルス試薬を用いる日本薬局方エンドトキシン試験法を並行して実施し、検出感度を比較することで、これらの試験法間の陽性及び陰性の判定に差異がないことを示した。

2. 食品微生物に関する研究

- (1) 水産食品中のヒスタミン生成菌に関する研究（一般試験研究費）

ヒスタミン生成量に影響する食品種や保存環境についての実験条件下での検討を行った。市販の魚干物や魚加工品について、ヒスタミン生成量を測定した結果、干物の一部で50 mg/kgを越える検体があった。他の検体については概ね5 mg/kgであったが、さらに多くの部位を試験して偏在性についても考慮する必要があると考えられた。

- (2) 食品添加物公定書の策定に関わる検討（厚生労働省移替予算）

食品添加物公定書（第9版）の微生物限度試験法における大腸菌の培養温度に関してFDAの Bacteriological Analytical Manual法 (BAM法) との違いについて検討し、BAM法における培養温度が公定書で指定されている温度より適していることを示した。

3. 食中毒微生物に関する研究

- (1) 食品中の *Escherichia albertii* の制御法の確立のための研究（厚生労働科学研究費）

E. albertii 特異的リアルタイムPCRを開発を検討し、その特異性が高いことを確認した。また、分離の効率性を高めるために既存の分離培地に特定の糖を加えた培地を試験し、暫定的ではあるが、以前よりさらに優れた検出法を確立した。さらに、食品や環境検体の汚染実態調査を実施し、汚染状況を明らかにした。加えて、今年度新たに *E. albertii* 集団食中毒事例が発生した自治体と協力し、疫学情報を収集した。

- (2) 食品中の *Arcobacter butzleri* の制御法の確立のための研究（厚生労働科学研究費）

市販されている鶏肉、豚肉、牛肉における *Arcobacter* 属菌及び *Campylobacter* 属菌の汚染菌数を測定した。鳥肉、豚肉で *Arcobacter* 属菌の陽性率は100%になった。しかし、豚肉における *Arcobacter* 属菌の菌数は鶏肉における菌数に比べて大変少ないことが明らかになった。また、下痢症患者の便から *A. skirrowii* を検出した。

- (3) 食品での腸管毒素原性大腸菌のリスク管理に関する研究（一般試験研究費）

コロレイトイブスタディの結果の解析を行い、腸管毒素原性大腸菌の毒素遺伝子のスクリーニングとしてのリアルタイムPCR法や選択分離培地での培養による分離について、食品での検出に優れる方法が確認された。

- (4) 肉加工製品におけるサルモネラの汚染実態調査（厚

生労働科学研究費)

国内に流通している鶏肉加工製品において、*Salmonella*属菌の定量法を確立した。確立した定量法を用いて、鶏肉加工製品における*Salmonella*属菌の定量汚染実態調査を開始した。

4. 真菌に関する研究

- (1) エステティックの施術の安全対策及び衛生管理手法の構築のための研究（厚生労働科学研究費，一般試験研究費）

国内各地のエステティックサロンから採取した室内空気、室内及び施術場所付着物の培養及び検出菌の定量・定性的解析を行い、エステティックサロン室内の真菌叢を把握したところ、衛生管理が不十分なサロンの存在が確認された。

- (2) アワノメイガ幼虫によるカビ毒産生糸状菌の体内保持・拡散機構の解明（科学研究費補助金（文部科学省））

2019年度までにトウモロコシ圃場及びトウモロコシに寄生するアワノメイガから分離した*Fusarium*属菌を菌種レベルまで同定し、液体培養したところ、フモニシン産生性があることが確認された。

- (3) 食品におけるマイコトキシン産生菌の分布及び検出法に関する研究（一般試験研究費）

ステリグマトシスチン（STC）産生菌の培養法によらない迅速なPCR検出法を用いて、国内流通玄米及びハトムギにおける*Aspergillus*属菌の汚染実態調査を行った。STC濃度がある程度高い場合有効な検出法であることが確認された。低濃度のSTC汚染検体を用いて、N数を増やしての追加検討が必要であると考えられた。

- (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（一般試験研究費）

2018年度までに収集した東日本大震災被災地における避難施設及び応急仮設住宅の真菌叢データを解析した。また、真菌とダニの共培養の追加実験を行った。

5. 真菌産生毒素に関する研究

- (1) フモニシンのモディファイド化合物のリスク評価に関する研究（食品健康影響評価技術研究（内閣府））

コーンスナックとコーンフレークなどのトウモロコシ加工品におけるモディファイドフモニシンの混入実態を明らかにした。モディファイドフモニシンを考慮すると、日本人におけるフモニシンのばく露量は既報の値の3～4倍であることがわかった。

- (2) 日本国内流通食品に検出される新興カビ毒の安全性確保に関する研究（厚生労働科学研究費）

タイプAトリコセセン化合物3種の一斉分析法についてコラボラティブスタディを実施し、妥当性を確認した。5食品目計148検体の調査を行った結果、3種のカビ毒の同時汚染はハトムギ加工品、コーンフラワー及び小麦粉（国産）で認められた。ビューベリシンとエンニアチンの分析法についても妥当性を確認した。8食品目208検体の調査を行い、ビューベリシンとエンニアチンは麦類で主に検出された。

6. 寄生虫に関する研究

- (1) すぐに喫食可能な生鮮魚介類におけるアニサキスの汚染実態調査（食品健康影響評価技術研究（内閣府））

汚染実態調査に用いるアニサキスの検出法を確立した。また、*Anisakis simplex sensu stricto*、*A. pegreffii*及び*A. berlandi*を同定可能なマルチプレックスPCR法を確立した。

- (2) 新規寄生虫に対する検査法の開発（一般試験研究費）

*Kudoa scomberi*に対する検査法を確立し、ソーダガツオにおける汚染実態調査を行った。

- (3) 寄生虫性食中毒の発症機構の解明（一般試験研究費）

昨年度クローニングしたプロテアーゼ遺伝子に加えて、2種類のプロテアーゼ候補遺伝子を見出した。

- (4) 食品における寄生虫汚染実態調査（一般試験研究費）

シカ肉とイノシシ肉における*Sarcocystis*属寄生虫の汚染実態調査を行った。シカ肉には複数種の*Sarcocystis*属寄生虫が寄生していることが明らかになった。イノシシ肉には*S. miescheriana*が単独で寄生していることが明らかになった。

有機化学部

部長 出水庸介

概要

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

当部は、厚生労働省管轄の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野としている部である。有機合成化学、計算機化学、メディシナルケミストリー、ケミカルバイオロジー、機器分析化学を基盤として、基礎的研究分野から

レギュラトリーサイエンスに関する諸研究を推進すると共に所内の他部門への研究支援、共同研究を積極的に推進している。薬品部とは医薬品の品質確保のための日本薬局方改正に向けた試験方法等開発に関する研究を行っている。遺伝子医薬部とはプロテインノックダウン法の開発に関する共同研究を行っている。生薬部、薬理部とは危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集および危害影響予測に関する共同研究を行っている。食品添加物部とは既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究を行っている。安全性予測評価部とは合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査に関する研究を行っている。医薬安全科学部とは日本薬局方および、日本医薬品一般名称データベースの開発を行っている。

人事面では、平成31年4月に正田卓司第一室長が復職、令和元年10月に三澤隆史主任研究官が第二室長に配置換えとなった。

令和元年度の研究業務として1) 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究、2) 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究、3) 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究、4) 医薬品の品質確保に関する研究などを行った。

研究員の受け入れに関しては、栗原正明博士（国際医療福祉大学薬学部教授）、西尾俊幸博士（日本大学生物資源科学部教授）、福原潔博士（昭和大学薬学部教授）、山口潤一郎博士（早稲田大学理工学部教授）、牛島健太郎博士（山陽小野田市立山口東京理科大学教授）、大庭誠博士（京都府立医科大学教授）に客員研究員として参画いただいた。協力研究員として袴田航博士（日本大学生物資源科学部准教授）、谷口陽祐博士（九州大学薬学部准教授）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。

海外出張は、以下のとおりである。出水庸介部長は、令和元年6月2日から8日の間、オランダ・アムステルダムで開催された医薬品規制調和国際会議（ICH）に参加し、M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」補遺作成について討議を行った。また、26th American Peptide Symposiumにおける研究発表のため、令和元年6月21日から29日の間、米国・カリフォルニアに出張した。三澤隆史第二室長は、令和元年7月14日から18日の間、21th European symposium on Organic chemistryにおける研究発表のため、オーストリア・ウィーンに出

張した。辻巖一郎主任研究官は、令和元年9月17日から19日の間、17th Discovery on Target（DOT2019）における研究発表のため、米国・ボストンに出張した。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

厚生労働省薬事食品衛生審議会薬事分科会委員および、医薬品医療機器総合機構（PMDA）専門委員（医薬品名称委員会、化学薬品委員会）として、日本薬局方の改正作業に協力した。

厚生労働省薬事食品衛生審議会指定薬物部会委員および、依存性薬物検討会委員として審議に協力した。

PMDA専門協議において医薬品一般名称（JAN）の作成に協力した。

ICH-M7専門家会議日本規制側副トピックリーダーとしてICH-M7会議に出席した。

危険ドラッグ等の乱用薬物の規制に関して、フェンタニル類縁体、LSD類縁体等の標品を合成し関係機関に供給した。

ラニチジン等への発がん性不純物（ニトロソアミン類）混入問題で顕在化した微量不純物の迅速分析法の開発を行った。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

- 1) 特殊な立体構造を形成する中分子ペプチドの設計・合成を行った。また、その一部を用いて広いスペクトルを持つ抗菌ペプチドの開発を行った。（文科科研費）
- 2) 既存添加物の規格試験設定をおこなうために、化学合成による既存添加物の定量用標品および内部標準物質の供給に関する研究を行った。（厚労科研費）

2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

- 1) 新規流通危険ドラッグ成分の生物活性予測法について、その適用の妥当性について検討した。（厚労科研費）
- 2) CB1受容体と合成リガンドのドッキングシミュレーションを行った。（厚労科研費）

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) キナーゼ阻害薬のオフターゲット作用の評価法開発を行うために分子プローブの合成を行った。（AMED-HS研究事業）
- 2) 細胞内タンパク質を標的とした阻害ペプチドの開発を行った。（文科科研費）

- 3) 長鎖アルキル基を導入したERリガンドのERサブタイプ選択性を検討した。(文科科研費)
- 4) 環状ジヌクレオチド誘導体の効率的な合成を行い、そのバイオフィルム形成阻害活性を評価した。(文科科研費)

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研究事業)
- 2) 日局データベースの記載事項・内容の拡充を行った。
- 3) 薬局方各条における有害試薬の可及的排除に関する研究を行った。(AMED)

以上の研究は、横尾英知博士研究員、土屋圭輔、池田健太郎、後藤千尋、佐藤友海、永沼美弥子、柳瀬雄太、津田萌菜、根本可南子、馬庭愛加、照井龍晟、平野元春の研究生、実習生および、所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

出水部長は、有機合成化学協会九州山口支部講演会、第40回ICH即時報告会、MOEフォーラム2019、CMC+AndTech FORUM、2019年度衛研シンポジウムで招待講演を行った。さらに、長崎大学、横浜市立大学にて特別講義を行った。

正田第一室長は、日本薬学会第140年会にて発表を行った。

三澤第二室長は、日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会、第35回日本DDS学会、ヨーロッパ有機化学シンポジウム 2019、第13回バイオ関連化学シンポジウム、第63回日本薬学会関東支部大会、第37回メディシナルケミストリーシンポジウム、第56回ペプチド討論会、日本薬学会第140回年会において発表を行った。

辻主任研究官は、日本法中毒学会第38年会、第45回反応と合成の進歩シンポジウム、第56回全国衛生化学技術協議会年会、第63回日本薬学会関東支部大会、日本食品衛生学会第114回年会および日本薬学会第140回年会において発表を行った。

また論文及び総説・解説等は、*Pharmaceuticals*, *ACS Chem. Biol.*, *ChemMedChem*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Anal. Sci.*, *Sci. Rep.*, *Org. Process Res. Dev.*, *Chem. Commun.*, *MedChemComm*, *Yakugaku-Zasshi*, *Biol. Pharm. Bull.*, *ChemElectroChem*, 薬事日報誌等に発表した。

生化学部

部長 近藤一成

概要

生化学部では、食品、医薬品および医薬部外品等の業務関連物質の生化学的試験研究として、放射線安全管理と医薬品等品質安全性に関連する研究、遺伝子組換え食品等の公定検知法開発および安全性評価に関する基盤研究、食品等のアレルギーおよびアレルゲン表示に関する試験研究および、生体の生化学的機能制御に関する研究を行っている。

令和元年度は、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や脂質代謝機能に及ぼす影響に関する生化学的研究、(2)食物中アレルギー物質の表示に関する研究、(3)遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する分析化学的および生化学的研究、遺伝子組換え食品と添加物の主要国における法制度に関する調査研究、(4)ゲノム編集食品の安全性確保に関する基盤研究および体制整備、(5)自然毒のリスク低減のための生化学分析に関する研究、(6)放射線安全管理及び放射性医薬品の品質等に関する研究、について研究業務を実施した。

人事面では、中村公亮第二室長が輸出拡大に向けた食品安全体制の強化のために緊急増設された食品部第五室に令和元年7月26日付で異動となった。吉場聡子主任研究官(東大・薬より)が令和2年1月1日付けで第二室に着任した。遺伝子医薬部の柴田識人主任研究官が令和2年3月1日付で第二室長に昇任した。

独立行政法人農研機構食品研究部門の佐藤里絵研究員、および沖縄科学技術大学院大学の早川英介研究員を協力研究員として受け入れた。外国出張は、近藤一成部長は自然毒の分析に関する研究成果発表のため食品分析の進歩に関する国際シンポジウムRAFA2019に出張した(チェコ、プラハ、令和元年11月4日から9日)。蜂須賀暁子室長は食品中放射性物質の検査法に関して説明および議論のため出張した(中国、令和元年5月27日から29日)。安達玲子室長はアレルゲン表示のための特定原材料リアルタイムPCR法の妥当性試験に関する研究発表のためだい133回AOAC年会へ出張した(米国、デンバー、令和元年9月8日から13日)。最上知子主任研究官はカーボンナノチューブの毒性発現機構に関する研究発表のため欧州毒性学会に出張した。また、コレステロール代謝機構に関する研究発表のためHDLワークショップへ出張した(スペイン、バレンシア、令和元年9月23日から29日)。

放射線管理業務関連では、川崎新庁舎での放射線管理業務や教育訓練を実施するとともに法改正に伴い予防規程の変更届を令和元年8月に原子力規制庁へ提出した。また、令和元年9月施行の特定放射性同位元素に係る防護措置のため、防護管理規程の作成および教育訓練を実施した。令和2年1月には原子力規制庁による防護措置に関する立入り検査に対応した。

また、曾我，中村，近藤らの論文が，第14回日本食品化学学会論文賞を受賞した。

業務成績

1. 新開発食品関係

- 1) 遺伝子組換え食品検査法の各試験検査機関における技能確認のため，多機関による遺伝子組換えサケ(AquAdvantage)の検査法を対象として外部精度管理試験を実施した(食品等試験検査費)。
- 2) 安全性未承認遺伝子組換え食品監視対策のため，遺伝子組換えコムギを対象とした検知試験法の評価及びスクリーニング法の開発，モバイルリアルタイムPCR装置の利用に関する検討，遺伝子組換えサケ検知法のリアルタイムPCR反応陽性対照試験の特異性評価，ならびに安全性未審査の遺伝子組換え酵母とリングについての情報収集を行った。また，主要な国及び地域における遺伝子組換え食品及び添加物の規制に関する法律，規制に関わる審査制度等の調査を実施したゲノム編集食品等の届出制度のための体制整備を行った(食品等試験検査費)。
- 3) 新しい遺伝子組換えとうもろこし検査法の検討，遺伝子組換えダイズ検知法の検出限界についての検討，ダイズ内在性配列(Le1)の増幅不良の原因を特定するための追加試験，ならびにリアルタイムPCR新機種による内標比の測定を行った。また，次年度に向けた検査法の確立と標準化に必要な研究試験の計画案を作成した(消費者政策調査費)。

2. 食物アレルギー関係

医師および患者向けの食物アレルギー関連資料(加工食品のアレルゲン含有量早見表，食物アレルギーひやりはっと事例集)の改訂を行った(消費者政策調査費)。

3. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

- 1) 令和元年度放射線業務従事者13名(他一時立入者登録15名)，取扱等業務従事者12名，1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者25名の登録があった。放射線管理業務としては食品中放射性セシウム，ストロンチウム等の分析等所内の業務対応可能な施設の構築及び維持のほか，所内の放射線使用に関する教育指導も含め

た全般に対応した。また，昨年度に引き続き放射線障害防止法改正に伴う諸対応を行った。

- 2) 食品等試験検査(食品中の放射性物質の摂取量等調査)のため，トータルダイエットスタディ調査を食品部と行った(食品等試験検査費)。

4. その他

- 1) 国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース(令和元年年10月)において「ゲノム編集技術を利用した食品等とその取扱い」について講義を行った。
- 2) ISO/TC34/SC16総会ポストワークショップにおいて国内における遺伝子食品検査法に関する講演を行った。
- 3) 薬事・食品衛生審議会の放射性医薬品基準改正検討委員会及び薬事分科会動物用医薬品等部会動物用医薬品残留問題調査会，内閣府食品安全委員会遺伝子組換え専門調査会，アレルゲンを含む食品に関するワーキンググループ及び菌末を原材料として使用する調製粉乳に関するワーキンググループ，内閣府消費者委員会食品表示部会に協力を行った。

研究業績

1. 食物アレルギーの関わる免疫系細胞の機能および脂質の代謝機能に及ぼす影響に関する生化学的研究

- 1) 「医薬部外品及び化粧品に配合される成分によるアレルギー発症の防止に関する研究」として，医薬部外品・化粧品等に使用されるタンパク質性成分のアレルゲン性に関して，化粧品等に汎用される溶剤類が経皮感作に与える影響等について動物モデル実験系を用いて検討した。また，諸外国における規制状況等に関する情報収集を実施した。(医療研究開発推進事業費補助金)。
- 2) 「食品用途となるナノマテリアルの暴露による毒性評価に関する研究」として，アレルゲンタンパク質による経皮感作・経口惹起のマウスモデル実験系を確立し，酸化チタンナノマテリアルが食物アレルゲンによる経皮感作・経口惹起に影響を与える可能性を示した。(厚生労働科学研究費補助金)。
- 3) 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究」として，アレルゲン性予測に必要とされる既存アレルゲンとの構造相同性の評価に利用する目的で，アレルゲンデータベース(ADFS)のアレルゲンデータの整備，エピトープ情報の追加を行った。またAIを活用したアレルゲン性予測手法開発のためのデータセット構築を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 4) 「マスト細胞を介するアレルギー反応を制御する食

品由来機能性分子の探索」として、得られた候補IgEシグナル伝達制御分子について解析を行い、マスト細胞の脱顆粒制御機構の解明を試みた。(科学研究費補助金)。

- 5) 「ナノマテリアルの慢性毒性評価研究」において、各種カーボンナノチューブによるインフラマソーム活性化の薬物による制御を解析した(厚生労働科学研究費補助金)。また内因性結晶性異物によるインフラマソーム活性化における貪食受容体の役割を解析した(科学研究費補助金)。
- 6) 「美白成分の安全性評価法の策定に関する研究」において、細胞モデルでのロドデノール類似の各種白斑誘導性物質の代謝活性化を解析した(厚生労働科学研究費補助金)。

2. 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究

- 1) 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究」で、人工ヌクレアーゼの特異性を調べる*in vitro*アッセイツールの改良、新規代謝物の同定、推定手法の開発、機械学習を用いた新たなアレルゲン性予測手法の開発、遺伝子組換え並びに新育種技術により開発された動植物の開発状況、および主要国の規制制度調査を実施した。さらに、いくつかの食物アレルゲンを分解性試験で分解させて得られた断片や残存物が食物アレルギー患者に由来するIgEと結合するかを調べた(厚生労働科学研究費補助金)。
- 2) 「分別生産流通管理されていない海外産non-IPハンドリング大豆粒の遺伝子組換え簡易検知法の開発」で、国内に流通している不分別大豆中のGM大豆の実態調査を行った((公財)飯島藤十郎記念食品科学振興財団)。
- 3) 「ゲノム編集が遺伝情報へ及ぼす影響の動的モニタリングを可能とするための基盤研究」で、新型プローブを使ったヒストンエピゲノム修飾変化を網羅的に検出する方法の改良を行った(科学研究費補助金)。
- 4) 「腸オルガノイド作製の基盤となるトランスクリプトーム/プロテオームの解析」で、マウスiPS細胞を用いた内胚葉または腸のオルガノイドの分化誘導法について文献調査と検討を行った(科学研究費補助金)。

3. 自然毒のリスク低減に関する研究

- 1) 「植物性自然毒による食中毒対策の基盤整備のための研究」において、高等植物の中毒被害低減と中毒発生時の原因種特定のための簡易および確定遺伝子検査法、中毒年次推計、分析法開発を行うのに必要な遺伝子配列情報をまとめたデータベースを生化学部内に

構築した。また、野外でも可能なLAMP法を用いた検査法の検討も行った(厚生労働科学研究費補助金)。

4. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 「各種食物アレルゲンの解析並びにアレルゲンを含む食品の検査法の応用及び改良等」として、各種食物アレルゲン(鳥卵、魚介類、甲殻類、果実・野菜類等)に関する交差反応性等の特性解析を行った。また現行のアレルゲンを含む食品の検査法について、確認検査法改良に関する検討を行った。(消費者政策調査費)。

5. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

- 1) 「食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究」において、より効率的な検査法に資するため非破壊式放射能測定装置の性能評価を福島県の協力も得て行った。また、食品への汚染が懸念される天然放射性核種の調査、並びに緊急時に測定対象となる核種及びその分析法の調査を行った(厚生労働科学研究費補助金)。
- 2) 「抗体等放射性医薬品の品質リスク評価・製造品質管理に関する研究」として、評価に用いるモデル抗体の放射線による安定性の検討及び放射性医薬品の品質規格における問題点の抽出を行い、その対処法について検討した(医療研究開発推進事業費補助金)。
- 3) 「安全・安心・スマートな長寿社会実現のための高度な量子アプリケーション技術の創出」の短寿命治療用RI製剤の臨床応用に向けての基盤整備研究において、問題点の整理及び検討を行った(JST産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラムOPERA)。

安全情報部

部長 畝山 智香子

概要

安全情報部では、食品の安全性に関する情報の収集、加工、解析、評価、蓄積及び提供並びにこれらに必要な情報の調査及び研究を行っている。国際協力のためのNational GEMS Centreとして活動しCodexにおける国際規格策定やその国内規制への反映の多様な側面での支援を行った。またこれまでに引き続き、食品の安全性に関する海外の最新情報、緊急情報及び学術情報を調査し、「食品安全情報」として定期的に発行するとともにwebサイトにおいて提供した。食品中微生物分野では日本でのHACCP制度の導入支援のため国内外の調査事業に協力し、新型コロナウイルス(COVID-19)に関する

食品安全関連情報ページを作成した。食品中化学物質分野では食品中汚染物質、植物性自然毒による食中毒やいわゆる健康食品の原材料成分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。

海外出張としては、窪田邦宏室長が、国際食品保全学会2019年次学術集会IAFP2019（米国・ルイビル、令和元年7月20日～7月26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。またフランス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（フランス・パリ及びリヨン、令和元年11月3日～11月10日）を行った。欧州疾病被害実態会議EU Burden meeting 2019に参加し食中毒被害実態推定に関する情報収集を行うとともに、デンマークのアイスクリーム製造現場における衛生管理実態の調査を行った（デンマーク・コペンハーゲン及びティステズ、令和2年2月16日～2月23日）。渡邊敬浩室長が、厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課からの依頼でCodex残留農薬部会第51回会合（中国・澳門、平成31年4月8日～13日）、食品監視安全課からの依頼でCodex分析・サンプリング法部会第40回会合（ハンガリー・ブダペスト、平成31年5月27日～31日）にそれぞれ出席し、政府代表団の一員として討議に加わりとともに科学的助言を提供した。また、ASEAN Council of Japan Alumniからの依頼で15th ASJA-ASCOJA-JAOL INTERNATIONAL SYMPOSIUM（ラオス・ビエンチャン、令和元年10月3日～6日）に出席し基調講演を行った。

業務業績

図書・情報サービス

1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌は、78タイトル（和雑誌：14、洋雑誌：64）を購入した。また、図書は、約100冊を受け入れ、単行本は約10,000冊、製本雑誌は約31,000冊となった。

文献の相互貸借事業に関しては、外部から69件の依頼を受け、外部へ105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（令和元年、第137号）の作成と配布に関し、当所の国立衛研報告編集委員会に協力した。

研究業績

1. 乳及び乳製品の試験法に関する検討

濃縮乳、無糖練乳、全粉乳及び加糖練乳における乳脂肪の分析法の特性を明らかにし、国際的な規定に合致した分析法に改良するとともに、試験室間共同実験の計画・実施を通じて、国際的な要求水準を満たす内容で妥当性を確認した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

2. 食品に残留する農薬等の検査データの集計と解析

平成30年度に全国の自治体等で実施された検査の結果を、約300万件のデータとして集計・解析した（食品等試験検査費、医薬・生活衛生局食品基準審査課）。

3. 食品に残留する農薬管理における方法論の国際的整合に関する研究

1) FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）が発行した評価書から2,4-Dを選定し、農薬の最大残留基準値（MRL）案導出過程を解析し、評価書を翻訳するとともに解説を加え、実際にMRLを導出する政府職員の能力養成のための資料を開発した。

2) 2015年～2018年の間にJMPRが報告した一般課題が特定された背景と議論の動向を調査し、生涯よりも短期間の暴露量推定など、我が国のMRL設定ガイド更新のための基礎資料を作成した。

3) 薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会において示された「食品中の農薬の残留基準値設定の基本原則について（案）」の策定を支援した。加えて、厚生労働省による「MRL設定のためのデータ要件ガイド」の策定支援を目的に、作物残留試験に関するOECDテストガイダンスの主要点を抽出し提言した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

4. 国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究

1) Codex委員会に設置されている分析・サンプリング法部会（CCMAS）並びに残留農薬部会（CCPR）における議論を精査し、その背景にある科学的な原理・原則を踏まえ考察した。また、国際整合のために今後我が国が採るべき行動について、各部会における議論への貢献の仕方も含め提言した。

2) Codex委員会と食品衛生法に基づく我が国との間で、食品衛生に関する方針や対策を比較し、違いが生じる原因を意思決定過程等の情報解析を通じて考察した。

3) 研究班全体の活動を統括した。また、厚生労働省職員を対象とした研修の企画を支援し講師を務めた。そ

の他、「食品分析の国際動向を知る」をテーマとしたシンポジウムを開催し盛況を得た（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

5. 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のための研究

政府方針である農林水産物・食品の輸出拡大に貢献するための輸出先国の規制等への対応を検討する研究として、国際標準のMRL設定及びインポートトレランス申請に必要な分析法の構築と評価、加工試験の実施また、世界的な公開データの活用について検討した（厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業）。

6. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究の分担研究

規制機関による汚染物質等の評価状況とPFOA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）。

7. 食品衛生検査を実施する試験所における品質保証システムに関する研究の分担研究

厚生労働省が示す業務管理要領の改定検討の一環として、微生物を対象とし国際的な要求水準を満たす内部品質管理に関するガイドライン案を開発した（厚生労働科学研究費補助金）。

8. 食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に関する研究

食品の安全性に関わる国際機関（WHO、FAO、Codex委員会、IARC等）や各国担当機関（EUのDGSANCO及びEFSA、米国FDA、USDA、CDC、英国FSA、カナダCFIA等）の最新情報、規制情報、評価情報等、及び主要な学術雑誌を調査し、重要な情報を要約した「食品安全情報」（隔週刊）を26報発行した。「食品安全情報」はwebで一般公開している。また、国内外で新たに生じた食品安全上の問題や健康への影響が懸念される課題等について、網羅的に情報を収集し、検討した（例：スペインでローストポークの喫食により発生したリステリア感染アウトブレイク、米国及びカナダでロメインレタスの喫食により発生した大腸菌O157:H7感染アウトブレイク、米国で生鮮ブラックベリーの喫食により発生したA型肝炎感染アウトブレイク、米国で固ゆで卵の喫食により発生したリステリア感染アウトブレイク、米国でエノキダケの喫食により発生したリステリア感染アウトブレイク等）。食品添加物及び農薬・動物用医薬品データベース及びwebサイトで提供している食品関連情報について、情報の追加・更新を行った。また各

種アウトブレイクや関心の高い事項に関する食品関連情報webサイトの更新を適宜行った。（一般試験研究費）

9. 国内で多発するカンピロバクター食中毒の定量的リスク分析に関する研究（カンピロバクター症をはじめとする食品媒介感染症被害実態の推定）

急性下痢症疾患による被害実態推定のモデル研究として、M県の臨床検査機関における積極的サーベイランス及び全国を対象とした民間検査機関からのデータを電話住民調査データと組み合わせた被害実態推定を行った（食品健康影響評価技術研究）。

10. 小規模事業者等におけるHACCP導入支援に関する研究

小規模事業者等に対するHACCP導入支援に関して、フランスにおける衛生監視指導実態を視察し、EUにおける各種制度の運用状況、HACCPに係る運用状況の調査、分析等を行い、国内の小規模食品製造施設等における衛生指導方法等を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

11. 国際的な動向を踏まえた乳及び乳製品の衛生管理及び試験法確立のための研究（乳及び乳製品に関する国際動向に関する研究）

諸外国における乳製品による健康被害実態、食品汚染実態、定められた微生物規格基準とそのサンプリングプラン、試験法の運用実態等に関する情報収集を行った。EUでの製造工程での衛生管理実態について、デンマークのアイスクリーム工場等を視察し、情報を収集した（厚生労働科学研究費補助金）。

12. 食中毒関連情報調査

食中毒調査支援システム（NESFD）データベースへの食中毒事件調査結果詳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）。

13. 輸出国における食品の病原微生物等による汚染状況等調査

諸外国（特にアジア及び経済連携協定が締結された国）における病原微生物による食品の汚染状況を調査した。EUのRASFF（Rapid Alert System for Food and Feed：食品及び飼料に関する早期警告システム）、米国のFDA（食品医薬品局）及びUSDA FSIS（農務省食品

安全検査局), 及びカナダCFIA (食品検査庁) のそれぞれのデータベースの検索・解析を行った。最近5年間の汚染状況の傾向を解析した。さらに病原微生物の発症菌数等の情報の調査を行った。食品安全委員会の各リスクプロファイル, 米国食品医薬品局 (US FDA) 発行「Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins」, オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM) 発行「Disease burden of food-related pathogens in the Netherland」, Eurosurveillance誌掲載の欧州の各病原体の重篤度に関連するデータ, 米国食品由来疾患アウトブレイクサーベイランスシステム (FDOSS) データ, 食品安全情報 (微生物) の直近3年間 (2017年1月~2019年12月) で紹介した食中毒アウトブレイク等のデータを解析した (食品等試験検査費, 医薬・生活衛生局食品監視安全課)。

14. 輸出国における農薬等の使用状況等調査

諸外国の残留農薬・動物用医薬品モニタリング計画を調査し, 検査対象項目, 検出・違反頻度の多い品目・生産国・農薬/動薬等をまとめ, 我が国と比較した。また, 我が国と諸外国で設定されたADI・ARfDの一覧を作成した (食品等試験検査費, 医薬・生活衛生局食品監視安全課)。

15. 食品中の汚染物質に関する調査

アフラトキシン, 鉛, 無機ヒ素の関連情報を網羅的に調査・整理し, 各々リスクプロファイルを作成した (食品等試験検査費, 医薬・生活衛生局食品基準審査課)。

16. 指定成分等含有食品の製造管理手法等に係る検討

一般的に「健康食品」と呼ばれる製品に使用される原材料/成分について, 諸外国でのリスク評価や規制状況等を調査・整理した (食品等試験検査費, 医薬・生活衛生局食品基準審査課)。

17. 植物性自然毒による食中毒対策の基盤整備のための研究

国・地方自治体による植物性自然毒に関する消費者向け情報の提供状況を調査・整理した。また食中毒発生時の迅速な原因特定につなげるためのネットワーク等の方策について検討した (厚生労働科学研究費補助金)。

18. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究

先行する研究課題で食品中放射性物質の検査結果とその意味についての周知が不足していることが示唆され, 適切なリスク管理を可能にする情報提供のありかたにつ

いて検討した (厚生労働科学研究費補助金)。

医薬安全科学部

部長 齋藤嘉朗

概要

当部は, 医薬品及び再生医療等製品の安全性に関する情報の解析及び評価, 医薬品及び再生医療等製品による副作用の発現の予測及び防止その他の医薬品及び再生医療等製品の安全性の確保に関する研究を所掌する。医薬品等の臨床試験, 市販後における安全対策・適正使用に関し, 1~数年後の行政施策立案に必要な研究を行うと共に, ヒトでの知見を非臨床等にフィードバックすることを目標に業務を遂行している。

現在, 当部では, 医薬品の開発効率化及び適正使用推進に資することを目的に, 1) 医療情報データベース等を用いるジェネリック医薬品やバイオ後続品の使用実態調査及び各種医薬品による副作用発現要因の解明等の薬剤疫学研究, 2) アジア地域における臨床試験の活性化のための医薬品の有効性・安全性に関する民族差研究, 3) 医薬品の有効性・安全性バイオマーカーの探索, 検証及び評価に関するオミックス・分析化学 (バイオアナリシス) 的研究, 4) 特異体質性重篤副作用の発症機構の解明や発症予測系の確立に関する免疫生化学的研究を主として行っている。重症副作用に関するバイオマーカー探索・検証研究では, AMED研究として行った官民共同研究が終了し, 特に間質性肺炎に関して, 有望なバイオマーカーを見だし, 特許出願を行った。また, ゲノム研究に関しては, サルファ剤による重症薬疹発症に関連するHLA型について, 多施設共同の解析を行い, 論文化を行った。さらに核酸医薬品やバイオマーカーの生体試料中濃度分析法やマイクロサンプリング法など, 評価法の確立・標準化に関する官民共同研究も順調に成果を挙げ, 学会・論文発表している。

また特筆すべき点として, 齋藤公亮室長が, 日本薬物動態学会第34回年会において, 「Identification of liver damage biomarkers using comprehensive hydrophobic metabolomic analysis」というタイトルでベストポスター賞を受賞した。

人事面では, 薬剤疫学研究に多大な業績を挙げた今任拓也・主任研究官が, 令和元年12月31日付けで退職し, 国立がん研究センターへ異動した。新天地でのいっそうの活躍を祈念する。

海外出張は以下の通りである。齋藤嘉朗部長はバイオアナリシス関係の国際学会での発表のため米国に (平成

31年4月)、またICH出席のためシンガポール(令和元年11月)に出張した。佐井君江室長は医薬品辞書の国際規格策定に関する会議(ISO/TC215 W6)へ出席のため、スウェーデン(平成31年4月)及び韓国(令和元年11月)へ出張した。齋藤嘉朗部長、荒川憲昭主任研究官は、重篤副作用に関する症例の集積・遺伝子解析に関する調査のため、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課の太田氏とニュージーランドに出張した(令和元年6月)。孫雨晨研究員は、核酸医薬品の新規定量法について国際会議で発表するため、ドイツ(同年10月)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、抗腫瘍薬製剤を対象に、ナショナルデータベースや医療情報データベースを用いて、後発品の使用実態と共に副作用リスクについて、評価を行った。

3. 遺伝子多型探索調査事業

重篤副作用の症例集積ネットワークや研究方法の改善等を目的として、ニュージーランド・オタゴ大学におけるゲノム薬理学研究の研究体制、診断基準、試料収集方法及び解析手法の調査を行った。また、同大学ファーマコビジランスセンターで行われている、製造販売後の副作用自発報告症例の収集について調査した。さらに薬物性肝障害について、10症例(累計304症例)の集積を行うと共に一部ゲノム解析を行った。遺伝子マーカーの調査に関しては、インフリキシマブや生薬・カシュウ等の報告を追加した。

4. 医薬品の安全性情報に関する業務

WHO、米国FDA、EU EMA、英国MHRA、Health Canada、豪州TGA、ニュージーランドMEDSAFEなどの海外公的機関から発信される医薬品の安全性に関わる最新情報、規制情報、評価情報等を収集、評価し、「医薬品安全性情報」として隔週で行政、PMDAなどの関連部署に配信した。また研究所のWebサイトを通じて一般にも情報提供を行った。

研究業績

1. 医薬品の国内外の安全性情報の解析及び評価に関する研究

1) 個別症例安全性報告の国際標準規格の円滑な国内導入に向けた課題の調査・整理等に関する研究(日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

個別症例安全性報告等に活用する医薬品識別情報国際規格の円滑な国内導入の実現に向けて、各国の実装準備状況、国際的な共同活動や課題について調査した。また、国内標準の検討に向け、既存の各種医薬品識別コードの特性調査及び相互活用における課題を整理した。

2) 医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースの利活用方法に関する薬剤疫学研究(一般試験研究費)

共同研究機関及び研究用医療情報データベースを用いて、構築した薬剤性低カルシウム血症の検索式を適用し、デノスマブによる低カルシウム血症に対する行政施策の臨床現場における影響について解析した。また、東アジア連携施設との共同による、レセプトデータベースを用いた重症薬疹発症頻度の民族差の有無、及び遺伝的要因及び他のリスク要因との関連を解析した。

3) 東アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意事項に関する研究(日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

過去2年間で評価していない主として分子標的薬を対象に、東アジア諸国の医薬品添付文書等に記載された臨床試験での有効性・安全性のデータを比較し、民族差の可能性をもたらす要因の検討を行った。開発企業の協力による東アジア国際共同治験データを用いた解析を実施し、有効性の民族差の有無・要因について考察した。

4) バイオマーカー分析及び薬物濃度分析法に関する研究(日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

専門家による班会議を開催し、バイオマーカー分析法に関する留意点文書(概念文書)案の素案を作成した。またICH M10(生体試料中薬物濃度分析法バリデーション)ガイドライン案に関し、パブリックコメントの募集、説明会の開催、コメントの取りまとめ及び案の改訂に貢献した。さらにICH M12(薬物相互作用)の国内研究班会議を構築し、活動を支援する科学的検討を行った。

5) 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 阻害薬を対象として、バイオシミラーとその先行品との臨床的同等性を評価するため、副作用報告データベースによる副作用プロファイルの比較解析を行った。

- 6) 人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価 (厚生労働科学研究費補助金・政策科学総合研究事業)

PMDAにおいて収集されている副作用症例報告のテキストデータから、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症 (SJS/TEN) の副作用判定に重要と考えられる因子を、機械学習を用いて抽出し、得られた素性テーブルを基に機械学習を用いた副作用評価を実施した。その結果、約80%の精度を得ることができた。

- 7) 次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究 (日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

次世代型 (非天然型) 中分子ペプチドの非臨床安全性評価に関するWet研究で得られた知見や国内・海外の規制情報・承認情報を整理すると共に、専門家からなる班会議を組織し、留意点に関する議論を行い、規制要件案の素案を作成した。

- 8) 医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価に関する研究 (一般試験研究費)

医薬品の安全性に関する海外公的機関の最新の勧告や規制情報等について、エビデンスを調査・検討した上で情報提供した (26号発行、総ページ数310ページ)。

- 9) 次世代シーケンサーを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究 (日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

国内での次世代シーケンサーの臨床応用に関して規制科学的な評価手法を確立するため、海外の次世代シーケンサーによる遺伝学的検査に関するガイドライン及びバリエーションデータベースの調査を行い、国内の実情に合う評価指標を抽出・選択した。

- 10) 厚生労働分野のオープンサイエンス推進に向けたデータポリシー策定に資する研究 (厚生労働科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業)

厚生労働省が所管する研究機関で策定すべきデータポリシーに関して、アンケート調査を行って機関共通及び個別に取り組むべき事項を整理し、一貫性及び整合性のあるデータポリシーの要件を明らかにした。

- 11) バイオ後続品開発の合理化及び普及に向けた研究 (日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

バイオシミラーに関し、米国、韓国、タイ等について、バイオ後続品のガイドライン調査を行った。さらにインスリングルルギンについて、バイオシミラーと先行品に関し、各国の副作用プロファイルを比較した。またリウマチ、炎症性腸疾患、血液、腫瘍領域の医師を対象に、バイオ後続品の選択・採用、患者への説明等に必要な情報等に関するアンケート調査を実施した。

2. 医薬品の安全性等に関するゲノム薬剤疫学・バイオマーカー研究

- 1) 複数の免疫学的重篤副作用に関する遺伝学的要因及び感染症要因の同定と安全対策への応用に関する研究 (日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

重篤な副作用であり、医薬品の適正使用にとって大きな問題となっている横紋筋融解症、薬物性間質性肺疾患、重症薬疹の3種に関して、厚生労働省医薬品食品局安全対策課、医薬品医療機器総合機構、及び日本製薬団体連合会の協力の下、全国から副作用患者資試料 (ゲノムDNA及び臨床情報) の集積を行った。これまでに横紋筋融解症では累計251症例 (確定例203例)、薬物性間質性肺疾患では累計231症例 (確定例171例)、重症薬疹では累計335症例 (疑い例を含む確定例) に達した。サルファ剤によるSJS/TENの発症と関連するHLA-A*11:01に関し、論文を発表した。また、低分子医薬品による間質性肺炎発症と関連するHLA型を見いだした。SJS/TENの発症初期機構として、HLA分子への被疑薬の直接的結合性に関する解析を引き続き行った。さらに、前年度に感染症との関連が認められた重症薬疹及び薬物性肝障害について、日本のデータベース解析で見いだした関連を対象に、米国の副作用自発報告データベースを用いて検証を行った。

- 2) 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発 (日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

薬物性肝障害、間質性肺炎、重症薬疹に関し、発症患者等の血液・尿・臨床情報を収集すると共に、主として重症薬疹に関し、新規を含めバイオマーカー候補の検証を行った。また薬物性肝障害、間質性肺炎に関するバイオマーカー候補の検証を、分析法の構築を含め、さらに進めた。5年間で、副作用で変動するバイオマーカー候補を、薬物性肝障害10種、間質性肺炎9種、重症薬疹12種、それぞれ見いだした。

3) 精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業）

引き続き、がん分子標的治療薬を始めとする医薬品投与患者の投与前血漿を用いて、内在性代謝物（約1000種の分子）を対象にした網羅的メタボローム解析（LC-MS/MS法）を行った。

4) 小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・難治性疾患実用化研究事業）

引き続き、小児・周産期領域難治性疾患の疎水性メタボローム解析を行った。

5) 卵巣明細胞腺がんの血液凝固異常・抗がん剤耐性に着目したトランスレーショナルリサーチ（日本学術振興会・科研費）

引き続き、集積した患者データに基づいて、新規卵巣癌バイオマーカーTFPI2の血中レベルと患者年齢、臨床病期や病理検査結果との関係性について調査を進め、TFPI2の臨床的有用性を評価した。

6) バイオ医薬品等の品質管理・安全性評価とガイドライン策定に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業）

抗体医薬品が投与されたリウマチ患者及び炎症性腸疾患患者の血液試料を収集し、HLA解析等の遺伝子解析を行った。また免疫原性評価ガイドライン案等に盛り込むべき内容を検討した。さらにバイオ後続品の指針の改訂に貢献した。

7) ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解析又は創薬ターゲットの開発（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・長寿・障害総合研究事業）

ヒト血中エクソソームの疎水性メタボローム解析における標準作業手順を確立し、それに則って血液検体を用いたエクソソームの疎水性メタボローム解析を実施した。

8) 抗がん剤の薬物応答予測法の開発と診断への応用（一般試験研究費）

イマチニブ等に関し、遺伝子多型・ハプロタイプ情報を用いて、薬物動態パラメータ及び有効性・副作用情報との相関解析を行い、論文化を開始した。

9) エクソソーム脂質に着目した薬剤性肝障害に対する新規バイオマーカーの網羅的探索研究（日本学術振興会・科研費）

肝毒性を誘発する薬物を投与したラットの血漿を用

いたりピドミクス解析により、肝障害時に特徴的な発現変動を示す血漿エクソソーム中の脂質分子を複数種同定した。

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）

引き続き、フラグメント分子軌道法及び非経験的分子軌道法を用いて、医薬品と副作用関連分子との相互作用を予想する方法を精緻化した。

2) マイクロサンプリングに関する生体試料中薬物濃度分析（バイオアナリシス）手法の標準化（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

マイクロサンプリング基盤技術（低分子医薬品）に関し、採血部位によるトキシコキネティクスへの影響を評価した。また、毒性物質2種について、毒性指標へのマイクロサンプリング影響を評価した。核酸医薬品（アンチセンス医薬品）及び低分子バイオマーカーに関し、昨年度構築した測定手法の多施設分析法バリデーションを実施し、施設間再現性等に関する結果を取りまとめた。

3) アレルゲンの力価評価に関する研究（日本医療研究開発機構・医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業）

スギ花粉抗原で免疫したマウスプール血清を用いて、スギ花粉の安定性試験（ベンチトップ、短期保存、凍結融解、長期保存）を実施した。また、スギ花粉患者の標準プール血清を調製し、EXiLE法による評価法開発を行った。

4) 新規卵巣がん診断マーカーTFPI2の基礎的性状解析（日本学術振興会・科研費）

妊婦胎盤及び卵巣がんが産生するTFPI2の糖ペプチドの質量分析データを比較し、呈示される糖鎖構造の違いを明らかにした。

4. システム開発と分析法の解析・評価手法に関する情報工学的研究

AIを活用した安全性予測プラットフォームの構築（一般試験研究費）

医薬品・食品・生活化学物質のヒト安全性予測の高度化に関する調査研究を行い、変異原性予測モデルの運用環境の構築及びその運用性に関する実証評価については、出力画面の変更による利便性改良及びディープラーニングの回数増強による高精度化等を行った。反復投与毒性予測モデルの構築及びその予測精度の検証については、モデル設計が完了し、構築及び検証を実施している。

安全性予測判断に有用な文献等テキスト情報検索機能のパイロット構築及びその検索精度の検証については、サンプルデータを用いてアルゴリズムの検証を実施し、予想精度や検索精度の評価を行っている。

5. 全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

所内基盤ネットワークシステムの維持管理

国立医薬品食品衛生研究所ネットワークシステム(NIHS-NET)の維持管理を引き続き行うと共に、ネットワークセキュリティ監査を実施し、セキュリティ強化のための対策を行った。また、国立衛研ホームページにおける試験研究業務の成果発信に関するホームページ改定作業を継続して行った。さらに、所外との接続回線を高速化し、所外への情報発信能力を向上させた。

安全性生物試験研究センター

センター長 平 林 容 子

概要

安全性生物試験研究センター(安全センター)は、生物資源(実験動物、細胞等)を用いた業務関連物質(農薬を含む種々の化学物質、食品成分・食品添加物、医薬品・医薬部外品、など)及び医療機器等の安全性に関する研究や試験、並びに、科学的根拠に基づく毒性予測手法を含む総合的な安全性評価(リスクアセスメント)と、それら全般に亘る試験手法の開発・改良やリスク管理に関する諸処の業務に従事している。

現在、安全センターは5部20室及び実験動物施設と日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)で構成されている。実験動物施設は、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団による外部認証をうけており、移転前に比べてより精緻な動物実験が可能となったことから、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、2005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2年5月末現在、センター長1、部長5、室長14(欠員6)、主任研究官15、研究員1、客員研究員19、協力・流動研究員8、研究生・実習生7および技術・事務補助員45、短時間勤務職員等13、総勢129名が在籍して

いる。昨年からの異動として、令和元年には、9月1日付けで松本真理子安全性予測評価部主任研究官が、11月1日付けで毒性部齊藤洋克任期付研究員が、それぞれ着任した。一方、10月1日付けで安彦行人毒性部主任研究官が内閣府(食品安全委員会)に異動となった。令和2年には、2月1日付けで古濱彩子変異遺伝部主任研究官が着任した。更に、3月31日付けで本間正充変異遺伝部長が副所長に就任し、石田誠一薬理部室長が辞職、高木篤也動物管理室長と宇佐美誠薬理部室長が停年退官となった。変異遺伝部長の後任には、4月1日付けで杉山圭一変異遺伝部室長が就任した。また同日、高木篤也室長は毒性部再任用職員として着任し、動物管理室長の後任には高橋祐次毒性部室長が異動となった。なお、曹永晩病理部室長は通勤途中の不慮の事故により10月6日に逝去されました。謹んでご冥福をお祈りします。以上により、当センターの正職員は2名の減員となった。特に欠員となっている室長の補充をはじめ、毒性部動物管理室の省令室化、さらなる増員が課題であり、引き続きこれらの実現が期待される。

訪問・研究交流等としては、南米トキシコロジー連盟(ALATOX)会長のJose Marucci氏の協力により、国立医薬品食品衛生研究所要覧のスペイン語版が完成し、公開された他、国際毒性学会において、ALATOX代表として参加していたMelissa Schulthess B.氏及びLaura Borgel Aguilera氏との研究交流を行った。Health and Environmental Sciences Institute (HESI) Executive DirectorのSyril Pettit氏の来訪を受け、安全センター各部との研究交流を行った(9月17日)。GSR2019(Global Summit on Regulatory Science)には小川病理部長が参加し発表した(9月24~26日、伊・イスラ市)。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、令和元年度も化対室から2名、PMDAから2名の参加があった(5月27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。

海外出張・国際会議への出席については、今期も厚生労働省・文部科学省等の関連予算により、種々の国際機関での行政関連会議あるいは各種学術関連集會等に対して、安全センター各職員による積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載される

のでここでは省略する。なお、平林容子センター長は、OECD Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme (WNT) -31 (4月9～12日、仏・ブローニュ市)、OECD Working Party on Hazard Assessment (WPHA) 及びOECD Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST) (6月17～21日、仏・ブローニュ市)、第15回国際毒性学会 (7月15～18日、米・ホノルル市)、欧州毒性学会 (9月8～11日、フィンランド・ヘルシンキ市)、欧州機構の統合研究センター (伊・イスプラ市) で開催された実験動物代替法国際協調ワークショップ (Workshop of the International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM), 10月22日) 及び同会議 (ICATM meeting, 10月23日)、OECDの皮膚及び眼刺激と光毒性試験に関する専門家会合 (10月24～25日、仏・ブラッセル市)、DIA/FDA Oligonucleotide-based therapeutics Conference (10月28～30日、米・ベセスダ市) に出席し、それぞれ、研究成果に関する発表、JaCVAMの活動報告、等を行ったほか、化学物質の安全性評価や、医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に資する情報の収集や意見交換に努めた。

業務成績

1. 食品添加物の安全性評価については、平成29年度より食品添加物安全性評価検討会の事務局を安全センターが担当することになった。これをうけて安全センター内でワーキンググループを構成し、評価に必要な情報の収集や評価書案の作成を行っている。本年度の検討会では指定添加物 (香料) 8品目及び既存添加物66品目の審議を行った。指定添加物のうち、イソオイゲニルメチルエーテルについては、現在の用途である食品の着香の目的で使用する場合、直ちに国民の健康に影響をおよぼすとは考えにくい、遺伝毒性の評価には、*in vivo*試験の実施や、その機序の解明のためのさらなる追加の知見が必要と考えられたため、その旨、答申した。また、既存添加物としては、平成8年度に「基原・製法・本質からみて、現段階において安全性の検討を早急に行う必要はないもの」と分類された150品目 (現109品目) のうち、昨年度に再評価した、海外での評価結果が得られた38品目を除き、66品目についての再評価を行った。
2. 薬事・食品衛生審議会の毒物劇物部会／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)、内閣府食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部 (座長代理)、等の審議に協力した。

3. 種々の国際機関 (WHO (世界保健機関)、FAO (国際連合食糧農業機関)、JECFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家会議)、JMPR (FAO/WHO合同残留農薬専門家会議)、OECD (経済協力開発機構)、IARC (国際がん研究機関)、IPCS (国際化学物質安全性計画)、ICH (医薬品規制調和国際会議)、ICCR (化粧品規制協力国際会議)、代替試験法に関わるICATM/ECVAM/ICCVAM、等) での各々の行政関連国際活動に対応し、リスクアセスメントや評価指針の作成などに係る業務が行われている。

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、成果の一端として、核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン (薬生薬審発0330第1号、令和2年3月30日) の発出に寄与した。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)「幼若動物試験に関する研究」(協力者：高橋祐次)「局方における規格及び試験法の国際化に関する研究」(協力者：袴塚高志)「遺伝毒性不純物に関する研究」(協力者：本間正充)「医薬品の品質確保のための分析法の開発及びバリデーションに関する研究」(協力者：檜山行雄／柴田寛子)「バイオウエイバーに関する研究」(協力者：吉田寛幸)「金属および溶媒等の不純物に関する研究」(協力者：広瀬明彦)「薬物濃度分析法に関する研究」(協力者：石井明子／斎藤嘉朗)「バイオマーカー及び薬物間相互作用試験に関する研究」(協力者：斎藤嘉朗)「バイオ医薬品のウィルス安全性評価に関する研究」(協力者：佐藤陽治)「発生毒性試験に関する研究」(分担：PMDA 真木一茂)「ワクチン及び免疫治療薬等の安全性に関する研究」(分担：PMDA 松本峰男)「非臨床電子データ (SEND) の活用に関する研究」(分担：PMDA 笛木 修)「非臨床における心室再分極遅延 (QT間隔延長) 評価に関する研究」(分担：PMDA 角田 聡)「医薬品情報の国際規格化に関する研究」(分担：医療データ活用基盤機構 岡田美保子) を行っている。[日本医療研究開発推進事業費補助金 (医薬品等規制調和・評価研究事業)]

2. 新規バイオマーカーとして、血液中の核酸やエクソソームなどに着目した安全性評価手法の開発研究：毒性部を主体に、四塩化炭素をモデル物質として、マーカー分子の抽出を行ったほか、若齢期に単回全身照射を受けたマウスの長期に遺残する造血前駆細胞機能不全を反映すると考えられる候補核酸が抽出され、解析を進めている。[厚生労働科学研究費補助金・日本医療研究開発推進事業費補助金（創薬基盤推進研究事業）・科学研究費助成事業]

毒性部

部長 北嶋 聡

概要

安全性生物試験研究センター毒性部においては、化学物質、食品、医薬品等の業務関連物質の生体影響とその毒性（有害性）評価に関連する試験・基盤研究・応用研究及び実験動物の飼育管理とこれらに必要な研究を行っている。また、国際的なガイドライン作成など、行政対応業務も行っている。

特に化学物質リスク評価の基盤整備として、これまでのトキシコゲノミクス研究の成果を受け継ぎ拡充しつつ、毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの構築と、その迅速化、高精度化を進めている。また、細胞外小胞（エクソソーム）に着目した新規毒性試験法の開発や、CRISPR-Casシステムを用いるゲノム編集技術の安全性に係る基礎研究に着手し、先端生命科学技術を取り入れた分子毒性学的研究を進めた。化学物質及び食品などによる健康リスク評価として、ナノマテリアルなど新規化学物質に対する毒性試験法の開発、シックハウス（室内空気汚染）対策に関する研究、食品添加物の毒性試験や安全性評価に係る資料整備、毒・劇物指定調査のための毒性試験、化学物質審査規制法（化審法）に係る化学物質の安全性評価、農薬の各種毒性試験に関する文献収集等を行った。更に、受容体原性毒性など、恒常性維持に関わる高次機能の障害性に関する研究や、生殖発生毒性に関する基盤的研究の他、レギュラトリーサイエンスの一環として、医薬品規制に係る国際調和の推進を踏まえた医薬品等の安全性に関する研究、などを推進した。

人事面では、令和元年6月1日付で非常勤職員（研究助手）として五十嵐智女氏が着任し、11月1日付で齊藤洋克氏が任期付研究員として着任した。令和元年10月1日付で安彦行人 主任研究官が出向し、内閣府食品安全委員会事務局評価第一課 課長補佐に就任した。また、

客員研究員として落谷孝広氏（東京医科大学教授）、種村健太郎氏（東北大学大学院農学系研究科教授）、協力研究員として成瀬美衣氏（国立がん研究センター研究所研究員）を昨年度に引き続き受け入れている。

業務関連での海外出張では、北嶋 聡部長は第15回国際毒性学会（ICTXV 2019, 2019年7月15日～7月20日、ホノルル・米国）の出席と発表を行った。

栗形麻樹子第二室長は第10回発生毒性に関するベルリンワークショップ（2020年2月17日～2月22日、ベルリン・ドイツ）の出席と発表、高橋祐次第三室長はICHアムステルダム対面会議出席（2019年6月2日～6月8日、アムステルダム・オランダ）、第15回国際毒性学会（ICTXV 2019, 2019年7月15日～7月20日、ホノルル・米国）の出席と発表を行った。

小野竜一第五室長は第15回国際毒性学会（ICTXV 2019, 2019年7月15日～7月20日、ホノルル・米国）の出席と発表、ゴードン会議（Gordon Research Conference, 2019年8月11日～8月16日、アンドーバー・米国）の出席と発表、第55回欧州毒性学会（EUROTOX2019, 2019年9月8日～9月11日、ヘルシンキ・フィンランド）の出席と発表、第1回アジア環太平洋細胞外小胞学会学術集会（APSEV, 2019年11月24日～11月25日、チェジュ・韓国）への招聘と発表、欧州食品安全機関会議（EFSA meeting, 2019年11月27日～11月28日、パルマ・イタリア）の出席、キーストーン学会（Keystone Symposia Conference, 2020年2月8日～2月15日、バンフ・カナダ）の出席と発表を行った。

試験業務

1. 既存化学物質の毒性試験

毒性プロファイルを精査する為の遺伝子発現変動解析を実施し、もって健康被害の未然防止の観点から「タール色素」の安全性確保を図ることを目的として、今年度は、「だいだい色205号」（オレンジII）について、マウスに単回経口投与した際の肝における遺伝子発現変動を網羅的に解析した結果、特定の核内受容体を強く活性化する事が示唆された（医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課）。

2. 食品及び食品添加物の毒性試験

食品添加物に関して、2品目（L-ヒドロキシプロリン、ナリンジナーゼ）の90日間反復投与毒性試験を継続実施あるいは開始した。（食品安全部基準審査課）。

平成30年度より、人の健康を損なうおそれがないと認められるフグの部位を対象とした基準値の妥当性について検証するために、フグ毒として知られる「テトロドトキシンのリスク管理のための研究」（厚生労働科学研究

費補助金)を進めている。今年度は、市販の生化学用のテトロドトキシン (TTX)、中央水産研究所由来の正確に定量したTTX調整液及びフグ粗毒原液を用いて、それぞれTTX濃度を一致させるよう調整した上で、マウスユニット (MU) を求め、それぞれの毒力比較を検討した。

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

アルキル基が12のみからなるドデシルベンゼンセシルホン酸の毒劇物指定のための情報を得るため、*in vitro*眼刺激性試験及び急性経口投与毒性試験を計画した。令和元年度は検体の合成を実施した。

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*および*in silico*スクリーニング情報をもとに選択した化学物質約100物質について、順次、子宮肥大試験及びハーシュバーガー試験を実施し、ホルモン活性陽性の物質のリストを毎年更新している。令和元年度は2品目 (Alpha-naphtholbenzein, 4-(trans-4-Propylcyclohexyl) phenol) 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

化学物質審査規制法 (化審法) に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち、これまで我が国で製造、輸入が行われたことがない新規化学物質、または生産量が多いにもかかわらずこれまでに十分な安全性評価が行われていない既存化学物質について、ラットにおける28日間試験、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験及び簡易生殖試験の結果における毒性の有無と無影響量をもとに、優先評価化学物質に相当するかの如何について評価するための調査を行った。また、新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため、試験実施施設の化審法GLP査察、労働安全衛生法 (安衛法) GLP査察を行った。

3) 食品添加物の安全性評価に関する調査研究

食品添加物のうち指定された時期の古いもの等、安全性の再確認をする必要があるものについて、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験が順次実施されている。これらの試験成績と文献情報等を活用し、3品目 (スカトール、 γ -テルピネン、ブチル 2-ナフチル エーテル) について安全性評価に係る資料整備を行った。また、「平成8年度既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究」において、基原、製法等から安全性の検討を早急に行う必要

がないとされた109品目のうち33品目について、安全性評価に係る資料整備を行った。

4) 内分泌かく乱化学物質に係る情報収集

平成13年度以降に内分泌かく乱作用を調べることを目的にスクリーニング試験等が実施された化学物質について試験成績を整理して取り纏めている。このリスト化により、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」に資する資料となる。対象は、当該研究の試験に供した化学物質について、*in vivo*スクリーニング試験 (子宮肥大試験 [OECD TG440]、ハーシュバーガー試験 [OECD TG441]) 成績について調査し、各試験成績を整理した。初年度である今年度は、72物質について試験報告書及び文献を調査したところ、65物質の子宮肥大試験 (経口64件、皮下63件)、8物質のハーシュバーガー試験 (経口8件、皮下8件) の試験成績が得られた。

研究業務

1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

1) 化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく、基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている。

毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの構築を目標に実施した15年間の先行トキシコゲノミクス研究に引き続き、平成30年度から、その迅速化、高度化、特に反復毒性の予測精度の向上を進めることを目的とした「新型毒性試験法とシステムバイオロジーとの融合による有害性予測体系の構築」(厚生労働行政推進調査事業費補助金)を進めている。令和元年度はクロルピリホス及び5-アザシチジンをとりあげ、反復曝露毒性の分子毒性機序の解明と、その応用による毒性予測評価システムの拡充を進めている。また、化学物質の反復曝露による基線反応成立へのエピジェネティクス変動を捉え、その分子機序の解明を行う目的でこの網羅的解析具体的には、クロマチン免疫沈降 (ChIP) アッセイと次世代シーケンサを組み合わせた、クロマチン免疫沈降シーケンス (ChIP-Seq) 法を利用して、クロフィブレードを14日間反復投与した際のマウス肝サンプルにおけるヒストン修飾の解析を進めた。ChIPアッセイの際の抗体は以下の4種、すなわち抗H3K4me3、抗H3K27Ac、抗H3K27me3、及び抗H3K9me3抗体を用いた。併せてこれまでの成果を基に、既存化学物質の毒性評価・予測の試行を行った。

2) ナノマテリアルの安全性評価手法に関する開発研究

- (1) 「ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」では、独自開発したTaquann直噴全身吸入装置 (Ver3.0) を用いて、先行試験である2年間のラット吸入曝露発がん性試験の比較を目的として2年間の吸入曝露実験を進めている。目開き53 μm の金属製フィルターを用いたTaquann処理MWNT-7を検体とし、対照群、低濃度群 (目標濃度3 mg/m^3)、高濃度群 (目標濃度6 mg/m^3) の3群構成でマウスに4週毎に6時間/日の間欠全身曝露を行い6ヵ月並びに12ヵ月の定期解剖を実施した。
 - (2) 「ナノマテリアルの吸入曝露によるヒト健康影響の評価手法に関する研究－生体内マクロファージの機能に着目した有害性カテゴリー評価基盤の構築－」では、マクロファージの*in vivo*生体内反応に着目したナノマテリアルの生体影響を評価するため、多層カーボンナノチューブの一つであるMWCNT-NについてTaquann法処理検体を用いた全身曝露吸入実験 (2h/日, 1回/週×5週間, 合計10時間) を実施し、病理組織評価、免疫機能評価を行った。(厚生労働科学研究費補助金)
 - 3) シックハウス (室内空気汚染) 対策に関する研究
平成29年度より、「シックハウス (室内空気汚染) 対策に関する研究－「シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会」が新たに指摘した室内汚染化学物質の、ヒト曝露濃度におけるハザード評価研究－」(厚生労働科学研究費補助金) を開始した。令和元年度は、第20回「シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会」が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された3物質のうち、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタジオールジイソブチレート (TPD) について曝露、海馬において神経活動の指標となるImmediate early gene (IEG) の発現の抑制が、指針値 (案) レベルの濃度から、先行研究で曝露したSH化学物質と比較し、有意に弱く観測され、この物質についても海馬神経活動の抑制を示唆する所見が得られた。
これにより、TPDがSHの誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を提供できたものと考えている。
 - 4) 毒性試験における一般状態観察の高度化研究
(1) 「バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発－統計学による半数致死量から診断学による概略の致死量への転換－」ではReductionとRefinementによりヒトの安全性確保に主眼を置いた新規急性経口投与毒性試験方法の開発を行っている (厚生労働科学研究費補助金)。
(2) 本研究では、覚醒下非拘束ラットからバイタルサインを計測可能な機器を開発し、化学物質投与による連続・定量化された毒性情報を取得する。本年度は、ラット用のパルスオキシメーターを開発し、心拍数・血中酸素濃度 (SpO₂)・呼吸数の計測に成功した。
 - 5) 血中のエクソソームRNAおよびcell free DNAを毒性指標とした新規安全性評価法の開発
化学物質や医薬品のマウスへの投与により生じる毒性を、血中の毒性特異的なエクソソーム RNAおよびcfDNAを毒性指標として単離し、実際に毒性バイオマーカーとして利用可能なのかを評価し、新規毒性評価方法を確立するものである。化学物質や医薬品をマウスに投与し、血液を採取し、その血清成分を遠心分離することでエクソソーム RNAおよびcfDNAを抽出する。これらを次世代シーケンスおよびサンガーシーケンスにより、配列決定し、溶媒投与群と化学物質または医薬品投与群を比較することで、新規のバイオマーカー候補となるエクソソーム中のsmall RNAやDNAメチル化領域の同定を行った。
- ## 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) 平成30年度より、家庭用品に含まれる化学物質について、妊婦 (胎児) や小児をシグナル異常に脆弱な集団と位置づけ、生活環境レベルでの低用量曝露による遅発性の中枢神経系への影響を検討する目的で、「家庭用品化学物質が周産期の中枢神経系に及ぼす遅発性毒性の評価系作出に資する研究」(厚生労働科学研究費補助金) を開始した。平成31年度は、モデル化学物質としてビスフェノールA (BPA) とゴム老化防止剤であるBBMTBP (4,4'-ブチリデンビス (6-tert-ブチル-m-クレゾール)) 及びMBMTBP (2,2'-メチレンビス (6-tert-ブチル-p-クレゾール)) を選択し、胎生期ないし幼若期のマウスに低用量長期飲水投与することによって成熟後に顕在化する中枢神経系への影響について解析中である。
(2) CRISPR-Casシステムを代表とするゲノム編集は、ゲノムの任意部分を改変することを可能としたが、目的部位以外の位置で意図せず遺伝子変異が起こるオフターゲット効果を持つ。マウス受精卵にゲノム編集を実施した際、およそ10%のマウスの遺伝子改変目的部位に内在性レトロウイルスやゲノム編集のベクターDNA断片などの非意図配列が挿入さ

れることを2015年に報告しており，“非意図配列の挿入”という新たなオフターゲット効果が起こることを明らかにした。

- (3) Notchシグナルは神経前駆細胞の自己複製を制御する一方で、その隣接細胞では逆方向にDeltaシグナルが伝達され神経分化を促進する。本研究では、シグナル伝達能を飛躍的に高めるタンパク質のクラスター化技術を用い、Notch-Deltaシグナルを双方向に活性化することで、ヒトiPSC由来神経前駆細胞の自己複製を促し中脳ドーパミン作動性神経細胞への分化率を改善する。本年度は、Notch1タンパク質をヒアルロン酸ヘクラスター化させ、Deltaシグナル活性化能の向上を試みた。(科学研究費助成事業スタート支援)
- (4) 双方向のNotch-Deltaシグナルにより神経幹細胞の増殖及び神経新生を*in vivo*で制御する技術の開発を試みた。令和元年度は、神経幹細胞への感染率を高めたアデノ随伴ウイルスr3.45を用い、ラット海馬神経幹細胞においてGFP遺伝子並びにDeltaシグナルの発現に成功した。(武田科学振興財団研究助成金)
- (5) 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、血清応答因子の転写活性レポーターを組み込んだヒトiPS細胞を樹立した。

3. 胎児、新生児、子供の健康に関する研究

1) 胎児・発生障害に関する基礎的研究

- (1) Shhシグナルの制御因子Rab23を原因遺伝子とし、脊椎骨の異常を示す*Open brain 1 (opb1)* 変異体マウスを用いて、脊椎骨の形成過程を解析した。*opb1* ホモ胚において、椎間板の形成異常と神経弓の異常な分離・結合パターンが観察された。また軟骨及び椎間板マーカー遺伝子、Shhシグナル標的遺伝子の発現パターンの観察から、*opb1* ホモ胚の椎間板/椎体の分化異常は、Shhシグナル活性化領域および椎間板原基の異常な形状に起因すると考えられた。また横浜市立大学・内山秀穂教授と共同で、アフリカツメガエル*Xenopus*における体節から脊椎骨形成機構の研究を開始した。マウスなどの羊膜類で体節後半部に発現する*Uncx4.1*と、前半部に発現する*Tbx18*のホモログをクローニングし、*Xenopus* 胚での発現パターンを観察したところ、*Tbx18*は筋節に、*Uncx4.1*は硬節に分布していることを見いだした。また*Xenopus* 幼生の骨格標本を作成し脊椎骨の形成過程を観察したところ、ほとんどの脊椎動物

と異なり、*Xenopus*では脊索の背側にのみ椎体が形成されることを見いだした。

- (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-Casシステム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した。肋骨を多数有するヘビ(過剰肋骨モデル)は、肋骨形成を統御するMyogenic factor 5 (Myf5) の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。そこでヘビ型Myf5Hox結合領域をげっ歯類に導入した遺伝子改変動物を作製した。その結果、15匹のマウス出生児を得て、シーケンス解析をしながら、ヘテロ動物(N1世代)を作成した。
- 2) 化学物質曝露の多世代・継世代影響に関する研究
生殖系列に着目し、その毒性変化を高感度に捉える評価系構築、ならびに、世代間影響の原因となる生殖系列の毒性マーカー探索に資する研究を展開する。本研究では、これまでにデータを集積してきたナノ粒子胎仔期曝露をモデルに、雄性生殖系列を介した世代間影響を評価することを目的としている。従来試験に使用されるナノ粒子は、投与時に凝集体となった状態で曝露されるものが多く、ナノトキシコロジーの毒性評価における課題が残されている。そこで本年度は、毒性試験に資する長期間安定したナノ粒子の高分散技術を独自に開発することを目的とした。実際に、数日経過しても粒子径分布がほとんど変わらないナノ粒子懸濁液の調整を行う新たな方法を開発した。次年度は、本ナノ粒子を動物の曝露試験に適用し、二世世代生殖毒性試験を実施していく。

(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

サリドマイド被害の重篤性に鑑み、より安全側に立脚して服用中の避妊を男性にも求めている。本来、エビデンスに基づいた安全性確保を担保すべきであるが、そのために必要な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が確立していない。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。今年度はヒトおよび実験動物の毒性情報を収集し、それに基づき、ウサギを用いた動物実験計画を立案した。

(厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業))

4. 発がん性研究や幹細胞系を含む分裂細胞系関連の研究

1) 生体異物相互作用の場としてのいわゆる造血幹細胞ニッチを介した造血幹細胞動態制御と加齢影響に関する研究

低酸素状態で維持される造血幹・前駆細胞の静止期[dormancy]の維持機構や、細胞周期内における自己複製性増殖の調節機構に対する、生体異物相互作用の場としての所謂ニッチの役割に着目して、造血幹・前駆細胞の細胞周期静止機構の成立並びにこれにかかる新生児期の造血動態変化の分子機構や、ストレス蓄積過程としての加齢・老化に伴う細胞周期静止期分画の変化、といった項目を中心に逐次検討を進めている。

5. 医薬品規制に係る国際調和の推進を踏まえた医薬品等の安全性に関する研究

1) 幼若動物試験に関する研究

小児医薬品開発における安全性の確保と効率化のため、ICH S11「小児医薬品開発をサポートする非臨床試験」のガイドライン案の作成に携わり国際調和を推進している。2018年度に公開したS11のステップ2文書に関して寄せられた500を超えるパブリックコメントに関してアムステルダム会合で議論した。本会議での議論をベースに電話会議、メールでガイドライン案を最終化し2020年3月にステップ3に到達した。

2) バイオ／核酸医薬品の安全性に関する研究

バイオテクノロジー応用医薬品について、ICH S6 (R1) ガイドラインのさらなる改訂の必要性にかかる新規薬剤の開発や経験の蓄積など、実例に基づく情報の収集を進めている。また、オリゴヌクレオチド製剤(核酸医薬品)の非臨床安全性評価については、このものに特化したガイドラインが国内外共に制定されていない実情に照らし、指針原案の作成を進めている。

薬 理 部

部 長 諫 田 泰 成

概 要

薬理部では、医薬品や化学物質がもたらす有害作用から国民の健康を守るために、医薬品の薬効薬理や安全性薬理、化学物質の体内動態、毒性発現メカニズムなどに関する研究業務を行っている。特に、ヒトiPS細胞技術などイノベーションをもとにして、ヒトに対する予測性を高めた新たな薬理試験法の開発と国際標準化を目指している。

人事面では、令和2年3月末を持って石田誠一第三室長が退職した。同日に宇佐見誠第四室長が定年退官となった。関野祐子東京大学薬学部特任教授、小澤正吾岩手医科大学教授を昨年度より引き続き客員研究員として迎え入れた。

諫田泰成部長は人事院国家公務員採用I種試験(薬学)試験専門委員、日本薬学会代議員、日本薬理学会代議員、日本動物実験代替法学会理事、第8回DIAカーディアックセイフティ・ワークショップ運営委員、国際安全性薬理学会(SPS)プログラム委員、11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences 2020(WC11)プログラム委員、JaCVAM運営委員、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員、Scientific Reports編集委員、The Journal of Toxicological Sciences編集委員、Fundamental Toxicological Sciences編集委員を拝命した。佐藤薫第一室長は薬事・食品衛生審議会において、化粧品・医薬部外品部会委員、医薬品等安全対策部会委員、安全対策調査会委員(医薬品等安全対策部会)、毒物劇物調査会委員、化学物質調査会委員を、医薬品医療機器総合機構(PMDA)において、JAN 専門協議会委員、新薬3部専門委員を、日本医療研究開発機構(AMED)において再生医療実用化研究事業評価委員を、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員を、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員、広報委員を拝命した。石田第三室長は薬事・食品衛生審議会専門委員の任期が1月をもって終了した。また、日本実験動物代替法評議委員、CBI学会評議委員、第47回日本毒性学会学術年会企画委員を拝命した。

国際協力については、諫田部長は包括的インビトロ催不整脈アッセイ(CiPA)運営委員、HESI・Cardiac Safety運営委員、OECD in vitro developmental neurotoxicity(DNT)専門委員、OECD PBK modelling専門委員、佐藤第一室長はOECD AOP外部評価委員、OECD in vitro DNT専門委員、山崎大樹第二室長はHESI・Framework for Intelligent Non-Animal Alternative Methodsの運営委員、石田第三室長はOECD PBK modelling専門委員に任命された。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。

国際学会等には、諫田部長がSPS 19th annual meeting(バルセロナ、スペイン)で臨床・非臨床の橋渡しのセッションをオーガナイズして講演するとともに、IUTOX 15th International Congress of Toxicology(ハワイ、米国)、INA-17神経毒性学会(デュッセルドルフ、ドイツ)、Cardiac Safety Research Consortiumワークショップ(ワシントンD.C., 米国)に参加して

成果発表・情報収集した。佐藤第一室長はSPS 19th annual meeting, Glia2019 (ポルト, ポルトガル), SfN2019 (シカゴ, 米国)に参加した。山崎第二室長はBiophysics meeting 64th annual meeting (サンディエゴ, 米国)において成果発表を行った。石田第三室長はEuroTox2019 (ヘルシンキ, フィンランド)において発表した。入江主任研究官はARO 39th Midwinter Meetingにおいて成果発表をおこなった (サンノゼ, 米国)。

諫田部長は、第1回がん治療関連心血管疾患ワークショップ、第93回日本薬理学会シンポジウムをオーガナイズして講演した。また諫田部長は第46回日本毒性学会シンポジウム、日本動物実験代替法学会第32回大会シンポジウム、第50回生理研国際シンポジウム、幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム、第38回生体と金属・化学物質に関する研究会、Nanion・東京女子医科大学イオンチャネルフォーラム2019、徳島大学などで講演した。佐藤第一室長は、第93回日本薬理学会年会企画シンポジウムをオーガナイズして講演した。CBI学会2019年大会シンポジウム、第19回日本再生医療学会シンポジウム、日本薬学会第140回年会シンポジウムで講演した。New York Medical Collegeにて講義を行った。山崎第二室長はCBI学会2019年大会シンポジウムで講演を行った。国立遺伝学研究所および名古屋市立大学薬学部にて講演を行った。石田第三室長は、CBI学会2019年大会、第46回日本毒性学会学術年会、第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、日本動物実験代替法学会第32回大会でシンポジウムを企画した。また、第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、安全性評価研究会第28回夏の教育フォーラム、生体機能と創薬シンポジウム2019、第46回日本毒性学会学術年会で講演した。また、日本薬科大学にて講義を行った。入江主任研究官は第93回日本薬理学会年会のシンポジウムで講演した (誌上開催)。

なお、諫田部長および山崎第二室長は第25回日本毒性学会田邊賞を、諫田部長はThe 59th Annual Meeting of The Japanese Teratology Society・The 13th World Congress of International Cleft Lip and Palate Foundation CLEFT 2019においてポスター賞を、佐藤第一室長はCBI学会2019年大会にてポスター賞を2件、石田第三室長はCBI学会2019年大会にてポスター賞および第26回HAB研究機構学術年会にてベストポスター賞を受賞した。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) AMED補助研究費 (創薬基盤推進研究事業)「三次元培養基材を用いた胆汁排泄機構を備えた肝障害評価系の構築・検証と統合系評価」において、実験動物中央研究所よりヒト肝キメラマウス由来肝細胞を受け入れ、微小胆管を観察するための条件を検討し、各種三次元培養基材上での細胞培養の比較検討を開始した。
- 2) AMED補助研究費 (再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業)「薬物動態・安全性試験用 organ (s)-on-a-chipに搭載可能な臓器細胞/組織の基準作成」において、2018年度に引き続き、Organ (s)-on-a-chipに用いる細胞並びに細胞を実装したOrgan (s)-on-a-chipのパフォーマンススタンダードの作成と検証を行った。肝細胞に関して、共通化した細胞培養法とパフォーマンススタンダード評価法のプロトコルを用いて施設間での培養手技の比較検討を行った。小腸細胞に関してプロジェクト内で標準に用いる細胞の比較検討を実施した。腎臓、血液脳関門に関して、製薬企業ユーザーと意見交換を実施し、細胞培養法とパフォーマンススタンダード評価項目の検討を行った。
- 3) AMED補助研究費 (再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業)「中枢神経系の薬物動態・安全性試験を可能にする血液脳関門チューブネットワークデバイスの開発」において、パラメーター測定プロトコルを、血液脳関門チューブネットワークデバイスに最適化した。ヒトiPS細胞由来血液脳関門構成細胞についてのデータ収集を行った。
- 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)「高純度な国産ヒトES/iPS細胞由来肝細胞の安定的かつ安価な製造法の開発」において、大阪大学にて実施した薬物代謝酵素の活性測定試験および薬物誘導試験の支援を実施した。
- 5) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究B)「成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用」において、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の成熟化プロトコルを検証した。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業)「化学物質のインビトロ神経毒性評価法の開発」に関する研究において、神経毒性が懸念される化学物質を使用し、ヒトiPS細胞の神経分化能や動物、インシリコによるデータを取得し、評価法の開発とその予測性の検証をしている。またHESI NeuTox MEAサ

ブチームの国際バリデーション試験に参加して、多点電極 (MEA) システムのデータが多施設間でバラついていたことが懸念され、引き続きMEAデータ解析法を改善する必要があることを明らかにした。

- 2) 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)「危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」において、ラット海馬初代培養神経細胞を使って開発したNMDA型グルタミン酸受容体阻害作用を持つ危険ドラッグスクリーニング法によって得られたデータが2化合物の指定薬物としての指定の根拠となった。
- 3) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究C)「リアノジン受容体による、新規な神経細胞自発発火パターン調節機構の統合的解明」において、耳鳴に関連する脳部位で、内在性カンナビノイドによるシナプス短期可塑性にはリアノジン受容体が関与しないという結果を得た。
- 4) 文部科学省科学研究費 (基盤研究C)「ミクログリアによる血液脳関門バリア機能成熟機構の解明」において、血液脳関門のバリア機能成熟が*in vivo*でどの時期に起こっているのか、ほぼ同定にいたった。
- 5) 文部科学省科学研究費 (基盤研究 B)「DNAメチル化制御の破綻に着目した脳発達リスク評価法の開発研究」において、ラット離乳児海馬スライス培養の環境整備を行った。また、海馬歯状回のメチル化解析手技について調査・準備を行った。
- 6)「グルタミン酸トランスポーターに対する新規調節機構の解明」(試一般)において、不飽和脂肪酸のグルタミン酸トランスポーター機能促進作用メカニズムとしてエレベーター運動への影響が示唆された。
- 7)「危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測のための研究」において、iPSニューロンで危険ドラッグを評価するMEAのプロトコルの開発を進めて、作用機序別に評価を行った。またGABA受容体関連の未規制薬物がGABA (B) 受容体に作動薬と作用し、外向きK電流を活性化させる事で神経細胞の興奮性を押さえる事を*in vitro*薬理試験で明らかにした。
- 8) 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、小コンダクタンスCa依存性Kチャンネルの活性化はリアノジン受容体に依存せずに電位依存性Caチャンネルの活性化によってのみ調節される事を見いだした。

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) 成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用に関する研究において、iPS心筋細胞シートを用いて抗がん剤の長期暴露による心毒性が動きベクトル法により評価できることを明らかにし多施設間での評価に向けてプロトコルを整備した。
- 2) AMED補助研究費 (再生医療実用化補助事業)「ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた医薬品の肝毒性を予測・評価する*in vitro*試験法の開発研究」において、市販iPS細胞由来肝細胞を用い、長期培養条件、蛍光基質を用いた胆汁排泄を観察する系、肝細胞への脂肪蓄積を観察するためのOil-red Oによる染色法を検討し、評価法のプロトコルを策定した。2018年度までに開発したヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた胆汁排泄阻害試験の評価を研究班に参加する東京工業大学、名古屋市立大学、大阪大学、成育医療研究センターと共同で実施した。
- 3) AMED補助研究費 (再生医療実用化補助事業)「医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた*in vitro*安全性薬理評価法開発に関する研究」において、多点電極アレイデータ解析プログラムについて、企業コンソーシアムとの共同研究により精度・再現性を確認した。

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) AMED補助研究費 (医薬品等規制調和・評価研究事業)「ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」において、Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) の検証試験、CiPAの国際検証試験データをもとに、ICHガイドラインS7B改訂に向けてbest practiceを作製した。また、抗がん剤による収縮評価系を確立した。抗がん剤の心毒性評価方法に関して米国FDA、HESI心毒性チームと共同研究に関して議論し、多施設で検証すべきテーマの選定を行った。
- 2) 医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究として、CiPAに関してイオンチャンネルデータを用いたインシリコモデルの可能性、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の未成熟性Late Na電流などに関して引き続き議論した。
- 3) OECDの*in vitro* DNTの電話会議に参加し、ガイダンス案の議論を行った。また、OECDのbiotransformation assaysの対面会議、電話会議に参加し、ドラフトの修正作業を行った。厚生労働科学研究費 (化学物質リスク研究事業)「インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リス

クの評価ストラテジーの開発」において、化学物質の体内動態に関するデータを収集・統合しデータベース化を進めた。取得した代謝関連パラメーターと化学構造から推計した組織/血液間分配係数を用いて体内動態を推定する既存体内動態予測モデルの検証を進めた。OECDのPBK検討グループに参加し、ガイダンス作成を進めた。OECD内分泌かく乱化学物質試験に関するテレビ会議への参加及びテストガイドライン改訂版へのコメントを行った。

5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) リボゾームに結合したmRNA断片を次世代シーケンスにより網羅的に解析するリボソームフットプリント法によりヒト乳癌幹細胞における翻訳制御に関わる分子を同定し、さらに下流で自己複製に関わる因子を同定した（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、副作用発現を評価するための心臓特異的Tric-b欠損マウスを作製し、評価系の検討を進めると共にタモキシフェンの投与時期によるTRIC-Bタンパク質の発現低下について検討を行った。（文部科学省科研費基盤研究（C））。

6. その他 共同研究など

国内外の研究者と多数の共同研究を行っており、以下に列挙する。

米国FDA, CiPA, HESI Cardiac Safetyチーム, 日本安全性薬理研究会, ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム (CSAHi), 清水達也 東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長, 吉田善紀 京都大学iPS細胞研究所准教授, 吉永貴志 エーザイ株式会社部長, 澤田光平 東大薬学部客員教授, 黒川洵子 静岡県立大学教授, 芦原貴司 滋賀医大教授, 森島圭祐 大阪大学教授, 独立行政法人国立がん研究センター研究所 上園保仁分野長, 細田洋司 国立循環器病研究センター室長, 杉山篤 東邦大学教授, 内藤篤彦 東邦大学教授, 西田基宏 自然科学研究機構生理学研究所教授, 亀井謙一郎 京大iCeMS准教授, HESI NeuTox MEAサブチーム, 齋藤潤 京都大学iPS細胞研究所准教授, 渋谷淳 東京農工大学農学研究科教授, 吉成浩一 静岡県立大学教授, 古武弥一郎 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授, 吉田祥子 豊橋技術科学大学講師, 袴塚高志 部長, 花尻（木倉）瑠理室長, 鈴木郁郎 東北工業大学准教授, 宮本憲優 エーザイ株式会社主幹研究員, 池谷裕二 東京大学薬学部薬学系研究科教授, 松崎典弥 大阪大学大学院工学系研究科准教授, 大和田智彦 東京大学大学院薬学系研究科教

授, 竹澤俊明 農業・食品産業技術総合研究機構主席研究員, 伊藤晃成 千葉大学教授, 梅澤明弘 成育医療研究センター研究所再生医療センターセンター長, 糸昭苑 東京工業大学教授, 松永民秀 名古屋市立大学教授, 水口裕之 大阪大学教授, 高山和雄 大阪大学助教, 伊藤弓弦 産業技術総合研究所研究グループ長, 楠原洋之 東京大学薬学部薬学系研究科教授, 松下琢 崇城大学教授, 末水洋志 実験動物中央研究所部長, 山田隆志 室長, 本間正充 部長, 杉山圭一 室長, 森田健 室長, 広瀬明彦 部長, 伊藤哲史 金沢医科大学准教授, ジェームズ E. ゴールドマン コロンビア大学神経病理学教授, 山村寿男 名古屋市立大学教授, 木村暁 国立遺伝学研究所教授, 市村敦彦 京都大学助教, Jianjie Ma オハイオ州立大学教授。

7. 業績数

論文発表：18件

学会発表：96件

その他：7件

病 理 部

部 長 小 川 久 美 子

概 要

病理部では、実験動物を用いた病理組織学的解析および臓器や細胞の局在を考慮した分子生物学的解析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。令和元年度は、特に環境中の化学物質の各種毒性・発がん性とその機序に基づく安全性評価に寄与する新手法・生体指標に関する研究、各種トランスジェニック動物を用いたリスクアセスメントに資する研究およびナノマテリアル特異的な毒性発現機序に関する研究等を中心に業務を遂行した。

人事面では、令和元年6月30日付で廣瀬雅雄元部長が客員研究員を辞し、西川秋佳前センター長、渋谷淳元第二室長（東京農工大学教授）、能美健彦元変異遺伝部部長、三森国敏元第三室長（東京農工大学名誉教授）、小野寺博志元主任研究官および梅村隆志前第一室長には引き続き客員研究員としてご指導を仰ぐこととなった。令和元年10月6日付で曹永晩第三室長が逝去により退職し、小川久美子部長が第三室長を兼任することとなった。日本環境変異原学会第48回大会において、石井雄二第一室長が令和元年度研究奨励賞を受賞した。また、第2回医薬品毒性機序研究会および第36回日本毒性病理学会学術集会において、松下幸平主任研究官らの演題が若

手優秀発表賞および年会長賞（優秀賞）にそれぞれ選出された。

短期海外出張として、小川久美子部長はフランス・パリで開催された第31回OECD試験法ガイドラインプログラム・ナショナルコーディネーター作業部会（平成31年4月9日～12日）に出席し、毒性試験の新規ガイドラインおよび改正に関する議論に参加した。

高須伸二主任研究官はイタリア・ローマで開催された第87回FAO/WHO合同食品添加物専門家会合（JECFA）（令和元年6月4日～13日）に出席し、食品添加物の一日許容摂取量（ADI）の設定、食品香料などの安全性評価に関する議論に参加した。

また、曹永晩第三室長、石井雄二第一室長および松下幸平主任研究官は米国・ホノルルで開催された第15回国際毒性学会（令和元年7月15日～18日）に、高須伸二主任研究官はフィンランド・ヘルシンキで開催された第55回欧州毒性学会（令和元年9月8日～11日）に、小川久美子部長はイタリア・ストレーザで開催された規制科学国際会議2019（令和元年9月24日～26日）に参加し、それぞれ発表および情報収集を行った。

小川久美子部長、石井雄二第一室長、豊田武士第二室長および高須伸二主任研究官が参加予定であった第59回米国毒性学会（米国・アナハイム：令和2年3月15日～19日）は、新型コロナウイルス感染拡大の影響で現地開催が中止となったため、要旨集およびWeb発表を通じて情報収集を行った。

研究業績

1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

1) 持続性肝再生過程のON/OFF制御に寄与するNrf2/Notchシグナル経路に関する研究

In situ hybridization法および免疫組織化学染色法を用いた肝再生性結節および肝腫瘍におけるNotch関連因子発現の検討を開始した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

2) 急性腎障害から慢性腎臓病への進展における再生尿細管の線維化促進メカニズムの解明に関する研究

急性腎障害（AKI）から慢性腎臓病（CKD）への進展における再生尿細管の線維化促進メカニズムを解明するため、腎虚血再灌流処置によるAKI to CKDモデルラットの腎臓において、再生機構の破綻した尿細管をレーザーマイクロダイセクションにより採取し、マイクロアレイにより網羅的遺伝子発現解析を実施した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

2. 食品添加物、農薬、医薬品の安全性に関する研究

1) 食品添加物の安全性に関する研究

粉末モミガラの子ラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量は雌雄ともに5%（雄：2.32 g/kg体重/日、雌：3.30 g/kg体重/日）と判断した（食品等試験検査費）。ヘム鉄の子ラットにおける90日間反復経口投与試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量は雌雄ともに5%（雄：2.89 g/kg体重/日および雌：3.84 g/kg体重/日）と判断した（食品等試験検査費）。モウソウチク乾留物の子ラットにおける90日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した。無毒性量は雌雄ともに1000 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。ミルラ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、本試験での投与用量を決定した（食品等試験検査費）。

2) DNAポリメラーゼ ζ の変異生成・抑制における損傷特異性に関する研究

Pol ζ KI *gpt delta*マウスと*gpt delta*マウスに直接的なDNA損傷を引き起こす腎発がん物質rubiadinを28日間混餌投与し、腎臓における*gpt* assayおよびSpi⁻ assayを実施した結果、突然変異頻度は投与群で有意に上昇したものの、遺伝子型間の差は認められなかった（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

3) 医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究

がん原性評価文書（CAD）およびがん原性試験報告概要の国内審査会議における評価を継続した。その内容について、米国、EU、カナダおよびスイスの規制当局ならびに各国の企業代表と電話会議および対面会合において協議し、S1ガイドライン改定の根拠となる前向き評価の結果を解析した。2018年11月の対面会合に関するStatus Report 2019を作成し、医薬品規制調和国際会議のホームページに公開した（医療研究開発推進事業費補助金）。

4) 体内移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究

低用量暴露が想定される加工助剤について、毒性学的懸念の閾値の考え方を一部導入した改定案および留意点を検討した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

5) ヒト/イヌ間の組織相同性評価に関する研究

イヌ組織の病理組織学的特性について、開発業務受託機関から供与を受け検討を行うとともに、間質成分を主体とした組織組成の種差について文献に基づく検討を行った（医療研究開発推進事業費補助金）。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1) 食品用途となるナノマテリアルの曝露による毒性評価に関する研究

polyvinylpyrrolidone保護ナノ銀を用いた単回腹腔内投与による急性毒性では、直径10, 60, 100 nmのAgNPは顕著な毒性は示さないものの、直径5 nmのAgNPでは体温低下をはじめとする明らかな急性毒性が認められた(厚生労働科学研究費補助金)。10, 60および100 nmのナノ銀を腹腔内投与したマウスの肝臓におけるPCRアレイを実施したところ、毒性が認められる10 nm投与群においては、他群と比較して低酸素応答および炎症関連遺伝子の発現が顕著に認められ、ナノ銀の急性毒性のサイズによる相異にはこれらの因子の関連が示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。10, 60および100 nmのナノ銀を単回腹腔内投与したマウスの肝臓における銀粒子および銀イオンの分布をLAicpMSを用いたイメージング解析を実施したところ、10 nmナノ銀投与群では10-40 nmの銀粒子が、特に小葉周辺域により多く認められた。80 nmを越える銀粒子はいずれの群でも見られなかった。銀イオンは、いずれの投与群においても検出されたが、10 nm投与群でより多く認められた(厚生労働科学研究費補助金)。

2) 室内環境中の化学物質リストに基づく優先取組物質の検索とリスク評価に関する研究

リン系難燃剤である(5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphorinan-5-yl) methyl methyl methylphosphonate (PMMMP)について、マウスにおける骨髄小核誘発性を検討した(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 芳香族アミンの膀胱に対する傷害性および発がん性における構造特性の影響に関する研究

o-toluidine類似構造物質6種をラットに4週間反復経口投与し、膀胱傷害性および発がん性の有無を病理組織学的・免疫組織化学的手法により検索した。その結果、3,3'-dimethoxybenzidineが膀胱粘膜傷害および γ -H2 AX形成の増加を引き起こすことが明らかとなり、膀胱発がん性を有する可能性が示された(厚生労働科学研究費補助金)。前年度の解析で膀胱傷害性が明らかとなった4物質(4-chloro-*o*-toluidine等)について、ラット膀胱粘膜における細胞周期・DNA損傷・Hedgehogシグナリング経路関連遺伝子の発現動態解析を実施した。その結果、細胞周期・DNA損傷関連遺伝子の発現パターンは、病理組織学的所見の違いと類似した傾向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)。

4) 損傷乗り越えDNA合成を介したacrylamide誘発突然変異の分子機構の解析に関する研究

食品の加熱調理により生成する発がん性物質であるアクリルアミドにより引き起こされる突然変異の誘発

に関わる分子機構を明らかにするため、アクリルアミドの活性代謝物であるグリシドアミドのDNA付加体(GA7FdG)がDNA合成を直接阻害するかどうか精製DNAポリメラーゼを用いた酵素生化学的な損傷乗り越え複製アッセイにより解析した。ヒトDNAポリメラーゼは鋳型鎖上のGA7FdGにより強く阻害されたものの、損傷に対して1塩基の重合が部分的に見られたことから、ミスペア末端からの伸長活性を持つPol ζ (ゼータ)による伸長が見られるか調べたところ、Pol ζ はGA7FdGからの伸長活性を示さなかった。そこで代替的な伸長活性を持つことが報告されているPol θ (シータ)の寄与を調べるため、ヒトPol θ 欠損細胞をゲノム編集により作出した(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

5) レポーター遺伝子導入動物を用いたクロロプロパノール類の発がん機序に関する研究

食品汚染物質である1,3-Dichloro-2-propanol(1,3-DCP)の肝発がん機序における遺伝毒性の関与を検討するため、*gpt* deltaラットを用いた肝臓の中期発がん性試験を実施した。*gpt* assayの結果、1,3-DCP投与群で*gpt*変異体頻度の上昇がみられたことから、1,3-DCPの肝発がん機序には遺伝毒性機序が関与していることが示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。*gpt* deltaラットに発がん用量の1,3-DCPを13週間投与した肝臓の病理組織学的検索を実施した結果、1,3-DCP投与群において小葉中心性の肝細胞肥大が認められた(厚生労働科学研究費補助金)。

6) 大腸炎モデルにおけるナノ銀の生体影響に関する研究

マウスを用いたdextran sulfate sodium(DSS)の飲水投与による大腸炎モデルを最適化するため、投与試験を行った(科学研究費補助金(日本学術振興会))。

7) 微小な高分子粒子の安全性に関する研究

粒径の異なるマイクロサイズとナノサイズのプラスチック粒子が生体へ及ぼす影響の違いを明らかにするため、マイクロポリスチレン粒子ないしナノポリスチレン粒子を様々な投与量で雌雄F344ラットへ単回強制経口投与した結果、ナノポリスチレン粒子の1000 mg/kg体重投与群では雌雄ともに体重増加抑制の傾向が認められた(科学研究費補助金(日本学術振興会))。また、腸炎により腸管粘膜バリアが破綻している条件下で高分子粒子を経口暴露した際に体内への取り込みが亢進するかどうかを検討するため、dextran sulfate sodium(DSS)誘発ラット腸炎モデルを用いた反復経口投与試験の予備試験として、F344ラットを用いたDSSのロットチェック試験を実施した結果、雄性F344ラットに安定的に腸炎を誘発できる製造

ロットを見出した(厚生労働科学研究費補助金)。

4. 有害性評価の生体指標に関する研究

1) 酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究

*Nrf2*ホモ欠損マウスにおけるPBO誘発結節性再生性肝細胞過形成に関し、部位特異的な遺伝子発現解析のサンプリングを継続した(一般試験研究費)。

2) 化学物質の有害性評価の迅速化・高度化・標準化に関する研究

化学物質の有害性評価にあたって、膀胱に対する発がん性早期検出指標としての γ -H2AXの有効性を検証するため、非発がん物質5種をラットに4週間反復経口投与した。その結果、いずれの物質も γ -H2AX形成の増加を誘導しなかった。これまでに蓄積されたデータと併せ、 γ -H2AX免疫染色は化学物質の膀胱発がん性を、高い感度および特異度で検出できることが明らかとなった(厚生労働科学研究費補助金)。膀胱発がん物質早期検出手法としての γ -H2AX免疫染色について、28日間反復経口投与毒性試験に対する既存のOECDガイドラインにオプションとして追加する改定案を提出した。OECDからのレビュー結果に対する回答を提出するとともに、ワーキンググループにおける発表を行った(厚生労働科学研究費補助金)。膀胱粘膜における γ -H2AX形成の用量依存性を確認するため、ラットに遺伝毒性および非遺伝毒性膀胱発がん物質として、それぞれ*N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) およびmelamineを複数用量で2日間または4週間経口投与した。その結果、 γ -H2AX形成およびKi67発現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)。膀胱の組織・がん幹細胞マーカーであるALDH1A1、CD44およびKRT14について、化学物質投与ラット膀胱粘膜における発現解析を実施した。その結果、これら3種のマーカーは膀胱発がん物質早期検出法において、 γ -H2AXを補完するマーカーとして有用であることが明らかとなった(厚生労働科学研究費補助金)。膀胱発がん過程における γ -H2AXおよび膀胱幹細胞マーカーの役割を検討するため、BBN誘発ラット膀胱発がんモデルを用いた長期動物実験を実施し、経時的に膀胱を採材した。その結果、 γ -H2AX形成および膀胱幹細胞マーカー発現は、増殖性病変のみならず周囲の正常様粘膜にも持続的に認められ、発がん機序に密接に関連する因子であることが示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。

3) 医薬品の非臨床試験における γ -H2AXの免疫組織化学染色を用いた*in vivo*遺伝毒性早期検出法に関する研

究

肝臓における γ -H2AX形成を指標とした肝発がん性評価の有用性を検討するため、異なる遺伝毒性機序を示す肝発がん物質5物質を4週間反復投与したラット肝臓標本を用いて、 γ -H2AX陽性細胞率およびKi67陽性細胞率の定量解析を実施した(医療研究開発推進事業費補助金)。腎臓における γ -H2AX形成の用量相関性を検討するため、ラットに腎発がん物質を3段階の用量で4週間経口投与した。腎臓を採材し、病理組織学的評価ならびに尿細管上皮細胞における γ -H2AX形成の定量解析を実施した。その結果、tris (2,3-dibromopropyl) phosphate投与群における γ -H2AX形成は、明瞭な用量相関性を示すことが明らかとなった(医療研究開発推進事業費補助金)。

4) ラット前がん病変の生物学的特徴に基づいた新たな肝発がんバイオマーカーの探索に関する研究

網羅的遺伝子発現解析で変動の見られた因子について、種々の肝発がん物質で誘発した前がん病変での発現を免疫組織化学的に検討した(一般試験研究費)。Furan誘発肝前がん病変におけるSOX9の発現を免疫組織化学的に検討した結果、一部の大型の肝前がん病変においてSOX9の発現がみられることを明らかにした(一般試験研究費)。

5) OECDプログラムにおいてTGとDAを開発するためのAOPに関する研究

ラット肝中期発がん性試験およびラットにおける非遺伝毒性発がん性のAOPに関するSPSFを提案し、OECD加盟各国からコメントが得られた。これらに対応したSPSFの改訂版を提出し、今後、TG化あるいはガイダンスドキュメント作成およびAOPの作成を進める予定である。また、非遺伝毒性発がん性のIATA作成について、専門家会議に出席し、非遺伝毒性発がん性に係る試験・検査のパラメータを優先順位別に4つのカテゴリーに分け、候補となる13のブロックの試験・検査法について分担してレビューすることに合意した(厚生労働科学研究費補助金)。腎臓の代償性機構の分子メカニズムを明らかにするため、片側腎摘出モデルラットの腎臓においてmRNAおよびmiRNAの網羅的発現解析を実施した。その結果、腎臓の代償性反応にはFOXO1を介した細胞増殖が寄与しており、その下流因子の発現調節にmiRNAが関与していることが示唆された(厚生労働科学研究費補助金)。

6) 薬剤性急性腎障害から慢性腎臓病への進展を早期に予測する新規評価分子の探索に関する研究

薬剤性急性腎障害(AKI)から慢性腎臓病(CKD)への進展を予測する評価分子を探索するため、シスプラチンを用いたAKI to CKDモデルラットの作製方法

を確立した（医療研究開発推進事業費補助金）。

5. 動物発がんモデルの確立に関する研究

1) 香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と、その標準的安全性評価法の確立に関する研究

雄性6週齢のF344系*gpt delta*ラットにacetamideを0.625, 1.25または2.5%の濃度で13週間混餌投与し、一般毒性評価および肝臓における遺伝毒性評価を実施した。その結果、1.25%以上で肝毒性あるいは造血器毒性が認められ、本試験における無毒用量は0.625%と考えられた。一方、肝臓における遺伝毒性は陰性であった（厚生労働科学研究費補助金）。3-Acetyl-2,5-dimethylfuranの*in vivo*での遺伝毒性・発がん性評価を実施するための用量設定試験を終了した。その結果、本試験の最高用量を300 mg/kgと設定して本試験を計画した（厚生労働科学研究費補助金）。Isoeugenolの Maus 肝発がん過程における遺伝毒性機序の関与の有無を明らかにするため、雌雄B6C3F1 *gpt delta*マウスにisoeugenolを150, 300または600 mg/kg体重/日の用量で13週間強制経口投与し、血清生化学検査と肝臓の病理標本を作製した。その結果、肝重量の増加が認められたものの、肝毒性に関連する血清パラメータおよび病理組織学的変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

変異遺伝部

部 長 杉 山 圭 一
前部長 本 間 正 充

概 要

変異遺伝部は、食品関連物質、医薬品、農薬、工業化学物質等、我々の生活環境中に存在する化学物質の安全性を評価するための一環として、これら化学物質の変異原性、遺伝毒性を*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。研究業務としてはこれまでに引き続き、遺伝毒性の評価と解釈に関する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発機構に関する基盤的研究、化学物質の遺伝毒性予測のための構造活性相関に関する研究等に取り組んだ。

人事面では、昨年に引き続き平成31年4月1日付けで防衛大学の山田雅巳博士を客員研究員として受け入れた。また、独立行政法人製品評価技術基盤機構の森田健博士を平成31年4月1日付けで新規に客員研究員として

受け入れた。同じく平成31年4月1日付けで東京医療保健大学の清水雅富博士と、千葉大学の佐々彰博士を引き続き協力研究員として受け入れた。令和元年10月1日付けで独立法人医薬品医療機器総合機構の福地準一博士と平林啓司博士を引き続き協力研究員として受け入れた。令和2年2月1日付けで古濱彩子博士を第一室の主任研究官として採用した。令和2年3月31日に本間正充部長が副所長に配置換えされ、令和2年4月1日に第二室長の杉山圭一が部長に昇任した。

受賞関連では、令和元年6月27日に杉山に対し2019年度日本毒性学会ファイザー賞が授与された。

短期海外出張としては、本間前部長は令和元年5月19日から23日にかけてフランス・レンヌで開催された第47回欧州環境変異原学会年会に出席した。同年会では本間前部長は、変異遺伝部が主導で実施しているAmes/QSAR（定量的構造活性相関）国際チャレンジプログラムの研究成果をポスター発表した。同行した杉山は新規エピソードジェネティック変異原検出系の応用に関するポスター発表を、増村第三室長は生殖細胞突然変異と次世代影響に関する口頭発表を行った。本間前部長は、同学会に引き続き英国・リーズのラーサ社において同社も参画しているAmes/QSAR国際チャレンジプログラムの研究成果について講演を行うと共に、Ames/QSAR予測性の向上のための今後の共同研究の進め方についても議論した。本間前部長は、6月1日から7日までオランダ・アムステルダムに出張し、ICH医薬品規制調和国际会議に出席し、M7（R2）ガイドライン策定のラポーターを務めた。また6月16日から23日にかけて本間前部長は客員教授を務める中国・成都市の四川大学華西医学院において、また同国・遵義市で開催された中国環境変異原学会学術大会において講演を行った。7月17日から18日にかけてフランス・パリで開催されたOECD小型Ames試験専門家会議に本間前部長は杉山と共に出席し議論に参加した。杉山は、同会議の前後16日と19日に行われたサイドミーティングにも参加した。増村第三室長は9月18日から25日まで米国・ワシントンDCに出張し、第50回米国環境変異ゲノミクス学会に出席しアクリルアミドが個体に誘発するDNA損傷と突然変異に関するポスター発表を行った。本間前部長は令和2年2月16日から22日に、ブルガリア・ブルガスのブルガス大学において遺伝毒性の*in silico*予測法への薬物代謝モデルの適用に関し研究打ち合わせを行った。

研究概要としては、第一室では主として(1)遺伝毒性メカニズムの研究、(2)遺伝毒性評価試験系の開発に関する研究を行った。(1)遺伝毒性メカニズムの研究としては、ヒトリンパ芽球細胞TK6とそれを親株とするDNA修復欠損株を用いる小核試験を実施した。非発癌性物質にも

関わらずAmes試験陽性を示すナフチルエチレンジアミン等、計4剤の化学物質の小核誘発性を明らかにし、どの修復酵素が小核誘発機構に関与しているかを明らかにした。DNAの損傷除去を決める塩基配列特異性の作用機序解明に向けた量子化学計算を行うために、生物化学的な分担研究を行った。典型的な酸化DNA損傷である8-オキソグアニンが、DNA中に1分子、あるいは2分子あるときの生物学的遺伝毒性やDNA修復酵素の損傷認識に関する文献情報の検索および収集を実施した。昨年度に引き続き、DNAに誤って取り込まれたリボヌクレオチド（リボグアノシン（rG）及び8-オキソリボグアノシン（8-oxo-rG））の除去修復を担う新たな分子機構を明らかにした。ヌクレオチド除去修復（NER）は特に8-oxo-rGを切断する活性を示したことから、NERはDNA中のリボヌクレオチドに対して修復能を有することが示唆された。また、ヒストンH3K36のメチル化酵素のひとつとして知られるNSD2の機能について、DNA二本鎖切断（DSB）修復への関与を解析した。TK座に制限酵素I-Sce I切断配列が挿入されたTK6細胞においてNSD2欠損株を樹立し、TK座で誘導したDSBにおいて生じる突然変異スペクトラムを解析した。その結果、NSD2欠損株では特に、I-Sce I切断配列が完全な状態に残っているにも関わらずTK座が変異したクローンの数が有意に増加した。このことからNSD2は、TK座で誘導されたDSBが修復される際にゲノム上の突然変異を抑制するための何らかの分子機構に関与すると考えられる。(2)新しい遺伝毒性評価試験系の研究としては、乗り越えDNA合成に関与するPOLH、NERに関与するXPA、ならびに塩基除去修復に関与するXRCC1の3つの遺伝子を破壊した三重欠損TK6細胞をすでに作製し、TK変異試験を実施した。陽性対照物質であるメチルメタンサルホン酸（MMS）に対する感受性とTK変異頻度を調べた結果、POLH/XPA/XRCC1三重欠損細胞のMMSに対する感受性は、XPA/XRCC1二重欠損細胞のそれと大きな違いが無いことから、MMS暴露に対してPOLHの関与が薄いことが分かった。また、TK6細胞はO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ遺伝子（MGMT）がサイレンシングされているため、ゲノム編集によってこの遺伝子をノックイン（KI）させたTK6細胞を構築し、そのMGMT-KI細胞の有用性を検討した。MGMT-KI細胞を用いてMMSに対する相対細胞生存率試験、およびTK変異試験を実施し、親株のTK6細胞のそれらと比較した。MGMT-KI細胞は、TK6細胞よりもMMS暴露に対して高い抵抗性を示すことが確認された。遺伝子改変細胞を用いるTK変異試験や小核試験等の有用性は今後も検討すべきと考えられる。さらに、実際のAmes試験とQSAR予測の結果

が異なる3物質（フランを含む化合物）について、上位試験であるヒト培養細胞を用いるTK変異試験を実施することによって、*in silico*のQSARと細菌を用いるAmes試験の両結果と比較した。その結果、TK変異試験は、QSARのCase Ultraの結果と最も一致することが分かった。

第二室では、前年度に引き続き主要な研究課題として(1)酵母をプラットフォームとしたエピジェネティック変異原スクリーニング試験法の開発と、(2)Ames試験を用いた過酸化脂質による突然変異誘発機構を掲げ研究を遂行した。(1)酵母をプラットフォームとしたエピジェネティック変異原試験法「FLO assay」は当部で新規に開発されたアッセイ系であり、ヒトDNAメチル化酵素遺伝子形質転換酵母（ヒトDNMT酵母）において顕在化した表現型である細胞凝集反応がエピジェネティック変異原に応答すること技術基盤とし、凝集反応に関与すると推測される遺伝子FLO1のプロモーター領域を用いたレポーター活性を指標に同変異原の検出が可能である特徴も有する。この凝集反応とFLO1レポーター活性を指標に環境中に存在する発がん性が危惧される環境化学物質のかび毒シトリニンからエピジェネティック変異原性の検出を試みた。その結果、同化学物質は凝集性を抑制しDNAメチル化を阻害する可能性を見出した。以上の結果は、構造類縁体でありヒトへの毒性として類似性が認められるオクラトキシンAと同様のエピジェネティック作用をシトリニンが有している可能性を示すものであり、FLO assayの妥当性を高めたものと考えられる。(2)過酸化脂質由来アルデヒドは、DNA結合し突然変異を引き起こす可能性がある。今回、同アルデヒドの一種であるクロトンアルデヒドに注目してその変異原性について検討を行った。Ames改変株で変異スペクトラムを解析し、さらに各種DNAポリメラーゼ欠損株もしくは過剰発現株を用いてその変異原性を調べた。その結果、DNAポリメラーゼVはクロトンアルデヒドの変異原性に関与しており、一方同ポリメラーゼIVは逆に抑制作用を示すことが明らかとなった。以上の結果は、過酸化脂質由来アルデヒドであるクロトンアルデヒドの変異原性は、発現しているDNAポリメラーゼの種類に依存する可能性があることを示唆している。なお、Ames試験株等の遺伝毒性試験関連株の頒布業務は、川崎新庁舎移転後も継続している。特に、本邦での使用実績が少ないものの、近年国際的に有用性が指摘されたAmes試験株については、希望する機関に対し分与の時期及びその方法に特段の配慮を行いその要望に応えた。

第三室では主として(1)雄性生殖細胞のDNA損傷と次世代個体のゲノム変異誘発に関する研究、(2)アクリルアミドの*in vivo*遺伝毒性に関する研究、(3)*gpt delta*ラット

新規ラインの評価に関する研究, (4)アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価に関する研究, (5)*Pig-a*試験に関するバリデーション研究, (6)ナノマテリアル曝露による*in vivo*遺伝毒性評価系の確立に関する研究, (7)DNAトポロジーおよび転写と関連するDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究を行った。(1)エチルニトロソ尿素 (ENU) を投与した雄*gpt delta*マウスの精子における点突然変異体頻度と、エキソーム解析によって測定した次世代個体ゲノムの*de novo*突然変異頻度を比較し、両者がほぼ等しい値になることを示した。さらにエキソーム解析では測定が困難であった陰性対照群および低用量群について全ゲノム解析を実施し、同手法を応用することで次世代突然変異を検出できることを示した。(2)アクリルアミド (AA) の体細胞および生殖細胞における遺伝毒性評価のため、雄*gpt delta*マウスを用いて28日間飲水投与と実験を実施した。投与終了3日後に採取した組織 (肝臓, 肺, 精巣) におけるDNA付加体 (N7-GA-Gua) 量は、AA用量依存的に直線的な増加を示した一方で、*gpt* 突然変異体頻度は高用量域で頭打ちになる傾向が見られた。(3)トランスジーンをホモに持つ*gpt delta*ラット新規ラインの評価を行い、パッケージング効率を従来の*gpt delta*ラットと比較するとともに、変異原性試験の評価を進めた。(4)アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価のため、*gpt delta*マウスを用いたTGR試験、*Pig-a*試験、肝臓小核試験を実施した。(5)新規遺伝毒性試験である*Pig-a*試験はその有益性から、現在米国を中心にOECDガイドライン化に向けた取り組みが進められており、米国をリード国としたStandard Protocol Submission Form (SPSF) がOECDに提出され、承認された。これらの動向に対する日本国内の取り組みが評価され、本SPSFには日本からの貢献と協力が明記されている。*Pig-a*試験のOECDガイドライン化達成に向け、今年度は昨年度に引き続き、現在米国に協力する形でDetailed Review Paper改定稿の作成と過去のデータを再検証する後ろ向き解析に取り組んでいる。(6)ナノマテリアルの曝露経路として肺が重要であるため、その遺伝毒性評価系としてマウスでの*in vivo-in vitro*法を用いた肺小核試験法の技術基盤を整備した。先行試験および他の*in vivo*遺伝毒性試験法等で推奨されている採材時期を参照し、陽性対照の最終投与3時間後、24時間後または5日後に肺組織を採材して*in vivo-in vitro*法を用いた小核試験法を実施し、肺小核試験法における最適採材タイミングを検証した。その結果、*in vivo-in vitro*法を用いた小核試験法では最終投与24時間後での採材においてのみ明瞭な陽性となることを明らかにした。(7)転写介在型突然変異誘発機構を解析するための新規試験系を設計し、λファージを用いるDNAコンストラクトを作成し

た。同コンストラクトをCHO細胞に安定導入し、転写誘導時における変異体頻度の解析を行った。

上記の研究以外に、部長を中心として昨年同様に以下の研究も実施した。(1)香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と、その標準的安全性評価法の確立に関する研究;食品香料の効率的且つ信頼性の高い安全性評価の確立のため*in silico*, *in vitro*, *in vivo*試験からなる階層的評価系の構築に資する解析等を実施した。(2)*in silico*予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価ストラテジーの開発;これまでのAmes/QSAR国際チャレンジプロジェクト利用したAmes試験データベースに詳細な試験情報を加えると共に、試験結果の再評価を行い、データベースの有用性と信頼性を確保した。(3)医薬品の品質、安全性確保のための国際調和に係わる研究;医薬品中に含まれる変異原性不純物の国際ガイドライン (ICH-M7) に関して、同ガイドラインドキュメントの一部改定、不純物の評価・管理に関するQ&Aの策定等を討議した。

研究業績

1. 医薬品の品質、有効性および安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究

医薬品中に検出される7種類の特定の変異原性不純物について、定量的発がん性情報 (TD50値) を基に許容値を算出した。また、ICH-M7ガイドラインの実施において、各局の対応の整合性を確保するためにQ&Aの策定を開始した。更に、不純物の変異原性の判定においてQSAR手法を利用した場合、複数のQSAR結果の最終的なエキスパート判定法を確立するための国際ワークショップを行った (医療研究開発推進事業費補助金・創薬基盤推進研究事業)。

2. ナノマテリアル曝露による*in vivo*遺伝毒性評価系の確立に関する研究

ナノ物質の*in vivo*遺伝毒性を評価するために、マウス*in vivo-in vitro*法を用いた肺小核試験法の技術基盤を整備した。同試験法での採材タイミングは最終投与後24時間であることを示した (厚生労働科学研究費・化学物質リスク研究事業)。

3. Ames/QSAR予測性の向上と運用可能なAmes変異原性予測のスキームの確立に関する研究

これまでのAmes/QSAR国際チャレンジプロジェクトに利用した12,140化合物のAmes試験データベースに詳細な試験情報を加えると共に、試験結果の再評価を行い、データベースの有用性と信頼性を確保した。このデータベースをベンチマークデータセットとしてQSAR

ツールの開発・改良に利用する（厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業）。

4. QSARとAmes試験による香料の遺伝毒性評価に関する研究

これまでの一連の研究から、2つのQSARツール（DEREK Nexus, CASE Ultra）は90%の精度で香料化合物のAmes変異原性を予測できること、一方で予測が外れたもしくは予測が困難な化合物群として、フラン類、チオエーテル類、チオール類が挙げられることが判明した。これら類に属する物質それぞれ1化合物についてAmes試験を実施し、QSAR予測のケミカルスペースの拡大を図った。さらに香料のAmes試験データベースを精査・整備した（厚生労働科学研究費・食品の安全確保推進研究事業）。

5. 食品香料についての遺伝毒性評価予測システムの研究

香料化学物質の遺伝毒性についてQSAR (*in silico*), Ames試験, TK6試験 (*in vitro*), トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験 (*in vivo*) で試験解析を行った。QSARについては、香料の変異原性予測に有用なローカルQSARモデルの開発に資するAmes試験データベースを構築した（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

6. ヒトゲノム編集細胞を使った化学物質の薬理作用・有害性を解析するシステムの構築

ヒトリンパ芽球細胞株TK6とそのDNA修復欠損株を用いて、ナフチルエチレンジアミン等、計4剤に対する小核試験を実施した（文部科学省科学研究費）。

7. 突然変異生成におけるDNA構造位相と転写・修復・クロマチン構造変換の共役

転写介在型突然変異生成機構を解析するため、転写を自在に制御する新規突然変異解析系の設計を行い、ファージを用いるDNAコンストラクトを作成した。同コンストラクトを安定に導入した細胞株を樹立し、転写介在型突然変異生成の基礎データの作成を開始した（文部科学省科学研究費）。

8. OECDプログラムにおいてTG (Test Guideline) とDA (Defined Approach) を開発するためのAOP (Adverse Outcome Pathway) に関する研究

独自開発したエピジェネティック変異原検出系を用いて、発がん性危惧されるかび毒トリニンが同毒性を有している可能性を認めた（厚生労働科学研究費・化学物

質リスク研究事業）。

9. 包括的エピジェネティック変異原検出系の次世代化とその応用

酵母凝集反応をバイオマーカーとするエピジェネティック変異原検出系の次世代化を目的に、同反応に関わる凝集遺伝子のプロモーター変異体を作成し、同プロモーター改変にあたり必要な基礎データの集積を進めた（文部科学省科学研究費）。

10. 過酸化脂質による突然変異誘発機構及び同検出系の構築に関する基礎的研究

過酸化脂質による各種DNAポリメラーゼ改変Ames株の突然変異誘発性を検討した（一般試験研究費）。

11. AOPと定量的評価を取り入れた遺伝毒性発がんリスク評価法の精緻化

DNA付加体と遺伝子突然変異の量的相関を明らかにするため、*gpt delta*マウスを用いたアクリルアミド飲水投与実験を実施し、DNA付加体量および遺伝子突然変異頻度の測定を行った。また、トランスジーンをホモに持つ*gpt delta*ラット新規ラインの評価を行った（厚生労働科学研究費・食品の安全性確保推進研究事業）。

12. 国際動向に立脚した農薬代謝物の新たなリスク評価手法に関する研究

農薬代謝物の安全性評価手法として、EFSAのガイダンスの調査を行い、食品安全委員会における評価との違いを解析した。遺伝毒性の評価に用いる既存ツールの農薬代謝物の評価への適用性に関して、FESAにおけるグループ化および類推の促進のための農薬の遺伝毒性の予測および農薬の遺伝毒性に関する類似性分析における既存のQSARモデルの適用可能性評価について調査を行った。海外評価機関における農薬代謝物の評価事例の調査と我が国における評価との比較を行った。さらに、QSARモデルのAmes変異原性の予測性向上のため、2019年度は6化合物についてAmes試験を実施した（食品健康影響評価技術研究委託費）。

13. 雄性生殖細胞のDNA損傷と次世代個体のゲノム変異誘発に関する研究

ENU投与雄*gpt delta*マウスの次世代個体の全ゲノム解析によって*de novo*突然変異頻度を算出した。雄性生殖細胞のDNA損傷（DNA付加体形成）が次世代個体ゲノムの突然変異にどのように関与しているかを明らかにするため、アクリルアミドを投与した雄*gpt delta*マウスと無処理雌を交配して次世代個体サンプルを取得した（文

部科学省科学研究費)。

14. 食品添加物安全性再評価・変異原性試験

指定添加物について*in vivo*小核試験3試験、マウスを用いたトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験2試験(うち1試験は前年度からの継続)を実施した(食品等試験検査費)。

15. 器具・容器包装関連物質に関する遺伝毒性評価

合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度への移行を念頭に置いて、各関連化学物質の毒性情報を基に、遺伝毒性の専門家判断を引き続き行った。また、化学構造式を確認できた物質については、QSARによりAmes変異原性試験を推定し、専門家による遺伝毒性判定の際に参考とした。既存の毒性情報が得られなかったものの化学構造式を確認できた物質については、QSARによる判定結果に基づく専門家判断を行った。したがって、本研究は変異原性評価に*in silico*手法が適用可能か否か検証を行う目的も内包している(食品等試験検査費)。

16. アリストロキア酸の遺伝毒性PODの評価に関する研究

アリストロキア酸が誘発する*in vivo*遺伝毒性データをマルチエンドポイントで取得するため、*gpt delta*マウスを用いたトランスジェニック動物遺伝子突然変異試験、*Pig-a*試験、肝臓小核試験を実施した(一般試験研究費)。

17. DNAの損傷除去を決める塩基配列特異性の作用機序解明に向けた量子化学的挑戦

典型的な酸化DNA損傷である8-オキシグアニンが、DNA中に1分子、あるいは2分子あるときの生物学的遺伝毒性やDNA修復酵素の損傷認識に関する文献情報を収集した(文部科学省科学研究費)。

安全性予測評価部

部長 広瀬 明彦

概要

安全性予測評価部は、毒性評価手法の開発研究や厚生労働省・OECD等の化学物質評価に関する行政支援を主な研究業務とする第一室、新規の動物実験代替法のバリデーションやOECDテストガイドライン化を推進し、日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)の事務局機能を執り行っている第二室、化学物質安全に関して国

際化学物質安全性計画(IPCS)が作成している国際化学物質安全性カード(ICSC)や毒劇物関連物質の毒性情報調査を執り行っている第三室、インシリコ評価技術を用いた化学物質のリスク評価手法開発研究を行っている第四室から構成されている。人事面では、9月1日付けで松本真理子が主任研究官として採用された。

国際会議関連の出張に関しては、レギュラトリーサイエンス関連会議報告(10件、延べ13名)に詳しく記載するが、それ以外の学会発表等(発表題名は「学会発表」に記載)による出張としては、広瀬部長が、リスクアナリシス学会2019年会(アーリントン・米国、12月)で研究発表を行った。小島第二室長が、動物実験代替法を用いた化粧品リスク評価と行政的受け入れに関するワークショップ(上海・中国、4月)、国際シンポジウム「化学リスク評価の進歩」(ソウル・韓国、5月)、第11回国際界面活性剤学会(ミュンヘン・ドイツ、6月)、第46回日本毒性学会学術年会(徳島、6月)、第15回国際毒性学会(ハワイ・米国、7月)、化粧品解析工学に関する会議(嘉義・台湾、7月)、第26回日本免疫毒性学会学術年会(北九州、9月)、欧州動物実験代替法学会2019(リンツ・オーストリア、10月)、第8回米国細胞と計算機毒性学会年会(ゲイザースバーグ・米国)、第2回TISTRとJAIMA 合同会議(バンコク・タイ、11月)、日本動物実験代替法学会第32回大会(つくば、11月)で研究発表を行った。山田第四室長が、NAMを用いたリードアクロスに関するEU-ToxRiskワークショップ(エスポー・フィンランド、5月)、第15回国際毒性学会(ハワイ・米国、7月)、第47回構造活性相関シンポジウム(熊本、12月)で研究発表を行った。足利主任研究官が、第26回日本免疫毒性学会学術年会(北九州、9月)、日本動物実験代替法学会第32回大会(つくば、11月)で研究発表を行った。田邊主任研究官が、国際幹細胞研究学会2019年会(ロサンゼルス・米国、6月)、第78回日本癌学会学術総会(京都、9月)、第2回医薬品毒性機序研究会(川崎、2月)で研究発表を行った。松本主任研究官が、欧州毒性学会2019年会(ヘルシンキ・フィンランド、9月)で研究発表を行った。その他、第46回日本毒性学会学術年会(徳島、6月)では、広瀬部長、小島室長、山田室長、大野主任研究官、松本主任研究官、磯研究助手、五十嵐研究助手が研究発表を行った。尚、Covid-19禍の影響により3月に予定されていた以下の学会(開催予定都市：発表者)は、誌上での発表となった。第57回米国毒性学会(アナハイム、米国：広瀬明彦、山田隆志、井上薫、足利太可雄)、第19回日本再生医療学会(横浜：田邊思帆里)、第93回日本薬理学会(横浜：田邊思帆里)、日本薬学会第140年会(京都：田邊思帆里、大野彰子)。

研究面では、インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価戦略の開発、OECDプログラムにおいてTG (Test Guideline) とDA (Defined Approach) を開発するためのAOP (Adverse Outcome Pathway) に関する研究、血液中の核酸バイオマーカーを用いた有害性評価手法開発に関する研究、化学物質リスク評価における定量的構造活性相関 (QSAR) とカテゴリーアプローチに関する研究、環境化学物質や水道水汚染物質等の毒性評価に関する研究、ナノマテリアルの健康影響評価法に関する研究、新規の安全性評価試験法の開発研究、新規試験法の国際ガイドライン化のための研究、医薬品製剤に含まれる不純物等のリスク評価に関する研究、インビボ毒性試験成績のデータベース化に関する研究、構造活性相関手法に基づいた医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究等について前年度より引き続き行っている。

行政支援業務としては、国内では食品安全委員会専門委員、医薬品医療機器総合機構専門委員、水質基準逐次改正検討会、化学物質安全性評価委員会、毒物劇物調査会、家庭用品専門家会議、GHS分類検討委員会、国連危険物対応部会委員等、国際的にはOECDやWHO、ICH、ICCR、ICATM等の各種専門委員会等に参画している。

以上の研究活動及び委員会活動をとおして、工業製品及び生活環境化学物質や医薬品、食品関連物質等の安全性評価を支援することにより、各種化学物質の安全性確保のための厚生労働行政に協力している。

研究業績

1. 化学物質リスク評価における*in silico*技術を用いた毒性評価及び予測手法の開発研究や関連する毒性データベースの開発に関する研究

本研究では、化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性予測評価手法研究において、QSAR予測やカテゴリーアプローチ手法の開発やTTC (Threshold of Toxicological Concern) アプローチの適用性などの研究を行っている。令和元年度は、関連する下記4つの研究を行った。

(1) 化学物質のヒト健康リスク評価におけるQSAR及びカテゴリーアプローチの実用化に関する研究

反復投与毒性についてカテゴリーアプローチモデルの適用範囲の拡大・高度化を図るため、神経毒性を対象に化学構造と毒性機序に基づいて毒性物質をグループ化し、その領域を定義して、神経毒性をカテゴリーアプローチにより予測・評価するための基盤を構築した。さらに生殖発生毒性のデータベースを構築し、関連するキーイベント候補を抽出して、そのうちひとつについてAOPを開発することに成功した。体内動態

予測システムの基盤整備では、PBPK (physiologically based pharmacokinetics) に関する文献を収集してカテゴリーごとに分配係数と代謝パラメータのデータベース化を進めた。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]。

(2) 食品に非意図的に混入する微量化学物質のリスク評価への*in silico*評価手法の適用に関する研究

食品の器具・容器包装物質の反復投与毒性データベースを構築した。次いで、カテゴリーアプローチの活用による反復投与毒性の予測事例を作成して適用可能性があるケミカルグループを提案した。QSARモデル、TTCと合わせて、器具容器包装関連物質のリスク評価への*in silico*有害性予測評価手法の適用について、手法と利活用に当たっての留意点や適用可能範囲をまとめた。[食品健康影響評価技術研究委託費]

(3) ヒト用医薬品の環境影響評価のための環境影響試験の実施と構造活性相関手法を用いた予測システムの開発に関する研究

医薬品の環境影響に関わる試験データを収集したデータベースを更新した。藻類の毒性QSARモデルの適用性と予測性能を評価すると共に、カテゴリーアプローチの利用が適切と考えられるグループを同定した。以上の結果をもとに、藻類の慢性毒性値をスクリーニングレベルで予測するためのワークフローを構築した。[医療研究開発推進事業費補助金]

(4) 化学物質安全性ビッグデータベースの構築と人工知能を用いた医薬品・食品・生活化学物質のヒト安全性予測評価基盤技術の開発研究

平成30年度より、衛研内で蓄積している医薬品・食品・生活化学物質等の毒性に関連するデータベースを活用して、人工知能技術 (AI) を用いて化学物質によるヒト安全性予測評価システムの開発に向けた基礎的検討を行っている。令和元年度は肝毒性を対象に、国衛研の高精度の既存データを用いた一次AI予測モデルとしてパイロットモデルの構築を行った。さらに、今後開発研究に資するためにビッグデータベースと安全性予測プラットフォームの基本方針を策定した。[一般試験研究費]

2. 水道水質に係わる毒性情報評価に関する研究

本研究は、「化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究」のリスク評価に関する分担研究として、飲料水中の化学物質の基準値設定及び改定に資するための最新知見の収集・整理と得られた知見の基準値設定等への適用の妥当性について検証することを目的としている。令和元年度は、水道基準項目の無機化学物質について、短期間曝露を対象とした亜急性参照値を

設定した。[厚生労働科学研究費補助金]

3. ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験法に関する研究

ナノマテリアルは、その新機能や優れた特性により開発が進められているが、ナノマテリアルの生体影響に関する情報は依然不足している。本研究では、このナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査、開発検討を行っている。平成30年度より開始した「ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」の研究課題では、本研究班の取り組みを行うと共に、気管内投与における2年間の間歇曝露実験のうち6か月終了時点で、既報の結果と同様に、肉芽腫性炎症やII型上皮の過形成が引き起こされたことを確認した。また、曝露後の肺負荷量は予測より多めの傾向が認められた。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

「食品用途となるナノマテリアルの曝露による毒性評価に関する研究」の研究班における曝露評価に関する国際動向調査の分担課題では、欧州食品安全機関（EFSA）が主催している第9回EFSA科学ネットワーク会議の調査を行った。さらにフランス食品環境労働衛生安全庁（ANSES）による二酸化チタンの安全性に関する再度勧告とそれに対する欧州食品安全機関によるステートメントに関する調査を実施した。[厚生労働科学研究費補助金]

また、「生体影響予測を基盤としたナノマテリアルの統合的健康影響評価方法の提案」研究班における分担研究として、令和元年度は二酸化ケイ素ナノ粒子についてOECD関連資料のdossierを中心とした物理化学的性状データと有害性データに関する情報を収集・整理し、さらに物理化学的性状データと有害性データとの関連性について解析を実施した。[厚生労働科学研究費補助金]

さらに、「脳CPT1をターゲットとする薬物輸送：肥満及びがん克服に向けた新規ナノ医療ベースアプローチ」に関するナノ医療イノベーションセンターによる国際共同研究に参画し、「医薬品開発における毒性学的研究」を分担研究として、抗がん剤を含めた医薬品等の副作用等の効率的な評価・予測に資するため、上皮間葉転換（EMT）に関連する遺伝子発現分子ネットワークを解析した。[医療研究開発推進事業費補助金]

4. 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究

(1) 安全性試験公定化にかかる検証・評価のための研究開発

JaCVAM（日本動物実験代替法評価センター）評価会議が認めた以下の3つの試験法を行政機関に提案

した。

1) 急性経口毒性を予測するための*in vitro*細胞毒性試験、2) 2018年改定OECD TG438 ニワトリ眼球を用いた眼刺激性試験（ICE法：Isolated Chicken Eye Test）、3) 皮膚感作性試験代替法ARE-Nrf2 luciferase LuSens test method（LuSens test method）。[一般試験研究費]

(2) OECDプログラムにおいてTGとDAを開発するためのAOPに関する研究

AOP情報をもとに開発された皮膚感作性試験代替法ADRA（Amino acid Derivative Reactivity Assay）、光安全性試験スクリーニングROS（Reactive Oxygen Species）アッセイ及びLabCyte EPI-MODEL24を用いる腐食性試験代替法のTGがOECDにて採択された。[厚生労働科学研究費補助金]

(3) 医薬品等の動物試験代替法の開発及び国際標準化等に関する研究

本研究において作成した培養角膜モデルを用いた眼刺激性試験代替法による医薬部外品・化粧品ガイダンスが厚労省から発出された。ICCRワークショップにおいて、皮膚刺激性試験代替法による事例研究を発表した。LbL 3D-Skin SITのバリデーショ報告書を作成し、第三者評価に進めた。[医療研究開発推進事業費補助金]

(4) ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究

ヒトiPS分化細胞を用いた*in vitro*試験法の国際標準化に向け、海外動向の情報収集に務めた。[医療研究開発推進事業費補助金]

(5) 化学物質の動物個体レベルの免疫毒性データ集積とそれに基づくMulti-ImmunoTox assay（MITA）による予測性試験法の確立と国際標準化

化学物質のIL-2転写活性抑制試験のバリデーショ報告書を完成し、第三者評価に進んだ。化学物質のIL-1 β 転写活性抑制試験の再現性を国際バリデーショ研究にて実施し、実験を終了した。[厚生労働科学研究費補助金]

5. 医薬品中の不純物のリスク評価・管理に関する研究

「医薬品の安全性及び品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究」において、医薬品中に混在する可能性のある不純物に関する毒性評価手法や基準値の設定等に関する研究として、金属不純物及び残留溶媒等に関する研究を行っている。令和元年度は、ICH Q3Dガイドラインの継続専門家作業部会において経皮曝露のPDE設定におけるAppendix作成について

は、STEP1に向けてほぼ最終案となった。ICH Q3Cガイドラインの継続EWG (Expert Working Group) において、追加3溶媒のPDE設定のSTEP2の合意に達した。[医療研究開発推進事業費補助金]

6. 家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究

家庭用品による健康被害の要因として想定される毒性指標を検討した。家庭用品に使用される幾つかの物質を例として、化審法のスクリーニング評価における情報収集法を用いて、化審法の評価対象外である感作性や刺激性についても、情報があれば入手できることを確認した。[厚生労働科学研究費補助金]

7. 既存化学物質の反復投与毒性及び生殖発生毒性に関する研究

既存化学物質の1,4-ジクロロブタンの人健康影響に関する毒性試験について論文投稿を行った。[一般試験研究費]

8. ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討

令和元年度は、前年度のシミュレーションデータの検証結果の中から、モデル平均化と他の選択基準の比較取り纏めを行った。検討した選択基準を基に、食品安全委員会のリスク評価において使用される動物実験データに対応したBMD (ベンチマークドース) 法の適用に関して、最適な数理モデルの選択ガイダンス案を作成した。[食品健康影響評価技術研究委託費]

9. 血液中の核酸バイオマーカーを用いた有害性評価手法開発に関する研究

平成30年度より、「血液中のエクソソームに含まれる核酸バイオマーカー用いた化学物質の高感度な有害性評価に資する研究 [厚生労働科学研究費補助金]」の分担研究及び、「cfDNA 及びエクソソーム RNAをバイオマーカーとした医薬品の次世代毒性評価法の開発 [医療研究開発推進事業費補助金]」に参画した。令和元年度は、ベンゾトリアゾール類5種類の、肝臓におけるトキシコゲノミクスデータの解析の結果、それぞれの化学物質によってPpara-Cyp4やNrf2/Keap1シグナルの活性化が見られるものと見られないものが存在することを見出した。また、医薬品による臓器障害等毒性評価法の開発に資するため、肝臓特異的遺伝子発現を示す遺伝子群の制御領域を解析することで、肝臓特異的DNAメチル化領域の単離に成功した。

業務成績

1. 化審法の審査に関する支援業務

(1) 既存化学物質安全性点検支援

既存化学物質点検により試験を実施する候補化合物の選定を行うと共に、外部委託試験の試験計画や試験結果のレビューを行い、試験結果の点検支援システムへの登録を行った。

(2) 新規化学物質の評価に関する支援

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果を基にした評価作業のサポートを行った。新規化学物質の審査の補助とするため、令和元年度は、170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、令和元年度は、119物質について評価に必要な情報収集を行った。

(4) 優先評価化学物質に係る評価資料 (リスク評価の有害性評価書) の整理、分析

化審法のリスク評価Ⅰとして、前年度収集した44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、75物質についての毒性情報 (優先順位1-B) の収集を調査事業により実施した。また、リスク評価Ⅱにおいて、有害性評価書作成が必要とされた物質について、3物質の有害性評価書案の作成を行った。

(5) 監視化学物質に係る評価資料の収集、整理等

製造・輸入数量の多い監視化学物質 (2016年度実績) の中から3物質 (水素化テルフェニル、ジベンジルトルエン、N,N-ジシクロヘキシル-1,3-ベンゾチアゾール-2-スルフェンアミド) に関して、評価文書情報・各種文献等を検索し、人健康に係る毒性情報の収集と整理等を行った。

(6) ECHAリスク評価委員会の報告書に係る情報整理・分析

平成30年3月にECHAリスク評価委員会により報告されたアクリロニトリルの人健康影響に関する内容を整理・分析し、化審法リスク評価における評価結果との相違点、特に閾値の有無の判断に関する相違点を整理すると共に、RAC報告書に含まれる人健康影響に関する新たな知見等の有無を整理した。また、化審法リスク評価における有害性評価書の作成以降に出版された文献の収集・整理・分析を行った。

2. 既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集

既存点検化学物質の試験報告書のうち10物質についての概要を英文化し、IUCLID形式のロバストサマリを作成した。フタル酸エステル類代替可塑剤の遺伝子発現情報を収集し、解析した。また、日本政府としてOECDのIATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment) ケーススタディプロジェクトにエチレングリコールメチルエーテルの精巢毒性カテゴリー評価文書が6月のWPHA (Working Party on Hazard Assessment) にて採択され、9月にOECDの同プロジェクトのHPより公開された。

3. 国際協力を伴う情報基盤の化学物質安全性に関する支援業務

- 1) WHOのIPCS (国際化学物質安全性計画) に参画し、ICSCについて2件の英語原案作成及び44件を翻訳、公開した。
- 2) OECD TGについて令和元年度は15件を翻訳、公開した。

4. 毒物劇物の指定に係る情報収集及び評価

厚生労働省の依頼を受け、毒劇物指定に係る資料として、2-エチルヘキサノイル=クロリド、N-ジブチルブタン-1-アミン、N-ジメチルシクロヘキサミン、3-スルファニルプロパン酸、プロパ-2-イン-1-オール、プロパ-2-エン-1-イル=2、ペンタンジアル、メチル=カルボノクロリダートについて、物性、急性毒性、刺激性及び既存規制分類に関する情報を収集・評価し、評価原案を作成した。

5. 化学物質に関する知識情報基盤の整備

化学物質による緊急危害対策への対応として、引き続きwebサイトで提供している毒物劇物取締法データベースのデータの追加・更新を行った。また、令和元年度は米国急性曝露ガイドラインレベル (AEGL) を3件翻訳、公開した。

6. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度に係る溶出化学物質の毒性情報調査

令和元年度は前年度までに実施した欧米のポジティブリスト掲載物質に関する毒性調査において、毒性情報が未収集の物質を対象として、遺伝毒性または反復投与毒性に関する情報の収集整理を行った。また、国内の既存化学物質リストを整備するために、QSARにより対象物質の変異原性を予測すると共に、欧米のリスト掲載物質及び日本独自物質について遺伝毒性の専門家判断を行っ

た。さらに、食品用器具・容器包装に関する有識者による委員会を設置し、その意見を踏まえてPL収載ルールや同等性判断基準案を作成するための課題や提言等を取りまとめた。

7. 光安全性試験の代替に関する調査

光安全性に関して、令和元年に改訂されたTG432および採択されたTG495の内容を盛り込んだ総説を作成した。また、これらの情報と3次元表皮モデルを用いた光毒性試験法の結果を加味したIATAの開発提案をOECDに行った。

令和元年度所外研究員等の受け入れ名簿

Researchers List in Fiscal Year 2019

令和元年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 87名

2020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	九州大学理事・副学長	センター	2005. 3. 1		男	
熊谷健夫	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	2005. 4. 1		男	
松嘉代	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	2005. 4. 1		女	
瀧野裕之	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	2005. 4. 1		男	
菱田敦之	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	2005. 4. 1		男	
河野徳昭	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター	生薬部	2005. 4. 1		男	
小泉修一	山梨大学大学院医学工学総合研究部教授	センター	2007. 1. 1		男	
渋谷淳	東京農工大学大学院教授	病理部	2007. 4. 1		男	
高鳥浩介	NPO法人カビ相談センター理事長	衛生微生物部	2007. 5. 1		男	
小澤正吾	岩手医科大学薬学部教授	薬理部	2007. 5. 1		男	
小美恵子	金沢工業大学基礎教育部教授	遺伝子医薬部	2008. 4. 1		女	
天野富美夫	大阪大学医学系大学院保健学専攻招聘教授	食品衛生管理部	2008. 4. 1		男	
江馬真	元当所総合評価研究室長	安全性予測評価部	2008. 4. 1		男	
今井俊夫	国立がんセンター研究所実験動物管理室長	センター	2008.12. 1		男	
海老塚豊	東京大学大学院薬学系研究科名誉教授	生薬部	2009. 2. 1		男	
緒方宏泰	明治薬科大学薬学部名誉教授	薬品部	2009. 4. 1		男	
澤田純一	(独)医薬品医療機器総合機構嘱託	医薬安全科学部	2009. 4. 1		男	
川原信夫	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター長	生薬部	2009. 4. 1		男	
降旗千恵	青山学院大学理工学部化学・生命科学科名誉教授	遺伝子医薬部	2010. 1. 1		女	
長谷川隆一	元当所医薬安全科学部長	医薬安全科学部	2010. 4. 1		男	
榎山行雄	元当所薬品部室長	薬品部	2011. 4. 1		男	
頭金正博	名古屋市立大学大学院薬学研究科教授	医薬安全科学部	2011. 4. 1		男	
関田清司	(独)医薬品医療機器総合機構GLPエキスパート	センター	2011. 4. 1		男	
種村健太郎	東北大学大学院農学系研究科教授	毒性部	2011. 7. 1		男	
西尾俊幸	日本大学生物資源科学部教授	有機化学部	2011.11. 1		男	
能美健彦	元当所変異遺伝部長	病理部	2012. 4. 1		男	
鹿庭正昭	元当所薬品部第二室長	生活衛生化学部	2012. 4. 1		男	
鈴木和博	元当所遺伝子細胞医薬部長	再生・細胞医療製品部	2012. 4. 1		男	
西村哲治	帝京平成大学薬学部教授	生活衛生化学部	2012. 4. 1		男	
山崎壮	実践女子大学生生活科学部教授	食品添加物部	2012. 4. 1		男	
廣瀬雅雄	元当所病理部長	病理部	2012. 7. 1	2019. 6.30	男	
荒戸照世	北海道大学大学院医学研究科連携研究センター教授	再生・細胞医療製品部	2012.10. 1		女	
天倉吉章	松山大学薬学部教授	食品部	2013. 4. 1		男	
黒瀬光一	東京海洋大学大学院食品生産科学部門教授	医薬安全科学部	2013. 4. 1		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	麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科教授	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	神戸薬科大学特任教授	薬品部	2013. 4. 1		女	
安食菜穂子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター種子島研究部研究員	生薬部	2013.11. 1		女	
岩崎清隆	早稲田大学理工学術院教授	医療機器部	2013. 6. 3		男	
片倉健男	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 プログラムオフィサー	薬品部	2014. 4. 1		男	
鹿庭なほ子	元当所医薬安全科学部第三室長	医薬安全科学部	2014. 4. 1		女	
黒澤努	鹿児島大学客員教授	医療機器部	2014. 7. 1		男	
神野透人	名城大学薬学部教授	生活衛生化学部	2015. 4. 1		男	
香川聡子	横浜薬科大学薬学部教授	生活衛生化学部	2015. 4. 1		女	
手島玲子	岡山理科大学獣医学部食品衛生講座教授	生活衛生化学部	2015. 4. 1		女	
山口照英	金沢工業大学加齢工学先端技術研究所所長	衛生微生物部	2015. 6. 1		男	
西川可穂子	中央大学商学部教授	遺伝子医薬部	2015. 7. 1		女	
三森国敏	東京農工大学名誉教授	病理部	2016. 1. 1		男	
中垣俊郎	京都府立大学大学院医学研究科教授	医薬安全科学部	2016. 2. 1	2020. 1.31	男	
知久馬敏幸	昭和薬科大学名誉教授	薬品部	2016. 3. 1		男	
伊佐間和郎	帝京平成大学薬学部教授	生活衛生化学部	2016. 4. 1		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	(独)労働者健康安全機構日本バイオアッセイ研究センター所長	安全性予測評価部	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	日本薬史学会 副会長	生物薬品部	2016. 8. 1		男	
小野敦	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授	安全性予測評価部	2016. 8. 1		男	
関野祐子	東京大学薬学部特任教授	薬理部	2017. 1.16	2019.12.31	女	

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
中村高敏	元(独)医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部部長	生薬部	2017. 2. 1		男	
松田りえ子	元当所食品部長	安全情報部	2017. 4. 1		女	
梅村隆志	学校法人ヤマザキ学園ヤマザキ学園大学動物看護学部教授	病理部	2017. 4. 1		男	
栗原正明	国際医療福祉大学薬学部教授	有機化学部	2017. 4. 1		男	
前川京子	同志社女子大学薬学部教授	医薬安全科学部	2017. 4. 1		女	
山田雅巳	防衛大学校理工学専攻応用化学科教授	変異遺伝部	2017. 4. 1		女	
天沼喜美子	一般財団法人日本医薬情報センター非常勤嘱託職員	医薬安全科学部	2017. 6. 1		女	
羽田紀康	東京理科大学薬学部教授	生薬部	2017.10. 1		男	
寺嶋淳	岩手大学農学部共同獣医学科教授	衛生微生物部	2017.12. 1		男	
松岡厚子	元当所医療機器部長	医療機器部	2018. 3. 1		女	
阿曾幸男	元当所薬品部室長	薬品部	2018. 4. 1	2020. 3.31	男	
香取典子	元当所薬品部第三室長	薬品部	2018. 4. 1		女	
西川秋佳	済生会宇都宮病院病理診断科主任診療科長	病理部	2018. 4. 1		男	
野田衛	公益社団法人日本食品衛生協会学術顧問	食品衛生管理部	2018. 5. 1		男	
山添康	元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	早稲田大学理工学学術院教授	有機化学部	2018.10. 1		男	
落谷孝広	東京医科大学医学総合研究所基盤研究領域教授	毒性部	2018.10. 1		男	
黒瀬等	九州大学大学院薬学研究院教授	再生・細胞医療製品部	2019. 3. 1		男	
津島健司	国際医療福祉大学医学部主任教授	医薬安全科学部	2019. 3. 1		男	
森田健	(独)製品評価技術基盤機構化学物質管理センター職員	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健康科学部栄養学科教授	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	
Palanisamy Rajaguru	Anna University Department of Biotechnology (India) 教授	遺伝子医薬部	2019.10. 6	2020. 1. 6	男	
林新茂	東京農工大学獣医病理学研究室客員教授	食品添加物部	2020. 1. 1		男	

(協力研究員) 57名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
壺井功	日本大学医学部准教授	センター	1999. 4. 1		男	
清水雅富	東京医療保健大学准教授	変異遺伝部	2004. 7. 1	2020. 3.31	男	
糸数七重	日本薬科大学講師	生薬部	2006. 4. 1		女	
平澤祐介	星薬科大学生薬学教室講師	生薬部	2006. 5. 1		男	
細野哲司	横浜薬科大学講師	生物薬品部	2007. 4. 1		男	
安藤剛	(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長	生物薬品部	2018. 4. 1		男	
高橋治男	元千葉大学真菌医学研究センター非常勤講師	衛生微生物部	2010. 2. 1		男	
佐藤里絵	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構上級研究員	生化学部	2010. 8. 1		女	
若菜大悟	星薬科大学薬化学教室助教	生薬部	2013. 1. 1		男	
栗林亮佑	(独)医薬品医療機器総合機構一般等審査部審査専門員	生物薬品部	2013. 1. 1		男	
大庭誠	長崎大学大学院医歯薬総合研究科准教授	有機化学部	2013. 4. 1	2020. 3.31	男	
熊田秀文	神奈川歯科大学短期大学非常勤講師	医療機器部	2013. 6. 3		男	
張替直輝	日本大学薬学部准教授	食品部	2014. 4. 1	2020. 3.31	男	
奥平桂一郎	徳島大学歯薬学研究室准教授	遺伝子医薬部	2014. 7. 1		男	
豊田淑江	日本薬科大学非常勤職員	衛生微生物部	2015. 6. 1		女	
白畑辰弥	北里大学薬学部准教授	生薬部	2015. 7. 1		男	
大嶋直浩	東京理科大学薬学部助教	生薬部	2015.10. 1		男	
福地準一	(独)医薬品医療機器総合機構レギュラトリーサイエンス推進部審査専門員	変異遺伝部	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二部審査専門員	変異遺伝部	2015.10. 1		男	
梶川揚申	東京農業大学応用生物科学部准教授	食品衛生管理部	2016. 2. 1		男	
三枝大輔	東北大学東北メディカル・メガバンク機構講師	医薬安全科学部	2016. 2. 1	2020. 1.31	男	
井之上浩一	立命館大学薬学部准教授	食品部	2016. 4. 1		男	
小沼ルミ	(地独)東京都立産業技術研究センター主任研究員	衛生微生物部	2016. 4. 1		女	
大波純一	(独)科学技術振興機構バイオデータベースセンター研究員	衛生微生物部	2016. 4. 1	2020. 3.31	男	
大槻崇	日本大学生物資源科学部専任講師	食品添加物部	2016. 5. 1		男	
中森俊輔	北里大学薬学部助教	生薬部	2016. 7. 1		男	
植草義徳	慶應義塾大学薬学部助教	食品部	2016. 7. 1		男	
河合充生	一般財団法人日本食品分析センター多摩研究所薬事試験部微生物試験課長	衛生微生物部	2016.10. 1		男	
村部麻由	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査員	生物薬品部	2017. 4. 1	2020. 3.31	女	
平孝昌	昭和薬科大学薬学部特任助教	再生・細胞医療製品部	2017. 4. 1	2019.12.31	男	
佐々彰	国立大学法人千葉大学大学院理学研究科特任助教	変異遺伝部	2017. 4. 1		男	
鈴木穂高	茨城大学農学部准教授	食品衛生管理部	2017. 5. 1	2019. 4.30	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	

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
牛島健太郎	自治医科大学医学部講師	有機化学部	2017. 6. 1	2019. 5. 31	男	
窪崎敦隆	内閣府食品安全委員会事務局課長補佐	衛生微生物部	2017.11. 1	2019. 9. 30	男	
袴田航	日本大学生物資源科学部准教授	有機化学部	2017.12. 1		男	
松橋祐輝	早稲田大学先進理工学研究科助教	医療機器部	2018. 4. 1	2020. 3. 31	男	
坪子佑佑	早稲田大学重点領域研究機構研究助手	医療機器部	2018. 4. 1		男	
藤澤彩乃	東京大学大学院工学系研究科特任研究員	医療機器部	2018. 4. 1		女	
山口治子	愛知大学地域政策部准教授	安全性予測評価部	2018. 4. 1		女	
高木弘隆	国立感染症研究所バイオセーフティー管理室研究員	食品衛生管理部	2018. 5. 1		男	
稲田将大	(独)医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部調査専門員	医薬安全科学部	2018. 6. 1		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	
北見紀明	(独)医薬品医療機器総合機構安全第二部調査専門員	医薬安全科学部	2018.10. 1	2019. 9. 30	男	
伊澤和輝	国立大学法人東京工業大学情報理工学情報工学系研究員	衛生微生物部	2018.11. 1		男	
辻本恭	東京農工大学特任助教	生薬部	2018.12. 1		男	
菊間さと子	藤田医科大学医学部研究員	再生・細胞医療製品部	2019. 4. 1		女	
山下拓真	京都大学大学院薬学研究科研究員	遺伝子医薬部	2019. 4. 1	2019. 7. 31	男	
岡本悠佑	千葉大学大学院薬学研究科特任助教	食品部	2019. 4. 1	2019.10.31	男	
塩野弘二	東京農業大学応用生物科学部助教	食品部	2019. 4. 1	2020. 3. 31	男	
中村亮介	国立研究開発法人日本医療研究開発機構創薬戦略部医薬品等規制科学課長	医薬安全科学部	2019. 4. 1		男	
早川英介	沖縄科学技術大学院大学進化神経生物学ユニットグループリーダー	生化学部	2019. 5. 1		男	
岡本哲郎	(独)医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部調査専門員	医薬安全科学部	2019. 6. 1		男	
吉田貴明	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査専門員	再生・細胞医療製品部	2019.10. 1		男	
國枝章義	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査専門員	再生・細胞医療製品部	2019.10. 1		男	
佐藤嗣道	東京理科大学薬学部講師	医薬安全科学部	2019.11. 1		男	
今任拓也	国立がん研究センター社会と健康研究センターコホート連携研究部主任研究員	医薬安全科学部	2020. 1. 1		男	

(リサーチ・レジデント) 6名

氏名	所属	受入部	入所	退所	性別	備考
森下裕貴	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	医療機器部	2018. 4. 1	2020. 3. 31	男	
佐塚文乃	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	薬理部	2018. 4. 1	2020. 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	2020. 3. 31	女	
林克彦	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	衛生微生物部	2019. 4. 1	2019. 7. 31	男	
米満研三	公益社団法人日本食品衛生学会	食品衛生管理部	2019. 7. 9	2020. 3. 31	男	
山下拓真	国立研究開発法人日本医療研究開発機構	遺伝子医薬部	2019. 8. 1	2020. 3. 31	男	

(研究生) 28名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
時亮	筑波大学医学医療系教授	医療機器部	2016.10. 1	2019. 9. 30	女	
山田貴宣	東京農工大学教授	病理部	2017.10. 1	2019. 9. 30	男	
金子拓海	工学院大学学長	有機化学部	2018. 4. 1	2020. 3. 31	男	
小池義浩	東京理科大学基礎工学部准教授	衛生微生物部	2018. 4. 1	2020. 3. 19	男	
小林健也	名古屋市立大学大学院薬学研究科長	再生・細胞医療製品部	2018. 5. 1	2020. 3. 12	男	
中村賢志	東京農工大学大学院教授	病理部	2018.10. 1		男	
東阪嘉子	高機能遺伝子デザイン技術研究組合理事長	生物薬品部	2018.10. 1	2019. 6. 28	女	
景山達斗	地方独立行政法人神奈川県産業技術総合研究所理事長	薬理部	2018.10. 1		男	
内山陽介	麻布大学大学院環境保健学研究科教授	薬理部	2018.11. 1	2020. 3. 31	男	
尤馨悦	上海交通大学大学院教授	遺伝子医薬部	2018.12.14	2020. 2. 25	女	
曹易懿	上海交通大学大学院教授	変異遺伝部	2018.12.14	2019.12.13	女	
藤巻日出夫	一般財団法人民生科学協会理事長	医療機器部	2019. 4. 1		男	
土屋圭輔	昭和大学学長	有機化学部	2019. 4. 1		男	
後藤千尋	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2019. 4. 1		女	
佐藤友海	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2019. 4. 1		女	
池田健太郎	横浜市立大学大学院生命医科学研究科長	有機化学部	2019. 4. 1		男	
永沼美弥子	工学院大学学長	有機化学部	2019. 4. 1		女	
佐藤悠人	麻布大学生命・環境科学部教授	衛生微生物部	2019. 4. 9		男	
飯島瑠菜	東京農工大学工学府長	生薬部	2019. 5.16		女	
原拓也	東京農工大学工学府長	生薬部	2019. 5.16		男	
菅野聖世	横浜国立大学大学院教授	毒性部	2019. 6.10		男	
嘉本海大	横浜国立大学大学院准教授	毒性部	2019. 6.10		男	
塚本佳也	大阪大学生命機能研究科特任教授	薬理部	2019. 8. 1		男	
齊藤洋克	東北大学大学院農学研究科教授	毒性部	2019. 8.19	2019.10.31	男	
岡部亮	北海道立衛生研究所長	食品部	2019. 9. 2	2019.10. 2	男	
宮本朋美	富山県薬事総合研究開発センター所長	生物薬品部	2019.12. 9	2019.12.27	女	
渡辺朗	徳島大学大学院薬科学教育部長	遺伝子医薬部	2020. 3.18		男	
周迎慧	横浜国立大学理工学部教授	薬理部	2020. 3.16		女	

(実習生) 36名

氏名	依頼者	受入部	入所	退所	性別	備考
長沼実季	武蔵野大学薬学部教授	薬品部	2018. 7.31	2019. 6.10	女	
三浦早紀	麻布大学生命・環境科学部教授	食品部	2018. 8. 1	2020. 3.13	女	
柳瀬雄太	横浜市立大学国際総合科学部長	有機化学部	2018. 9.25	2020. 3.31	男	
赤嶺佑佳	学校法人東京滋慶学園東京バイオテクノロジー専門学校学校長	変異遺伝部	2018. 9.28	2020. 2.14	女	
加茂匡美	学校法人東京滋慶学園東京バイオテクノロジー専門学校学校長	食品衛生管理部	2018.10. 3	2019.11.12	女	
照井龍晟	芝浦工業大学システム理工学部長	有機化学部	2019. 1.29	2020. 3.19	男	
根本可南子	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	2019. 2. 1	2020. 3.19	女	
平野元春	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	2019. 2. 1	2020. 3.31	男	
馬庭愛加	日本大学生物資源科学部長	有機化学部	2019. 4. 1	2020. 3.19	女	
佐藤恵美	共立女子大学大学院教授	生化学部	2019. 4. 1	2020. 2. 5	女	
酒井有希	日本大学生物資源科学部長	食品添加物部	2019. 4. 1	2020. 3.31	女	
長久保直也	日本大学生物資源科学部長	食品添加物部	2019. 4. 1	2020. 2.28	男	
巽菜緒	共立女子大学大学院教授	衛生微生物部	2019. 4. 1	2020. 2. 5	女	
樋口綾美	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	2019. 4. 1	2020. 3.31	女	
堀内沙莉	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	2019. 4. 1	2020. 3.31	女	
榎本絵里愛	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	2019. 4. 1	2020. 3.31	女	
小泉茉友	明治薬科大学学長	食品添加物部	2019. 4. 1	2020. 3.31	女	
大内政輝	明治薬科大学学長	食品添加物部	2019. 4. 1	2020. 3.31	男	
酒井瑤実	明治薬科大学学長	衛生微生物部	2019. 4. 1	2020. 3.31	女	
遠藤晴香	明治薬科大学学長	衛生微生物部	2019. 4. 1	2020. 3.31	女	
永嶋玲美	明治薬科大学学長	衛生微生物部	2019. 4. 1	2020. 3.31	女	
上桶希	明治薬科大学学長	生物薬品部	2019. 4. 1	2020. 3.31	女	
寺本海鈴々	明治薬科大学学長	生物薬品部	2019. 4. 1	2019.11. 7	女	
今村舞衣	明治薬科大学学長	生物薬品部	2019. 4. 1	2020. 3.31	女	
伊藤史織	帝京科学大学生命環境学部教授	食品衛生管理部	2019. 4. 4	2020. 2.26	女	
河合芽衣子	学校法人東京滋慶学園東京バイオテクノロジー専門学校学校長	衛生微生物部	2019. 4.25	2020. 2.28	女	
津田萌菜	東京薬科大学生命科学部長	有機	2019. 5. 7	2020. 3.31	女	
中根冴	ヤマザキ動物看護大学動物看護学部教授	病理部	2019. 5.20	2020. 3.31	女	
松本佳奈	ヤマザキ動物看護大学動物看護学部教授	病理部	2019. 5.20	2020. 3.31	女	
新屋和花	慶應義塾大学薬学部長	生薬部	2019. 9.17		女	
福富紬	学校法人東京滋慶学園東京バイオテクノロジー専門学校学校長	変異遺伝部	2019. 9.25		女	
武田愛莉	学校法人東京滋慶学園東京バイオテクノロジー専門学校学校長	食品衛生管理部	2019. 9.25		女	
宮崎新悟	慶應義塾大学教授	薬品部	2019.10.28		男	
天野裕太	慶應義塾大学教授	薬品部	2019.10.28		男	
Christine Lee Li Mei	豊橋技術科学大学応用化学・生命工学系講師	薬理部	2020. 1. 7	2020. 2.21	女	
鈴木恭平	東海大学海洋学部学部長	衛生微生物部	2020. 3. 1		男	

Izutsu K, Abe Y, Yomota C*, Yoshida H: Morphological analysis of spherical adsorptive carbon granules using three-dimensional X-ray micro-computed tomography.

Chem Pharm Bull. 2020;68:179-180

The purpose of this study was to clarify applicability of three-dimensional X-ray micro-computed tomography (3D X-ray micro-CT) to elucidate interior morphology of spherical adsorptive carbon fine granules. Scanning of small single spherical granule hold on the rotating sample stage provided the structural information without particular preparation (e.g., slicing) that can affect the definite morphology. The three model formulations with similar appearance showed different internal structure in the 3D images, including large hollow in one of them. Other formulations showed some small empty or higher density area in the filled granules, suggesting uneven distribution of carbon. The results indicated relevance of the X-ray micro-CT analysis on the physical characterization of the spherical adsorptive carbon granule formulations.

Keywords: X-ray micro-computed tomography, spherical carbon granule, morphology

* Kobe Pharmaceutical University

宮崎玉樹, 石田猛^{*1}, 茅野善行^{*2}, 山崎裕洋^{*3}, 若林啓造^{*4}, 大山国広^{*5}, 原章^{*6}, 野崎恵司^{*7}, 織田善純^{*8}, 久保田康裕^{*9}, 間和之助^{*10}, 岸本奈子^{*11}, 池田豊^{*12}, 松澤孝泰^{*13}: 経皮吸収型製剤のコールドフロー評価法に関する研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50: 648-657

貼付剤のコールドフロー評価法に関する, 外用製剤協議会技術委員会との共同試験結果を報告した. コールドフローの数値化手法につき, 一般薬のニコチン製剤をモデルとした検討を行ったところ, はみ出した粘着剤の幅を指標とする測定法が妥当であると考えられた.

Keywords: cold flow, transdermal patches, evaluation method

^{*1} (株)大石膏盛堂

^{*2} 岡山大鵬薬品(株)

^{*3} 救急薬品工業(株)

^{*4} (株)タカミツ

^{*5} ニチバン(株)

^{*6} テイカ製薬(株)

^{*7} 帝國製薬(株)

^{*8} (株)トクホン

^{*9} ニプロファーマ(株)

^{*10} 久光製薬(株)

^{*11} 三笠製薬(株)

^{*12} 祐徳薬品工業(株)

^{*13} リードケミカル(株)

Watanabe A^{*1}, Murayama S^{*2}, Karasawa K^{*2}, Yamamoto E, Morikawa S^{*3}, Takita R^{*1}, Murata S^{*1}, Kato M^{*1,2}: A simple and easy method of monitoring doxorubicin release from a liposomal drug formulation in the serum using fluorescence spectroscopy.

Chem Pharm Bull. 2019;67(4):367-371

Formulation of a drug as liposomes facilitates its delivery to the disease target. Rightly, liposomes are gaining popularity in the medical field. In order for the drug to show efficacy, release of the encapsulated drug from the liposome at the target site is required. However, the release is affected by the permeability of the lipid bilayer of the liposome, and it is important to examine the effect of the surrounding environment on the permeability. In this study, we showed the usefulness of fluorescence analysis, especially fluorescence fingerprint, for a rapid and simple monitoring of release of an encapsulated anticancer drug (doxorubicin) from its liposomal formulation (DOXIL). Our result indicated that the release is accelerated by the existence of membrane permeable ions, such as tris(hydroxymethyl)aminomethane, and blood proteins like albumin. Hence, monitoring of doxorubicin release by fluorescence analysis is useful for the efficacy evaluation of DOXIL in a biomimetic environment.

Keywords: liposomal drug, fluorescence fingerprint, doxorubicin release

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

^{*2} School of Pharmacy, Showa University

^{*3} Hitachi High-Tech Science Corporation

Akiyama K*, Horita K*, Sakamoto T, Satozono H*,

Takahashi H*, Goda Y: Monitoring the progress of Lactic acid fermentation in yogurt manufacturing using terahertz time-domain-attenuated total reflection spectroscopy

J Infrared, Millimeter and Terahertz Waves. 2019;40: 1160-7

Lactic acid fermentation in yogurt manufacturing can be monitored using terahertz (THz)-attenuated total-reflection (ATR) spectroscopy. Yogurt manufacturing was performed on an ATR prism. The THz absorption coefficient and pH were measured for the entire 1000 min of the fermentation process. The absorption spectra were similar to the spectrum of water at the THz range. Temporal changes in the absorption coefficient at 0.4, 1.0, and 1.6 THz all decreased during the fermentation process, with two inflection points. The absolute value of the change in temporal absorption was greater at high frequencies than at low frequencies. However, the normalized absorption coefficient was larger at 0.4 THz. Because temporal changes in absorption corresponded with temporal changes in pH, the absorption changes appeared to be caused by the decomposition of the milk ingredients during the lactic acid fermentation. THz measurements can therefore be applied to the nondestructive monitoring of lactic acid fermentation in yogurt manufacturing.

Keywords: terahertz spectroscopy, THz-ATR, lactic acid fermentation

* Hamamatsu Photonics K.K.

Ito M^{*1}, Tokuda R^{*1}, Suzuki H^{*1}, Sakamoto T, Terada K^{*2}, Noguchi S^{*1}: Desolvation behavior of indinavir sulfate ethanol and follow-up by terahertz spectroscopy

Int J Pharm. 2019; Aug 15: 567: 118446

Active pharmaceutical ingredients are composed of single-component or multicomponent crystals. Multicomponent crystals include salts, co-crystals, and solvates. Indinavir sulfate is the ethanol solvate form of indinavir that is known to deliquesce through moisture absorption. However, the detailed behavior of solvent molecules in the crystal has not been investigated. In this study, we studied the desolvation mechanism of indinavir sulfate ethanol and investigated the behavior of solvent molecules in the solid form. Indinavir sulfate

ethanol contained 1.7 molecules of ethanol, 0.7 of which desolvated at room temperature. They were originally two ethanol solvent molecules; one molecule of ethanol desolvated at room temperature, and the conformation of the remaining ethanol and t-butyl groups changed in conjunction with the removal of one ethanol molecule. Desolvation could hardly be detected by powder X-ray diffraction; however, it was detected using terahertz spectroscopy. Terahertz measurement of desolvation showed a high correlation with thermogravimetry data, suggesting that desolvation could be observed non-destructively using terahertz spectroscopy. We concluded that indinavir sulfate 1 ethanol deliquesced at 60% relative humidity, and it turned into an amorphous solid after drying.

Keywords: terahertz spectroscopy, indinavir sulfate ethanol, solvate

^{*1} Toho University

^{*2} Takasaki University of Health and Welfare

Saito S*, Hattori Y*, Sakamoto T, Otsuka M*: Real-time monitoring of pharmaceutical properties of medical tablets during direct tableting process by hybrid tableting process parameter-time profiles
Biomed Mater Eng. 2020; 30: 509-24.

BACKGROUND: Real-time monitoring is required for the pharmaceutical manufacturing process to produce high-quality pharmaceutical products. OBJECTIVE: Changes in the critical tableting process parameters of single-punch tableting machine due to variability in the moisture content of the raw powders were monitored by hybrid tableting pressure-time profiles. METHODS: After mixing of the raw powders, which consisted of theophylline, anhydrous lactose, potato starch and crystalline cellulose, they were stored at 0%, 45%, or 75% relative humidity (RH) for 24 h, respectively. Continuous tablet productions were carried out using the mixed powder samples at 10%, 45%, or 75% RH, respectively. The critical process parameters, such as upper and lower puncture pressures, die wall pressures, and inter-punch distances were recoded with the tableting machine, and then, tablet hardness (H), weight (W) and disintegration time (DT) of the tablets were measured. RESULTS: Hybrid tableting pressure-time profiles were obtained from various critical process parameters, and calibration models

to predict pharmaceutical properties were calculated based on the hybrid profiles using a partial-least-squares regression (PLSR) method. In addition, the consistency of the calibration models was verified by constructing robust calibration models. CONCLUSION: Informetrical analysis for tablets based on hybrid tableting pressure-time profiles could evaluate the change of tablet properties dependent on the moisture content in the raw powders during the tableting process. The changes of tableting properties and elasticity were caused by agglomeration of powder particles at moisture content.

Keywords: tableting compression, effect of moisture content, hybrid tableting pressure-time profiles

* Musashino University

Yamamoto Y^{*1}, Fujii M^{*2}, Fukami T^{*3}, Koide T: Evaluation of the three-dimensional distribution of droplets in a droplet dispersion-type ointment using confocal Raman microscopy.

J Drug Deliv Sci Technol. 2019;51:639-42

We evaluated the three-dimensional distribution of liquid droplets in a droplet dispersion-type ointment using a confocal Raman microscope. In component 1, which extracted the most frequently detected information, although the domains were heterogeneous, domains with high intensity were observed. From the Raman spectrum, it was suggested that this component provided information on the distribution in the ointment base. In component 2, images with dispersed domains with diameters less than 10 μm were observed. In the Raman spectrum obtained from component 2, peaks derived from propylene glycol and benzyl alcohol were observed, suggesting that the domain of this component reflected liquid droplets. The distribution of droplets in the depth direction was also confirmed. From these results, it was suggested that confocal Raman microscopy enables the stereoscopic evaluation of microscopic properties in droplet dispersion-type ointments.

Keywords: droplet dispersion-type, ointment, confocal Raman microscope

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

^{*2} Milott Cosmetic Corp.

^{*3} Meiji Pharmaceutical University

Hoshino T^{*1}, Azuma M^{*1}, Yamada Y^{*2}, Titapiwatanakun V^{*3}, Fujii M^{*1}, Yamamoto Y^{*2}, Koide T, Fukami T^{*1}: Measurement of the Water Content in Semi-solid Formulations Used to Treat Pressure Ulcers and Evaluation of Their Water Absorption Characteristics.

Chem Pharm Bull. 2019;67:929-34

We investigated the water contents in commercial semi-solid preparations used for pressure ulcer (PU) treatment using near-IR spectroscopy (NIRS) and compared the results with those measured using the Karl Fischer (KF) method. The aim of this study was to determine a standard method and select the appropriate topical preparation with the optimal moisture for PU treatment. The water absorption properties of bases and formulations were evaluated with a time-dependent factor using Transwell as the model membrane. KF and NIRS were applicable as measurement methods of the water content in semi-solid formulations. NIRS was shown to be a useful, simple, nondestructive tool that is more advantageous than the KF method. The water absorption characteristics tested using Transwell revealed that the rate of and capacity for water absorption are determined not only by the absorption ability of the polymer base but also by other factors, such as the osmotic pressure exerted by additives. KF and NIR measurements can be used to choose external skin preparations to control the amount of water in PU treatment.

Keywords: pressure ulcer, near infrared, water content

^{*1} Meiji Pharmaceutical University

^{*2} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

^{*3} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Shimamura R^{*}, Koide T, Hisada H^{*}, Inoue M^{*}, Fukami T^{*}, Katori N, Goda Y: Pharmaceutical Quantification with Univariate Analysis Using Transmission Raman Spectroscopy.

Drug Dev Ind Pharm. 2019;45:1430-6

The purpose of this study was to investigate the quantification performance of transmission Raman

spectroscopy with univariate analysis. Model dosage forms containing acetaminophen and an excipient, lactose monohydrate, were prepared. The Raman spectra of the tablets were obtained using the modes of transmission, backscattering micro-spectroscopy, and wide area illumination. Calibration curves for quantification of acetaminophen in the tablets were created using peak heights of the Raman spectra. Of the three modes of measurement, the quantitative results by transmission had the highest correlation with those by conventional UV-vis methods. In the validation of quantification by the transmission mode with univariate analysis, a certain degree of daily variation was confirmed. Additionally, quantitative results using peak heights were compared with those of partial least squares (PLSs) multivariate analysis. The root mean square error of prediction (RMSEP) suggested that quantification using PLS provided better precision than the peak height method as expected. However, content uniformity test using large sample sizes by the Raman spectra is not required to be very highly predictive because they usually employ non-parametric criteria and include wide specification ranges. Therefore, univariate analysis using transmission Raman spectroscopy was a suitable quantitative method for conducting content uniformity tests of large sample sizes.

Keywords: Raman spectroscopy, transmission, univariate analysis

* Meiji Pharmaceutical University

Fujii M^{*1}, Yamamoto Y^{*2}, Koide T, Hamaguchi M^{*3}, Onuki Y^{*3}, Suzuki N^{*4}, Suzuki T^{*4}, Fukami T^{*5}: Imaging Analysis Enables Differentiate of the Distribution of Pharmaceutical Ingredients in Tacrolimus Ointments.

Appl Spectrosc. 2019;73:1183-92

We demonstrated the difference in the distribution state of pharmaceutical ingredients between tacrolimus (TCR) original ointment and six kinds of generic medicines. Two-dimensional imaging and depth analysis using attenuated total reflection Fourier transform infrared (ATR FT-IR) spectroscopy and confocal Raman microscopy were used, in addition to the evaluation of pharmaceutical properties, including spreading properties, rheological properties, and

amount of solvent. The solvents, such as propylene carbonate and triacetin, in TCR ointments formed liquid droplets and dispersed in hydrocarbon oils. Waxes, white beeswax and beeswax, formed other domains. Confocal Raman microscopy could detect liquid droplet size without coalescence of that on germanium or glass surfaces. The combination of ATR FT-IR and confocal Raman imaging would be a powerful tool to reveal the size and shape of liquid droplets of pharmaceutical ingredients in semisolid formulations.

Keywords: ATR, confocal Raman microscopy, ointment

^{*1} Milott Cosmetic Corp.

^{*2} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

^{*3} Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Science, University of Toyama

^{*4} School of Pharmacy, Nihon University

^{*5} Meiji Pharmaceutical University

Yamamoto Y^{*1}, Yamauchi R^{*2}, Ohno S^{*2}, Asai K^{*2}, Fukami T^{*3}, Koide T: Evaluation of the Water Content and Skin Permeability of Active Pharmaceutical Ingredients in Ketoprofen Poultice Formulations Removed from Their Airtight Containers and Left at Room Temperature.

Biol Pharm Bull. 2019;42:2102-8

The poultice formulation is a patch containing a large amount of water. It is known that the water contained in the adhesive polymer layer (ADPL) of poultice affects the cooling sensation and skin permeability of the active pharmaceutical ingredient (API). In this study, we evaluated the relationship between the water content in a ketoprofen poultice formulation and the amount of time the poultice was left out at room temperature after removal from the airtight container, as well as the influence of the decreasing water content on the skin permeability of the API. After removing the poultice from the container for 1 h, the mass of the ADPL decreased by approximately 40%. When the near-infrared (NIR) spectrum of the ADPL of poultice was measured, the peaks reflecting the hydroxyl group were attenuated depending on the time left out at room temperature. It is suggested that the changes in the mass and NIR spectrum of the ADPL are caused by

the change in the water content. Moreover, when the permeability of API was evaluated on hairless mouse skin, the cumulative skin permeation amount and flux decreased, while the lag time was prolonged as the time left out increased. These results suggest that the skin permeability of the API is impaired by water evaporation and that maintaining the water in the ADPL in poultice is very important from not only the viewpoint of cooling sensation, tackiness and moisturizing but also the skin permeability of the API. Keywords: poultice formulation, near infrared, skin permeability

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University

^{*2} Hoshi University

^{*3} Meiji Pharmaceutical University

Inoue M^{*1}, Osada T^{*1}, Hisada H^{*1}, Koide T, Fukami T^{*1}, Roy A^{*2}, Carriere J^{*2}, Heyler R^{*2}: Solid-State Quantification of Cocrystals in Pharmaceutical Tablets Using Transmission Low-Frequency Raman Spectroscopy.

Anal Chem. 2019;91(21):13427-32

To enable the continuous production of cocrystal-containing pharmaceutical tablets, guaranteeing the cocrystal content of the final pharmaceutical tablets in the solid state is critical. This study demonstrates the quantification of caffeine-glutaric acid cocrystals in model tablets using transmission low-frequency Raman spectroscopy. Although distinguishing between cocrystals and raw materials using conventional Raman spectroscopy is difficult, the use of low-frequency Raman spectroscopy enables the discrimination of cocrystals and raw materials. Low-frequency Raman spectra were analyzed by the partial least-squares method (PLS) to obtain the predicted contents in the model tablets. To evaluate the quantitative ability of this method, the root means square error of cross-validation (RMSECV) was determined by comparing the actual concentration and predicted content with a calibration curve. For cocrystal-containing tablets, the quantitative ability of the transmission mode (RMSECV = 2.06-3.17) was 13.4-31.4% higher than that of the backscattering mode (RMSECV = 2.37-3.91). The coexistence of raw crystalline materials did not affect the quantitative ability for cocrystals.

Keywords: low-frequency Raman spectroscopy, transmission, cocrystal

^{*1} Meiji Pharmaceutical University

^{*2} Coherent Inc.

Koide T, Takeuch Y^{*1}, Otaki T^{*2}, Yamamoto K^{*2}, Shimamura R^{*1}, Ohashi R^{*1}, Inoue M^{*1}, Fukami T^{*1}, Izutsu KI: Quantification of a cocrystal and its dissociated compounds in solid dosage form using transmission Raman spectroscopy.

J Pharm Biomed Anal. 2020;177:112886. doi:10.1016/j.jpba.2019.112886

The performance of transmission Raman spectroscopy (TRS) for quantifying a cocrystal and its dissociation in solid dosage form was investigated. Some tablets containing 0%-20% (w/w) of a cocrystal of carbamazepine (CBZ)/succinic acid (SUC), 0%-4% of CBZ, 0%-4% of SUC, and 75%-99% of D-mannitol were prepared. The Raman spectra of these tablets were preprocessed using the standard normal variate (SNV) or multiplicative scatter correction (MSC) as well as the Savitzky Golay second derivative, and then, these were used to generate calibration models using partial least squares (PLS) regression. The performance of the model was superior when the MSC preprocessing spectra of the cocrystal between 200 and 1800 cm⁻¹ were used for calibration. The determination coefficient of the PLS calibration curve for the CBZ/SUC cocrystal between 200 and 1800 cm⁻¹ with MSC was 0.97, root mean square error of cross validation (RMSECV) was 1.16, and root mean square error of prediction (RMSEP) was 1.10. As in the case of the CBZ/SUC cocrystal, the performance of the model was superior when the MSC preprocessing spectra of CBZ and SUC between 200 and 1800 cm⁻¹ were used for calibration. These data suggest that TRS is useful for quantifying a cocrystal and its dissociation compounds in solid dosage forms.

Keywords: Raman spectroscopy, transmission, cocrystal

^{*1} Meiji Pharmaceutical University

^{*2} Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

Nomura K^{*1}, Titapiwatanakun V^{*2}, Hisada H^{*1}, Koide T, Fukami T^{*1}: In Situ Monitoring of

the Crystalline State of Active Pharmaceutical Ingredients during High-shear Wet Granulation Using a Low-frequency Raman Probe.

Euro J Pharm Biopharm. 2020;147:1-9

Optimization of manufacturing processes based on scientific evidence is important in the quality control of active pharmaceutical ingredients (APIs) and drug products, particularly when crystal forms change during production, which could affect subsequent drug performance. In this study, we verified crystalline states using various crystal faces and excipients during high-shear wet granulation based on non-contact low-frequency (LF) Raman probe monitoring. Four model drugs [indomethacin (IND), acetaminophen (APAP), theophylline (TP), and caffeine (CAF) polymorphs and cocrystals] were mixed with microcrystalline cellulose and hydroxypropyl cellulose with the addition of water over time. The LF Raman probe showed comparatively high sensitivity in monitoring 5–20% APAP and IND in a wet mass. Notably, as observed from the characteristic LF Raman peak shifts, form I TP and CAF and their cocrystals were more susceptible to transformation to the monohydrate form than form II. This method was also shown to be applicable in monitoring a commercial formulation of eight excipients and revealed crystalline transformations after 15 min of mixing. Therefore, probe-type LF Raman spectroscopy can be successfully employed to distinguish and monitor the crystalline state of APIs in real time during high-shear wet granulation, in which there is a risk of crystal transformation.

Keywords: low-frequency Raman spectroscopy, probe, high-shear wet granulation

number of tablets to be taken; thus, numerous formulations containing multiple APIs have recently been developed. To allow for dose adjustments based on patient conditions, many tablets have a bisection line to allow equal division of tablets. However, there have been no investigations regarding content uniformity among divided combination tablets. Therefore, in this study, the content uniformity of combination tablets after division was investigated using near IR and low-frequency (LF) Raman spectroscopy imaging as well as the Japanese Pharmacopoeia (JP) content uniformity tests. As model drugs, five tablets of three combination drugs containing 3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanine (L-DOPA) and benserazide hydrochloride (BNS) as APIs for treating Parkinson's disease were bisected; the resultant 10 samples were subjected to the JP content uniformity tests. We found that acceptance values of L-DOPA and BNS were 11.0–21.9% and 13.3–17.5%, respectively, with some non-conformity to the maximum allowed acceptance value (15.0%) as per the current JP. Image analyses by near IR showed that L-DOPA, BNS, lactose, and corn starch were uniformly distributed in each tablet; moreover, LF Raman spectroscopy imaging also supported the result that L-DOPA, BNS, and lactose were evenly distributed. Therefore, drug content in the tablets was uniform; thus, careful manipulation was recommended in the tablet bisection. However, the results of bisection line specifications and hardness tests revealed that the ease of division differed depending on the tablets, which warrants attention.

Keywords: near infrared, low-frequency Raman spectroscopy, imaging

*1 Meiji Pharmaceutical University

*2 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Hisada H^{*1}, Okayama A^{*1}, Hoshino T^{*1}, Carriere J^{*2}, Koide T, Yamamoto Y^{*3}, Fukami Y^{*2}: Determining the distribution of active pharmaceutical ingredients in combination tablets using near-infrared and low-frequency Raman spectroscopy imaging.

Chem Pharm Bull. 2020;68:155-60

Combination tablets containing multiple active pharmaceutical ingredients (APIs) are expected to improve patient convenience by decreasing the

*1 Meiji Pharmaceutical University

*2 Coherent Inc.

Fujii M^{*1}, Gato K^{*2}, Ozawa Y^{*2}, Hisada H^{*2}, Koide T, Inoue M^{*2}, Fukami T^{*2}: In situ monitoring of lipid phase state make target lipid mixtures similar to intercellular lipid in the stratum corneum.

Euro J Lipid Sci Technol. 2020;122:1900171. doi:10.1002/ejlt.201900171.

In this study, lipid structural change is monitored using Raman spectroscopy during heat treatment, along with the impact of lipid states on the structural and physical properties during the preparation

process of the dried and hydrated lipid mixture (LM) similar to intercellular lipid in stratum corneum. The microstructures and thermal behavior of these LMs change depending on the melting of lipid ingredients in the preparation process. It is recognized that variable temperature Raman spectroscopy (VT-Raman) is a useful and attractive tool for the sensitive in situ monitoring of lipid state changes and lipid melting. The LMs can incorporate D₂O into their structures regardless of preparation temperature due to increasing lattice distance by hydration. These results suggest that monitoring lipid structural changes during the heating step is important to precisely prepare target LMs. Practical Applications: This study reveals that VT-Raman is a useful and attractive tool in in situ monitoring of lipid state change and lipid melting. The monitoring of the preparation process by VT-Raman is necessary to precisely prepare the target LM similar to intercellular lipid of stratum corneum because the microstructures and thermal properties of these LMs change depending on the melting of lipid ingredients during the preparation process.

Keywords: Raman spectroscopy, heat treatment, lipid mixture

*¹ Milott Cosmetic Corp.

*² Meiji Pharmaceutical University

Sakai-Kato K^{*1}, Yoshida K^{*1}, Ohgita T^{*2}, Takechi-Haraya Y, Demizu Y, Saito H^{*2}: Refining calibration procedures of circular dichroism spectrometer to improve usability.

Analytical Sciences. 2019;35:1275-1278

Circular dichroism (CD) is a technique used for conformational studies of peptides and proteins. We studied the specific calibration procedures of CD spectrometers based on procedures specified in the European Pharmacopoeia. We aimed to develop procedures to improve the usability of CD, in addition to reducing adverse effects on users' health. The use of ethanol instead of 1,4-dioxane as the solvent for isoandrosterone was examined. Both solvents yielded the same maximum value of +3.3 for molar CD. We also studied a two-point calibration method using (1S)-(+)-ammonium 10-camphorsulfonate instead of (1S)-(+)-10-camphorsulfonic acid, which is a hygroscopic compound. Both compounds yielded

similar results and the values for (1S)-(+)-ammonium 10-camphorsulfonate of 2.39 ± 0.04 and -4.92 ± 0.06 at 290.5 and 192.5 nm, respectively, were within the criteria defined in the European Pharmacopoeia. The inter-laboratory repeatability was also acceptable. These studies provide specific procedures for calibrating CD spectrometers for drug development.

Keywords: circular dichroism, calibration, usability

*¹ Kitasato University

*² Kyoto Pharmaceutical University

Takechi-Haraya Y, Goda Y, Izutsu K, Sakai-Kato K*: Improved atomic force microscopy stiffness measurements of nanoscale liposomes by cantilever tip shape evaluation.

Analytical Chemistry. 2019;91:10432-10440

The stiffness of nanoscale liposomes, as measured by atomic force microscopy (AFM), was investigated as a function of temperature, immobilization on solid substrates, and cantilever tip shape. The liposomes were composed of saturated lipids and cholesterol, and the stiffness values did not change over the temperature range of 25-37°C and were independent of immobilization methods. However, the stiffness varied with the tip shape of the cantilever. Therefore, 24 cantilevers were evaluated in terms of tip shape and aspect ratio (length/width) via a nonblind tip reconstruction (NBTR) method that used a tip characterizer with isolated line structures having specified dimensions. A standard for screening the tip geometry was established. A 24-fold improvement in stiffness precision in terms of relative standard deviation was demonstrated by using at least three cantilevers that meet the criteria of having a tip aspect ratio greater than 2.5 and a quadratic tip shape function. A significant difference in stiffness was subsequently revealed between dipalmitoylphosphatidylcholine-cholesterol (1:1 molar ratio) and egg yolk phosphatidylcholine-cholesterol (1:1 molar ratio) liposomes. Tip analysis using NBTR improved the precision of AFM stiffness measurements, which will enable the control of mechanical properties of nanoscale liposomes for various applications.

Keywords: atomic force microscopy, liposome stiffness, nonblind tip reconstruction method

* Kitasato University

Aoyama M, Hashii N, Tsukimura W*, Osumi K*, Harazono A, Tada M, Kiyoshi M, Matsuda A*, Ishii-Watabe A: Effects of terminal galactose residues in mannose α 1-6 arm of Fc-glycan on the effector functions of therapeutic monoclonal antibodies. *mAbs*. 2019;11:826-836.

Typical crystallizable fragment (Fc) glycans attached to the CH2 domain in therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) are core-fucosylated and asialo-biantennary complex-type glycans, e.g., G2F (full galactosylation), G1aF (terminal galactosylation on the Man α 1-6 arm), G1bF (terminal galactosylation on the Man α 1-3 arm), and G0F (non-galactosylation). Terminal galactose (Gal) residues of Fc-glycans are known to influence effector functions such as antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and complement-dependent cytotoxicity (CDC), but the impact of the G1F isomers (G1aF and G1bF) on the effector functions has not been reported. Here, we prepared four types of glycoengineered anti-CD20 mAbs bearing homogeneous G2F, G1aF, G1bF, or G0F (G2F mAb, G1aF mAb, G1bF mAb, or G0F mAb, respectively), and evaluated their biological activities. Interestingly, G1aF mAb showed higher C1q- and Fc γ R-binding activities, CDC activity, and Fc γ R-activation property than G1bF mAb. The activities of G1aF mAb and G1bF mAb were at the same level as G2F mAb and G0F mAb, respectively. Hydrogen-deuterium exchange/mass spectrometry analysis of dynamic structures of mAbs revealed the greater involvement of the terminal Gal residue on the Man α 1-6 arm in the structural stability of the CH2 domain. Considering that mAbs interact with Fc γ R and C1q via their hinge proximal region in the CH2 domain, the structural stabilization of the CH2 domain by the terminal Gal residue on the Man α 1-6 arm of Fc-glycans may be important for the effector functions of mAbs. To our knowledge, this is the first report showing the impact of G1F isomers on the effector functions and dynamic structure of mAbs.

Keywords: therapeutic monoclonal antibody, complement-dependent cytotoxicity, glycoengineering

* The Noguchi Institute

Tanaka Y^{*1}, Yamada S^{*1}, Connop SL^{*1}, Hashii N, Sawada H^{*2}, Shih Y^{*1}, Nishida H^{*1}: Vitelline membrane proteins promote left-sided nodal expression after neurula rotation in the ascidian, *Halocynthia roretzi*.

Dev Biol. 2019;449:52-61.

Stereotyped left-right asymmetry both in external and internal organization is found in various animals. Left-right symmetry is broken by the neurula rotation in the ascidian, *Halocynthia roretzi*. Neurula embryos rotate along the anterior-posterior axis in a counterclockwise direction, and the rotation stops when the left side of the embryo is oriented downwards, resulting in contact of the left-side epidermis with the vitelline membrane at the bottom of perivitelline space. Then, such contact induces the expression of nodal and its downstream *Pitx2* gene in the left-side epidermis. Vitelline membrane is required for the promotion of nodal expression. Here, we showed that a chemical signal from the vitelline membrane promotes nodal gene expression, but mechanical stimulus at the point of contact is unnecessary since the treatment of devitellinated neurulae with an extract of the vitelline membrane promoted nodal expression on both sides. The signal molecules are already present in the vitelline membranes of unfertilized eggs. These signal molecules are proteins but not sugars. Specific fractions in gel filtration chromatography had the nodal promoting activity. By mass spectrometry, we selected 48 candidate proteins. Proteins that contain both a zona pellucida (ZP) domain and epidermal growth factor (EGF) repeats were enriched in the candidates of the nodal inducing molecules. Six of the ZP proteins had multiple EGF repeats that are only found in ascidian ZP proteins. These were considered to be the most viable candidates of the nodal-inducing molecules. Signal molecules are anchored to the entire vitelline membrane, and contact sites of signal-receiving cells are spatially and mechanically controlled by the neurula rotation. In this context, ascidians are unusual with respect to mechanisms for specification of the left-right axis. By suppressing formation of epidermis monocilia, we also showed that epidermal cilia drive the neurula rotation but are dispensable for sensing the signal from the vitelline membrane.

Keywords: ascidian, *halocynthia roretzi*, left-right asymmetry

*¹ Osaka University

*² Nagoya University

Shimizu Y^{*1}, Yoneda K^{*2}, Shirasago Y^{*1}, Suzuki T^{*1}, Tada M, Ishii-Watabe A, Sugiyama K^{*3}, Suzuki T^{*4}, Wakita T^{*1}, Yagi K^{*2}, Kondoh M^{*2}, Fukasawa M^{*1}: Human-rat chimeric anti-occludin monoclonal antibodies inhibit hepatitis C virus infection.

Biochem Biophys Res Commun. 2019;514(3):785-790.

Occludin (OCLN), an integral tetra-spanning plasma membrane protein, is a host entry factor essential for hepatitis C virus (HCV) infection, making it a promising host-targeting molecule for HCV therapeutic intervention. We previously generated rat anti-OCLN monoclonal antibodies (mAbs) that strongly prevented HCV infection in vitro and in vivo. In the present study, we attempted to improve the druggability of the extracellular loop domain-recognizing anti-OCLN mAbs, namely clones 1-3 and 37-5, using genetic engineering. To avoid adverse reactions induced by antibody-dependent cellular cytotoxicity and enhance the antibody stability, we developed human-rat chimeric immunoglobulin G4 S228P mutant (IgG4m) forms of clones 1-3 and 37-5 (named Xi 1-3 and Xi 37-5, respectively) by grafting the variable regions of the light and heavy chains of each rat anti-OCLN mAb into those of human IgG4m. The constructed Xi 1-3 and Xi 37-5 chimeras demonstrated levels of affinity and specificity similar to each parental rat anti-OCLN mAb, and the Fcγ receptor IIIa was not activated by the antigen-bound chimeric mAbs, as expected. Both chimeric mAbs inhibited in vitro infection with various HCV genotypes. These results indicate that the IgG4m forms of human-rat chimeric anti-OCLN mAbs may be potential candidate molecules of host-targeting antivirals with pan-genotypic anti-HCV activity.

Keywords: hepatitis C virus, occludin, monoclonal antibody

*¹ National Institute of Infectious Diseases

*² Osaka University

*³ Gyotoku General Hospital

*⁴ Hamamatsu University School of Medicine

森本和滋, 小林哲, 柴田寛子, 石井明子: 我が国初のバイオ医薬品 (ホルモン, サイトカイン, 酵素類等)

のFDAとEMAでの承認の有無について.

臨床評価 2019;47(1):87-97.

Objective : To study whether 13 biopharmaceuticals originally developed in Japan, which consisted of 9 hormones and cytokines, and 3 enzymes, were approved by the FDA or EMA.

Methods: A total of 13 biopharmaceuticals first marketed in Japan from 1985 to 2016 were studied. The approval date and label of each medicine were obtained from the databases of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), FDA, and EMA.

Results and Discussion : Mecasermin was approved on Oct 5,1994 in Japan and on Aug 30, 2005 by the FDA as a treatment of growth failure in children with severe primary IGF-1 deficiency or with growth hormone deletion. Lenograstim was approved in 11 countries, including 6 European countries, as a granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) agent in 1993-1995. We further investigated why the other 11 biopharmaceuticals were not approved by the FDA or EMA. We also discussed the importance of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines in adapting new Good Clinical Practice (GCP) in 1998, and that of the quality of biotechnological/biological products. The establishment of the PMDA in 2004 and history of transparency enhancement in the drug review process were also discussed.

Keywords: japanese new biopharmaceuticals, ICH guidelines, transparency enhancement in the drug review process

Akiba H^{*1,2}, Tamura H^{*1,3}, Kiyoshi M, Yanaka S^{*4}, Sugase K^{*4}, Caaveiro JMM^{*1,5}, Tsumoto K^{*1,2}: Structural and thermodynamic basis for the recognition of the substrate-binding cleft on hen egg lysozyme by a single-domain antibody.

Sci Rep. 2019;9(1):15481. doi: 10.1038/s41598-019-50722-y

Single-domain antibodies (VHHs or nanobodies), developed from heavy chain-only antibodies of camelids, are gaining attention as next-generation therapeutic agents. Despite their small size, the high affinity and specificity displayed by VHHs for antigen molecules rival those of IgGs. How such

small antibodies achieve that level of performance? Structural studies have revealed that VHHs tend to recognize concave surfaces of their antigens with high shape-complementarity. However, the energetic contribution of individual residues located at the binding interface has not been addressed in detail, obscuring the actual mechanism by which VHHs target the concave surfaces of proteins. Herein, we show that a VHH specific for hen egg lysozyme, D3-L11, not only displayed the characteristic binding of VHHs to a concave region of the surface of the antigen, but also exhibited a distribution of energetic hot-spots like those of IgGs and conventional protein-protein complexes. The highly preorganized and energetically compact interface of D3-L11 recognizes the concave epitope with high shape complementarity by the classical lock-and-key mechanism. Our results shed light on the fundamental basis by which a particular VHH accommodate to the concave surface of an antigens with high affinity in a specific manner, enriching the mechanistic landscape of VHHs.

Keywords: single-domain antibody, VHH, nanobody

*¹ The University of Tokyo

*² National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

*³ Astellas Pharma, Inc.

*⁴ Suntory Foundation for Life Sciences

*⁵ Kyushu University

Tada M, Aoyama M, Ishii-Watabe A: Fc γ Receptor Activation by Human Monoclonal Antibody Aggregates.

J Pharm Sci. 2020;109(1):576-583.

Protein aggregates are a potential risk factor for immunogenicity. The measurement, characterization, and control of protein aggregates in drug products are indispensable for the development of biopharmaceuticals, including therapeutic mAbs. In this study, Fc γ receptor (Fc γ R)-expressing reporter cell lines were used to analyze the Fc γ R-activation properties of mAb aggregates. Comparison of aggregates of mAbs harboring different IgG subclasses revealed that the Fc γ R-activation profiles of the mAb aggregates were dependent on IgG subclass. In addition, aggregates of Fc-engineered mAb with enhanced Fc γ R-activation properties exhibited stronger

activation of Fc γ R than was observed in the wild-type aggregates, whereas aggregates of Fc-engineered mAb with decreased Fc γ R-activation properties showed reduced activation. These results suggest that Fc γ R activation by mAb aggregates depends greatly on the Fc functions of the native (nonaggregated) mAbs. We also showed that aggregates of mAbs smaller than 1 μ m in size have the potential to directly activate Fc γ R. Unintended immune cell activation can be induced on account of Fc γ R activation by mAb aggregates and such Fc γ R activation may contribute to immunogenicity, and therefore, analysis of the Fc γ R-activation properties of mAb aggregates using Fc γ R-expressing reporter cell lines is a promising approach for the characterization of mAb aggregates.

Keywords: monoclonal antibody, immunogenicity, aggregation

Suzuki T, Tada M, Ishii-Watabe A: Development of anti-drug monoclonal antibody panels against adalimumab and infliximab.

Biologicals. 2020;63:39-47.

The generation of anti-drug antibodies (ADAs) is one of the most serious problems in therapy using monoclonal antibodies (mAbs), because ADAs can impact the pharmacokinetics, efficacy, and safety of mAbs. It is therefore important to detect the generated ADAs in patients. For the appropriate detection of ADAs, methods that detect various types of ADAs (e.g., low- and high-affinity ADAs) are needed, but since there are no adequate reference preparations of ADAs relevant to human ADAs in most cases, it is difficult to determine whether or not the developed methods have enough analytical performance. Here, we developed human-rat chimeric ADA panels against the anti-TNF- α therapeutic antibodies infliximab and adalimumab. The developed ADA panels consist of 7 (for infliximab) and 11 (for adalimumab) ADAs with various binding characters, and most of the ADAs are neutralizing antibodies. Using these ADA panels, we compared the detectability of model methods, i.e., binding assays using SPR, BLI, and ECL, and a cell-based assay to detect neutralization activity. Since we obtained ADAs showing low and high responses with the various methods, the ADA panels we developed were shown to be useful for the development of ADA assays.

Keywords: adalimumab, infliximab, anti-drug antibody

Hashii N, Tousaka Y, Arai K^{*1}, Goda R^{*2}, Inoue N^{*3}, Murata K^{*4}, Okuzono T^{*5}, Sasahara S^{*3}, Shigeyama T^{*4}, Tachiki H^{*3}, Yamane S^{*5}, Saito Y, Ishii-Watabe A: Generic MS-based method for the bioanalysis of therapeutic monoclonal antibodies in nonclinical studies.

Bioanalysis. 2020;12:231-243.

Aim: A generic bioanalytical method was developed to quantify therapeutic IgG1 monoclonal antibodies (mAbs) in mouse sera by combining an easy sample preparation method with LC/MS using selected reaction monitoring. Materials & methods: Rituximab and trastuzumab were used as model mAbs. A synthetic stable isotope-labeled peptide or a stable isotope-labeled mAb was used as an internal standard. The method feasibility was evaluated by a collaborative study involving six laboratories. Results: The calibration curve ranged from 1.0 to 1000.0 µg/ml (correlation coefficient >0.99). The validation parameters including selectivity, linearity of calibration curve, accuracy and precision met the predefined acceptance criteria. Conclusion: Our method is a useful bioanalytical method for the quantification of therapeutic IgG mAbs in nonclinical animal studies.

Keywords: LC/MS, monoclonal antibody, selected reaction monitoring

^{*1} LSI Medience Corp.

^{*2} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

^{*3} Towa Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*4} Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

^{*5} Sekisui Medical Co., Ltd.

原園景, 木吉真人, 川崎ナナ*, 石井明子: 日本薬局方糖鎖試験法の国際調和に関する研究—日局参考情報「単糖分析及びオリゴ糖分析/糖鎖プロファイル法」への標準的な糖鎖試験の手順の追加に関する考察—。
*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*2019;50:704-718.

In this study, we optimized sample preparation procedures and mixed-mode of hydrophilic interaction and anion-exchange chromatography of 2-aminobenzamide-labeled glycans. *a* 1 Acid glycoprotein is used as a model for acidic glycans, and bovine ribonuclease B and two monoclonal antibodies

derived from CHO and NS0 are used as models for neutral glycans. Furthermore, we considered the contents, description format, and useful analysis methods and techniques depending on characteristics of glycan structures in order to add representative procedures to the general information.

Keywords: glycosylation analysis, oligosaccharide profiling, Japanese pharmacopoeia

* 横浜市立大学

De Leoz MLA^{*1}, Duewer DL^{*2}, Fung A^{*3}, Liu L^{*3}, Yau HK^{*3}, Potter O^{*4}, Staples GO^{*4}, Furuki K^{*5}, Frenkel R^{*6}, Hu Y^{*6}, Sosic Z^{*6}, Zhang P^{*7}, Altmann F^{*8}, Gru Nwald-Grube C^{*8}, Shao C^{*9}, Zaia J^{*9}, Evers W^{*10}, Pengelley S^{*10}, Suckau D^{*10}, Wiechmann A^{*10}, Resemann A^{*10}, Jabs W^{*10,11}, Beck A^{*12}, Froehlich JW^{*13}, Huang C^{*14}, Li Y^{*14}, Liu Y^{*14}, Sun S^{*15}, Wang Y^{*15}, Seo Y^{*16}, An HJ^{*16}, Reichardt NC^{*17}, Ruiz JE^{*17}, Archer-Hartmann S^{*18}, Azadi P^{*18}, Bell L^{*19}, Lakos Z^{*20}, An Y^{*21}, Cipollo JF^{*21}, Pucic-Bakovic M^{*22}, Štambuk J^{*22}, Lauc G^{*22,23}, Li X^{*24}, Wang PG^{*24}, Bock A^{*25}, Hennig R^{*25}, Rapp E^{*25,26}, Creskey M^{*27}, Cyr TD^{*27}, Nakano M^{*28}, Sugiyama T^{*28}, Leung PA^{*29}, Link-Lenczowski P^{*30}, Jaworek J^{*30}, Yang S^{*31}, Zhang H^{*31}, Kelly T^{*32}, Klapoetke S^{*32}, Cao R^{*32}, Kim JY^{*33}, Lee HK^{*33}, Lee JY^{*33}, Yoo JS^{*33}, Kim SR^{*34}, Suh SK^{*34}, de Haan N^{*35}, Falck D^{*35}, Lageveen-Kammeijer GSM^{*35}, Wuhler M^{*35}, Emery RJ^{*36}, Kozak RP^{*36}, Liew LP^{*36}, Royle L^{*36}, Urbanowicz PA^{*36}, Packer NH^{*37}, Song X^{*37}, Everest-Dass A^{*37}, Lattová E^{*38}, Cajic S^{*39}, Alagesan K^{*40}, Kolarich D^{*40}, Kasali T^{*26}, Lindo V^{*26}, Chen Y^{*41}, Goswami K^{*41}, Gau B^{*42}, Amunugama R^{*43}, Jones R^{*43}, Stroop CJM^{*44}, Kato K^{*45,46}, Yagi H^{*46}, Kondo S^{*46,47}, Yuen CT^{*48}, Harazono A, Shi X^{*49}, Magnelli PE^{*49}, Kasper BT^{*50}, Mahal L^{*50}, Harvey DJ^{*51}, O'Flaherty R^{*52}, Rudd PM^{*52}, Saldova R^{*52}, Hecht ES^{*53}, Muddiman DC^{*53}, Kang J^{*54}, Bhoskar P^{*55}, Menard D^{*55}, Saati A^{*55}, Merle C^{*56}, Mast S^{*57}, Tep S^{*57}, Truong J^{*57}, Nishikaze T^{*58}, Sekiya S^{*58}, Shafer A^{*59}, Funaoka S^{*60}, Toyoda M^{*60}, de Vreugd P^{*61}, Caron C^{*62}, Pradhan P^{*62}, Tan NC^{*62}, Mechref Y^{*63}, Patil S^{*64}, Rohrer JS^{*64}, Chakrabarti R^{*65}, Dadke D^{*65}, Lahori M^{*65}, Zou C^{*66,67}, Cairo C^{*66,67}, Reiz B^{*67}, Whittal RM^{*67}, Lebrilla CB^{*68}, Wu L^{*68}, Guttman A^{*69}, Szigeti M^{*69,70}, Kremkow BG^{*71},

Lee KH^{*71}, Sihlbom C^{*75}, Adamczyk B^{*73}, Jin C^{*73}, Karlsson NG^{*73}, Örnros J^{*73}, Larson G^{*74}, Nilsson J^{*74}, Meyer B^{*75}, Wiegandt A^{*75}, Komatsu E^{*76}, Perreault H^{*76}, Bodnar ED^{*76}, Said N^{*77}, Francois YN^{*77}, Leize-Wagner E^{*77}, Maier S^{*78}, Zeck A^{*78}, Heck AJR^{*79}, Yang Y^{*79}, Haselberg R^{*80}, Yu YQ^{*81}, Alley W^{*81}, Leone JW^{*82}, Yuan H^{*82}, Stein SE^{*1}: NIST Interlaboratory Study on Glycosylation Analysis of Monoclonal Antibodies: Comparison of Results from Diverse Analytical Methods.

Mol Cell Proteomics. 2020;19(1):11-30.

Glycosylation is a topic of intense current interest in the development of biopharmaceuticals because it is related to drug safety and efficacy. This work describes results of an interlaboratory study on the glycosylation of the Primary Sample (PS) of NISTmAb, a monoclonal antibody reference material. Seventy-six laboratories from industry, university, research, government, and hospital sectors in Europe, North America, Asia, and Australia submitted a total of 103 reports on glycan distributions. The principal objective of this study was to report and compare results for the full range of analytical methods presently used in the glycosylation analysis of mAbs. Therefore, participation was unrestricted, with laboratories choosing their own measurement techniques. Protein glycosylation was determined in various ways, including at the level of intact mAb, protein fragments, glycopeptides, or released glycans, using a wide variety of methods for derivatization, separation, identification, and quantification. Consequently, the diversity of results was enormous, with the number of glycan compositions identified by each laboratory ranging from 4 to 48. In total, one hundred sixteen glycan compositions were reported, of which 57 compositions could be assigned consensus abundance values. These consensus medians provide community-derived values for NISTmAb PS. Agreement with the consensus medians did not depend on the specific method or laboratory type. The study provides a view of the current state-of-the-art for biologic glycosylation measurement and suggests a clear need for harmonization of glycosylation analysis methods.

Keywords: glycosylation analysis, interlaboratory study, NISTmAb

^{*1} Biomolecular Measurement Division, National Institute of Standards and Technology

^{*2} Chemical Sciences Division, National Institute of Standards and Technology

^{*3} Agensys, Inc.

^{*4} Agilent Technologies, Inc.

^{*5} Astellas Pharma

^{*6} Biogen

^{*7} Bioprocessing Technology Institute

^{*8} University of Natural Resources and Life Science

^{*9} Boston University School of Medicine

^{*10} Bruker Daltonik GmbH

^{*11} Beuth Hochschule für Technik Berlin

^{*12} Centre d'Immunologie Pierre Fabre

^{*13} Boston Children's Hospital

^{*14} Institute of Biophysics

^{*15} Institute of Computing Technology

^{*16} Chungnam National University

^{*17} CICbiomaGUNE

^{*18} University of Georgia

^{*19} Covance Laboratories Limited

^{*20} Eurofins Lancaster Laboratories, Inc.

^{*21} Food and Drug Administration

^{*22} Glycoscience Research Laboratory

^{*23} University of Zagreb

^{*24} Georgia State University

^{*25} glyXera GmbH

^{*26} AstraZeneca

^{*27} Health Products and Foods Branch

^{*28} Hiroshima University

^{*29} ImmunoGen

^{*30} Jagiellonian University Medical College

^{*31} Johns Hopkins University

^{*31} KBI Biopharma

^{*32} Current address: Janssen R & D, LLC

^{*33} Korea Basic Science Institute

^{*34} Korea National Institute of Food and Drug Safety

^{*35} Leiden University Medical Center

^{*36} Ludger Limited

^{*37} Macquarie University

^{*38} Masaryk University

^{*39} Max Planck Institute for Dynamics of Complex Technical Systems

^{*40} Max Planck Institute of Colloids and Interfaces

^{*41} Merck

^{*42} Pfizer

^{*43} MS Bioworks, LLC

- *44 MSD
 *45 National Institutes of Natural Sciences
 *46 Nagoya City University
 *47 Medical & Biological Laboratories Co., Ltd
 *48 National Institute for Biological Standards and Control
 *49 New England Biolabs, Inc
 *50 New York University
 *51 University of Oxford
 *52 The National Institute for Bioprocessing Research and Training
 *53 North Carolina State University
 *54 Pantheon
 *55 Pfizer Inc.
 *56 Proteodynamics
 *57 ProZyme, Inc.
 *58 Shimadzu Corporation
 *59 St. Jude Children's Research Hospital
 *60 Sumitomo Bakelite Co., Ltd.
 *61 Synthron Biopharmaceuticals
 *62 Takeda Pharmaceuticals International Co.
 *63 Texas Tech University
 *64 Thermo Fisher Scientific
 *65 United States Pharmacopeia India Pvt. Ltd.
 *66 Alberta Glycomics Centre, University of Alberta
 *67 Department of Chemistry, University of Alberta
 *68 University of California
 *69 University of Debrecen
 *70 University of Pannonia
 *71 University of Delaware
 *72 Proteomics Core Facility, University of Gothenburg
 *73 Department of Medical Biochemistry and Cell Biology, University of Gothenburg
 *74 Department of Clinical Chemistry and Transfusion Medicine, University of Gothenburg
 *75 University of Hamburg
 *76 University of Manitoba
 *77 University of Strasbourg
 *78 University of Tübingen
 *79 Utrecht University
 *80 Vrije Universiteit Amsterdam
 *81 Waters Corporation
 *82 Zoetis

吉富太一, 新村萌*, 小山忠一*, 田辺章二*, 神本敏弘*, 山本豊*, 中川和也*, 横倉胤夫*, 近藤誠三*, 内山奈穂子, 白鳥誠*, 土屋久美*, 中田孝之*, 若林

健一*, 高尾正樹*, 高橋喜久美*, 松本和弘*, 武田修己*, 嶋田康男*, 佐々木博*, 川原信夫*, 袴塚高志, 丸山卓郎: TLC を用いたハンピの確認試験の設定とその指標成分の構造解析.

生薬学雑誌 2020;74:35-45

Hampi (反鼻) is an animal crude drug obtained from *Gloydus blomhoffii* H. Boie and *G. brevicaudus* Stejneger, which is obtained after removal of the skin and internal organs. It is compounded into many crude drug products, mainly for analeptic effect, and its annual transaction amount in Japan reaches ca. five tons. Therefore, the drug has been standardized by listing it in Non-JP Crude Drug Standards 2018, where *Ptyas dhumnades* Cantor is defined as the source animal together with *G. blomhoffii* and *G. brevicaudus*. In this paper, we report the development of the identification test by TLC in preparation for the listing. Two indicator spots of the test were purified from *G. blomhoffii* and *P. dhumnades* using repeated column chromatography. The chemical structures of those 2 spots were elucidated as (i) the mixture of phosphatidylethanolamine (1) and its analogues and (ii) the mixture of lysophosphatidylethanolamine (2) and its analogues based on the comparison of results of TLC, LC/MS, and NMR with those of authentic compounds. The TLC used silica gel as chromatographic support and an ethyl acetate : ethanol (99.5) : water (1 : 1 : 1) mixture as developing solvent. The identification test had a developing length of 7 cm, used ninhydrin reagent for visualization, and reported an R_f of 0.7 for both the mixture of phosphatidylethanolamine and its analogues, and the mixture of lysophosphatidylethanolamine and its analogues.

Keywords: Hampi, identification test, glycerophospholipids

* 日本薬局方外生薬規格2018作成ワーキンググループ

堀井周文*, 小此木明*, 高橋隆二*, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広: 八味地黄丸エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究.

生薬学雑誌 2020;74:46-57

Our previous studies [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)], in which bioequivalence between the Kakkonto /

Shoseiryuto decoction and its extract preparation was evaluated, revealed that some components can be marker compounds for bioequivalence but not others. In this study, we selected Hachimijiogan containing benzoylmesaconine, benzoylhypaconine, and 14-anisoylaconine specified as marker compounds by the Japanese Pharmacopoeia for quantification for quality control, and evaluated these components as possible marker compounds for bioequivalence.

Six healthy adult males were randomly divided into two groups, and an oral administration crossover study was performed. Changes in the plasma concentrations of 10 components (benzoylmesaconine, benzoylhypaconine, 14-anisoylaconine, alisol A, alisol A monoacetate, alisol B, alisol B monoacetate, loganin, morroniside, and paeoniflorin) were evaluated. As a result, the plasma concentration of each component in both the decoction and extract preparation varied among blood collection sites.

A t-test revealed a significant difference ($p < 0.01$) in the plasma concentration of benzoylhypaconine 4 h after administration, a significant difference ($p < 0.05$) in the plasma concentration of alisol A monoacetate 1 h after administration, and a significant difference ($p < 0.05$) in the plasma concentration of loganin 4 h after administration, for the decoction and the extract. However, significant differences in the plasma concentrations of other constituents were not noted for the decoction and extract.

Alisol B and alisol B monoacetate could not be quantified due to an inadequate SN ratio (SN rate 10 or more). Analysis of variance for 8 components after excluding alisol B and alisol B monoacetate showed a significant difference ($p < 0.05$) in the area under the blood concentration-time curve (AUC_{0-8}) for benzoylmesaconine in the subjects' neck.

The preparation, time and subjects did not differ significantly as a factor, so the statistical power ($1-\beta$) was calculated (except for alisol B and alisol B).

Both the peak plasma concentration (C_{max}) and AUC_{0-8} values for all 8 components had inadequate ($< 80\%$) statistical powers ($1-\beta$).

Next, the number of subjects needed to achieve sufficient statistical power was estimated based on the obtained results. The statistical powers of both C_{max} and AUC_{0-8} were adequate ($\geq 80\%$) when the number of subjects (1 group) was ≥ 24 (1 group) for

benzoylmesaconine, ≥ 25 for 14-anisoylaconine, and ≥ 24 for alisol A. On the other hand, the statistical power was inadequate even when the number of subjects was 61 (1 group) for benzoylhypaconine, alisol A monoacetate, loganin, paeoniflorin, or morroniside.

The contents of alisols have been reported to vary in *Alisma Tuber*. Considering conversion due to metabolism, alisol A is also difficult to use as a marker compound. Therefore, in this prescription, benzoylmesaconine and 14-anisoylaconine may be appropriate marker compounds.

Keywords: bioequivalence, Hachimijiogan, changes in plasma concentration

* クラシエ製薬株式会社漢方研究所

Yoshitomi T, Wakana D^{*1}, Uchiyama N, Tsujimoto T, Kawano N^{*2}, Yokokura T^{*3}, Yamamoto Y^{*4}, Fuchino H^{*2}, Hakamatsuka T, Komatsu K^{*5}, Kawahara N^{*2}, Maruyama T: ¹H-NMR based metabolomic analysis coupled with reversed-phase solid phase extraction for sample preparation of *Saposhnikovia* roots and related crude drugs.

J. Nat. Med. 2020;74:65-75

¹H NMR-based metabolomics has been applied in research on food, herbal medicine, and natural products. Although excellent results were reported, samples were directly extracted with a deuterated solvent (e.g., methanol-*d*₄ or D₂O) in most reports. As primary metabolites account for most of the results, data for secondary metabolites are partially reflected. Consequently, secondary metabolites tend to be excluded from factor loading analysis, serving as a significant unfavorable feature of ¹H NMR-based metabolomics when investigating biologically active or functional components in natural products and health foods. Reversed-phase solid-phase extraction column (RP-SPEC) was applied for sample preparation in ¹H NMR-based metabolomics to overcome this feature. The methanol extract from *Saposhnikovia* radix (SR), an important crude drug, was fractionated with RP-SPEC into 5% methanol-eluting fractions, and the remaining fraction was collected. Each fraction was subjected to ¹H NMR-based metabolomics and compared to results from conventional ¹H NMR-based metabolomics. Based on principal component analysis (PCA) and partial least squares projections

to latent structures discriminant analysis (PLS-DA), the 5% methanol fraction and conventional method reflected the amount of saccharides such as sucrose on the PC1/PLS1 axes, and wild and cultivated samples were discriminated along those axes. The remaining fraction clearly distinguished SR from *Peucedanum ledebourielloides* root. The compounds responsible for this discrimination were deemed faltarindiol derivatives and other unidentified secondary metabolites from the s-plot on PLS-DA. The secondary metabolites from original plants were, therefore, presumed to be concentrated in the remaining fraction by RP-SPEC treatment and strongly reflected the species differences. The developed series is considered effective to perform quality evaluation of crude drugs and natural products.

Keywords: Saposchnikoviae radix, *Peucedanum ledebourielloides* root, ¹H-NMR metabolome

*¹ Hoshi University

*² Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition.

*³ Nippon Funmatsu Yakuhin Co., Ltd.

*⁴ Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

*⁵ Department of Medicinal Resources, Institute of Natural Medicine, University of Toyama

丸山卓郎, 吉富太一, 西尾雅世*, 中川和也*, 横倉胤夫*, 山本豊*, 神本敏弘*, 近藤誠三*, 内山奈穂子, 白鳥誠*, 田辺章二*, 土屋久美*, 中田孝之*, 若林健一*, 高尾正樹*, 高橋喜久美*, 松本和宏*, 武田修己*, 嶋田康男*, 佐々木博*, 川原信夫*, 袴塚高志: ジョテイシの確認試験の設定と指標成分の同定について.

生薬学雑誌 2019;73:84-88

Ligustrum Fruit is a crude drug derived from the fruit of *Ligustrum lucidum* W.T. Aiton or *L. japonicum* Thunb. (Oleaceae). It has several pharmaceutical activities including hepatoprotective, antioxidant and improvement of bone turnover and therefore, it is used as an ingredient in many crude drug products for nutrition fortification. In preparation for the listing of the drug to Non-JP Crude Drug Standards (Non-JPS), we designed the identification test using TLC and identified the marker spot as nuzhenide based on the spectroscopic data including ¹H-, ¹³C-NMR and

MS together with the comparison of TLC, LC-MS and NMR with those of the authentic compound.

The established TLC conditions are as follows: chromatographic support, silica gel; developing solvent, EtOAc/MeOH/H₂O (7/2/1); developing length, 7 cm; detection, UV (254 nm) and 1-naphthol-sulphuric acid reagent; R_f value, 0.4 (nuzhenide).

Keywords: Ligustrum fruit, identification test, nuzhenide

* 日本薬局方外生薬規格2018作成ワーキンググループ

堀井周文*, 小此木明*, 高橋隆二*, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広: 小青竜湯エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究 (II).

生薬学雑誌 2019;73:73-83

In a previous study (Horii, C., *et al.*, *Shoyakugaku Zasshi*, 68 (2), 65-69, 2014), the current authors examined the bioequivalence of Shoseiryuto decoction and its extract preparation, and findings from that study indicated that ephedrine and pseudoephedrine from plants in the genus *Ephedra* could serve as characteristic constituents with which to evaluate the bioequivalence of preparations. As in the previous study, we examined bioequivalence; the current study used the Shoseiryuto formula of the decoction and the product. The change in concentration of 9 constituents, paeoniflorin, gomisin A, scizandrin, glycyrrhizic acid, liquiritin, liquiritigenin, asarinin, [6]-shogaol, and zingerone, was observed. These characteristic constituents can be used to evaluate the bioequivalence of preparations after their oral administration.

A cross-over study was conducted by randomly dividing 6 healthy adult men into 2 groups and then orally administering the preparations. Results revealed variations in the plasma concentration of each constituent depending on when blood samples were taken, and this result was true for both the decoction and the extract. Analysis of variance did not reveal significant differences in constituents (except for zingerone) in the decoction or extract. Analysis of variance indicated that the preparation was a significant factor for variability in the C_{max} of zingerone. The plasma concentration of zingerone was low and measurements were not obtained with sufficient sensitivity, which presumably explains the

results obtained. Analysis of variance indicated that the subject was a significant factor for variability in the peak plasma concentration (C_{max}) and the area under the curve for the plasma concentration (AUC_{0-8}) of paeoniflorin, and in the peak plasma concentration (C_{max}) of gomisins A, schizandrin, and [6]-shogaol.

The statistical power ($1-\beta$) of the C_{max} and the AUC_{0-8} was deemed to be insufficient (less than 80%) for all of the constituents. Therefore, based on the data obtained in this study, we estimated the sample size needed to obtain sufficient power. For liquiritin, a sample size of 9 or more subjects per group would yield a C_{max} and AUC_{0-8} with sufficient power (80% or more). For [6]-shogaol, a sample size of 5 or more subjects per group would do so. For gomisins A, a sample size of 18 or more subjects per group would do so. For schizandrin, a sample size of 15 or more subjects per group would suffice. However, a sample size of 61 or more subjects per group would not yield sufficient power for paeoniflorin, glycyrrhizic acid, or liquiritigenin.

The 9 constituents of Shoseiryuto are known to be representative compounds with active ingredients. Results suggested that increasing the sample size for gomisins A, schizandrin, liquiritin, asarinin and [6]-shogaol might allow those 5 compounds to serve as characteristic constituents with which to evaluate the equivalence of the prescribed preparations. The current results indicated that 4 compounds of zingerone, paeoniflorin, glycyrrhizic acid and liquiritigenin could not, at the current point in time, acceptably serve as characteristic constituents with which to evaluate the equivalence of preparations.

Keywords: equivalence, Shoseiryuto, changes in plasma concentrations

* クラシエ製薬株式会社漢方研究所

増井涼^{*1}, 川崎武志^{*2}, 神本敏弘^{*3}, 菊地祐一^{*4}, 近藤誠三^{*5}, 竹中勝彦^{*6}, 玉木智生^{*7}, 中尾慎治^{*6}, 成川佑次^{*8}, 日向野太郎^{*9}, 正谷大地^{*9}, 山本豊^{*10}, 吉村真理子^{*6}, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 川原信夫^{*11}, 袴塚高志, 合田幸広, 木内文之^{*8}: クリーンアナリシスを指向した「サフラン」のTLC純度試験法の検討. 生薬学雑誌 2019;73:68-72

Saffron is the stigma of *Crocus sativus* L. and widely used as a spice and a crude drug. Because the

price of saffron is very high, it suffers from various adulterations including coloration with synthetic dyes. In the Japanese Pharmacopoeia 17th edition (JP17), a purity test for aniline dyes is described for saffron. However, the target aniline dyes are not specified, and chloroform, a hazardous solvent which can be used only if no alternative method is available in newly listed JP monographs, is used in this test. Therefore, a new method using thin layer chromatography (TLC) to replace the purity test was examined. From literature search for the synthetic pigments which were reported to be detected from saffron, five pigments, sudan III (1), sudan red G (2), methyl orange (3), auramine (4) and sunset yellow (5), were picked up as target pigments. In addition, tartrazine (6) and naphthol yellow (7), which are used in the purity test of saffron in European Pharmacopoeia, are also included as the target pigments. TLC conditions to separate these pigments from the yellow pigments (crosins) contained in saffron, together with suitable detection methods to distinguish the synthetic dyes from crosins, were investigated and a TLC method suitable to replace the current purity test of saffron for aniline dyes in JP was established. In addition, as three yellow spots of crosins are clearly observed under this condition, this TLC method was also suitable for an identification test of saffron for JP.

Keywords: saffron, purity test, clean analysis

*¹ 救心製薬 (株)

*² (株) ウチダ和漢薬

*³ (株) ツムラ

*⁴ (公社) 東京生薬協会

*⁵ 小太郎漢方製薬 (株)

*⁶ 富士フィルム和光純薬 (株)

*⁷ 日本粉末薬品 (株)

*⁸ 慶應義塾大学薬学部

*⁹ 大正製薬 (株)

*¹⁰ (株) 栃本天海堂

*¹¹ (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

Yoshimura M^{*1,2}, Amakura Y^{*1}, Hyuga S^{*2}, Hyuga M, Nakamori S^{*3}, Maruyama T, Oshima N^{*4}, Uchiyama N, Yang J^{*5}, Oka H^{*6}, Ito H^{*7}, Kobayashi Y^{*3}, Odaguchi H^{*2}, Hakamatusuka T, Hanawa T^{*2}, Goda Y: Quality evaluation and characterization of

fractions with biological activity from Ephedra Herb extract and ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract.

Chem. Pharm. Bull. 2020;68:140-149

Previously, we reported that the c-Met inhibitory effect of Ephedra Herb extract (EHE) is derived from ingredients besides ephedrine alkaloids. Moreover, analgesic and anti-influenza activities of EHE and ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE) have been reported recently. In this study, we examined the fractions containing c-Met kinase inhibitory activity from EHE and the fractions with analgesic and anti-influenza activities from EFE, and elucidated the structural characteristics of the active fractions. Significant c-Met kinase activity was observed in 30, 40, and 50% methanol (MeOH) eluate fractions obtained from water extract of EHE using Diaion HP-20 column chromatography. Similarly, 20 and 40% MeOH, and MeOH eluate fractions obtained from water extract of EFE were found to display analgesic and anti-influenza activities. Reversed phase-HPLC analysis of the active fractions commonly showed broad peaks characteristic of high-molecular mass condensed tannin. The active fractions were analyzed using ^{13}C -NMR and decomposition reactions; the deduced structures of active components were high-molecular mass condensed tannins, which were mainly procyanidin B-type and partly procyanidin A-type, including pyrogallol- and catechol-type flavan 3-ols as extension and terminal units. HPLC and gel permeation chromatography (GPC) analyses estimated that the ratio of pyrogallol- and catechol-type was approximately 9 : 2, and the weightaverage molecular weight based on the polystyrene standard was >45000. Furthermore, GPC-based analysis was proposed as the quality evaluation method for high-molecular mass condensed tannin in EHE and EFE.

Keywords: ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE), condensed tannin, c-Met

^{*1} College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University

^{*2} Oriental Medicine Research Center, Kitasato University

^{*3} Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Kitasato University

^{*4} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo

University of Science

^{*5} Tokiwa Phytochemical Co., Ltd.

^{*6} Zeria Pharmaceutical Co., Ltd., Central Research Laboratories

^{*7} Department of Nutritional Science, Faculty of Health and Welfare Sciences, Okayama Prefectural University

Tsujimoto T^{*1}, Nishihara M^{*2}, Osumi Y^{*2}, Hakamatsuka T, Goda Y, Uchiyama N, Ozeki Y^{*1}: Structural analysis of polygalaxanthones, C-glucosyl xanthones of *Polygala tenuifolia* roots. *Chem. Pharm. Bull.* 2019;67:1242-1247

Polygalaxanthone III, a xanthone glycoside that is a major constituent of "Polygala Root" (*Polygala tenuifolia* roots, Onji in the Japanese Pharmacopoeia), has been used as a standard in the quality control of crude drugs. However, we previously noted differences in the chromatographic properties of one of three samples of polygalaxanthone III. Therefore, standardization of the standard itself is extremely important. The structures of three standard samples commercially available as polygalaxanthone III were characterized by LC/MS and NMR. LC/MS analysis revealed that two molecular types exist. Both types are chromatographically separable but have an identical mass number with distinguishable MS/MS spectra. One dimensional (1D)-NMR analyses demonstrated that both had the same xanthone moiety and heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) analyses revealed that they are structural isomers at the connecting position of glucose to apiose 1-position. Consequently, the isomers were identified as polygalaxanthone III and its regioisomer, polygalaxanthone XI. Based on the findings, we recommend using the LC-MS/MS detection method, which discriminates polygalaxanthone III and XI, to confirm the quality of the standard.

Keywords: polygalaxanthone, C-glycoside, *Polygala tenuifolia*

^{*1} Faculty of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*2} Nara Prefectural Pharmaceutical Research Center

Hashimoto M^{*1,2}, Ichijo H^{*1}, Fujiwara K^{*1}, Sugawara H^{*1}, Abo S^{*1}, Matsudo K^{*1}, Uchiyama N, Goda Y,

Fujii I^{*1}: Functional expression of a highly-reducing polyketide synthase of *Emericella varicolor* IFM42010, an asteltoxin-producing strain, resulted in production of two polyenoic β -ketolactones with opposite stereochemistry.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019;29:126686

The asteltoxin-producing fungus *Emericella varicolor* IFM42010 possesses 22 highly-reducing polyketide synthase (HR-PKS) genes. Of these, an HR-PKS with a methyltransferase domain but lacking an enoylreductase domain could be involved in the biosynthesis of asteltoxin and related compounds. From six such candidate HR-PKS genes, *Ev460pks* was analyzed by gene disruption in *E. varicolor* and heterologous expression in *Aspergillus oryzae*. The *Ev460pks*-disrupted strain retained asteltoxin production ability, indicating that *Ev460pks* is not involved in asteltoxin biosynthesis. The *A. oryzae* transformant harboring the *Ev460pks* gene produced compounds **1** and **2**, along with several unidentified products possibly decomposed from **2**. Spectroscopic analyses revealed that **1** was a 4-methyl- β -ketolactone with a methylheptatriene side-chain at the C-5 position, and **2** was also a 4-methyl- β -ketolactone, bearing a dimethyltetradecahexaene side-chain at the same position. The relative configuration at C-4 in compounds **1** and **2** was opposite.

Keywords: highly-reducing polyketide synthase, fungi, polyketide

^{*1} School of Pharmacy, Iwate Medical University

^{*2} Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University

内山奈穂子, 増本直子, 丸山卓郎, 合田幸広, 袴塚高志, 山本豊^{*1}, 玉木智生^{*2}, 中田孝之^{*3}, 山田修嗣^{*3}, 伊藤雅文^{*4}, 若林健一^{*5}, 武田修己^{*6}, 小栗志織^{*6}, 佐々木隆宏^{*7}, 岡秀樹^{*7}, 白鳥誠^{*8}, 秋田幸子^{*9}, 植村清美^{*9}, 塩本秀己^{*10}, 浅野年紀^{*10}, 日向野太郎^{*10}, 須藤慶一^{*11}, 近藤誠三^{*12}, 西川加奈子^{*13}, 木内文之^{*14}, 東田千尋^{*15}, 竹林憲司^{*16}, 中村高敏, 西尾雅世^{*2}, 中川和也^{*2}, 横倉胤夫^{*2}, 神本敏弘^{*6}, 田辺章二^{*17}, 土屋久美^{*18}, 高尾正樹^{*6}, 高橋喜久美^{*6}, 松本和弘^{*6}, 嶋田康男^{*19}, 佐々木博^{*2}, 川原信夫^{*20} (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2018作成ワーキンググループ): 局外生規2018に新規収載された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 2020;74:20-34

In December 2015, the “Application guidance for OTC (non-Kampo) single crude drug extract products” was published by the Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) for the quality control of crude drugs. To further expand on this guidance, we designed and verified methods for the identification tests and assays of three single crude drug extracts: Epimedium Herb Extract (**1**), Uncaria Hook Extract (**2**), and Ginger Extract (**3**) specified in Non-JP Crude Drug Standards (Non-JPS) 2018. Magnoflorine and icariin were selected as the marker compounds of **1** for the identification test using TLC and the assay using HPLC, respectively, and [6]-gingerol was selected for both tests of **3**. The marker compounds of **2** were total alkaloids for the identification test using filter paper and rhynchophylline and hirsutine for the assay using HPLC. Based on the results from this study, we determined both identification tests and assays for these three single crude drug extracts listed in the Non-JPS 2018.

Keywords: single crude drug extract, identification test, assay

^{*1} (株) 栃本天海堂

^{*2} 日本粉末薬品 (株)

^{*3} アルプス薬品工業 (株)

^{*4} 大幸薬品 (株)

^{*5} 小林製薬 (株)

^{*6} (株) ツムラ

^{*7} ゼリア新薬工業 (株)

^{*8} (株) ウチダ和漢薬

^{*9} ロート製薬 (株)

^{*10} 大正製薬 (株)

^{*11} 救心製薬 (株)

^{*12} 小太郎漢方製薬 (株)

^{*13} 松浦薬業 (株)

^{*14} 慶應大学薬学部

^{*15} 富山大学和漢医薬学総合研究所

^{*16} 富山県薬事総合研究開発センター

^{*17} 養命酒製造 (株)

^{*18} 日野薬品 (株)

^{*19} 三星製薬 (株)

^{*20} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

Nakamori S^{*1,2}, Takahashi J^{*1,2}, Hyuga S^{*2}, Yang J^{*3}, Takemoto H^{*1,2}, Maruyama T, Oshima N^{*4}, Uchiyama N, Amakura Y^{*5}, Hyuga M, Hakamatsuka T, Goda Y, Odaguchi H^{*2}, Hanawa T^{*2}, Kobayashi Y^{*1,2}: Analgesic effects of Ephedra Herb extract, Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract, Ephedrine, and Pseudoephedrine on Formalin-induced pain.

Biol. Pharm. Bull. 2019;42:1538-1544

The analgesic effect of Ephedra Herb (EH) is believed to be derived from the anti-inflammatory action of pseudoephedrine (Pse). We recently reported that ephedrine alkaloids-free EH extract (EFE) attenuates formalin-induced pain to the same level as that achieved by EH extract (EHE), which suggests that the analgesic effect of EH may not be due to ephedrine alkaloids (EAs). To examine the contribution of EAs to the analgesic effect of EH, mice were injected with formalin to induce a biphasic pain reaction (first phase, 0-5 min; second phase, 10-45 min) at various time points after oral administration of the following test drugs: ephedrine (Eph), Pse, "authentic" EHE from Tsumura & Co. (EHE-Ts), EFE, and EHE that was used as the source of EFE (EHE-To). Biphasic pain was suppressed at 30 min after administration of Eph, EHE-Ts, and EHE-To. At 6 h after administration of EFE, EHE-To, and Pse and at 4 to 6 h after administration of EHE-Ts-only second-phase pain was suppressed; however, the effect of Pse at 6 h was not significant. These results suggested that EHE has a biphasic analgesic effect against biphasic formalin-induced pain: in the first phase of analgesia (30 min after administration), biphasic pain is suppressed by Eph; in the second phase of analgesia (4-6 h after administration), second-phase pain is alleviated by constituents other than EAs, although Pse may partially contribute to the relief of second-phase pain.

Keywords: Ephedra Herb, ephedrine, analgesic effect

^{*1} Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Kitasato University

^{*2} Oriental Medicine Research Center, Kitasato University

^{*3} Tokiwa Phytochemical Co., Ltd.

^{*4} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

^{*5} College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama

University

Tsujimoto T^{*1}, Yoshitomi T, Maruyama T, Yamamoto Y^{*2}, Hakamatsuka T, Uchiyama N: High resolution LC-MS based metabolomic discrimination of *Citrus*-type crude drugs and comparison with NMR-based metabolomics.

J. Nat. Prod. 2019;82:2116-2123

Five *Citrus*-type crude drugs (40 samples) were classified using liquid chromatography – mass spectrometry (LCMS)-based metabolomics. The following six flavonoid derivatives were identified as contributors from the loading plots of multivariate analysis: naringin (1), neohesperidin (2), neoeriocitrin (3), narirutin (9), hesperidin (10), and 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone (12). Three coumarin derivatives, namely, meranzin (6), meranzin hydrate (7), and meranzin glucoside (8), were also identified as contributors. Furthermore, compared with our previous studies on proton (1H) and 13C NMR spectroscopy-based metabolomics, the present study revealed that the *Citrus*-type crude drugs were distinguished with the same pattern; however, the contributors differed between the 1H and 13C NMR spectroscopy-based metabolomics. The high dynamic range of NMR spectroscopy provided broad coverage of the metabolomes including the primary and secondary metabolites. However, LC-MS appeared to be superior in detecting secondary metabolites with high sensitivity, some of which occurred in quantities that were undetectable using NMR spectroscopy.

Keywords: metabolomics, LC-MS, NMR

^{*1} Faculty of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*2} Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

Masada S, Tsuji G, Arai R, Uchiyama N, Demizu Y, Tsutsumi T, Abe Y, Akiyama H, Hakamatsuka T, Izutsu KI, Goda Y, Okuda, H: Rapid and efficient high-performance liquid chromatography analysis of *N*-nitrosodimethylamine impurity in valsartan drug substances and its products.

Sci. Rep. 2019;9:11852

In July 2018, certain valsartan-containing drugs were voluntarily recalled in Japan owing to contamination with *N*-nitrosodimethylamine (NDMA), a probable

human carcinogen. In this study, an HPLC method was developed for the quantitative detection of NDMA simultaneously eluted with valsartan. When the recalled valsartan samples were subjected to this method, the observed NDMA contents were in agreement with the reported values, indicating that our method achieved sufficient linearity, accuracy, and precision to detect NDMA in valsartan drug substances and products. Moreover, six samples (valsartan drug substances and tablet formulations), which had a possibility for NDMA contamination, were analyzed; none of the samples contained NDMA at detectable levels. Our method would be useful for the rapid screening and quantification of NDMA impurity in valsartan drug substances and products.

Keywords: *N*-nitrosodimethylamine, valsartan, HPLC

政田さやか, 水野沙稀*, 小谷彩加*, 藤原裕未*, 内山奈穂子, 袴塚高志, 永津明人*: ピペリン及びモノグルコシルヘスペリジンを機能性関与成分とする機能性表示食品の製剤学的品質評価と溶出試験法の検討.

日本食品化学学会誌 2019;26:147-152

In April 2015, the system of Foods with Functional Claims (FFC) was launched and consumers expected health benefits from the FFC whose function was supported by scientific evidence. As the FFC guideline requires food manufacturers to keep the amount of a functional component in the product more than the labeling amount, it is also desirable to test its disintegration and dissolution in order to ensure the effectiveness of the FFC products. In this study, we focused on FFC products containing piperine and monoglucosyl hesperidin as functional substances to perform the weigh variation, disintegration, and dissolution tests. The results indicated that some FFCs products were put on the market with evidence-based functions despite the lack of disintegration. Additionally, more investigation and discussion must be done for developing an adequate dissolution test method and criteria for FFC products.

Keywords: foods with functional claims, disintegration test, dissolution test

* 金城学院大学薬学部

Nose M^{*1}, Tada M^{*1}, Kato A^{*1}, Hisaka S^{*1}, Masada S, Homma M^{*2}, Hakamatsuka T: Effect of Schisandrae

Fructus on glycyrrhizin content in Kampo extracts containing Glycyrrhizae Radix used clinically in Japan.

J. Nat. Med. 2019;73:834-840

Glycyrrhizae Radix is an important crude drug in Japan and is the most frequently prescribed drug in Kampo medicines for the treatment of a wide range of diseases. Glycyrrhizin (GL), the major active ingredient of Glycyrrhizae Radix, has various pharmacological actions but causes adverse effects such as pseudoaldosteronism. In the present study, we investigated the extraction efficiency of GL from Glycyrrhizae Radix in decoctions comprising Glycyrrhizae Radix and five different fruit-derived crude drugs. Among the five fruit-derived crude drugs tested, Schisandrae Fructus markedly decreased both the pH value of the decoction and the extraction efficiency of GL. A comparison of the pH value of the decoction and the GL content of 12 Kampo prescriptions (containing at least Glycyrrhizae Radix and Schisandrae Fructus) showed that the GL content per daily dose was proportional to the compounding amount of Glycyrrhizae Radix, and that the extraction efficiency of GL from Glycyrrhizae Radix was strongly correlated with the pH value of the decoction. These results suggested that the GL content in Glycyrrhizae Radix-containing Kampo products can be estimated from both the compounding amounts of Glycyrrhizae Radix and the pH value documented in their interview forms. Knowledge of GL content will help avoid adverse reactions due to Glycyrrhizae Radix.

keywords: Glycyrrhizae Radix, Glycyrrhizin, pH

^{*1} Faculty of Pharmacy, Meijo University

^{*2} Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Sogame M^{*}, Naraki Y^{*}, Sasaki T^{*}, Seki M^{*}, Yokota K^{*}, Masada S, Hakamatsuka T: Quality Assessment of Medicinal Product and Dietary Supplements Containing *Vitex agnus-castus* by HPLC Fingerprint and Quantitative Analyses.

Chem. Pharm. Bull. 2019;67:527-533

In this study, we aimed to evaluate the quality of 11 products sold in Japan (one medicinal product and 10 dietary supplements) containing/claiming to contain chasteberry extract (fruit of *Vitex agnus-castus* L.) using HPLC fingerprint (15 characteristic

peaks), quantitative determination of chemical marker compounds, and a disintegration test. The HPLC profile of the medicinal product was similar to that of the reference standard of *V. agnus-castus* fruit dry extract obtained from European Directive for the Quality of Medicines (EDQM), whereas the profiles of some dietary supplements showed great variability, such as different proportions of peaks or lack of peaks. Results of the principal component analysis of the fingerprint data were consistent with those of the HPLC profile analysis. The contents of two markers, agnuside and casticin, in dietary supplements showed wide variability; this result was similar to that achieved with the HPLC fingerprint. Results of the disintegration test showed poor formulation quality of two dietary supplements. These results call attention to the quality problems of many dietary supplements, such as incorrect or poor-quality origin, different contents of the active ingredient, and/or unauthorized manufacturing procedures.

Keywords: *Vitex agnus-castus*, dietary supplement, incorrect origin

* Zeria Pharmaceutical Co.,Ltd.

Kitajima M*, Yamaguchi Y*, Yanagisawa T*, Kogure N*, Ogata J, Kikura-Hanajiri R, Takayama H*: Biphenyl quinolizidine lactone alkaloids from "sinicuichi" (*Heimia salicifolia*).

Tetrahydron 2019;75:3733-3739

Six new biphenyl quinolizidine lactone alkaloids: 14 α -hydroxydecodine (1), 14 β -hydroxydecodine (2), 4'-*O*-demethylheimidine (3), 4'-*O*-demethyl-9 β -hydroxyvertine (4), 4'-*O*-demethylvertine *N*-oxide (5), and 4'-*O*-demethyl-9 β -hydroxyvertine *N*-oxide (6) were isolated from so-called "sinicuichi" (origin: *Heimia salicifolia*) together with 18 known alkaloids. Their structures were determined by spectroscopic analyses and chemical conversions.

Keywords: alkaloid, *Heimia salicifolia*, sinicuichi

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

Mitsuoka T^{*1,2}, Hanamura K^{*1}, Koganezawa N^{*1}, Kikura-Hanajiri R, Sekino Y^{*2}, Shirao T^{*1}: Assessment of NMDA receptor inhibition of

phencyclidine analogues using a high-throughput drebrin immunocytochemical assay.

Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 2019;99:106583

In recent years, new psychoactive substances (NPS) have been widely distributed for abuse purposes. Effective measures to counter the spread of NPS are to promptly legislate them through the risk assessment. Phencyclidine analogues having inhibitory effects toward NMDA receptor (NMDAR) have recently emerged in Japan. Therefore, it is important to establish a high-throughput system for efficiently detecting NPS that can inhibit NMDAR activity.

Hippocampal neurons prepared from embryonic rats were incubated in 96-well microplates. After 3 weeks in vitro, cultured neurons were preincubated with phencyclidine (PCP) or PCP-analogues, including 3-methoxyphencyclidine (3-MeO-PCP) and 4-[1-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl]morpholine (3-MeO-PCMo), and then treated with 100 μ M glutamate for 10 min. After fixation, cultured neurons were immunostained with anti-drebrin and anti-MAP2 antibodies. The linear cluster density of drebrin along the dendrites was automatically quantified using a protocol that was originally developed by us.

The high-throughput immunocytochemical assay, measuring drebrin cluster density of cultured neurons, demonstrated that glutamate-induced reduction of drebrin cluster density in 96-well plates is competitively inhibited by NMDAR antagonist, APV. The reduction was also antagonized by PCP, 3-MeO-PCP and 3-MeO-PCMo. The inhibitory activity of 3-MeO-PCMo was lower than that of PCP or 3-MeO-PCP, with IC₅₀ values of 26.67 μ M (3-MeO-PCMo), 2.02 μ M (PCP) and 1.51 μ M (3-MeO-PCP).

The relative efficacy among PCP, 3-MeO-PCP and 3-MeO-PCMo calculated from IC₅₀ are similar to those from Ki values. This suggests that the high-throughput imaging analysis is useful to speculate the Ki values of new PCP analogues without performing the kinetic studies.

Keywords: dendritic spine, drebrin, high-throughput analysis

^{*1} Gunma University Graduate School of Medicine

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Li RS^{*1,2}, Fukumori R^{*3}, Takeda T^{*1}, Song Y^{*1}, Morimoto S^{*1}, Kikura-Hanajiri R, Yamaguchi T^{*3}, Watanabe K^{*4}, Aritake K^{*4}, Tanaka Y^{*1}, Yamada H^{*1}, Yamamoto T^{*3}, Ishii Y^{*1}: Elevation of endocannabinoids in the brain by synthetic cannabinoid JWH-018: mechanism and effect on learning and memory.

Sci. Rep. 2019;9:9621

The impairment of learning and memory is a well-documented effect of both natural and synthetic cannabinoids. In the present study, we aimed to investigate the effect of acute administration of JWH-018, a synthetic cannabinoid, on the hippocampal metabolome to assess biochemical changes *in vivo*. JWH-018 elevated levels of the endocannabinoids, anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG). The increase of endocannabinoid levels in response to JWH-018 could be inhibited by co-administration of AM251, a CB1 receptor antagonist. Biochemical analyses revealed that this was the result of suppression of two hydrolases involved in endocannabinoid degradation (fatty acid amide hydrolase [FAAH] and monoacylglycerol lipase [MAGL]). Additionally, we showed that JWH-018 causes a reduction in the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which is known to modulate synaptic plasticity and adaptive processes underlying learning and memory. The decrease of BDNF following JWH-018 treatment was also rescued by co-administration of AM251. As both endocannabinoids and BDNF have been shown to modulate learning and memory in the hippocampus, the alteration of their levels in response to JWH-018 may explain the contribution of synthetic cannabinoids to impairment of memory.

Keywords: synthetic cannabinoids, endocannabinoids, impairment of learning and memory

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

^{*2} Research Department of Pharmacognosy, China Pharmaceutical University

^{*3} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki International University

^{*4} Daiichi University of Pharmacy

Kawahara G^{*}, Nakayashiki MS^{*}, Maeda H^{*}, Kikura-

Hanajiri R, Yoshida K^{*}, Hayashi YK^{*}: Antagonists for serotonin receptors ameliorate rhabdomyolysis induced by 25D-NBOMe, a psychoactive designer drug.

Forensic Toxicol. 2020;38:122-128

N-Benzyl-substituted phenethylamines (NBOMes) are psychoactive drugs, which induce various symptoms like serotonin syndrome, even at low doses. Recently, we reported the first lethal case of a designer drug, 2-(4-bromo-2, 5-dimethoxyphenyl)-NBOMe (25B-NBOMe) intoxication with severe rhabdomyolysis, evaluated by clinical, pathological, and toxicological analyses. We also confirmed that 25B-NBOMe can induce rhabdomyolysis using a zebrafish model. To further elucidate pathomechanism of NBOMes-induced rhabdomyolysis, we treated zebrafish with a similar designer drug, 2-(4-methyl-2, 5-dimethoxyphenyl)-NBOMe (25D-NBOMe).

Zebrafish treated with a designer drug, 25D-NBOMe, were examined survival rate and were analyzed skeletal muscle degeneration by birefringence. They were also analyzed expression levels of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and ryanodine receptor.

The 25D-NBOMe-treated fish showed decreased survival rate and skeletal muscle degeneration detected by birefringence mimicking to those of 25B-NBOMe-treated fish. We revealed that 25D-NBOMe induced up-regulation of the expression of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors, and rhabdomyolysis was inhibited by the 5-HT_{2A} receptor antagonist, aripiprazole and 5-HT_{2C} receptor antagonist, SB242084. Moreover, ryanodine receptor expression was up-regulated in 25D-NBOMe-treated fish as compared to that of untreated fish, and the up-regulated expression of ryanodine receptor in 25D-NBOMe-treated fish was improved with co-treatment aripiprazole and SB242084.

Our findings suggest that multiple 5-HT receptors have important roles in NBOMes-induced rhabdomyolysis together with other serotonin-related symptoms. Zebrafish is a highly useful model for therapeutic studies of rhabdomyolysis induced by psychoactive designer drugs.

Keywords: 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors, NBOMes induced rhabdomyolysis, zebrafish

* Tokyo Medical University

Kuroda T, Yasuda S, Tachi S^{*1}, Matsuyama S^{*2}, Kusakawa S, Tano K, Miura T, Matsuyama A^{*2}, Sato Y: SALL3 expression balance underlies lineage biases in human induced pluripotent stem cell differentiation.

Nat. Commun., 2019;10:2175. doi: 10.1038/s41467-019-09511-4

Clinical applications of human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) are expected, but hiPSC lines vary in their differentiation propensity. For efficient selection of hiPSC lines suitable for differentiation into desired cell lineages, here we identify SALL3 as a marker to predict differentiation propensity. SALL3 expression in hiPSCs correlates positively with ectoderm differentiation capacity and negatively with mesoderm/endoderm differentiation capacity. Without affecting self-renewal of hiPSCs, SALL3 knockdown inhibits ectoderm differentiation and conversely enhances mesodermal/endodermal differentiation. Similarly, loss- and gain-of-function studies reveal that SALL3 inversely regulates the differentiation of hiPSCs into cardiomyocytes and neural cells. Mechanistically, SALL3 modulates DNMT3B function and DNA methyltransferase activity, and influences gene body methylation of Wnt signaling-related genes in hiPSCs. These findings suggest that SALL3 switches the differentiation propensity of hiPSCs toward distinct cell lineages by changing the epigenetic profile and serves as a marker for evaluating the hiPSC differentiation propensity.

Keywords: human induced pluripotent stem cell, propensity, SALL3

^{*1} Nagoya City University

^{*2} Fujita Health University

Sato Y, Bando H^{*1}, Di Piazza M^{*2}, Gowing G^{*3}, Herberts C^{*4}, Jackman S^{*5}, Leoni G^{*6}, Libertini S^{*7}, MacLachlan T^{*7}, McBlane JW^{*8}, Pereira Mouriès L^{*9}, Sharpe M^{*6}, Shingleton W^{*10}, Surmacz-Cordle B^{*6}, Yamamoto K^{*11}, van der Laan JW^{*4}: Tumorigenicity assessment of cell therapy products: The need for global consensus and points to consider.

Cytotherapy, 2019;21:1095-111. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.10.001

Pluripotent stem cells offer the potential for an unlimited source for cell therapy products. However,

there is concern regarding the tumorigenicity of these products in humans, mainly due to the possible unintended contamination of undifferentiated cells or transformed cells. Because of the complex nature of these new therapies and the lack of a globally accepted consensus on the strategy for tumorigenicity evaluation, a case-by-case approach is recommended for the risk assessment of each cell therapy product. In general, therapeutic products need to be qualified using available technologies, which ideally should be fully validated. In such circumstances, the developers of cell therapy products may have conducted various tumorigenicity tests and consulted with regulators in respective countries. Here, we critically review currently available in vivo and in vitro testing methods for tumorigenicity evaluation against expectations in international regulatory guidelines. We discuss the value of those approaches, in particular the limitations of in vivo methods, and comment on challenges and future directions. In addition, we note the need for an internationally harmonized procedure for tumorigenicity assessment of cell therapy products from both regulatory and technological perspectives.

Keywords: human pluripotent stem cell, international guidelines, tumorigenicity

^{*1} FUJIFILM Corporation

^{*2} Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals

^{*3} FUJIFILM Cellular Dynamics, Inc.

^{*4} Medicines Evaluation Board

^{*5} Charles River Laboratories

^{*6} Cell and Gene Therapy Catapult

^{*7} Novartis Institutes for BioMedical Research

^{*8} Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency

^{*9} Health and Environmental Sciences Institute (HESI)

^{*10} GE Healthcare

^{*11} Takeda Pharmaceutical Company Limited

Suganya N^{*1}, Mani KP^{*2}, Sireesh D^{*1}, Rajaguru P^{*2}, Vairamani M^{*1}, Suresh T, Suzuki T, Chatterjee S^{*2}, Ramkumar KM¹: Establishment of pancreatic microenvironment model of ER stress: Quercetin attenuates β -Cell apoptosis by invoking nitric oxide-cGMP signaling in endothelial cells.

J Nutr Biochem. 2018;55:142-156. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.12.012.

The involvement of endoplasmic reticulum (ER) stress in endothelial dysfunction and diabetes-associated complications has been well documented. Inhibition of ER stress represents a promising therapeutic strategy to attenuate endothelial dysfunction in diabetes. Recent attention has focused on the development of small molecule inhibitors of ER stress to maintain endothelial homeostasis in diabetes. Here we have developed a reliable, robust co-culture system that allows a study on the endothelial cells and pancreatic β -cells crosstalk under ER stress and validated using a known ER stress modulator, quercetin. Furthermore, sensitizing of endothelial cells by quercetin (25 μ M) confers protection of pancreatic β -cells against ER stress through nitric oxide (NO) signaling. In addition, increased intracellular insulin and NO-mediated cyclic 3',5'-guanosine monophosphate (cGMP) levels in pancreatic β -cells further confirmed the mechanism of protection under co-culture system. In addition, the potential protein targets of quercetin against ER stress in the endothelial cells were investigated through proteomic profiling and its phosphoprotein targets through Bioplex analysis. On the whole, the developed in vitro co-culture set up can serve as a platform to study the signaling network between the endothelial and pancreatic β -cells as well as provides a mechanistic insight for the validation of novel ER stress modulators.

Keywords: ER stress, Nitric oxide, Quercetin

*¹ SRM University (India)

*² Anna University (India)

Furuta-Hanawa B, Yamaguchi T*, Uchida E : Two-dimensional droplet digital PCR as a tool for titration and integrity evaluation of recombinant adeno-associated viral vectors.

Human Gene Therapy Methods. 2019;30:127-136.

Recombinant adeno-associated virus (rAAV) vectors have recently been widely utilized for in vivo gene therapy. The clinical dose definition of AAV vector requires the exact quantification as starting doses and for dose escalation studies. Vector genome (vg) copies measured by quantitative PCR (qPCR) are commonly used for rAAV vector titration, and rAAV vector plasmids DNA is often used for qPCR standards, although the rAAV reference

standard materials (RSMs) for serotypes 2 and 8 (rAAV2RSM and rAAV8RSM) are available from American Type Culture Collection. However, qPCR-based determination of the AAV vg is affected by the selection of the qPCR standard and the amplification target sites. In this study, we have developed a new PCR method, two dimensional droplet digital PCR (2D ddPCR), for the absolute quantitation of target DNA and for evaluating the stability of the rAAV vector. The number of vg copies of rAAV2RSM determined by qPCR dramatically changed when standard plasmid DNAs with different conformations were treated with restriction enzymes, suggesting that qPCR amplification is significantly affected by the secondary structure of the standard. In contrast, the number of vg copies determined by ddPCR was unaffected by using primer probes for different positions of target sites or by the secondary structure conformation of the vg. Furthermore, the integrity of the AAV vg can be monitored using 2D ddPCR with fluorescein- and hexachloro-6 carboxy-fluorescein-labeled probes targeting different positions in the same rAAV genome. The titer of intact rAAV was highly correlated with rAAV activity in an accelerated (37°C) stability study. 2D ddPCR is a useful tool for rAAV vector quantitation and quality evaluation.

Keywords: gene therapy, AAV, ddPCR

* Nihon Pharmaceutical University, Kanazawa Institute of Technology

Yoshida T, Naito Y^{*1,2}, Yasuhara H^{*3}, Sasaki K, Kawaji H^{*4,5}, Kawai J^{*5}, Naito M, Okuda H, Obika S^{*3}, Inoue T: Evaluation of off-target effects of gapmer antisense oligonucleotides using human cells. *Genes Cells*. 2019;24:827-835

Antisense oligonucleotide (ASO) has the potential to induce off-target effects due to complementary binding between the ASO and unintended RNA with a sequence similar to the target RNA. Conventional animal studies cannot be used to assess toxicity induced by off-target effects because of differences in the genome sequence between humans and other animals. Consequently, the assessment of off-target effects with in silico analysis using a human RNA database and/or in vitro expression analysis using human cells has been proposed. Our previous study

showed that the number of complementary regions of ASOs with mismatches in the human RNA sequences increases dramatically as the number of tolerated mismatches increases. However, to what extent the expression of genes with mismatches is affected by off-target effects at the cellular level is not clear. In this study, we evaluated off-target effects of gapmer ASOs, which cleave the target RNA in an RNase H-dependent manner, by introducing the ASO into human cells and performing microarray analysis. Our data indicate that gapmer ASOs induce off-target effects depending on the degree of complementarity between the ASO and off-target candidate genes. Based on our results, we also propose a scheme for the assessment of off-target effects of gapmer ASOs.

Keywords: gapmer antisense oligonucleotide, off-target, pre-mRNA

^{*1} Database Center for Life Science (DBCLS)

^{*2} National Institute of Genetics

^{*3} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

^{*4} Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

^{*5} Institute of Physical and Chemical Research

Komura F^{*1}, Takahashi Y^{*1}, Inoue T, Takakura Y^{*1}, Nishikawa M^{*2}: Development of a Nanostructured RNA/DNA Assembly as an Adjuvant Targeting Toll-Like Receptor 7/8.

Nucleic Acid Ther. 2019;29:335-342.

Adjuvants are essential for efficiently inducing an antigen-specific immune response in vaccine therapy. Single-stranded RNA (ssRNA) containing guanosine- and uridine-rich sequences is recognized by Toll-like receptor (TLR)7 and/or TLR8 and induces strong immune responses; thus, the application of ssRNA as an adjuvant is desirable. The development of a ssRNA-based adjuvant, however, requires the efficient delivery of ssRNA into the endosomes of antigen-presenting cells, where the TLRs exist. To achieve this, we developed a nanostructured RNA/DNA assembly using DNA nanotechnology, which can be efficiently recognized by antigen-presenting cells. The nanostructured RNA/DNA assembly, named tetrapodRD3, was designed using a 40-mer phosphorothioate-stabilized RNA and three 40-mer phosphodiester DNAs. TetrapodRD3 was more stable

than ssRNA under serum conditions. The secreted alkaline phosphatase assay using HEK-Blue hTLR cells showed that tetrapodRD3 triggered human TLR8-specific responses. Fluorescently labeled tetrapodRD3 was efficiently taken up by murine dendritic DC2.4 cells and induced a high level of tumor necrosis factor- α release from the cells. Antigen presentation by the major histocompatibility complex class I on bone marrow-derived dendritic cells was significantly increased by the addition of an antigen along with tetrapodRD3. These results indicate that tetrapodRD3 constructed using DNA nanotechnology can be a useful adjuvant targeting human TLR8.

Keywords: Toll-like receptor 7/8, adjuvant, nanostructure

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

^{*2} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

Nishikawa S^{*1}, Itoh Y^{*1,2}, Tokugawa M^{*1}, Inoue Y^{*1}, Nakashima KI^{*3}, Hori Y^{*1}, Miyajima C^{*1}, Yoshida K^{*1}, Morishita D^{*1}, Ohoka N, Inoue M^{*3}, Mizukami H^{*1}, Makino T^{*1}, Hayashi H^{*1}: Kurarinone from *Sophora Flavescens* Roots Triggers ATF4 Activation and Cytostatic Effects Through PERK Phosphorylation.

Molecules. 2019;24:3110.

In response to cellular stresses, activating transcriptional factor 4 (ATF4) regulates the expression of both stress-relieving genes and apoptosis-inducing genes, eliciting cell fate determination. Since pharmacological activation of ATF4 exerts potent anti-tumor effects, modulators of ATF4 activation may have potential in cancer therapy. We herein attempted to identify small molecules that activate ATF4. A cell-based screening to monitor *TRB3* promoter activation was performed using crude drugs used in traditional Japanese Kampo medicine. We found that an extract from *Sophora flavescens* roots exhibited potent *TRB3* promoter activation. The activity-guided fractionation revealed that kurarinone was identified as the active ingredient. Intriguingly, ATF4 activation in response to kurarinone required PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK). Moreover, kurarinone induced the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 as well as

cytostasis in cancer cells. Importantly, the cytostatic effect of kurarinone was reduced by pharmacological inhibition of PERK. These results indicate that kurarinone triggers ATF4 activation through PERK and exerts cytostatic effects on cancer cells. Taken together, our results suggest that modulation of the PERK-ATF4 pathway with kurarinone has potential as a cancer treatment.

Keywords: cancer, *Sophora flavescens*, kurarinone

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

^{*2} Graduate School of Medicine, University of Yamanashi

^{*3} School of Pharmacy, Aichi Gakuin University

Fukuura K^{*1}, Inoue Y^{*1}, Miyajima C^{*1}, Watanabe S^{*1}, Tokugawa M^{*1}, Morishita D^{*1}, Ohoka N, Komada M^{*2}, Hayashi H^{*1}: The ubiquitin-specific protease USP17 prevents cellular senescence by stabilizing the methyltransferase SET8 and transcriptionally repressing *p21*.

Journal of Biological Chemistry. 2019;294:16429-16439.

Su(var)3-9, Enhancer-of-zeste, and Trithorax (SET) domain-containing protein 8 (SET8) is the sole enzyme that monomethylates Lys-20 of histone H4 (H4K20). SET8 has been implicated in the regulation of multiple biological processes, such as gene transcription, the cell cycle, and senescence. SET8 quickly undergoes ubiquitination and degradation by several E3 ubiquitin ligases; however, the enzyme that deubiquitinates SET8 has not yet been identified. Here we demonstrated that ubiquitin-specific peptidase 17-like family member (USP17) deubiquitinates and therefore stabilizes the SET8 protein. We observed that USP17 interacts with SET8 and removes polyubiquitin chains from SET8. USP17 knockdown not only decreased SET8 protein levels and H4K20 monomethylation but also increased the levels of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21. As a consequence, USP17 knockdown suppressed cell proliferation. We noted that USP17 was down-regulated in replicative senescence and that USP17 inhibition alone was sufficient to trigger cellular senescence. These results reveal a regulatory mechanism whereby USP17 prevents cellular senescence by removing ubiquitin marks from and stabilizing SET8 and transcriptionally repressing *p21*.

Keywords: cell cycle, deubiquitylation, histone

methylation

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

^{*2} School of Life Sciences and Technology, Tokyo Institute of Technology

Ohoka N, Tsuji G, Shoda T, Fujisato T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M: Development of Small Molecule Chimeras That Recruit AhR E3 ligase to Target Proteins.

ACS Chemical Biology. 2019;14:2822-2832.

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) is an emerging modality in drug discovery. Here, we expand the repertoire of E3 ligases capable of ubiquitylating target proteins using this system. By incorporating β -naphthoflavone (β -NF) as a ligand, we developed a novel class of chimeric molecules that recruit the arylhydrocarbon receptor (AhR) E3 ligase complex. β -NF-ATRA, a chimeric degrader directed against cellular retinoic acid binding proteins (CRABPs), induced the AhR-dependent degradation of CRABP-1 and CRABP-2 via the ubiquitin-proteasome pathway. A similar compound ITE-ATRA, in which an alternative AhR ligand was used, also degraded CRABP proteins. Finally, we developed a chimeric compound β -NF-JQ1 that is directed against bromodomain-containing (BRD) proteins using β -NF as an AhR ligand. β -NF-JQ1 induced the interaction of AhR and BRD proteins and displayed effective anticancer activity that correlated with protein knockdown activity. These results demonstrate a novel class of chimeric degrader molecules based on the ability to bring a target protein and an AhR E3 ligase into close proximity.

Keywords: targeted protein degradation, E3 ligase, proteasome

Miyajima C^{*1}, Kawarada Y^{*1}, Inoue Y^{*1}, Suzuki C^{*1}, Mitamura K^{*1}, Morishita D^{*1}, Ohoka N, Imamura T^{*2}, Hayashi H^{*1}: Transcriptional Coactivator TAZ Negatively Regulates Tumor Suppressor p53 Activity and Cellular Senescence.

Cells. 2019;9:171.

Transcriptional coactivator with a PDZ-binding motif (TAZ) is one of the mammalian orthologs of *Drosophila* Yorkie, a transcriptional coactivator of the Hippo pathway. TAZ has been suggested to function as a regulator that modulates the expression of cell proliferation and anti-apoptotic genes in order to stimulate cell proliferation. TAZ has also been associated with a poor prognosis in several cancers, including breast cancer. However, the physiological role of TAZ in tumorigenesis remains unclear. We herein demonstrated that TAZ negatively regulated the activity of the tumor suppressor p53. The overexpression of TAZ down-regulated p53 transcriptional activity and its downstream gene expression. In contrast, TAZ knockdown up-regulated p21 expression induced by p53 activation. Regarding the underlying mechanism, TAZ inhibited the interaction between p53 and p300 and suppressed the p300-mediated acetylation of p53. Furthermore, TAZ knockdown induced cellular senescence in a p53-dependent manner. These results suggest that TAZ negatively regulates the tumor suppressor functions of p53 and attenuates p53-mediated cellular senescence.

Keywords: TAZ, cellular senescence, oncogene

*¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

*² Graduate School of Medicine, Ehime University

Müller D^{*1,2}, Shin S^{*1,2}, Goulet de Rugy T^{*1}, Samain R^{*1,2}, Baer R^{*1}, Strehaiano M^{*1,2}, Masvidal-Sanz L^{*3}, Guillermet-Guibert J^{*1}, Jean C^{*1,2}, Tsukumo Y, Sonenberg N^{*4}, Marion F^{*5}, Guilbaud N^{*5}, Hoffmann JS^{*1}, Larsson O^{*3}, Bousquet C^{*1,2}, Pyronnet S^{*1,2}, Martineau Y^{*1,2}: eIF4A inhibition circumvents uncontrolled DNA replication mediated by 4E-BP1 loss in pancreatic cancer.

JCI Insight. 2019;4:doi:10.1172/jci.insight.121951.

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) relies on hyperactivated protein synthesis. Consistently, human and mouse PDAC lose expression of the translational repressor and mTOR target 4E-BP1. Using genome-wide polysome profiling, we here explore mRNAs whose translational efficiencies depend on the mTOR/4E-BP1 axis in pancreatic cancer cells. We identified a functional enrichment for mRNAs encoding DNA replication and repair proteins, including RRM2

and CDC6. Consequently, 4E-BP1 depletion favors DNA repair and renders DNA replication insensitive to mTOR inhibitors, in correlation with a sustained protein expression of CDC6 and RRM2, which is inversely correlated with 4E-BP1 expression in PDAC patient samples. DNA damage and pancreatic lesions induced by an experimental pancreatitis model uncover that 4E-BP1/2-deleted mice display an increased acinar cell proliferation and a better recovery than WT animals. Targeting translation, independently of 4E-BP1 status, using eIF4A RNA helicase inhibitors (silvestrol derivatives) selectively modulates translation and limits CDC6 expression and DNA replication, leading to reduced PDAC tumor growth. In summary, 4E-BP1 expression loss during PDAC development induces selective changes in translation of mRNA encoding DNA replication and repair protein. Importantly, targeting protein synthesis by eIF4A inhibitors circumvents PDAC resistance to mTOR inhibition.

Keywords: translation, pancreatic cancer, mTOR

*¹ University Toulouse

*² Laboratoire d'Excellence Toulouse Cancer

*³ Karolinska Institutet

*⁴ McGill University

*⁵ Laboratoire Pierre Fabre

Suzuki T, Tsukumo Y, Furihata C, Naito M, Kohara A*: Preparation of the standard cell lines for reference mutations in cancer gene-panels by genome editing in HEK 293 T/17 cells.

Genes Environ. 2020;42:8.doi:10.1186/s41021-020-0147-2.

BACKGROUND:

Next Generation Sequencer (NGS) is a powerful tool for a high-throughput sequencing of human genome. It is important to ensure reliability and sensitivity of the sequence data for a clinical use of the NGS. Various cancer-related gene panels such as OncoPrint™ or NCC OncoPanel have been developed and used for clinical studies. Because these panels contain multiple genes, it is difficult to ensure the performance of mutation detection for every gene. In addition, various platforms of NGS are developed and their cross-platform validation has become necessary. In order to create mutant standards in a defined background, we have used CRISPR/Cas9 genome-editing system in

HEK 293T/17 cells.

RESULTS:

Cancer-related genes that are frequently used in NGS-based cancer panels were selected as the target genes. Target mutations were selected based on their frequency reported in database, and clinical significance and on the applicability of CRISPR/Cas9 by considering distance from PAM site, and off-targets. We have successfully generated 88 hetero- and homozygous mutant cell lines at the targeted sites of 36 genes representing a total of 125 mutations.

CONCLUSIONS:

These knock-in HEK293T/17 cells can be used as the reference mutant standards with a steady and continuous supply for NGS-based cancer panel tests from the JCRB cell bank. In addition, these cell lines can provide a tool for the functional analysis of targeted mutations in cancer-related genes in the isogenic background.

Keywords: NGS, CRISPR, standard cell lines

* National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Tsukumo Y, Naito M, Suzuki T: Influence of EGFR-activating mutations on sensitivity to tyrosine kinase inhibitors in a KRAS mutant non-small cell lung cancer cell line.

PLoS One 2020; 15:e0229712. doi: 10.1371/journal.pone.0229712.

In non-small cell lung cancer (NSCLC), oncogenic driver mutations including those in KRAS and EGFR are typically mutually exclusive. However, recent reports indicate that multiple driver mutations are found in a certain percentage of cancers, and that the therapeutic responses of such cases with co-mutations of driver genes are largely unclear. Here, using CRISPR-Cas9-mediated genome editing, we generated isogenic cell lines harboring one or two copies of an EGFR-activating mutation from the human NSCLC cell line A549, which is known to harbor a homozygous KRAS gene mutation. In comparison with parent cells with KRAS mutation alone, cells with concomitant EGFR mutation exhibited higher sensitivity to EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) but not to conventional anti-cancer drugs. In particular, cells with two copies of EGFR mutation were markedly more

sensitive to EGFR-TKIs compared with parent cells. Thus, the presence of concomitant EGFR mutation can affect the TKI response of KRAS-mutated cells, implying that EGFR-TKI may represent an effective treatment option against NSCLC with EGFR/KRAS co-mutation.

Keywords: EGFR, lung cancer, CRISPR

Furihata C, You X*, Toyoda T, Ogawa K, Suzuki T: Using FFPE RNA-seq with 12 marker genes to evaluate genotoxic and non-genotoxic rat hepatocarcinogens.

Genes Environ. 2020;42:15.doi:10.1186/s41021-020-00152-4

Previously we published results detailing targeted mRNA sequencing (RNA-Seq) using intact liver RNA. In this paper, we performed FFPE RNA-Seq to compare a typical genotoxic hepatocarcinogen (GTHC), 2-acetylaminofluorene (AAF) to genotoxicity equivocal p-cresidine (CRE). RNA-Seq was used to examine liver FFPE samples obtained from male F344 rats that were fed with chemicals (AAF: 0.025% and CRE: 1% in food) for 4 weeks or from controls that were fed a basal diet. AAF induced remarkable differences in the expression of eight genes (Aen, Bax, Btg2, Ccng1, Gdf15, Mbd1, Phlda3 and Tubb4b) from that in the control group, while CRE only induced expression changes in Gdf15. Gene expression profiles for nine genes (Aen, Bax, Btg2, Ccng1, Cdkn1a, Gdf15, Mbd1, Phlda3, and Plk2) differed between samples treated with AAF and CRE. Finally, principal component analysis (PCA) of 12 genes (Aen, Bax, Btg2, Ccnf, Ccng1, Cdkn1a, Gdf15, Lrp1, Mbd1, Phlda3, Plk2, and Tubb4b) using our previous Open TG-GATE data plus FFPE-AAF and FFPE-CRE successfully differentiated FFPE-AAF, as GTHC, from FFPE-CRE, as non genotoxic.

Keywords: 2-acetylaminofluorene, FFPE RNA-Seq, p-cresidine

* Shanghai Jiao Tong University (China)

迫田秀行, 岡本吉弘, 菅野伸彦*: ダイナミック超微小硬度計により測定した超高分子量ポリエチレン製コンポーネント内部の力学特性分布.

臨床バイオメカニクス 2019;40:167-170.

人工関節の超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) 製

部材に加わる力学的負荷や生体脂質等による化学的負荷は、材料表面近傍の微小領域における力学特性に影響する可能性があるが、打抜試験等従来の方法では、その評価が困難であった。そこで、マイクロトームで平滑に仕上げた試料断面を用い、ダイナミック超微小硬度計で評価した。

未使用のUHMWPEの力学特性は、深さ方向に均一だったが、スクアレンを用いて脂質劣化を模擬した試料では、表面近傍での酸化度の上昇に伴い、弾性率と硬度が上昇していた。抜去した人工股関節ライナー10例の摺動面及び背面の表面近傍では、弾性率と硬度が顕著に低下していた。本試験法によりUHMWPE内部の力学特性分布をマイクロレベルで評価可能であることを確認すると共に、人工股関節の摺動面では、脂質劣化による影響は見られず、力学的負荷又は脂質の浸入によると思われる軟化が顕著であることがわかった。

Keywords: indentation test, hardness, elastic modulus, lipids, wear

* 大阪大学大学院医学系研究科

Yagi T^{*1}, Ishida F^{*2}, Shojima M^{*3}, Anzai H^{*4}, Fujimura S^{*5,6}, Sano T^{*7}, Shinozaki S^{*1}, Yamanaka Y^{*6}, Yamamoto Y^{*8}, Okamoto Y, Ohta M^{*4}, Nakamura M^{*8}: on behalf of the CFD-BIO study group: Systematic review of hemodynamic discriminators for ruptured intracranial aneurysms. *Journal of Biorheology*, 2019, 33 (2), 53-64

Researchers have aimed to identify unruptured intracranial aneurysms at a higher risk of rupture during follow-up for a long time. Computational fluid dynamics has been used widely to identify a hemodynamic discriminator between ruptured and unruptured aneurysms. However, this method has yet to reach a consensus between groups, which may be due, in part, to the significant degrees of freedom in hemodynamic indexes and computational workflows. The present review aims to characterize the degree of association between ruptured aneurysms and hemodynamic indexes, as well as the degree of variability between groups. A PubMed search identified 588 relevant studies. Thirteen met our criteria, yielding a total of 3,692 aneurysms. The definition of hemodynamic indexes were first carefully assessed and then classified accordingly. The variability of hemodynamic indexes between groups displayed a significant index-dependent nature. Normalizing

hemodynamic indexes was an effective measure of reducing variability. Hemodynamic indexes were evaluated for associability and quantifiability. Overall, in an attempt to advance the diagnostic performance of hemodynamic indexes, these results shed light on the poor ability to interpret hemodynamic states pathologically. Future studies should incorporate the pathological significance of hemodynamic states into the design of hemodynamic indexes.

Keywords: aneurysm, rupture, computational fluid dynamics

^{*1} Waseda University

^{*2} Mie Chuo Medical Center

^{*3} Saitama Medical University

^{*4} Tohoku University

^{*5} The Jikei University School of Medicine

^{*6} Tokyo University of Science

^{*7} Ise Red Cross Hospital

^{*8} Nagoya Institute of Technology

小林憲弘, 宮本紫織^{*1,2}, 佐藤学^{*3}, 木下輝昭^{*4}, 高木総吉^{*5}, 岩間紀知^{*6}, 粕谷智浩^{*7}, 古川浩司^{*8}, 堀池秀樹^{*9}, 齊藤香織^{*10}, 京野完^{*11}, 高原玲華^{*12}, 五十嵐良明: 液体クロマトグラフィータンデム質量分析による水道水中の140農薬の一斉分析法の妥当性評価.

水環境学会誌 2019;42:247-58.

前報で確立した水道水中の140農薬のLC/MS/MS一斉分析法が全国の水道水質検査に適用できるかどうかを検証するために、国立衛研以外に新たに11機関において水道水を用いた添加回収試験を行い、これら12機関の試験結果を合わせて解析および評価した。各機関は、採取した水道水にアスコルビン酸ナトリウムを加えて脱塩素処理した後、140農薬の混合標準液を添加し、各機関で最適化したLC/MS/MS測定条件を用いて試料を測定した。その結果、48農薬は目標値の1/10と1/100の両方の添加濃度において全12機関が厚生労働省の「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン」の真度・併行精度の両方の目標を満たし、69農薬は過半数(≥7)の機関が同ガイドラインの真度・併行精度の両方の目標を満たしたことから、本分析法は迅速・簡便な農薬一斉分析法として全国の水道水質検査に適用できると考えられる。

Keywords: agricultural chemical, drinking water, LC/MS/MS

^{*1} 愛媛県立衛生環境研究所

- *² 愛媛県保健福祉部
*³ 神奈川県衛生研究所
*⁴ 東京都健康安全研究センター
*⁵ 大阪健康安全基盤研究所
*⁶ (一財) 岐阜県公衆衛生検査センター
*⁷ (一財) 千葉県薬剤師会検査センター
*⁸ (一財) 三重県環境保全事業団
*⁹ 株式会社島津製作所
*¹⁰ サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社
*¹¹ アジレント・テクノロジー株式会社
*¹² ジーエルサイエンス株式会社

Tanaka-Kagawa T^{*1}, Saito I^{*2}, Onuki A^{*2}, Tahara M, Kawakami T, Sakai S, Ikarashi Y, Oizumi S^{*3}, Chiba M S^{*3}, Uemura H^{*4}, Miura N^{*1}, Kawamura I^{*1}, Hanioka N^{*1}, Jinno H^{*5}: Method validation for the determination of phthalates in indoor air by GC-MS with solid-phase adsorption/solvent extraction using octadecyl silica filter and styrene-divinylbenzene copolymer cartridge.

BPB Reports, 2019; 2:86-90.

This study proposes and evaluates a precise and labor-saving method for quantifying phthalic-acid esters (PAEs) in indoor air based on solid-phase extraction. Three different adsorbents were evaluated; i.e., two types of octadecyl silica (ODS) filter and a styrene-divinylbenzene (SDB) copolymer cartridge. Calibration curves for five PAEs [diethyl phthalate (DEP), diisobutyl phthalate, di-*n*-butyl phthalate (DBP), benzyl butyl phthalate (BBP), and di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)] were created using an internal standard (DBP-d₄). Values of the coefficient of determination (R^2) indicated good linearity of the calibration curves ($R^2 > 0.9953$). Among the three adsorbents, the SDB cartridge was easiest to handle because it can be used without cleaning and has the lowest blank value. The recovery of deuterated PAEs (DEP-d₄, DBP-d₄, BBP-d₄, and DEHP-d₄) did not differ significantly among the three adsorbents; values were consistently $> 89.7\%$ for an air volume of 2.88 m³. During simultaneous indoor air sampling, PAE concentrations were very similar for the three adsorbents. Interlaboratory validation studies were conducted in five laboratories to validate the proposed method for two PAEs (DBP and DEHP). The mean recoveries of the two PAEs added to two types of adsorbent were 91.3-99.9%, the reproducibility relative standard deviations (RSD_R) were 5.1-13.1%,

and the Horwitz ratio (HorRat) values were 0.31-0.79. The proposed method using solid-phase extraction with two types of adsorbents provides accurate estimates of PAEs in ambient air.

Keywords: phthalic acid esters, indoor air, validation

- *¹ Yokohama University of Pharmacy
*² Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
*³ Hokkaido Institute of Public Health
*⁴ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health
*⁵ Meijiyo University

Kawakami T, Isama K*, Ikarashi Y: Chromium and cobalt concentrations in textile products and the amounts eluted into artificial sweat.

J Environ Chem, 2020; 30:23-8.

Metal allergy due to accessories, dental implants, and other metal-based household products is one of the most common causes of contact dermatitis. Meanwhile, nylon, wool, and silk textile products are often dyed with mordant dyes and metal complex acid dyes that contain chromium and cobalt, which are recognized as allergic metals. In this study, elements present in 78 textile products (106 samples) made of nylon, wool, and silk were analyzed by X-ray fluorescence using a fundamental parameter method. Twenty elements were detected in one or more samples, and Cr and Co were detected in 66 and 40 samples, respectively. The Cr concentration was found to be high, and exceeded 1,000 µg/g in 49 samples, among which, five samples showed $> 10,000$ µg/g of Cr. On the other hand, the Co concentration exceeded 1,000 µg/g in three samples, and no sample showed $> 10,000$ µg/g of Co. Both Cr and Co were detected in dark-toned samples (black, gray, and navy blue), and were hardly detected in light-toned samples (pink and red). Elution tests using seven samples which contained Cr and Co at high concentrations ($> 10,000$ and $> 1,000$ µg/g, respectively) were performed using artificial sweat. The Cr concentrations in acidic sweat (pH 5.5) and alkaline sweat (pH 8.0) were found to be 0.17-170 and 0.36-82 ng/mL, respectively, while the Co concentrations were found to be 0.042-130 and 0.028-130 ng/mL, respectively. The differences in the elution tendencies observed from each textile might be due to differences in the chemical structures of dyes containing Cr or Co. In the case of samples investigated in this study, it is

deemed that Cr and Co are not likely to cause contact dermatitis at concentrations eluted into the artificial sweat.

Keywords: allergic contact dermatitis, textile, chromium and cobalt

* Teikyo Heisei University

花谷祐未^{*1}, 村山直也^{*2}, 竹中基^{*2}, 室田浩之^{*2}, 田原麻衣子, 河上強志, 鈴木加余子^{*3}: リストバンドによるアレルギー性接触皮膚炎.

皮膚病診療 2020;42:34-7.

リストバンドによりアレルギー性接触皮膚炎を生じた症例を経験した. 製品分析, パッチテストにより, 2-(2-hydroxy-5-methylphenyl) benzotriazole (Tinuvin-P[®]) が原因であることが判明した. Tinuvin-P[®]は紫外線吸収剤としてさまざまな有機高分子化合物に添加されており, 注意が必要である.

Keywords: allergic contact dermatitis, wrist band, Tinuvin-P[®]

^{*1} 諫早総合病院

^{*2} 長崎大学

^{*3} 藤田医科大学

Saito-Shida S, Kashiwabara N, Shiono K, Nemoto S, Akiyama H: Development of an analytical method for determination of total ethofumesate residues in foods by gas chromatography-tandem mass spectrometry.

Food Chem 2020;313:126-132

Analytical method was developed for determining the total residue of ethofumesate (ET) herbicide using GC-MS/MS. The ET residues were analyzed as a sum of ET, 2-keto-ethofumesate (KET), and open-ring-2-keto-ethofumesate (OKET) and its conjugate. The extracted samples were partitioned with hexane and NaOH solution. For ET analysis, the hexane layer was cleaned up by a silica gel cartridge prior to GC-MS/MS analysis. For the analyses of the metabolites, the aqueous layer was heated with HCl to hydrolyze the conjugates, thereafter, heated in acetic anhydride to convert OKET to KET, and cleaned up by a silica gel cartridge prior to GC-MS/MS analysis. The method was validated for ET, KET, and OKET in garlic, onion, and sugar beet at 0.3 and 0.01 mg/kg. The recoveries were 94–113%, with relative standard deviations of

<6%. The limits of detection were 0.0005 mg/kg for all analytes. The proposed method is suitable for regulatory analysis.

Keywords: ethofumesate, hydrolysis, GC-MS/MS

Saito-Shida S, Nagata M*, Nemoto S, Akiyama H: Quantitative analysis of pesticide residues in tea by gas chromatography-tandem mass spectrometry with atmospheric pressure chemical ionization.

J Chromatogr B. 2020;1143:122057. doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122057

In this study, gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC-MS/MS) using an atmospheric pressure chemical ionization (APCI) source was applied for the quantitative analysis of pesticide residues in tea. To determine the optimum ionization conditions for multiresidue analysis, the full-scan mass spectra and peak intensities of pesticides were compared in the presence and absence of water as a modifier. When water was added as a modifier in the ion source, most of the target compounds formed $[M + H]^+$ ions and exhibited enhanced intensities. However, compounds consisting of only carbon, hydrogen, and chlorine, such as aldrin, γ -hexachlorocyclohexane, and *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethane, typically formed M^+ or fragment ions, whose intensities were significantly decreased by the addition of water. GC-MS/MS methods using APCI (without modifier addition) and electron ionization (EI) were validated for 16 pesticides in tea at spiking levels of 0.01 and 0.1 mg/kg. Unlike EI, signal suppression was observed for most compounds at a spiking level of 0.01 mg/kg using APCI; however, dilution of the samples minimized this effect. Using APCI, the trueness of the target compounds ranged from 77% to 121% at both spiking levels, except for pyrethrins owing to matrix effects, with relative standard deviations of less than 14%. For most compounds, these results were comparable with those obtained using EI. However, because the use of APCI limited fragmentation, this ionization technique offered significantly higher sensitivity and specificity than EI. Using APCI, linear calibration curves with coefficients of determination greater than 0.998 were obtained in the range of 0.0005–0.5 $\mu\text{g/mL}$ for all compounds. These findings indicated that GC-MS/MS with APCI is applicable for the routine monitoring of pesticide residues, even in

complex samples such as tea.

Keywords: pesticide, gas chromatography-tandem mass spectrometry, atmospheric pressure chemical ionization

* Waters corporation

Kikuchi H, Sakai T, Okura T, Nemoto S, Akiyama H: A simple and sensitive LC-MS/MS method for determining residues of the tranquilizer chlorpromazine in livestock products, seafood, and honey.

Jpn J Food Chem Safety. 2019;26:125-131

A simple and sensitive analytical method for determining residues of the tranquilizer chlorpromazine in foods such as livestock products, seafood, and honey was developed. The method involves solvent extraction with acetone, clean-up using InertSep MC-1 strong cation-exchange solid-phase extraction cartridges, and liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) analysis with selective reaction monitoring in positive ionization mode. Because chlorpromazine was gradually degraded in the extraction step when using methanol or ethanol as the extraction solvent, we examined the stability of chlorpromazine in the presence of various solvents. Acetone was selected as the extraction solvent because chlorpromazine was not degraded over time in acetone extracts. Because chlorpromazine adsorbs onto glass surfaces, polypropylene tubes were used for the extraction step to prevent loss of the recovery. The developed method was validated using eight food products spiked with chlorpromazine at 0.1 µg/kg. The validation results exhibited excellent recovery (range, 86-106%) and precision (variation <10%). The limit of quantification (S/N ≥10) of the developed method was 0.1 µg/kg. The proposed method would be very useful for regulatory monitoring of the illegal use of chlorpromazine in foods.

Keywords: chlorpromazine, livestock products, LC-MS/MS

朝倉敬行*, 北村真理子*, 石川孝明*, 飯田智成*, 中里光男*, 安田和男*, 根本了: LC-MS/MSによる畜産物中のジルパテロールの分析法.

食品衛生学雑誌 2019;60(5):127-133

An analytical method for the determination of

zilpaterol in livestock products was developed. The sample was stirred with *n*-hexane and *n*-hexane saturated acetonitrile, and zilpaterol in the sample was extracted with acetonitrile. The extract was cleaned up on a ODS cartridge column (1 g) and SCX cartridge column (500 mg). The LC separation was carried out using an Inertsil ODS-4 column and linear gradient elution with 0.1% formic acid and acetonitrile containing 0.1% formic acid as mobile phase. Detection of MS was carried out positive ion electrospray ionization mode. Average recoveries (n = 5) of zilpaterol from 6 kinds of livestock products fortified at the MRLs (0.01 mg/kg) were 87.0-99.4%, and the relative standard deviations were 2.4-6.3%. The limits of quantitation were 0.01 mg/kg.

Keywords: zilpaterol, β 2 -agonist, LC-MS/MS

* (一財) 東京顕微鏡院 食と環境の科学センター

鍋師裕美, 堤智昭, 松田りえ子, 蜂須賀暁子, 穂山浩: ストロンチウム抽出カラムを用いた緊急時に適用可能な食品中のストロンチウム90迅速分析法の確立.

食品衛生学雑誌 2018;60(2):7-15

To ensure food safety during emergency events such as nuclear disasters, we developed a practical rapid determination method for strontium-90 (Sr-90) in foods. Purification of Sr from foods was simplified using a commercial Sr-extraction column. We also reduced the waiting time to achieve radiative equilibrium between Sr-90 and Y-90. Finally, we developed a rapid determination method for Sr-90 that can be completed in about a week. Using the new method, stable Sr recoveries exceeded 85%. The trueness of the method ranged from 109 to 115% and the detection limit of Sr-90 was estimated to be 0.07 Bq/kg fresh weight according to a performance evaluation using standard materials. Sr-90 radioactivity concentrations in food samples determined by the new method were highly correlated and nearly equal to concentrations determined by the conventional method. The present study suggests that the new method offers highly sensitive and rapid detection of Sr-90 which are necessary attributes for food tests during emergency events.

Keywords: strontium-90, rapid determination method, Sr resin

Tsutsumi T, Akiyama H, Demizu Y, Uchiyama N, Masada S, Tsuji G, Arai R, Abe Y, Hakamatsuka T, Izutsu K, Goda Y, Okuda H: Analysis of an Impurity, N-Nitrosodimethylamine, in Valsartan Drug Substances and Associated Products Using GC-MS. *Biol. Pharm. Bull.* 2019;42:547-551

Valsartan products, commonly used to treat high blood pressure and heart failure, have been recalled in many countries due to the presence of an impurity, N-nitrosodimethylamine (NDMA), in the recalled products. We present and evaluate a GC-MS-based analytical method for the determination of NDMA levels and attempt an investigation of NDMA concentrations in valsartan drug substances and associated products. The limit of detection and limit of quantification for the method were estimated to be 0.1 and 0.5 µg/g, respectively, when testing a 0.5-g sample. A good trueness (99%) with a small relative standard deviation (1.9%) was obtained for a valsartan product spiked with NDMA at a concentration of 1.0 µg/g. Additionally, a valsartan drug substance and the associated product, which were previously determined to have NDMA contamination, were analyzed by the method. The NDMA content by our method was very close to previously determined values. Finally, six samples, including valsartan drug substances and associated, commercially available products in Japan, all of which were derived from the company implicated in the NDMA contamination, were analyzed by our method, revealing that none of these samples contained detectable concentrations of NDMA. Overall, the data indicate that the present method is reliable and useful for determination of NDMA in valsartan drug substances and associated products.

Keywords: N-nitrosodimethylamine, valsartan, GC-MS

田口貴章, 山下涼香, 成島純平, 岸美紀*, 赤星千絵*, 岡部信彦*, 穂山浩: 食品テロ対策のためのLC-MS/MSによる血液・尿等人体試料中の有機リン系農薬の一斉分析法の検討.

日本食品化学学会誌 2020;27(1):33-39

The use of LC-MS/MS as a simultaneous analytical method for the determination of organophosphorus pesticides in human blood or urine in anti-food-terrorism measures was examined. Sample preparation required approximately 25 min, consisting of the addition of two volumes of methanol to blood or

urine, vigorous shaking, cooling down, centrifugation and ultrafiltration. The simple reversed-phase LC-MS/MS condition required only 15 min per injection, being able to detect 47 pesticides in the blood and 46 pesticides in the urine. The average recoveries (n = 5) from the blood or the urine spiked at 50 ng/mL were 44.2-163.0% or 55.6-110.4%, respectively. The analytical method presented in this report is simple and could be applicable for any public health institution in anti-food-terrorism measures.

Keywords: 食品テロ対策, 血液試料, 有機リン系農薬

* 川崎市健康安全研究所

Hashimoto M^{*1}, Taguchi T, Ishikawa K^{*1}, Mori R^{*1}, Hotta A^{*1}, Watari S^{*1}, Katakawa K^{*1}, Kumamoto T^{*2}, Okamoto S^{*3}, Ichinose K^{*1}: Unveiling Two Consecutive Hydroxylations: Mechanisms of Aromatic Hydroxylations Catalyzed by Flavin-Dependent Monooxygenases for the Biosynthesis of Actinorhodin and Related Antibiotics.

ChemBioChem 2020;21(5):623-627

Filling the gap: 6-Deoxy-dihydrokalafungin (DDHK) is a previously uncharacterized intermediate in actinorhodin (ACT) biosynthesis. A semisynthetic preparation of DDHK was established, followed by its use for in vitro enzymatic reactions with the aid of a Flavin-dependent monooxygenase, ActVA-ORF5, and a flavin reductase, ActVB. DDHK was hydroxylated stepwise at C-6 and C-8, its intermediacy in ACT biosynthesis thus being established.

Keywords: actinorhodin, aromatic hydroxylation, flavin-dependent monooxygenases

^{*1} Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University

^{*2} Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

^{*3} National Agriculture and Food Research Organization

Akiyama H, Nose M^{*1}, Takiguchi H, Sugiyama K, Tsutsui R^{*1}, Hisaka S^{*1}, Fuchino H^{*2}, Inui T^{*2}, Kawano N^{*2}, Taguchi T, Kudo T^{*3}, Kawahara N^{*2}, Yoshimatsu K^{*2}: Mutagenetic and anti-allergic studies for evaluation of extracts of Coptis Rhizome produced by an artificial hydroponic system.

J. Nat. Med. 2019;73:608-613

As a part of the investigation of the safety and efficacy of the cultivated *Coptis japonica* rhizome extracts using an artificial hydroponic cultivation system, the mutagenetic and anti-allergic activities were evaluated. Some extracts of commercial crude drugs of *Coptis* sp. were also evaluated for the comparison. None of the extracts showed a significant mutagenicity in *Salmonella typhimurium* TA102 by the Ames tests, but all the extracts showed in *S. typhimurium* TA98. The extracts of the hydroponically cultivated rhizomes showed anti-allergic activities against contact hypersensitivity as well as those of commercial crude drugs of *Coptis* sp. These results suggested the potential of the hydroponically cultivated rhizomes as one of the alternative sources for the medicinal usage.

Keywords: Berberine, *Coptis japonica*, Hydroponic cultivation

^{*1} Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Meijo University

^{*2} Tsukuba Division, Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*3} Kajima Technical Research Institute, Kajima Corporation

Nose M^{*1}, Tsutsui R^{*1}, Hisaka S^{*1}, Akiyama H, Inui T^{*2,3}, Kawano N^{*2}, Hayashi S^{*3,4}, Hishida A^{*4}, Fuchino H^{*2}, Kudo T^{*5}, Kawahara N^{*2}, Yoshimatsu K^{*2}: Evaluation of the safety and efficacy of *Glycyrrhiza uralensis* root extracts produced using artificial hydroponic and artificial hydroponic-field hybrid cultivation systems III: Anti-allergic effects of hot water extracts on IgE-mediated immediate hypersensitivity in mice.

J. Nat. Med. 2020;74:463-466

To evaluate the safety and efficacy of *Glycyrrhiza uralensis* root extracts produced using artificial hydroponic and artificial hydroponic-field hybrid cultivation systems, we investigated anti-allergic action in mice using IgE-mediated immediate hypersensitivity. Hot water extracts obtained from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* cultivated using two systems were orally administered at a dose of 100 mg/kg as glycyrrhizin (GL) and compared with the commercial crude drug, *Glycyrrhizae Radix*. Both

the artificial hydroponic and artificial hydroponic-field hybrid cultivated root extracts showed anti-allergic effects on IgE-mediated immediate hypersensitivity in mice, as did the commercial crude drugs. These results highlight the potential for artificially cultivated roots of *Glycyrrhiza uralensis* to be used as an alternative medicinal source.

Keywords: Anti-allergic property, Artificial hydroponic and hydroponic-field hybrid cultivation, *Glycyrrhiza uralensis*

^{*1} Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Meijo University

^{*2} Tsukuba Division, Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*3} Hokkaido Division, Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*4} Tanegashima Division, Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*5} Kajima Technical Research Institute, Kajima Corporation

高木彩^{*1}, 穂山浩, 杉浦淳吉^{*2}, 竹村和久^{*3}, 吉川肇子^{*4}, 織朱實^{*5}: 参加型リスクコミュニケーション手法の有効性に影響を与える個人差要因の検討.

日本食品化学学会誌 2019;26:119-124

Risk communication is the interactive process of exchanging information and opinions on risk among stakeholders, and is a component of risk analysis ensuring food safety. This study examined individual differences in the effectiveness of the participatory risk communication method concerning food additives. The five individual differences which may influence the participatory method, measured at baseline, were trust in the government, perception of governmental procedural fairness, high expectation to participate in policy discussions, prior risk perception of food additives, and attitude. The results showed that most participants reported the enhanced understanding of food additives and more interest in food safety after the participatory risk communication. The tendency was higher for those who have a greater expectation to participate in political discussions. We also found that those with low trust in the government tended

to have a lower understanding of food additives. The results confirmed that the participatory risk communication method is more effective and suitable for public meetings where it is assumed that gathered those have a high expectation to participate in political discussions, and also suggested that the importance of establishing trust in advance.

Keywords: risk communication, food additives, food safety

*¹ 千葉工業大学社会システム科学部

*² 慶應義塾大学文学部

*³ 早稲田大学文学学術院

*⁴ 慶應義塾大学商学部

*⁵ 上智大学地球環境学研究所

穂山浩, 鈴木美成, 浅井麻弓, 佐藤惣一郎^{*1}, 井上小夕貴^{*1}, 佐藤清^{*2}, 高木彩^{*3}, 杉浦淳吉^{*4}: 残留農薬のリスクコミュニケーション手法の検討と評価に関する研究.

日本食品化学学会誌 2019;26:141-146

The risk communication method for pesticide residues was examined. The examined method was evaluated by analysis of a questionnaire conducted on participants before and after the risk communication event using Fisher's exact test and logistic regression analysis. The risk communication method consisted of a 65-min lecture with a 10-min break in the middle followed by a 15-min question-and-answer session. The lecture material consisted of the effectiveness of pesticides in food production, risk assessment of pesticides, and risk management of pesticide residues. Analysis of the questionnaires revealed that this risk communication method significantly promoted participants' understanding of pesticide residues. This method also decreased the number of participants with a negative image of pesticides and increased the number of participants with a positive image.

Keywords: risk communication, pesticide residue, safety

*¹ 世田谷区世田谷保健所

*² 一般財団法人残留農薬研究所

*³ 千葉工業大学社会システム科学部

*⁴ 慶應義塾大学文学部

鈴木美成, 中島涼太*: 喫煙室の排気に含まれる金属

濃度のリアルタイム分析と階層ベイズモデルによる各銘柄によるニッケル排出寄与の推定 島根大学における事例.

環境化学 2019;29:41-49

A hyphenated analytical system with a gas exchange device (GED) and an inductively coupled plasma mass spectrometer (ICP-MS) enabled us to measure the concentration of metals in atmospheric particulate matter in real time. In this study, with a special focus on passive smoking whereby non-smokers inhale cigarette smoke in the environment, the concentration of metals contained in smoking booth exhaust was directly measured by GED-ICP-MS. Furthermore, we used a generalized linear mixture model (GLMM) and hierarchical Bayesian model (HBM) to explain the analytical results. To compute the statistical models, the number of smokers of each brand was used as an explanatory variable, and the emission contribution of each brand to the metal concentration in the exhaust was estimated. GLMM and HBM analyses were carried out based on random effects such as observation errors and errors among smokers. It became clear that the number of smokers of brand C contributes to the increase in the concentration of Mn, Fe, and Ni. As for Ni, where we also introduced a hierarchical Bayesian model to compare brands, the probability of the regression coefficient of brand C being larger than 0 was 1.0. Moreover, the probability that the regression coefficient of brand C is larger than those of other brands was 0.97 or more. Furthermore, in the scenario where four smokers smoke brand C near the exhaust port at the same time, the Ni concentration in the smoke exhaust was estimated to be increased by 0.05 ng/m³, and if it was assumed that this exhaust is exposed for lifetime, the carcinogenic risk was estimated to increase by a maximum of 1.2 × 10⁻⁸.

Keywords: tobacco, Ni, hierarchical Bayesian model

* 島根大学生物資源科学部

Suzuki Y, Ogra Y^{*1}, Machida N^{*2}, Watanabe I^{*3}: Changes in copper, zinc and cadmium distributions in the liver of Formosan squirrels with characteristic high copper accumulation.

Metallomics, 2019;11:1753-1758

We discovered previously that Formosan squirrels (*Callosciurus erythraeus*) accumulate copper (Cu)

in their livers at levels averaging 1700 µg per dry g (approximately 420 µg per wet g). In the current study, we investigated the relationship between Cu accumulation and hepatic injury, and we determined the distribution and chemical form of Cu in the liver supernatant. In particular, we explored the role of metallothionein in the liver supernatant. We observed no significant differences in hepatic Cu concentration between squirrels that showed pathological changes in the liver and those that did not. Serum alanine aminotransferase activity did not increase with increasing hepatic Cu concentration. These results suggest that abnormal Cu accumulation in the livers of Formosan squirrels does not induce severe hepatic injury. We found that 26.7% of the Cu in the liver was distributed to the supernatant, and only 11.0% of the Cu in the liver was bound to metallothionein, suggesting that metallothionein in the hepatic supernatant does not contribute to detoxification of excess Cu in Formosan squirrels.

Keywords: Formosan squirrels, Copper accumulation, metallothionein

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

^{*2} Department of Veterinary Oncology, Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*3} United Graduate School of Agricultural Science, Tokyo University of Agriculture and Technology

彌勒地義治*, 齊藤憲二*, 岸本一宏*, 高木成典*, 土屋一行*, 鈴木紀生*, 満月真寿*, 和田善行*, 渡邊武俊*, 阿部国広*, 佐野恵右*, 笠原陽子*, 東仲隆治*, 久能靖*, 佐藤恭子: JECFA規格と我が国における食品香料化合物実測値の調査研究 (第1報). *日本食品化学学会誌* 2019;26:1-10.

The survey of the contents and properties of food flavoring substances to verify JECFA specifications was conducted. Two hundred food flavoring substances which had no official specifications in Japan and had measured data of 3 or more lots in commerce were selected from the survey in descending order of its use volume in 2010 in Japan. The JECFA's specification values, ie. the content (Assay min %), acid value, melting point, congealing point, refractive index, or the specific gravity of these flavoring substances were compared with the corresponding measured values of

the products in commerce. The results revealed that 69 flavoring substances are not in line with the JECFA specifications regarding one or more specific items. In addition, forty substances have some inappropriate specifications that the measured value is specified at the upper or the lower limit of the specifications, or the specifications of the melting points in terms of the property of the substances are selected under the room temperature. We made the guidelines to set the specifications and drafted specifications based on the established guideline and the measured values for the 109 substances. We concluded that the established draft of specifications appropriately enables to control the quality of flavoring substances based on the actual condition.

Keywords: JECFA規格, 食品香料化合物, 実測値

* 日本香料工業会

増本直子, 西崎雄三, 石附京子, 中島馨, 杉本直樹, 多田敦子, 曹永晩, 小川久美子, 佐藤恭子: 香料2,4-ジメチル-4-フェニルテトラヒドロフランの異性体存在比の決定.

日本食品化学学会誌 2019;26:63-7.

2,4-dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran is a flavoring agent that is permitted for use in food in Japan. To ensure the safety of this compound, its toxicity has been surveyed. For the safety assessment of chemicals, it is important to elucidate the abundance ratio of isomers, if they exist, because isomers can have different biological activities. For this compound, there are four potential isomers; however, no information on the abundance ratio of these isomers currently exists for the commercially available flavoring agent. In this study, the isomer abundance ratio in the commercial product was determined by quantitative ¹H-NMR and GC/MS equipped with a chiral column. All four isomers existed in almost equal amounts in the commercially available product.

Keywords: 香料, 異性体存在比, 定量NMR

Masumoto N, Nishizaki Y, Maruyama T^{*1}, Igarashi Y^{*1}, Nakajima K, Yamazaki T^{*2}, Kuroe M^{*2}, Numata M^{*2}, Ihara T^{*2}, Sugimoto N, Sato K: Determination of perillaldehyde in perilla herbs using relative molar sensitivity to single - reference diphenyl sulfone.

J. Nat. Med., 2019;73:566-76.

Perillaldehyde (PRL) is one of the essential oil components derived from perilla plants (*Perilla frutescens* Britton) and is a characteristic compound of the traditional medicine “perilla herb (蘇葉)” listed in the *The Japanese Pharmacopoeia, 17th edition* (JP17). HPLC using an analytical standard of PRL has been used to quantitatively determine the PRL content in perilla herb. However, PRL reagents have been reported to decompose easily. In this study, we utilized an alternative quantitative method using on a single reference with relative molar sensitivity (RMS) based on the results of experiments performed in two laboratories. It was possible to calculate the exact RMS using an offline combination of ¹H-quantitative NMR spectroscopy (¹H-qNMR) and an HPLC/photodiode array (PDA) detector (or an HPLC/variable-wavelength detector [VWD]). Using the RMS of PRL to the single-reference compound diphenyl sulfone (DFS), which is an inexpensive and stable compound, the PRL content in the perilla herb could be determined using HPLC/PDA or HPLC/VWD without the need for the analytical standard of PRL. There was no significant difference between the PRL contents of perilla herb determined using the method employing the single-reference DFS with RMS and using the JP17 assay, the calibration curve of which was generated using the analytical standard of PRL with adjusted purity measured by ¹H-qNMR. These results demonstrate that our proposed method using a single reference with RMS is suitable for quantitative assays of perilla herb and can be an alternative method for the current assay method defined in the JP17.

Keywords: relative molar sensitivity, HPLC/PDA, ¹H-qNMR

*1 Tsumura & CO.

*2 National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Suwannarach N^{*1}, Kumla J^{*1}, Nishizaki Y, Sugimoto N, Meerak J^{*1}, Matsui K^{*2}, Lumyong S^{*1}: Optimization and characterization of red pigment production from an endophytic fungus, *Nigrospora aurantiaca* CMU-ZY2045, and its potential source of natural dye for use in textile dyeing.

Appl. Microbiol. Biotechnol., 2019;103:6973-87.

Some of the most important natural pigments have been produced from fungi and used for coloring in food, cosmetics, textiles, and pharmaceutical products. Forty-seven isolates of endophytic fungi were isolated from *Cinnamomum zeylanicum* in northern Thailand. Only one isolate, CMU-ZY2045, produced an extracellularly red pigment. This isolate was identified as *Nigrospora aurantiaca* based on morphological characteristics and the molecular phylogenetic analysis of a combined four loci (large subunit and internal transcribed spacer of ribosomal DNA, β -tubulin, and translation elongation factor 1-alpha genes). The optimum conditions for red pigment production from this fungus were investigated. The results indicated that the highest red pigment yield was observed in the liquid medium containing glucose as a carbon source and yeast extract as a nitrogen source, at a pH value of 5.0 and at 27°C with shaking for 5 days. The crude red pigment revealed the highest level of solubility in methanol. A fungal red pigment was found to have high stability at temperatures ranging from 20 to 50°C and pH values at a range of 5.0-6.0. Based on liquid chromatography-mass spectrometry analyses, the red pigment was characterized as bostrycin. The extracted pigment was used for the textile dyeing process. Crude fungal red pigment revealed the highest staining ability in cotton fabrics and displayed excellent fastness to washing, which showing negative cytotoxicity at the concentrations used to cell culture. This is the first report on bostrycin production from *N. aurantiaca*.

Keywords: fungal pigment, bostrycin, textile dye

*1 Chiang Mai University

*2 Yamaguchi University

水本俊行*, 中野扶佐子*, 西崎雄三, 増本直子, 杉本直樹: 相対モル感度を利用したヒハツ抽出物中のピペリン類のHPLC定量分析.

食品衛生学雑誌 2019;60:134-44.

われわれは¹H核定量NMR (¹H-qNMR) で純度決定された化合物のHPLCピーク強度に基づく相対モル感度 (RMS) を利用したヒハツ抽出物 (LPE) 中のpiperine類の定量法を考案した。Piperineを単一基準物質とした場合のpiperanine, chavicine, isopiperine, isochavicineのRMSは0.3693, 1.138, 0.9164, 1.277であっ

た。RMSを利用したHPLC/UV (RMS法) によるLPE中のpiperine類の定量値と, $^1\text{H-qNMR}$ や絶対検量線法との定量値の相対誤差は2.01%以下であった。RMS法を用い, piperine異性体の合計定量値を光異性化前後で比較した相対誤差は2.84%であった。RMS法によるLPE錠剤中のpiperine類の定量値は606 $\mu\text{g/g}$ で, 各成分の2施設間差は0.600~4.00 $\mu\text{g/g}$ であった。

Keywords: ヒハツ, ピペリン類, 相対モル感度

* 丸善製薬株式会社

阿部裕, 木嶋麻乃*, 山口未来, 伊藤裕才*, 六鹿元雄, 穂山浩, 佐藤恭子: ポリ塩化ビニル製おもちゃに使用される可塑剤の実態の変化。

日本食品衛生学雑誌 2019;60:38-44.

国内の市販ポリ塩化ビニル (PVC) 製おもちゃに使用されている可塑剤の実態を明らかにするため, 2014年度に購入したPVC製おもちゃ約500検体の可塑剤を調査した。その結果, テレフタル酸ジ (2-エチルヘキシル) (DEHTP) など15種類の可塑剤が検出された。その種類は2009年度に購入した試料の調査と大きく変わらなかった。おもちゃからの検出率はDEHTPが最も高く, 指定おもちゃでは60.3%, 指定おもちゃ以外では73.7%であり, 2009年度の調査と比べいずれも20ポイント以上高い値であった。指定おもちゃにおいて使用が禁止されている6種類のフタル酸エステル類 (PAEs) は引き続き使用されていなかった。一方, 指定おもちゃ以外からは6種類のうち4種類が検出され, 検出率は2.8~15.5%であったが, 2009年度の調査と比べ10~26ポイント低い値であった。一方, 試料あたりの可塑剤総含有量の平均値は2009年度の調査に比べて低い値であった。このように, 現在国内で流通するPVC製おもちゃに使用されている主な可塑剤はDEHTPであり, 可塑剤の使用量は減少していることが明らかとなった。

Keywords: ポリ塩化ビニル, おもちゃ, 可塑剤

* 共立女子大学

Abe Y, Ackerman LK*, Mutsuga M, Sato K, Begley TH*: Rapid identification of polyamides using direct analysis in real-time mass spectrometry.

Rapid Communications in Mass Spectrometry 2019. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/rcm.8707

Polyamide (PA) is the generic name of polymers synthesized by linking monomers via amide bonds, and various types of PAs with different monomer compositions are known. Distinguishing PA polymers

is useful in directing monomer residual testing, product testing, and reverse engineering, but is analytically challenging and cumbersome. To simplify this, we explored the applicability of direct analysis in real time mass spectrometry (DART-MS) for screening PA polymers. DART ion source coupled to a quadrupole Orbitrap (high-resolution (HR) mass spectrometer) was employed for this study. Ten types of PA polymers and four retail samples were evaluated. The DART-HRMS data for these samples, as well as the DART-MS/MS (MS^2) data for PA6 and PA66, were obtained, and their repeatability was assessed across days/calibrations, operators, and equipments. Ions corresponding to the cyclic or linear monomers and oligomers of each PA polymer were detected in each DART-HR mass spectrum. Although similar DART-HR mass spectra were obtained for PA6, PA66, and PA6/PA66 (polymer blends of PA6 and PA66), their DART tandem mass spectra were completely different. The analysis was repeatable, and nearly identical DART tandem mass spectra were obtained on different days, by different operators, and with different equipment. This technique was successfully applied to commercially available samples. Ten types of PA polymers were distinguished using DART-HRMS and DART- MS^2 , and their identification using these techniques was straightforward as the characteristic ions for each PA polymer were identified and detected. Furthermore, the spectra were obtained rapidly. Therefore, DART-HRMS can be considered an efficient screening technique for the rapid identification and differentiation of PA polymers.

Keywords: Direct Analysis in Real Time-mass spectrometer (DART-MS), material differentiation, polyamide

* Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Food and Drug Administration

片岡洋平, 渡邊敬浩, 林恭子, 高橋洋武*, 滝澤和宏*, 穂山浩: ミネラルウォーター類製品におけるクロロ酢酸類の実態調査。

日本食品化学学会誌 2019;26:112-8.

ミネラルウォーター類 (MW) 製品中のクロロ酢酸類 (モノクロロ酢酸, ジクロロ酢酸, トリクロロ酢酸) 分析法を構築し, 妥当性を確認した。構築した分析法を用いて2016年に国内市場より入手したMW 150製品にお

るクロロ酢酸類濃度の実態を調査した。実態調査試料と併行して分析した添加試料の分析結果は、3化合物を通じた回収率が90-110%の範囲であり、構築した分析法の適用性が高いことが示された。全150製品中、モノクロロ酢酸は3製品、ジクロロ酢酸は7製品、トリクロロ酢酸は1製品から定量下限値を上回る値で検出され、検出率はそれぞれ2.0%、4.7%、0.7%であった。WHO 飲料水水質ガイドラインの規格値（モノクロロ酢酸：0.02 mg/L、ジクロロ酢酸：0.05 mg/L、トリクロロ酢酸：0.2 mg/L）を超過する濃度で検出された製品はなかった。

Keywords：クロロ酢酸類，ミネラルウォーター，実態調査

* (一財) 日本食品検査

河村葉子，和田岳成*，山口未来，六鹿元雄：油脂および脂肪性食品用合成樹脂製器具・容器包装の蒸発残留物試験に関する考察。

食品衛生学雑誌 2019;60:82-7.

食品衛生法では、油脂および脂肪性食品に使用される合成樹脂製器具・容器包装に、溶出試験として蒸発残留物を規定している。合成樹脂製品について、蒸発残留物試験と欧州標準規格EN1186-2によるオリブ油への総溶出物試験を実施し、両者の比較から蒸発残留物試験の溶出条件と規格値について考察した。食品衛生法に従い、ヘプタンを用いて25℃ 1時間溶出後の蒸発残留物量を測定したところ、多くの試料で規格値の30 µg/mL以下であった。また、耐衝撃性ポリスチレン、ポリメチルペンテン、ポリ塩化ビニル (PVC) では30 µg/mLを超えていたが、いずれも緩和された規格値 (240, 120, 150 µg/mL) 以下であった。一方、オリブ油への総溶出物量を測定したところ、60℃30分間ではPVCを除いていずれも定量限界以下であった。しかし、95および121℃30分間ではポリエチレン、ポリプロピレン、PVCにおいて30 µg/mLを超える溶出が見られ、蒸発残留物量より高かった。すなわち、一般の使用では現行の溶出条件で対応できているが、高温使用の場合は溶出条件や規格値の緩和が適切ではない可能性が示唆された。

Keywords：合成樹脂製器具・容器包装，蒸発残留物油脂および脂肪性食品

* (一財) 日本食品分析センター

尾崎麻子，岸映里，大嶋智子，角谷直哉，阿部裕，六鹿元雄，山野哲夫：ヘッドスペース-GC/MSによる食品用ラミネートフィルム中の残留有機溶剤の分析。

食品衛生学雑誌 2019;60:73-81.

ラミネートフィルムは、接着剤や印刷用インキなどに由来する有機溶剤を含有することがある。そこで、ヘッドスペース-GC/MSを用いて、これらの溶剤として使用される可能性のあるトルエン、キシレン、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸ブチル、メタノール、エタノールなど30物質の有機溶剤の一斉分析法を確立した。本法は、試料に内標準物質を含むN,N-ジメチルホルムアミド溶液を加えて室温で一晩静置後、気相をGC/MSにより測定する方法であり、さまざまな材質からなるラミネートフィルムに適用が可能であった。本法を用いて、市販のラミネートフィルム製の食品包装袋42試料について測定した結果、6試料からトルエン、酢酸エチルやヘプタンなどが検出された。

Keywords：ラミネートフィルム，残留溶剤，ヘッドスペース-GC/MS

* (地独) 大阪健康安全基盤研究所

Kishi E*, Ozaki A*, Ooshima T*, Abe Y, Mutsuga M, Yamaguchi Y*, Yamano T*: Determination of various constituent elements of polyethylene terephthalate bottles used for beverages in Japan. *Packaging Technology and Science* 2020;33:183-93.

Polyethylene terephthalate (PET) bottles are some of the most commonly used containers for beverages. During the manufacturing process of PET resin in Japan, metallic catalysts such as Sb and Ge are widely used, with other metals or metallic compounds also being employed to improve the quality of PET bottles. However, few reports into the contents of such elements exist. Thus, we herein report the concentrations of 34 elements (ie, Li, B, Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Rb, Sr, Zr, Mo, Ag, Cd, Sn, Sb, Cs, Ba, W, Pb, and U) in 16 samples of unused virgin PET bottles for beverages. The measurement was performed by inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), and these bottles were found to contain five main elements (ie, <0.5 to 50 mg/kg Ge, <1 to 26 mg/kg Ti, <0.1 to 279 mg/kg Sb, <10 to 48 mg/kg P, and <0.5 to 53 mg/kg Co) that were used as polymerisation catalysts, stabilisers, oxidation catalysts, and bluing agents. Furthermore, when these residual element concentrations in 21 commercial mineral water PET bottles were determined, there was no significant difference from unused bottles.

Keywords: polyethylene terephthalate (PET), multi element analysis, ICP

* Osaka Institute of Public Health

Asakura H, Sakata J^{*1}, Nakamura H^{*1}, Yamamoto S, Murakami S^{*2}: Phylogenetic diversity and antimicrobial resistance of *Campylobacter coli* from humans and animals in Japan.

Microbes and Environments. 2019;34:146-154

The phylogenetic diversity and antimicrobial resistance (AMR) of *Campylobacter coli* from humans and animals in Japan between 2008 and 2014 were investigated. 119 *C. coli* strains were examined by multilocus sequence typing (MLST), which assigned 36 sequence types (STs). The predominant human ST was ST-860 (18/42), followed by ST-1068 (8/42); these STs were also predominant in poultry (ST-860, 9/25) and cattle (ST-1068, 18/25). ST-1562 was only predominant in swine (11/25, 44.0%). Most swine strains showed resistance to erythromycin (EM). All EM-resistant swine strains (n=15) exhibited a common point mutation in the 23S rRNA sequence (A2085G), and the *tetO* gene was detected in 22 of the 23 TET-resistant swine strains. Four representative swine ST-1562 strains harboured AMR-associated gene clusters in their genomes, suggesting horizontal gene transfer events during host adaptation. This is the first study to demonstrate the phylogenetic diversity and AMR profiles of *C. coli* in Japan. The present results suggest that poultry and cattle are major reservoirs, improving our knowledge on the epidemiological and ecological traits of this pathogen.

Keywords: *Campylobacter coli*, ST-1562, antimicrobial resistance (AMR)

^{*1} Osaka Prefectural Institute of Public Health

^{*2} Tokyo University of Agriculture

Sugita-Konishi Y^{*1}, Kobayashi N^{*1}, Takasaki K^{*2}, Kanno T^{*1}, Itoh M^{*1}, Riztzyan^{*2}, Futo S^{*2}, Asakura H, Taira K^{*1}, Kawakami Y^{*1}: Detection of *Sarcocystis* spp. and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Japanese sika deer meat using a loop-mediated isothermal amplification-lateral flow strip.

Journal of Veterinary Medical Science. 2019;81:586-592
Game meat potentially harbors a number of parasitic

and bacterial pathogens that cause foodborne disease. It is thus important to monitor the prevalence of such pathogens in game meats before retail and consumption to ensure consumer safety. In particular, *Sarcocystis* spp. and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) have been reported to be causative agents of food poisoning associated with deer meat consumption. To examine the prevalence of these microbiological agents on-site at a slaughterhouse, the rapid, simple and sensitive detection method known as the "DNA strip" has been developed, a novel tool combining loop-mediated isothermal amplification and a lateral flow strip. This assay has achieved higher sensitivity and faster than conventional PCR and is suitable for on-site inspection.

Keywords: deer meat, DNA strip, loop-mediated isothermal amplification

^{*1} Azabu University

^{*2} FASMAC CO., Ltd.

Asakura H, Makino SI^{*1}, Watanabe K^{*2}, Tuchida Y^{*3}, Kawabe M^{*3}, Sakurai D^{*3}: Kuma bamboo grass (*Sasa veitchii*) extracts exhibit protective effects against atypical *Aeromonas salmonicida* infection in goldfish (*Carassius auratus*).

Biocontrol Science. 2019;24:145-154

Atypical *Aeromonas salmonicida* are one of the major opportunistic pathogens that cause ulcer diseases in a variety of fishes, of particular high-priced ornamental fishes. Here we reported that the kuma bamboo grass (*Sasa veitchii*) extracts (KBGE) that contained a variety of fatty acids, exhibited antibacterial activity against 5 atypical *A. salmonicida* strains. Experimental challenges with atypical *A. salmonicida* strains revealed that supplementation with 375 to 750 µg/ml of the KBGE restored the survival of goldfish in coincidence of inhibition of both bacterial replication and superoxide dismutase (SOD) activity upon infection, compared with those of untreated control. Together, our data proposes its possible implication for prevention of *Aeromonas* infection in the ornamental fish.

Keywords: *Aeromonas salmonicida*, antibacterial activity, kuma bamboo grass extracts

^{*1} Osaka Seikei College

*² Kizawa Memorial Hospital

*³ Hououdou

Takahashi T^{*1}, Kabeya H^{*1}, Sato S^{*1}, Yamazaki A^{*2}, Kamata Y^{*3}, Taira K^{*4}, Asakura H, Sugiyama H^{*5}, Takai S^{*6}, Maruyama S^{*1}: Prevalence of *Yersinia* among wild sika deer (*Cervus nippon*) and boars (*Sus scrofa*) in Japan.

Journal of Wildlife Diseases. 2020;56:270-277

We examined the prevalence of *Yersinia*, including pathogenic species such as *Yersinia enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* among wild sika deer (*Cervus nippon*) and boars (*Sus scrofa*) captured in Japan. The prevalence of *Yersinia* in the wild deer was 75% (207/277) and in the boars was 74% (40/54). A total of 417 isolates of nine *Yersinia* species were isolated from the animals examined: the largest number of isolates (200/417) were *Y. enterocolitica* biotype 1A. Pathogenic *Y. enterocolitica* 1B/O:8 were also isolated from two deer, and *Y. pseudotuberculosis* serogroups 3 and 4 were isolated from two boars and a deer, respectively. The pathogenic *Y. enterocolitica* 1B/O:8 isolates carried four virulence genes (*ail*, *ystA*, *yadA*, and *virF*), and *Y. pseudotuberculosis* serogroups 3 and 4 isolates carried three virulence genes (*inv*, *yadA*, and *lcrF*). Although the *Y. enterocolitica* 1B/O:8 and *Y. pseudotuberculosis* isolates were sensitive to almost all the antimicrobials tested, two *Y. enterocolitica* 1B/O:8 isolates were resistant to azithromycin and ampicillin, and the three *Y. pseudotuberculosis* isolates were resistant only to azithromycin. These findings suggested that wild deer and boars might be important reservoirs for the agent causing human yersiniosis.

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, poultry meat

*¹ Nihon University

*² Iwate University

*³ Koshien University

*⁴ Azabu University

*⁵ National Institute of Infectious Diseases

*⁶ Kitasato University

Yamamoto S, Nakayama T, Asakura H: Draft genome sequence of *Stenotrophomonas maltophilia* CRB139-1, isolated from poultry meat in Japan.

Microbiology Resource Announcements. 2020; 9:

e00075-20. doi:10.1128/MRA.00075-20

We report a draft genome sequence of *Stenotrophomonas maltophilia* strain CRB139-1 isolated from poultry meat in Japan. The genome size was 4,619,918 bp at 90× coverage.

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, poultry meat

Ikehara T^{*1}, Kuniyoshi K, Yamaguchi H^{*2}, Tanabe Y^{*2}, Sano T^{*2}, Yoshimoto M^{*3}, Oshiro N, Nakashima S^{*4}, Yasumoto-Hirose M^{*5}: First report of *Microcystis* strains producing MC-FR and -WR toxins in Japan.

Toxins. 2019;11 (9):521. doi:10.3390/toxins11090521

We surveyed and collected microcystin (MC)-producing cyanobacteria from environmental sources of water in Okinawa, Japan. Using a dual assay (LC-MS analysis and PP2A inhibition assay), we identified and isolated *Microcystis* strains producing five MC variants (MC-LR, -RR, -LA, -FR and -WR). MC-WR and -FR toxins were purified from the laboratory culture of the *Microcystis* isolate NIES-4344. Phylogenetic analysis revealed that NIES-4344 belongs to the identified groups in *Microcystis aeruginosa*. This is the first report of *Microcystis* strains producing mainly MC-WR and -FR toxins in Japan.

Keywords: cyanobacteria, *Microcystis*, microcystin

*¹ National Fisheries University

*² National Institute for Environmental Studies

*³ Okinawa Institute for the Conservation of the Environment Co. Ltd.

*⁴ Fukuoka University

*⁵ Tropical Technology Plus Ltd.

Iritani N^{*}, Yamamoto S^{*}, Abe N^{*}, Kanbayashi D^{*}, Kubo H^{*}, Uema M, Noda M, Kaida A^{*}: GII.17 Norovirus infections in outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis in Osaka city, Japan during two decades.

Journal of Medical Virology. 2019;91 (12):2101-2107

NoV molecular surveillance in Osaka City, Japan, has revealed that NoV GII.17 was detected for the first time in February 2001 and that NoV GII.17-associated outbreaks remarkably increased during the 2014 to 2015 season, with higher incidence recorded in January to March 2015.

Keywords: Norovirus, GII.P17-GII.17, molecular surveillance

* Osaka Institute of Public Health

Hoa TTT^{*1}, Nakayama T, Huyen HM^{*1}, Harada K^{*2}, Hinenoya A^{*3}, Phuong NT^{*1}, Yamamoto Y^{*4}: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* harbouring *sul* and *mcr-1* genes isolates from fish gut contents in the Mekong Delta, Vietnam.

Letters in Applied Microbiology. 2019. doi:10.1111/lam.13222

A total of 88 ESBL-producing *E. coli* isolates were analysed for the presence of the ESBLs, *sul* (1, 2, 3) and *mcr* (1-3) genes by PCR. Antimicrobial resistance phenotypes of isolates were determined by disc diffusion.

Keywords: antibiotic resistance, ESBL-producing *E. coli*, fish

^{*1} Can Tho University

^{*2} Osaka University

^{*3} Osaka Prefecture University

^{*4} Gifu University

Nakayama T, Kumeda Y^{*1}, Kawahara R^{*2}, Yamamoto Y^{*3}: Quantification and long-term carriage study of human extended-spectrum / AmpC beta-lactamase-producing *Escherichia coli* after international travel to Vietnam

Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2020;21: 229-234

In total, 19 travellers and 34 travel events were investigated. After confirming that travellers were not colonised with CTX-resistant *E. coli* before travel, 15 travellers and 20 travel events were studied to quantify travellers harbouring CTX-resistant *E. coli* after travel. Isolated colonies from a stool sample was identified, genotyped and further verified by PFGE.

Keywords: extended-spectrum beta-lactamase, AmpC beta-lactamase, *Escherichia coli*

^{*1} Osaka Prefecture University

^{*2} Osaka Institute of Public Health

^{*3} Gifu University

佐々木貴正, 米満研三, 上間匡, 五十君静信*, 朝倉宏: 採卵養鶏場のサルモネラ汚染実態と有効なサルモ

ネラ汚染低減対策の推定

鶏病研究会報 2019;55:159-163

2017年10月~2019年11月の間に延べ56養鶏場の112鶏群(各養鶏場2鶏群)から新鮮盲腸便を採取しサルモネラ検査を実施したところ, 7養鶏場の9鶏群(8.0%)から分離された. サルモネラ分離率はサルモネラ不活化ワクチン接種鶏群(5/95, 5.3%)の方が未接種鶏群(4/17, 23.5%)よりも有意に低かった. 以上の結果から, サルモネラ不活化ワクチンは採卵養鶏場のサルモネラ汚染低減策における有用資材の1つであると考えられた.

Keywords: 採卵養鶏場, サルモネラ, サルモネラ不活化ワクチン

* 東京農業大学

鎌田洋一^{*1}, 藤田和弘^{*2}, 福沢栄太^{*2}, 佐藤信彦^{*3}, 佐野勇氣^{*3}, 橘田規^{*3}, 高橋洋武^{*3}, 大城直雅, 岡田由美子, 五十君静信^{*4}, 白藤由紀子^{*5}, 山崎朗子^{*5}, 梶田弘子^{*6}, 上田成子^{*7}, 奈賀俊人^{*8}: LC-MS/MSによる米飯およびチャーハン中のセレウス菌嘔吐毒, セレウリド試験法.

日本防菌防黴学会誌 2020;48(2):49-56

LC-MS/MSによるセレウリド試験法について検討した. 開発した試験法は, 嘔吐型セレウス菌食中毒の原因食品におけるセレウリドの検出, また, 一般市販米飯やチャーハンのセレウリド汚染の調査とその安全性を検証する方法として, 今後用いることができると考えられた.

Keywords: cereulide, cooked rice, LC-MS/MS

^{*1} 甲子園大学

^{*2} (一財) 日本食品分析センター

^{*3} (一財) 日本食品検査

^{*4} 東京農業大学

^{*5} 岩手大学

^{*6} 岩手県食肉衛生検査所

^{*7} 女子栄養大学

^{*8} 東洋食品工業短期大学

佐々木美江^{*1}, 小泉光^{*2}, 生島詩織^{*1,3}, 菅原直子^{*4}, 植木洋^{*1}, 畠山敬^{*1}, 上間匡: 宮城県における野生動物, ブタおよび流入下水におけるE型肝炎ウイルスの侵淫状況.

日本食品微生物学雑誌 2019;36(4):159-164

2015-2017年に宮城県において野生動物, ブタ, 下水流入水からのHEV調査を実施し, イノシシ8/84

(9.5%), シカ 0/76 (0%), ブタ 9/156 (5.8%), 下水 7/91 (7.7%) からHEV遺伝子を検出した。

Keywords: hepatitis E virus, animal, sewage

*¹ 宮城県保険環境センター

*² 宮城県気仙沼保健所

*³ 岐阜大学

*⁴ 宮城県東部下水道事務所

Kobayashi N^{*1}, Sakurai K^{*1}, Nakarai R^{*1}, Shigaki K^{*1}, Horikawa K^{*2}, Honda M^{*3}, Sugiura Y^{*1}, Watanabe M, Takino M^{*4}, Sugita-Konishi Y^{*1}: Microflora of mycotoxigenic fungi in rice grains in kyushu region of japan and their changes during storage under non-controlled conditions.

Biocontrol Science. 2019;24:161-166

Contamination of agricultural crops by mycotoxins has increased because of the expansion of mycotoxin-producing fungi along with global warming. In this study, the fungal microflora of brown rice grains cultivated in Kyushu region in the southern part of Japan was investigated. A total of 75% of rice samples examined in this study showed less than 30% of fungal contamination rates with a median rate of 12.5%. Some isolates of *Aspergillus flavus* showed the ability to produce aflatoxins (AFs) (AFB1 production was 62.5-70.4 ng/mL). Furthermore, AF-producing *A. flavus* survived during storage and *Aspergillus creber*, which produced sterigmatocystin, was detected in a stored rice sample. Although AFs or sterigmatocystin-contamination was not detected in any rice samples, these mycotoxin-producing fungi are distributed and can survive during storage under the natural conditions in Japan. Employing suitable storage conditions is important for preventing mycotoxin contamination of brown rice grains.

Keywords: Kyushu region of Japan, microflora change, rice

*¹ Azabu University

*² Kitakyushu Life Science Center

*³ Yamazaki Gakuen University

*⁴ Agilent Technologies, Japan, Ltd

Ksieniewicz-Woźniak E^{*1}, Bryła M^{*1}, Waśkiewicz A^{*2}, Yoshinari T, Szymczyk K^{*1}: Selected trichothecenes in barley malt and beer from Poland

and an assessment of dietary risks associated with their consumption.

Toxins (Basel). 2019;11:E715

Eighty-seven samples of malt from several Polish malting plants and 157 beer samples from the beer available on the Polish market (in 2018) were tested for *Fusarium* mycotoxins. DON and its metabolite, DON-3G, were found the most, among the samples analyzed; DON and DON-3G were present in 90% and 91% of malt samples, and in 97% and 99% of beer samples, respectively. NIV was found in 24% of malt samples and in 64% of beer samples, and NIV-3G was found in 48% of malt samples and 39% of beer samples. The risk of exposure to the tested mycotoxins, following the consumption of beer in Poland, was assessed. The corresponding probable daily intakes (PDI) remained a small fraction of the tolerable daily intake (TDI). However, in the improbable worst-case scenario, in which every beer bottle consumed would be contaminated with mycotoxins present at the highest level observed among the analyzed beer samples, the PDI would exceed the TDI for DON and its metabolite after the consumption of a single bottle (0.5 L) of beer.

Keywords: *Fusarium* toxin, beer, modified mycotoxin

*¹ Prof. Wacław Dąbrowski Institute of Agricultural and Food Biotechnology

*² Poznań University of Life Sciences

Mori T*, Nagao S, Kishino K*, Namba T*, Hara-Kudo Y: DNA extraction for sensitive detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in food by real-time PCR assays.

Food Hygiene and Safety Science (Shokuhin Eiseigaku Zasshi). 2019;60:183-186

Alkali-heat DNA extraction, a rapid and economical method, was evaluated for use in the detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in food using real-time PCR assays. Alkali-heat DNA extracts led to highly sensitive detection (102–104 CFU/mL) of *stx* and O-antigen genes in beef liver, ground beef, sliced pork, cheese, lettuce, radish sprouts, tomato, and spinach, equivalent to the sensitivity obtained using a commercial DNA extraction kit that utilizes proteinase K lysis, and silica membrane purification. Although there were differences in DNA concentration

and purity between DNA extraction methods, the sensitivity of real-time PCR assays was similar. These results indicate that alkali-heat DNA extraction is a viable method when testing food products with real-time PCR assays for the presence of stx and O-antigen genes.

Keywords: alkali-heat DNA extraction, Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, real-time PCR

* Institute for Food and Environment Sciences Tokyo Kenbikyoin Foundation

Nakajima K^{*1}, Ito Y^{*1}, Kikuchi S^{*1}, Okano H^{*1}, Takashima K^{*1}, Woo GH^{*2}, Yoshida T^{*1}, Yoshinari T, Sugita-Konishi Y^{*3}, Shibutani M^{*1}: Developmental exposure to diacetoxyscirpenol reversibly disrupts hippocampal by inducing oxidative cellular injury and suppressed differentiation of granule cell lineages mice.

Food Chem Toxicol. 2020;136:111046

To investigate the developmental exposure effect of diacetoxyscirpenol (DAS) on postnatal hippocampal neurogenesis, pregnant ICR mice were provided a diet containing DAS at 0, 0.6, 2.0, or 6.0 ppm from gestational day 6 to day 21 on weaning after delivery. Offspring were maintained through postnatal day (PND) 77 without DAS exposure. On PND 21, neural stem cells (NSCs) and all subpopulations of proliferating progenitor cells were suggested to decrease in number in the subgranular zone (SGZ) at ≥ 2.0 ppm. At 6.0 ppm, increases of SGZ cells showing TUNEL+, metallothionein-I/II+, γ -H2AX+ or malondialdehyde+, and transcript downregulation of *Ogg1*, *Parp1* and *Kit* without changing the level of double-stranded DNA break-related genes were observed in the dentate gyrus. This suggested induction of oxidative DNA damage of NSCs and early-stage progenitor cells, which led to their apoptosis. *Cdkn2a*, *Rb1* and *Trp53* downregulated transcripts, which suggested an increased vulnerability to DNA damage. Hilar PVALB+ GABAergic interneurons decreased and *Grin2a* and *Chrna7* were downregulated, which suggested suppression of type-2progenitor cell differentiation. On PND 77, hilar RELN+ interneurons increased at ≥ 2.0 ppm; at 6.0 ppm, RELN-related *Its1* transcripts were upregulated and ARC+ granule cells decreased. Increased RELN signals may ameliorate the

response to the decreases of NSCs and ARC-mediated synaptic plasticity. These results suggest that DAS reversibly disrupts hippocampal neurogenesis by inducing oxidative cellular injury and suppressed differentiation of granule cell lineages. The noobserved-adverse-effect level of DAS for offspring neurogenesis was determined to be 0.6 ppm (0.09-0.29 mg/kg body weight/day).

Keywords: diacetoxyscirpenol, hippocampal neurogenesis, oxidative stress

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Semyung University

*³ Azabu University

Onami J^{*1}, Kobayashi N^{*2}, Watanabe M, Yamada O^{*3}, Mizutani O^{*4}, Yokoyama K^{*5}, Haruo T, Chibana H^{*5}, Kamata Y^{*6}: An updated data portal for fungal allergens with curated information.

Bioinformatics. 2019;1115:820-823

Allergens originating from fungal components abundantly exist in and around human life. We constructed a data portal specific for fungal allergens that includes genomic data from four *Aspergillus* species used by beverage industries. The fungal database contains the information of nucleotide sequences, which are similar to the coding region of already known allergens in the public database. The database will accelerate allergen identification and prediction in the fungal research field.

Keywords: fungal allergens, data portal

*¹ National Bioscience Database Center, Japan Science and Technology Agency

*² Azabu University

*³ National Research Institute of Brewing

*⁴ University of the Ryukyus

*⁵ Medical Mycology Research Center, Chiba University

*⁶ Koshien University

Ohtsuka K^{*1}, Hoshino K^{*1}, Kadowaki N^{*1}, Ohsaka M^{*1}, Konishi N^{*2}, Obata H^{*2}, Kai A^{*2}, Terajima J^{*3}, Hara-Kudo Y: Selective media and real-time PCR assays for the effective detection of enterotoxigenic *Escherichia coli* in vegetables.

LWT- Food Science and Technology. 2019;114:108409

Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) is a major foodborne pathogen. Along with water, vegetables are one of the major food sources related to infections. Effective detection methods for ETEC in food, however, have not yet been established. This study aimed to evaluate ETEC detection methods focusing on the major serogroups (O6, O25, O27, O148, O153, O159, and O169) with steps of enrichment, isolation, and real-time PCR targeting genes encoding the heat-labile enterotoxin (LT) and heat-stable enterotoxin (ST). ETEC strains (n = 20) were grown to 7.0–8.9 log CFU/mL in modified *E. coli* broth (mEC) at 42°C for 18 h. The strains formed colonies typically representing *E. coli* on sorbitol MacConkey agar and Shiga toxin-producing *E. coli* on CHROMagar STEC base agar. The minimum detection levels for real-time PCR assays targeting LT and ST genes were 1.9–3.1 log CFU/mL of vegetable culture. Vegetables inoculated with 2.0 log CFU/g ETEC were cultured in mEC, and then ST and LT genes were detected in the culture by real-time PCR assays at low threshold cycle (Ct) values; further, ETEC in the culture was isolated by plating on agars. This study thus demonstrated effective detection methods for ETEC in vegetables.

Keywords: enterotoxigenic *Escherichia coli*, selective media, real-time PCR

*1 Saitama Institute of Public Health

*2 Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*3 Iwate University

Okano T^{*1}, Kobayashi N^{*1}, Izawa K^{*2}, Yoshinari T, Sugita-Konishi Y^{*1}: Whole genome analysis revealed the genes responsible for citreoviridin biosynthesis in *Penicillium citreonigrum*.

Toxins (Basel). 2020;12:E125

Citreoviridin (CTV) is a mycotoxin that is produced by *Aspergillus terreus*, *Eupenicillium ochrosalmoneum* and *Penicillium citreonigrum*, and CTV has been detected in a wide range of cereal grains throughout the world. In the present study, we determined the draft genome of the *P. citreonigrum* strain IMI92228 and revealed the presence of all four genes that form a gene cluster and that are homologous to the CTV biosynthesis genes of *A. terreus*. The expression of these four homologous genes were highly correlated with CTV production, suggesting that they may

play an important role in CTV biosynthesis in *P. citreonigrum*. We concluded that the gene cluster is a CTV biosynthesis cluster of *P. citreonigrum*.

Keywords: *Penicillium citreonigrum*, biosynthesis gene cluster, citreoviridin

*1 Azabu University

*2 Tokyo Institute of Technology

Ooka T^{*1}, Seto K^{*2}, Ogura Y^{*3}, Nakamura K^{*3}, Iguchi A^{*4}, Gotoh Y^{*3}, Honda M^{*5}, Etoh Y^{*6}, Ikeda T^{*7}, Sugitani W^{*8}, Konno T^{*9}, Kawano K^{*10}, Imuta N^{*1}, Yoshiie K^{*1}, Hara-Kudo Y, Murakami K^{*11}, Hayashi T^{*3}, Nishi J^{*1}: O-antigen biosynthesis gene clusters of *Escherichia albertii*: their diversity, similarity to *E. coli* gene clusters, and the development of an O-genotyping method.

Microbial Genomics. 2019;5:e000314

Escherichia albertii is a recently recognized human enteropathogen that is closely related to *Escherichia coli*. In many Gram-negative bacteria, including *E. coli*, O-antigen variation has long been used for the serotyping of strains. In *E. albertii*, while eight O-serotypes unique to this species have been identified, some strains have been shown to exhibit genetic or serological similarity to known *E. coli*/*Shigella* O-serotypes. However, the diversity of O-serotypes and O-antigen biosynthesis gene clusters (O-AGCs) of *E. albertii* remains to be systematically investigated. Here, we analysed the O-AGCs of 65 *E. albertii* strains and identified 40 *E. albertii* O-genotypes (EAOgs) (named EAOg1-EAOg40). Analyses of the 40 EAOgs revealed that as many as 20 EAOgs exhibited significant genetic and serological similarity to the O-AGCs of known *E. coli*/*Shigella* O-serotypes, and provided evidence for the inter-species horizontal gene transfer of O-AGCs between *E. albertii* and *E. coli*. Based on the sequence variation in the *wzx* gene among the 40 EAOgs, we developed a multiplex PCR-based O-genotyping system for *E. albertii* (EAO-genotyping PCR) and verified its usefulness by genotyping 278 *E. albertii* strains from various sources. Although 225 (80.9%) of the 278 strains could be genotyped, 51 were not assigned to any of the 40 EAOgs, indicating that further analyses are required to better understand the diversity of O-AGCs in *E. albertii* and improve the EAO-genotyping PCR method. A phylogenetic view of

E. albertii strains sequenced so far is also presented with the distribution of the 40 EAOgs, which provided multiple examples for the intra-species horizontal transfer of O-AGCs in *E. albertii*.

Keywords: *Escherichia albertii*, O-antigen gene cluster, genotyping

-
- *¹ Kagoshima University
 *² Osaka Institute of Public Health
 *³ Kyushu University
 *⁴ University of Miyazaki
 *⁵ Fukuoka City Institute of Hygiene and the Environment
 *⁶ Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences
 *⁷ Hokkaido Institute of Public Health
 *⁸ Kumamoto City Environmental Research Institute
 *⁹ Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment
 *¹⁰ Miyazaki Prefectural Institute for Public Health and Environment
 *¹¹ National Institute of Infectious Diseases

Yoshinari T, Takeuchi H^{*1}, Kosugi M^{*2}, Taniguchi M^{*3}, Waki M^{*4}, Hashiguchi S^{*5}, Fujiyoshi T^{*6}, Shichinohe Y^{*7}, Nakajima M^{*3}, Ohnishi T, Hara-Kudo Y, Sugita-Konishi Y^{*8}: Determination of sterigmatocystin in foods in Japan: method validation and occurrence data.

Food Addit Contam Part A. 2019;36:1404-1410

A survey of the contamination of foods by sterigmatocystin (STC) was performed by an analytical method based on LC-MS/MS. A total of 583 samples were analysed between 2016 and 2018, and STC was detected in 19.9% of all samples at >0.05 µg/kg (limit of quantification). The foods that were contaminated by STC were wheat flour, Job's tears products, rye flour, rice, buckwheat flour, white sorghum, barley products, azuki bean and corn flour. STC was not found in beer or wine. The highest mean concentrations were obtained for Job's tears products (0.3 µg/kg) and rye flour (0.3 µg/kg). The maximum contamination level was present in a sample of rye flour (7.1 µg/kg). Although the contamination levels were low, these results indicate that STC frequently contaminates Japanese retail foods. A continuous survey is required to assess exposure to STC in Japan.

Keywords: surveillance, sterigmatocystin, LC-MS/MS

-
- *¹ Mie Prefecture Health and Environment Research Institute
 *² Japan Food Research Laboratories
 *³ Nagoya City Public Health Research Institute
 *⁴ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health
 *⁵ Kawasaki City Institute for Public Health
 *⁶ Food Analysis Technology Center SUNATEC
 *⁷ Japan Food Inspection Corporation
 *⁸ Azabu University

山本薫^{*1}, 前島圭^{*1}, 中田純子^{*1}, 奥田祐亮^{*1}, 和田安彦^{*1}, 寺杣文男^{*2}, 工藤由起子, 大西貴弘: サルコシステイス属が寄生していた鹿肉を生で喫食したことによる食中毒事例.

日本獣医師会雑誌 2020;73:111-115

和歌山県で発生したサルコシステイス属が関与していると考えられる食中毒事例を紹介した.

Keywords: 寄生虫, 食中毒

-
- *¹ 和歌山県田辺保健所
 *² 和歌山県環境衛生研究センター

大西貴弘: 寄生虫性食中毒の衛生管理と冷凍処理技術
フードケミカル 2020;36:25-28

最近の寄生虫性食中毒の事例紹介と, 寄生虫性食中毒予防に応用可能な冷凍処理技術について紹介した.

Keywords: 寄生虫, 食中毒

渡辺麻衣子, 横瀬英里子^{*1}, 小沼ルミ^{*2}, 入倉大祐^{*3}, 小林直樹^{*4}, 角泰人^{*5}, 原田奈穂子^{*6}, 大橋博樹^{*7}, 小西良子^{*4}, 工藤由起子, 高鳥浩介^{*8}, 矢内勝^{*9}, 鎌田洋一^{*10}, 林健太郎^{*11,12}: 東日本大震災被災地における避難施設内真菌叢に関する研究.

日本防菌防黴学会誌 2020;48:3-9

東日本大震災被災地の4避難施設において, 真菌叢調査を行った. その結果, 室内空気中の浮遊真菌数は, 真菌汚染の基準とされる1,000 CFU/m³以上となった施設は無く, ヒト危害性の高い菌種の検出濃度も低かったことから, 直接的な健康被害の原因となる真菌の異常発育は確認されなかった. しかし, *Aspergillus*属菌の菌数および菌種は, 一般家屋室内と比較して異常な状態を示し, 注意が必要と考えられた. また, 避難施設の清掃ボランティアチームの衛生活動と施設内の真菌叢変動との関連性について検討したところ, 本活動は, 避難施設内の真菌叢正常化に対して一定の効果をもたらしたことが

示された。しかし、効果の継続性はなく、定期的な清掃が必要不可欠であることが明らかとなった。避難施設は真菌叢が変化しやすい環境であることを認識し、衛生状態に留意しなくてはならない。

Keywords: 真菌叢, 避難施設, 公衆衛生

*1 (株) あおいけあ

*2 (地独) 東京都立産業技術研究センター

*3 (株) 堀場製作所

*4 麻布大学

*5 (医) 実幸会石橋クリニック

*6 宮崎大学医学部

*7 (医) 家族の森多摩ファミリークリニック

*8 (NPO) カビ相談センター

*9 石巻赤十字病院

*10 甲子園大学

*11 Barefoot Doctors Group

*12 国立保健医療科学院

林克彦^{*1}, 渡辺愛弓^{*2}, 門脇成武^{*2}, 湯之前雄太^{*3}, 中川香奈子, 豊田淑江^{*4}, 鈴木俊宏^{*2}, 清水則夫^{*3}, 工藤由起子, 菊池裕: マイコプラズマ否定試験に用いるマイコプラズマ参照品に関する研究 (第1報) *Mycoplasma arginini* NBRC 111899株の核酸増幅法 (NAT) への適用と維持管理に関する研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50: 550-559

第十七改正日本薬局方 (日局17) 参考情報に記載のマイコプラズマ否定試験において、代替法として核酸増幅法 (NAT) を用いるには、従来法の培養法及び指標細胞を用いたDNA染色法と検出感度を比較し、目的の結果が得られることを確認することが求められる。日局17には、NATの陽性対照のマイコプラズマ種として7菌種が記載され、NATではこれらを培養して調製した参照品を陽性対照とする。日局17未記載の*Mycoplasma arginini* NBRC 111899の参照品への適用について検討した。調製した参照品に対し、市販のNATキット MycoTOOL PCRで検出を行うと、F2, F3及びF4継代株からなる参照品を9.3 CFU/mLの検出感度で検出できた。培養法の検出感度基準10 CFU/mLを満たしたことから、*M. arginini* NBRC 111899を日局17記載のマイコプラズマ種と同等に扱えることが示された。

Keywords: mycoplasma testing, nucleic acid amplification test (NAT), validation

*1 (国研) 日本医療研究開発機構

*2 明治薬科大学

*3 東京医科歯科大学再生医療研究センター

*4 日本薬科大学

Shoda T, Ohoka N, Tsuji G, Fujisato T, Inoue H^{*1}, Demizu Y, Naito M, Kurihara M^{*2}: Targeted protein degradation by chimeric compounds using hydrophobic E3 ligands and adamantane moiety. *Pharmaceuticals*, 2020, 13, 34.

Targeted protein degradation using small chimeric molecules, such as proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) and specific and nongenetic inhibitors of apoptosis protein [IAP]-dependent protein erasers (SNIPERs), is a promising technology in drug discovery. We recently developed a novel class of chimeric compounds that recruit the aryl hydrocarbon receptor (AhR) E3 ligase complex and induce the AhR-dependent degradation of target proteins. However, these chimeras contain a hydrophobic AhR E3 ligand, and thus, degrade target proteins even in cells that do not express AhR. In this study, we synthesized new compounds in which the AhR ligands were replaced with a hydrophobic adamantane moiety to investigate the mechanisms of AhR-independent degradation. Our results showed that the compounds, 2, 3, and 16 induced significant degradation of some target proteins in cells that do not express AhR, similar to the chimeras containing AhR ligands. However, in cells expressing AhR, 2, 3, and 16 did not induce the degradation of other target proteins, in contrast with their response to chimeras containing AhR ligands. Overall, it was suggested that target proteins susceptible to the hydrophobic tagging system are degraded by chimeras containing hydrophobic AhR ligands even without AhR.

Keywords: protein-knockdown, PROTAC, SNIPER, hydrophobic tag

*1 Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

*2 International University of Health and Welfare

Tsuchiya K^{*1}, Umeno T^{*2}, Tsuji G, Yokoo H, Tanaka M^{*2}, Fukuhara K^{*1}, Demizu Y, Misawa T: Development of photoswitchable estrogen receptor ligands.

Chem. Pharm. Bull. 2020, 68, 398-402.

Photopharmacology has attracted attention as an approach for the development of novel therapeutics

because it allows regulation of the bioactivity of compounds based on their conformational change by photo-irradiation. Previously, we have reported several types of selective estrogen receptor (ER) modulators based on diphenylmethane skeleton. To develop novel photopharmacological reagents, we designed and synthesized a set of ER ligands based on azobenzene skeleton, which can switch its conformation following UV irradiation. Our results showed that after UV irradiation, the Z-form of the synthesized compound 9 interacted with ER α , with a KD value of 2.5 μ M, whereas the E-form of compound 9 did not bind ability to ER α at 10 μ M.

Keywords: photopharmacology, Estrogen receptor, azobenzene

^{*1} Showa University School of Pharmacy

^{*2} Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Naganuma M*, Yokoo H, Misawa T, Matsuno K*, Tsuji G, Demizu Y: Design and Synthesis of 4-(2-Pyrrolyl)-4-Phenylheptane Derivatives as Estrogen Receptor Antagonists.

Heterocycles **2020**, *101*, 429-434.

The estrogen receptor (ER) has been recognized as a potential target for the treatment of breast cancer, which is the most common malignancy found in woman. In this study, a series of 4-(2-pyrrolyl)-4-phenylheptane derivatives as ER antagonists were designed and synthesized. The ER antagonistic activity of these compounds was evaluated to study their structure-activity relationships.

Keywords: Estrogen receptor, antagonist, structure-activity relationship

* Kougakuin University

Goto C^{*1}, Hirano M^{*2}, Hayashi K, Kikuchi Y^{*3}, Hara-Kudo Y, Misawa T, Demizu, Y: Development of amphipathic antimicrobial peptide foldamers based on magainin 2 sequence.

ChemMedChem **2019**, *14*, 1911-1916.

Magainin 2 (Mag 2), which is isolated from the skin of frogs, is a representative antimicrobial peptide (AMP), exerts its antimicrobial activity via microbial membrane disruption. It has been reported that both

the amphipathicity and helical structure of Mag 2 play an important role in its antimicrobial activity. In this study, we revealed that the sequence of 17 amino acid residues in Mag 2 (peptide 7) is required to exert sufficient activity. We also designed a set of Mag 2 derivatives, based on enhancement of helicity and/or amphipathicity, by incorporation of α, α -disubstituted amino acid residues into the Mag 2 fragment, and evaluated their preferred secondary structures and their antimicrobial activities against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. As a result, peptide 11 formed a stable helical structure in solution, and possessed potent antimicrobial activities against both Gram-positive and Gram-negative bacteria without significant cytotoxicity.

Keywords: Antimicrobial peptides, α, α -disubstituted amino acids, Helicity, Amphipathicity, Hemolysis

^{*1} Yokohama City University Graduate School of Medical Life Science

^{*2} Nihon University Chemistry and Life Science

^{*3} Chiba Prefectural University of Health Sciences

Mizuno M*, Mori K*, Misawa T, Demizu Y, Shibamura M*, Fukuhara K*: Inhibition of β -amyloid-induced neurotoxicity by planar analogues of procyanidin B3.

Bioorg. Med. Chem. Lett. **2019**, *29*, 2659-2663.

Reactive oxygen species (ROS) are known to be produced during the amyloid beta (A β) aggregation process. Both ROS production and A β fibril formation can result in nerve cell injury. Proanthocyanidins are oligomers of catechin that can act as inhibitors of A β aggregation. Procyanidin B3 (Cat-Cat), the dimer of (+)-catechin, can easily cross the blood-brain barrier. Previously, we synthesized two derivatives of Cat-Cat, namely Cat-PCat and PCat-PCat, in which the geometry of one or both catechin molecules in Cat-Cat was constrained to be planar. The antioxidative activities of Cat-PCat and PCat-PCat were found to be stronger than that of Cat-Cat, with PCat-PCat exhibiting the most potent activity. These compounds are predicted to protect against A β -induced neurotoxicity via inhibition of A β aggregation as well as by antioxidative effects toward A β -induced intracellular ROS generation. PCat-PCat exhibited the most potent neuroprotective effects against A β -induced

cytotoxicity, which resulted from inhibition of β -sheet structure formation during the A β aggregation process. PCat-PCat may be a promising lead compound for the treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, Amyloid beta, Catechin, Proanthocyanidin, Procyanidin, Reactive oxygen species

* Showa University

Sakai-Kato K^{*1}, Yoshida K^{*1}, Ohgita T^{*2}, Takechi-Haraya Y, Demizu Y, Saito H^{*2}: Refining calibration procedures of circular dichroism spectrometer to improve usability.

Anal. Sci. **2019**, *35*, 1275-1278.

Circular dichroism (CD) is a technique used for conformational studies of peptides and proteins. We studied the specific calibration procedures of CD spectrometers based on procedures specified in the European Pharmacopoeia. We aimed to develop procedures to improve the usability of CD, in addition to reducing adverse effects on users' health. The use of ethanol instead of 1,4-dioxane as the solvent for isoandrosterone was examined. Both solvents yielded the same maximum value of +3.3 for molar CD. We also studied a two-point calibration method using (1S)-(+)-ammonium 10-camphorsulfonate instead of (1S)-(+)-10-camphorsulfonic acid, which is a hygroscopic compound. Both compounds yielded similar results and the values for (1S)-(+)-ammonium 10-camphorsulfonate of 2.39 ± 0.04 and -4.92 ± 0.06 at 290.5 and 192.5 nm, respectively, were within the criteria defined in the European Pharmacopoeia. The inter-laboratory repeatability was also acceptable. These studies provide specific procedures for calibrating CD spectrometers for drug development.

Keywords: Circular dichroism, Calibration, Usability

^{*1} Kitasato University Graduate School of Pharmaceutical Science

^{*2} Kyoto Pharmaceutical University

Kuriyama M^{*}, Yano G^{*}, Kiba H^{*}, Morimoto T^{*}, Yamamoto K^{*}, Demizu Y, Onomura O^{*}: Palladium-catalyzed synthesis of deuterated alkenes through deuterodechlorination of alkenyl chlorides.

Org. Process Res. Dev. **2019**, *23*, 1552-1557.

The palladium-catalyzed deuterodechlorination of alkenyl chlorides has been developed, and a variety of deuterated alkenes were synthesized with precise control of the deuterium incorporation. This catalytic process tolerates heterocyclic moieties and frameworks derived from bioactive agents. In addition to the double incorporation of deuterium, the gram-scale synthesis of a deuterated iminostilbene unit including a core substructure of carbamazepine was achieved in a high yield with an excellent degree of deuteration.

Keywords: Deuteration, alkene, Palladium, N-heterocyclic carbene

* Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Misawa T, Ohoka N, Oba M^{*}, Yamashita H, Tanaka M^{*}, Naito M, Demizu Y: Development of 2-aminoisobutyric acid (Aib)-rich cell-penetrating peptide foldamers for efficient siRNA delivery. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7792-7795.

We have designed and synthesized a set of cell-penetrating foldamers (CPFs), Blocks 1-8, composed of the common amino acids Leu, Arg, and Gly, as well as the helicogenic amino acid 2-aminoisobutyric acid. The findings showed that Block 3 could deliver siRNA into cells without significant cytotoxicity. We also demonstrated that Block 3 could be applied to selectively kill the oncogene-driven cancer cells.

Keywords: Cell penetrating foldamers, siRNA delivery, 2-aminoisobutyric acid

* Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Misawa T, Goto C^{*}, Shibata N, Hirano M^{*}, Kikuchi Y, Naito M, Demizu Y: Rational design of novel amphipathic antimicrobial peptides focused on distribution of cationic amino acid residues. *MedChemComm* **2019**, *10*, 896-900.

Antimicrobial peptides (AMPs) have garnered much attention as novel therapeutic agents against infectious diseases. They exhibit antimicrobial activity through microbial membrane disruption based on their amphipathic properties. In this study, we rationally designed and synthesized a series of novel AMPs Block, Stripe, and Random, and revealed that Stripe

exhibits potent antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative microbes. Moreover, we also demonstrated that Stripe disrupts both Gram-positive and Gram-negative mimetic bacterial membranes. Finally, we investigated the hemolytic activity and cytotoxicity in human blood cells and human cell lines, and found that Stripe exhibited neither. These data indicated that Stripe is a promising antimicrobial reagent that does not display significant cytotoxicity.

Keywords: Antimicrobial peptides, Helix, Gram-positive and Gram-negative microbes

* Yokohama City University Graduate School of Medical Life Science

Onizuka K*, Hazemi EM*, Sato N*, Tsuji G, Ishikawa S*, Ozawa M*, Tanno K*, Yamada K*, Nagatsugi F*: Reactive OFF-ON type alkylating agents for higher-ordered structures of nucleic acids. *Nucleic Acids Res.* **2019**, *47*, 6578-6589.

Higher-ordered structure motifs of nucleic acids, such as the G-quadruplex (G-4), mismatched and bulge structures, are significant research targets because these structures are involved in genetic control and diseases. Selective alkylation of these higher-order structures is challenging due to the chemical instability of the alkylating agent and side-reactions with the single- or double-strand DNA and RNA. We now report the reactive OFF-ON type alkylating agents, vinyl-quinazolinone (VQ) precursors with a sulfoxide, thiophenyl or thiomethyl group for the OFF-ON control of the vinyl reactivity. The stable VQ precursors conjugated with aminoacridine, which bind to the G-4 DNA, selectively reacted with a T base on the G-4 DNA in contrast to the single- and double-strand DNA. Additionally, the VQ precursor reacted with the T or U base in the AP-site, G-4 RNA and T-T mismatch structures. These VQ precursors would be a new candidate for the T or U specific alkylation in the higher-ordered structures of nucleic acids.

Keywords: Nucleic acid, higher structure, alkylating agent, G-quadruplex

* Tohoku University Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials

大庭誠^{*1}, 梅澤直樹^{*2}, 出水庸介: フォルダマーの魅力-設計・構造・機能-.

Yakugaku-Zasshi **2019**, *139*, 579-580.

低分子を並べてオリゴマーにすると一定の二次構造をとる“フォルダマー (Foldamer)”は、1996年に Gellman教授により使われた比較的新しい言葉である。ペプチド・タンパク質や核酸などの分野において、その考え方は古くからあったが、言葉として具現化された効果は非常に大きかった。Gellman教授の発表から約20年が経過し、そのユニークな構造特性や機能創出のための材料となりうることから、近年、精力的に研究が行われている。フォルダマーは低分子のように化学合成でき、一方で低分子化合物では困難な多点による分子認識が可能である。すなわち、抗体に代表される高分子化合物のような機能も有している。このような特性からフォルダマーは、ケミカルバイオロジーのツールとしてだけでなく、医薬品候補としても期待されている。本シンポジウムではこのフォルダマーのもつ魅力について、薬学部のみならず様々な学部にも所属するフォルダマー研究者による講演を通して、議論した。

Keywords: Foldamer, Design, Structure, Function

^{*1} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

^{*2} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Yamamoto K*, Kikuchi N*, Hamamizu T*, Yoshimatsu H*, Kuriyama M*, Demizu Y, Onomura O*: Facile synthesis of *a*-*exo*-methylene ketones from *a*, *a*-disubstituted allyl alcohols by electrochemical oxidative migration.

ChemElectroChem **2019**, *16*, 4169-4172.

Oxidative migration of *a*, *a*-disubstituted allyl alcohols to *a*-*exo*-methylene ketones was accomplished through an electrochemical method by using CaX₂ or MgX₂ (X = Cl, Br) as a halogen mediator. Cyclic and acyclic *a*, *a*-disubstituted allyl alcohols were successfully employed in the present reaction, affording the corresponding migration products in good-to-excellent yields. *a*-*exo*-Methylene ketones bearing an aliphatic group on the *a* position of the carbonyl group were obtained by using a two-step procedure, that is, electrochemical oxidative migration followed by base-mediated dehydrohalogenation in a one-pot manner.

Keywords: Oxidative migration, *a*-*exo*-Methylene ketones, Electrosynthesis, Anodic oxidation, Halogen mediator

* Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Yamada T^{*1}, Soga K, Hachinohe M^{*2}: Hachisuka A. Performance evaluation of the equipment for measuring radioactivity in whole foodstuffs without destructive sample preparation developed after the Fukushima NPP accident.

Radiation Protection Dosimetry, 2019;184:355-358.

Recently, several types of instruments for measuring radioactivity in whole foodstuff were developed by manufacturers, in which any sample preparation technique such as machining was avoided, and such types of instruments are employed by agricultural producers or municipality radioactivity testing stations in Fukushima. In this study, radioactivity in various kinds of 91 samples collected by residents were measured by use of instruments for radioactivity measurement in whole samples, and the activity in each sample was also measured by use of the conventional gamma-ray spectrometry technique using calibrated Ge detectors after the sample machining procedure. The results obtained by instruments for measurement in whole samples were roughly proportional to the result obtained by a conventional technique, although large differences or unexpected variations were found in some specimens.

Keywords: radioactivity, food, gamma-ray spectrometry

^{*1} Kindai University

^{*2} National Agriculture and Food Research Organization

Soga K, Nakamura K, Ishigaki T, Kimata S, Ohmori K^{*1}, Kishine M^{*2}, Mano J^{*2}, Takabatake R^{*2}, Kitta^{*2} K, Nagoya^{*3} H, Kondo K : Development of a novel method for specific detection of genetically modified Atlantic salmon, AquAdvantage, using real-time polymerase chain reaction.

Food Chem. 2020;305:125426.

Genetically modified (GM) Atlantic salmon, AquAdvantage (AquAd), was the first GM animal approved officially for human consumption. Many countries monitor the use of this product under their GM regulations, but a pragmatic system for AquAd-specific detection is needed. Here, we developed a

real-time polymerase chain reaction method with high sensitivity for detection of AquAd in foods. This method showed high specificity for the AquAd transgene and the detection limit was 12.5-25 targeted DNA copies per test reaction. An inter-laboratory study using the method developed demonstrated reproducibility at >0.1% (w/w) AquAd content.

Keywords: AquAdvantage, detection method, genetically modified

^{*1} Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

^{*2} Food Research Institute, NARO

^{*3} Fisheries Research and Education Agency

Soga K, Nakamura K, Ishigaki T, Kimata S, Ohmori K^{*1}, Kishine M^{*2}, Mano J^{*2}, Takabatake R^{*2}, Kitta^{*2} K, Nagoya^{*3} H, Kondo K : Data representing applicability of developed growth hormone 1 (GH1) gene detection method for detecting Atlantic salmon (*Salmo salar*) at high specificity to processed salmon commodities.

Data Brief, 2019;104695.

Applicability of the developed growth hormone 1 (GH1) and 18S ribosomal DNA (18S rDNA) detection methods using real-time polymerase chain reaction (PCR) for detecting Atlantic salmon (*Salmo salar*) to processed food commodities was examined. DNAs extracted and purified from 24 commodities labelled to include salmon as an ingredient were used as template. Yield and purity of DNAs obtained and Cq values from real-time PCR analyses were provided.

Keywords: Atlantic salmon, detection method, specificity

^{*1} Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

^{*2} Food Research Institute, NARO

^{*3} Fisheries Research and Education Agency

Ku WL^{*}, Nakamura K, Gao W^{*}, Cui K^{*}, Hu G^{*}, Tang Q^{*}, Ni B^{*}, Zhao K^{*}: Single-cell chromatin immunocleavage sequencing (scChIC-Seq) to profile histone modification.

Nat Methods. 2019;16:323-325.

Developed method for analyzing histone modifications, scChIC-seq (single-cell chromatin immunocleavage sequencing), involves targeting of the micrococcal nuclease (MNase) to a histone mark of choice by

tethering to a specific antibody. Cleaved target sites are then selectively PCR amplified. We show that scChIC-seq reliably detects H3K4me3 and H3K27me3 target sites in single human white blood cells. The resulting data are used for clustering of blood cell types.

Keywords: histone modification, single-cell scChIC-seq

* National Institute of Health, USA

Tamehiro N, Nishida K^{*1}, Sugita Y^{*1}, Hayakawa K^{*1}, Oda H^{*1}, Nitta T^{*1}, Nakano M^{*1}, Nishioka A^{*2}, Yanobu-Takanashi R^{*1}, Goto M^{*1}, Okamura T^{*1}, Adachi R, Kondo K, Morita A^{*2}, Suzuki H^{*1}: Ras homolog gene family H (RhoH) deficiency induces psoriasis-like chronic dermatitis by promoting T_H17 cell polarization.

J Allergy Clin Immunol. 2019;143:1878-1891.

Background: Ras homolog gene family H (RhoH) is a membrane-bound adaptor protein involved in proximal T-cell receptor signaling. Therefore RhoH plays critical roles in the differentiation of T cells; however, the function of RhoH in the effector phase of the T-cell response has not been fully characterized.

Objective: We sought to explore the role of RhoH in inflammatory immune responses and investigated the involvement of RhoH in the pathogenesis of psoriasis.

Methods: We analyzed effector T-cell and systemic inflammation in wild-type and RhoH-null mice. RhoH expression in T cells in human PBMCs was quantified by using RT-PCR.

Results: RhoH deficiency in mice induced TH17 polarization during effector T-cell differentiation, thereby inducing psoriasis-like chronic dermatitis. Ubiquitin protein ligase E3 component N-recognin 5 (Ubr5) and nuclear receptor subfamily 2 group F member 6 (Nr2f6) expression levels decreased in RhoH-deficient T cells, resulting in increased protein levels and DNA binding activity of retinoic acid-related orphan receptor γ t. The consequential increase in IL-17 and IL-22 production induced T cells to differentiate into TH17 cells. Furthermore, IL-22 binding protein/Fc chimeric protein reduced psoriatic inflammation in RhoH-deficient mice. Expression of RhoH in T cells was lower in patients with psoriasis with very severe symptoms.

Conclusion: Our results indicate that RhoH inhibits

TH17 differentiation and thereby plays a role in the pathogenesis of psoriasis. Additionally, IL-22 binding protein has therapeutic potential for the treatment of psoriasis.

Keywords: Psoriasis, RhoH, TH17 cell

^{*1} Research Institute National Center for Global Health and Medicine

^{*2} Nagoya City University

Miyazaki A^{*1}, Watanabe S^{*1}, Ogata K^{*2}, Nagatomi Y^{*2}, Kokutani R^{*3}, Minegishi Y^{*3}, Tamehiro N, Sakai S, Adachi R, Hirao T^{*1}: Real-time PCR Detection Methods for Food Allergens (Wheat, Buckwheat, and Peanuts) Using Reference Plasmids.

J Agric Food Chem. 2019;67:5680-5686.

Specific and sensitive real-time qualitative polymerase chain reaction (PCR) methods for the detection of food allergens including wheat, buckwheat, and peanuts were developed that could cancel between instrument effects and avoid risks of false-positives and false-negatives. In these real-time PCR analysis, the cutoff for determination of positive samples was set in every PCR run by using reference plasmids containing known copies of the target sequences. The copy numbers of the plasmids were used to detect the allergenic ingredients corresponding to 10 ppm (w/w) protein in highly processed foods (cooked for more than 30 min at 122°C). Reference plasmid analysis for each real-time PCR run helped to minimize variability between runs and instruments (7900HT Real-Time PCR systems and Light Cycler Nano). It also helped to avoid false positives due to trace levels of contaminants from the laboratory environment or agricultural products. The specificity of the real-time PCR method was verified using 79 commonly used food materials and some of their relatives. The method was sensitive enough to detect those allergenic ingredients corresponding to 10 ppm (w/w) in seven types of incurred samples. The current official Japanese method was not able to detect the allergens in some of the incurred samples. The developed method can avoid false negatives due to lack of sensitivity and is useful to confirm positive ELISA screening tests.

Keywords: food allergen, polymerase chain reaction (PCR), positive/negative threshold

*¹ House Foods Group Inc.

*² FASMAC Co., Ltd.

*³ NIPPON GENE Co., Ltd.

Fukutomi Y^{*1}, Teruuchi Y^{*2}, Nakatani E^{*3}, Minami T^{*1}, Sasagawa Y^{*2}, Fukushima M^{*2}, Kamide Y^{*1}, Sekiya K^{*1}, Saito H^{*4}, Teshima R^{*5}, Adachi R, Taniguchi M^{*1}: Allergen-specific IgG4 over time: Observation among adults with hydrolyzed wheat protein allergy.

Allergy. 2019;74:1584-1587.

In Japan, we have experienced epidemics of immediate-type wheat allergy (IWA) caused by a specific hydrolyzed wheat protein (HWP-IWA). More than 2000 patients (mostly adults) developed IWA (mostly, wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis) after skin and/or rhinoconjunctival sensitization to an HWP termed Glupearl 19S contained in facial soap (Cha-no-Shizuku). We consider that observation of the clinical course of this disease might contribute to our understanding of the pathogenesis and prognosis of other disease entities of adulthood-onset food allergy induced by extra-gut sensitization to food-related allergens. The aim of this study was to clarify the change in the levels of allergen-specific IgG4 to HWP after restarting wheat consumption and clarify its association with disease prognosis. In conclusion, this observational study in adults with hydrolyzed wheat protein allergy showed an increase in allergen-specific IgG4 after restarting consumption of wheat, which had been eliminated. Unexpectedly, this increase was associated with a poor disease prognosis, although we did not determine the causality. Considering the recent finding of increased IgG4 levels in eosinophilic esophagitis, more research is needed to examine the significance of allergen-specific IgG4 for various entities of allergic diseases.

Keywords: hydrolyzed wheat protein, extra-gut sensitization, allergen-specific IgG4

*¹ National Hospital Organization Sagamihara National Hospital

*² Nittobo Medical Co., Ltd.

*³ Shizuoka General Hospital

*⁴ National Center for Child Health and Development

*⁵ Okayama University of Science

Teno N^{*1}, Yamashita Y^{*1}, Masuda A^{*1}, Iguchi Y^{*1}, Oda K^{*1}, Fujimori K^{*2}, Hiramoto T^{*1}, Nishimaki-Mogami T, Une M^{*1}, Gohda K^{*3}: Identification of potent farnesoid X receptor (FXR) antagonist showing favorable PK profile and distribution toward target tissues: Comprehensive understanding of structure-activity relationship of FXR antagonists. *Bioorg Med Chem*. 2019;27:2220-2227.

Antagonizing transcriptional activity of farnesoid X receptor (FXR) in the intestine has been reported as an effective means for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes and obesity. We describe herein that the building blocks necessary to maintain the antagonism of our chemotype were investigated in order to modulate in vivo pharmacokinetic behavior and the tissue distribution without blunting the activity against FXR. A comprehensive understanding of the structure-activity relationship led to analog 30, which is superior to 12 in terms of its pharmacokinetic profiles by oral administration and its tissue distribution toward target tissues (liver and ileum) in rats while preserving the in vitro activity of 12 against FXR. Thus, 30 should be a candidate compound to investigate the effects of inhibiting FXR activity while simultaneously improving the outcome of nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes and obesity.

Keywords: Antagonists, FXR

*¹ Hiroshima International University

*² Osaka University of Pharmaceutical Sciences

*³ Computer-aided Molecular Modeling Research Center, Kansai

Kondo K, Sakata K, Kato R, Sugano Y^{*}, Takeuchi S^{*}, Sato M^{*}: Qualitative Real-Time PCR Method for Poisonous *Entoloma rhodopolium*-Related Species in Japan: Real-Time PCR Method for *Entoloma Mushrooms*.

Food Hyg Safety Sci. 2019;60:144-150.

Qualitative real-time PCR method for three poisonous *Entoloma rhodopolium*-related species in Japan was established using specific primers and FAM, VIC, Texas Red, Cy5-labeled probes. The use of multicolor probes can extend the method to simultaneous detection of different targets. Standard plasmids were constructed as reference materials. Designed primers and probes in the method detect only a target species,

and the detection limit was 12.5 copies or below. This indicates it is highly specific and sensitive enough to detect the poisonous mushrooms in food residues. Next, we applied the method to four food residue samples obtained from food poisoning cases. The real-time PCR method did identify all of four samples as *E. subrhodopolium* and *E. pseudorhodopolium*, whereas PCR-RFLP did not. The method established here revealed *Entoloma rhodopolium*-related species in Hokkaido were different species such as *E. eminens* and unknown species.

Keywords: *Entoloma rhodopolium*, Real-time PCR, mushrooms

* Hokkaido Institute of Public Health

Kakimoto S*, Yoshimitsu M*, Akutsu K*, Kiyota K*, Fujiwara T*, Watanabe T, Kajimura K*, Yamano T*: Concentrations of Total Mercury and Methylmercury in Red Snow Crabs (*Chionoecetes japonicus*) Caught Off the Coast of Japan.

Mar. Pollut. Bull. 2019;145:1-4

The total mercury (T-Hg) and methylmercury (MeHg) concentrations in red snow crabs (*Chionoecetes japonicus*) caught off the coast of Japan were analyzed. The T-Hg concentration ranged from 0.03 to 0.56 mg/kg (mean: 0.21 mg/kg) in the raw muscle, and 0.02 to 0.74 mg/kg (mean: 0.27 mg/kg) in the boiled muscle. The MeHg concentration ranged from 0.04 to 0.54 mg/kg (mean: 0.20 mg/kg) in the raw muscle. The mean ratio of MeHg to T-Hg was 0.88. The crab body weight was found to significantly correlate with the concentrations of T-Hg ($r = 0.488$) and MeHg ($r = 0.490$) ($p \leq 0.01$). For the general population in Japan, the intake of MeHg from eating red snow crab was estimated to be lower than 0.013 mg/week, which was less than one-sixth of the tolerable MeHg intake (0.08 mg/week).

Keywords: Methylmercury, Red snow crab, Total mercury

* Osaka Institute of Public Health

渡邊敬浩, 片岡洋平, 荒川史博*, 松田りえ子, 畝山智香子: 食事を介した摂取量の推定を目的とする元素類一斉分析法の妥当性確認手法.

食品衛生学雑誌 2020;61:7-16

トータルダイエツトスタディ (TDS) は, 食事を介した化学物質の摂取量推定に有効な方法論であり, 有害物質の摂取量推定にも用いられる. TDSにおける試料の分析には, 摂取量推定の目的に合致した方法を選択すると同時に, その妥当性を確認することが勧告されている. しかし, 妥当性確認に必要な具体的な考え方や方法論は示されていない. そこで本研究では, まず摂取量推定の目的で使用される分析法の性能を評価可能な試料 (Samples to estimate methods performance; SEMP) を開発した. 次にヒ素やカドミウム, 鉛を含む元素類の摂取量推定の目的で使用する一斉分析法の妥当性を確認するために, SEMPにおける各元素濃度を明らかにした. さらに, 明らかにした各元素濃度を考慮した添加量を決定し, 添加試料と未添加試料のそれぞれを5併行分析した結果から真度と併行精度を推定する, 分析法の性能評価方法を確立した. 性能評価によって推定した真度と併行精度をCodex委員会のProcedural Manualに記載されているガイドラインに基づき設定した性能規準と比較した結果, 検討した一斉分析法が対象とする14元素と14食品群の組合せの多くで性能規準の値を満たしたことから妥当性を確認した.

Keywords: 摂取量推定, トータルダイエツトスタディ, 妥当性確認

* 日本ハム株式会社中央研究所

Saito K, Tanaka N*, Ikari J*, Suzuki M*, Anazawa R*, Abe M*, Saito Y, Tatsumi K*: Comprehensive lipid profiling of bleomycin-induced lung injury. *J Appl Toxicol.* 2019;39:658-671.

Drug-induced lung injury is an adverse effect of drug treatment that can result in respiratory failure. Because lipid profiling could provide cutting-edge understanding of the pathophysiology of toxicological responses, we performed lipidomic analyses of drug-induced lung injury. We used a mouse model of bleomycin-induced lung injury and followed the physiological responses at the acute inflammatory (day 2), inflammatory-to-fibrosis (day 7) and fibrosis (day 21) phases. The overall lipid profiles of plasma, lung and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) revealed that drastic changes in lipids occurred in the lung and BALF, but not in the plasma, after 7 and 21 days of bleomycin treatment. In the lung, the levels of ether-type phosphatidylethanolamines decreased, while those of phosphatidylcholines, bismonophosphatidic acids and cholesterol esters increased on days 7 and

21. In BALF, the global lipid levels increased on days 7 and 21, but only those of some lipids, such as phosphatidylglycerols/bismonophosphatidic acids and phosphatidylinositols, increased from day 2. The lung levels of prostaglandins, such as prostaglandin D2, were elevated on day 2, and those of 5- and 15-lipoxygenase metabolites of docosahexaenoic acid were elevated on day 7. In BALF, the levels of 12-lipoxygenase metabolites of polyunsaturated fatty acids were elevated on day 7. Our comprehensive lipidomics approach suggested anti-inflammatory responses in the inflammatory phase, phospholipidosis and anti-inflammatory responses in the inflammatory-to-fibrosis phase, and increased oxidative stress and/or cell phenotypic transitions in the fibrosis phase. Understanding these molecular changes and potential mechanisms will help develop novel drugs to prevent or treat drug-induced lung injury.

Keywords: bleomycin, bronchoalveolar lavage fluid, fibrosis

* Chiba University

Sai K, Yoshida A^{*1}, Hanatani T, Imatoh T, Takeuchi M^{*1}, Narukawa M^{*1}, Watanabe H^{*2,3}, Uyama Y^{*4}, Saito Y: Population/regional differences in efficacy of 3 drug categories (antidiabetic, respiratory and psychotropic agents) among East Asians: A retrospective study based on multiregional clinical trials.

Br J Clin Pharmacol. 2019;85:1270-1282.

This study aimed to identify population/regional differences in drug efficacy and the influencing factors among East Asians to be considered when planning multi-regional clinical trials (MRCTs) to facilitate rapid drug approval in Asians.

A retrospective analysis of efficacy among East Asian populations for antidiabetic, respiratory, and psychotropic agents was conducted in collaboration with pharmaceutical companies using their MRCT data. Among 17 endpoints for eight pharmaceutical products from three drug categories, no substantial population/regional differences were detected in the three drug categories examined, except for HbA1c change between Japan and Korea for an antidiabetic drug, insulin glulisine ($p=0.0068$). Variability in disease severity at baseline and concomitant drugs

were determined to be potential influencing factors for regional differences. This study suggests that the regional variability in efficacy of these three drug categories is not large among East Asians, and reveals the importance of considering background factors when planning MRCTs. Further studies are needed to evaluate regional variability in the efficacy of other drug categories and clarify the factors leading to regional differences in East Asians.

Keywords: population difference, East Asian, multiregional clinical trial

^{*1} Kitasato University

^{*2} Hamamatsu University School of Medicine

^{*3} National Center for Global Health and Medicine

^{*4} Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

Sun Y, Saito K, Iiji R, Saito Y: Application of ion chromatography coupled with mass spectrometry for human serum and urine metabolomics.

SALS Discovery. 2019;24:778-786.

Biomarkers that indicate the presence or severity of organ damage caused by diseases and toxicities are useful diagnostic tools. Metabolomics platforms using chromatography coupled with mass spectrometry (MS) have been widely used for biomarker screening. In this study, we aimed to establish a novel metabolomics platform using ion chromatography coupled with MS (IC-MS) for human biofluids. We found that ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) plasma is not suitable for IC-MS metabolomics platforms because of the desensitization of MS. IC-MS enabled detection of 131 polar metabolites in human serum and urine from healthy volunteers. Pathway analysis demonstrated that the metabolites detectable using our platform were composed of a broad spectrum of organic acids with carboxylic moieties. These metabolites were significantly associated with pathways such as the tricarboxylic acid (TCA) cycle; glyoxylate and dicarboxylate metabolism; alanine, aspartate, and glutamate metabolism; butanoate metabolism; and the pentose phosphate pathway. Moreover, comparison of serum and urine samples showed that four metabolites (4-hydroxybutyric acid, aspartic acid, lactic acid, and γ -glutamyl glutamine) were abundant in serum, whereas 62 metabolites, including phosphoric acid, vanillylmandelic acid, and

N-tiglylglycine, were abundant in urine. In addition, allantoin and uric acid were abundant in male serum, whereas no gender-associated differences were found for polar metabolites in urine. Our results demonstrate that the present established IC-MS metabolomics platform can be applied for analysis of human serum and urine as well as detection of a broad spectrum of polar metabolites in human biofluids.

Keywords: ion chromatography-mass spectrometry, nontargeted metabolomics, polar metabolite

Imatoh T, Sai K, Takeyama M^{*1}, Segawa K, Yamashita T^{*2}, Nakashima N^{*2}, Kataoka Y^{*3}, Yokoi H^{*3}, Hiramatsu T^{*4}, Ohe K^{*4}, Kimura M^{*5}, Hori K^{*5}, Kawakami J^{*5}, Saito Y: Evaluating the impact of regulatory action on denosumab-induced hypocalcaemia in Japan.

J Clin Pharm Ther. 2019;44(5):788-795.

Since its introduction in April 2012, denosumab has been administered to approximately 7,300 patients as of August 2012, and 32 cases of serious hypocalcaemia after denosumab administration, including two deaths, have been reported in Japan. A Dear Healthcare Professional Letter of Rapid Safety Communication ('Blue letter') was released to warn about the risks of hypocalcaemia associated with denosumab. The goal of this study therefore was to measure the impact of regulatory action on denosumab-induced hypocalcaemia in Japan by using an electronic medical information database (MID). We used two different aggregated data sets based on MIDs (data sets one and two). The patients studied were those who were newly prescribed denosumab or zoledronic acid between April 2012 and September 2014. We assessed four indicators: (a) the proportion of patients with calcium supplementation at the initial denosumab treatment, (b) the proportion of patients who underwent a serum calcium test, (c) the average number of serum calcium tests performed and (d) the prevalence of hypocalcaemia. All indices were aggregated by every 3 months. To evaluate the impact of regulatory action, we used difference in difference (DID) analysis. The proportion of patients with calcium supplementation at the initial denosumab treatment increased year by year in both data sets. The average number of serum calcium tests increased year by year in data set two. There was a significant difference in the prevalence

of hypocalcaemia in data set two. This suggests that the estimate of impact of the regulatory action may vary according to the database. In DID analysis, however, significant influences of the regulatory action on combination use with a calcium supplement were detected in both data sets. There was a significant influence on combination use of denosumab with vitamin D and/or calcium supplement in both data sets. That there was no apparent increase in the prevalence of denosumab-induced hypocalcaemia, suggests that the regulatory action had an impact in the clinical setting studied. Such regulatory actions may play an important role in the promotion of drug safety.

Keywords: denosumab, hypocalcaemia, medical information database

^{*1} Tohoku university

^{*2} Kyushu university Hospital

^{*3} Kagawa university Hospital

^{*4} The university of Tokyo

^{*5} Hamamatsu university school of medicine

Ueta M^{*1}, Nakamura R, Saito Y, Tokunaga K^{*2,3}, Sotozono C^{*1}, Yabe T^{*4}, Aihara M^{*5}, Matsunaga K^{*6}, Kinoshita S^{*1}: Association of HLA class I and II gene polymorphisms with acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications in Japanese individuals.

Hum Genome Var. 2019;6:50. doi: 10.1038/s41439-019-0082-6.

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are acute-onset mucocutaneous diseases induced by infectious agents and/or inciting drugs. We have reported that the main causative drugs for SJS/TEN with severe ocular complications (SOC) were cold medicines, including multi-ingredient cold medications and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Moreover, we also reported that acetaminophen is the most frequent causative drug in various cold medicines. In this study, we focused on acetaminophen-related SJS/TEN with SOC and analyzed *HLA-class II* (*HLA-DRB1*, *DQB1*) in addition to *HLA-class I* (*HLA-A*, *B*, *C*). We studied the histocompatibility antigen genes *HLA-DRB1* and *DQB1* in addition to *HLA-A*, *B*, and *C* in 80 Japanese patients with acetaminophen-related

SJS/TEN with SOC. We performed polymerase chain reaction amplification followed by hybridization with sequence-specific oligonucleotide probes (PCR-SSO) using commercial bead-based typing kits. We also used genotyped data from 113 healthy volunteers for *HLA-DRB1* and *DQB1*, and 639 healthy volunteers for *HLA-A*, *B*, and *C*. *HLA-DRB1*08:03* and *DRB1*12:02* were associated with acetaminophen-related SJS/TEN with SOC, although the results ceased to be significant when we corrected the p-value for the number of alleles detected. *HLA-A*02:06* was strongly associated with acetaminophen-related SJS/TEN with SOC (carrier frequency: $p = 4.7 \times 10^{-12}$, $P_c = 6.6 \times 10^{-11}$, OR = 6.0; gene frequency: $p = 8.0 \times 10^{-13}$, $P_c = 1.1 \times 10^{-11}$, OR = 4.9). *HLA-B*13:01* (carrier frequency: $p = 2.0 \times 10^{-3}$, $P_c = 0.042$, OR = 4.1; gene frequency: $p = 2.2 \times 10^{-3}$, $P_c = 0.047$, OR = 3.9), *HLA-B*44:03* (carrier frequency: $p = 2.1 \times 10^{-3}$, $P_c = 0.045$, OR = 2.4) and *HLA-C*14:03* (carrier frequency: $p = 3.4 \times 10^{-3}$, $P_c = 0.045$, OR = 2.3) were also significantly associated, while *HLA-A*24:02* was inversely associated (gene frequency: $p = 6.3 \times 10^{-4}$, $P_c = 8.8 \times 10^{-3}$, OR = 0.5). Acetaminophen-related SJS/TEN with SOC was not associated with *HLA-class II* (*HLA-DRB1*, *DQB1*). However, for acetaminophen-related SJS/TEN with SOC, we found an association with *HLA-B*13:01* and *HLA-C*14:03* in addition to *HLA-A*02:06* and *HLA-B*44:03*, which have been described previously.

Keywords: Immunological disorders, Predictive markers

*¹ Kyoto Prefectural University of Medicine

*² University of Tokyo

*³ National Center for Global Health and Medicine

*⁴ Tokyo Metropolitan Red Cross Blood Center

*⁵ Yokohama City University Graduate School of Medicine

*⁶ Fujita Health University School of Medicine

Saito K, Yagi H^{*1}, Maekawa K, Nishigori M^{*1,2}, Ishikawa M, Muto S^{*2}, Osaki T^{*1}, Iba Y^{*2}, Minatoya K^{*2}, Ikeda Y^{*2}, Ishibashi-Ueda H^{*2}, Ogino H^{*2}, Sasaki H^{*2}, Matsuda H^{*2}, Saito Y, Minamino N^{*1,2}: Lipidomic signatures of aortic media from patients with atherosclerotic and nonatherosclerotic aneurysms.

Sci Rep. 2019;9:15472. doi: 10.1038/s41598-019-51885-4.

Aortic aneurysms are associated with fatal aortic rupture. Current therapeutic approaches are limited to implantation of aortic prostheses and stent-grafts; no effective drugs are available because the pathogenic mechanisms of aortic aneurysms remain unclear. Here, we aimed to elucidate the molecular mechanisms of the initiation and progression of aortic aneurysm by lipidomics. We performed lipidomics analyses of lipids in the aortic media of normal, border, and aneurysm areas from patients with thoracic atherosclerotic aortic aneurysm (N = 30), thoracic nonatherosclerotic aortic aneurysm (N = 19), and abdominal atherosclerotic aortic aneurysm (N = 11) and from controls (N = 8) using liquid chromatography and mass spectrometry. Significant alterations were observed in the lipid profiles of patients with atherosclerotic aortic aneurysms and to a lesser extent in those with nonatherosclerotic aneurysms. Increased triacylglycerols (TGs) and decreased ether-type phosphatidylethanolamines (ePEs) were observed throughout the normal, border, and aneurysm areas of thoracic and abdominal atherosclerotic aortic aneurysms. Prostaglandin D2 increased, but ePEs and TGs decreased in normal areas of thoracic atherosclerotic aortic aneurysms and thoracic nonatherosclerotic aortic aneurysms compared with the control tissues. These findings expand our knowledge of metabolic changes in aortic aneurysms and provide insights into the pathophysiology of aortic aneurysms.

Keywords: Aortic diseases, Aneurysm

*¹ National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

*² National Cerebral and Cardiovascular Center

Izumi Y^{*1}, Matsuda F^{*2}, Hirayama A^{*3}, Ikeda K^{*4}, Kita Y^{*5}, Horie K^{*6}, Saigusa D^{*7}, Saito K, Sawada Y^{*8}, Nakanishi H^{*9}, Okahashi N^{*2}, Takahashi M^{*1}, Nakao M^{*1}, Hata K^{*1}, Hoshi Y^{*10}, Morihara M^{*10}, Tanabe K^{*11}, Bamba T^{*1}, Oda Y^{*5}: Inter-Laboratory Comparison of Metabolite Measurements for Metabolomics Data Integration.

Metabolites. 2019;9(11):257. doi: 10.3390/metabo9110257.

BACKGROUND: One of the current problems in the field of metabolomics is the difficulty in integrating data collected using different equipment at different

facilities, because many metabolomic methods have been developed independently and are unique to each laboratory.

METHODS: In this study, we examined whether different analytical methods among 12 different laboratories provided comparable relative quantification data for certain metabolites. Identical samples extracted from two cell lines (HT-29 and AsPc-1) were distributed to each facility, and hydrophilic and hydrophobic metabolite analyses were performed using the daily routine protocols of each laboratory.

RESULTS: The results indicate that there was no difference in the relative quantitative data (HT-29/AsPc-1) for about half of the measured metabolites among the laboratories and assay methods. Data review also revealed that errors in relative quantification were derived from issues such as erroneous peak identification, insufficient peak separation, a difference in detection sensitivity, derivatization reactions, and extraction solvent interference.

CONCLUSION: The results indicated that relative quantification data obtained at different facilities and at different times would be integrated and compared by using a reference materials shared for data normalization.

Keywords: data integration, inter-laboratory comparison, metabolomics

*¹ Kyushu University

*² Osaka University

*³ Keio University

*⁴ RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

*⁵ The University of Tokyo

*⁶ Eisai Co., Ltd.

*⁷ Tohoku University

*⁸ RIKEN Center for Sustainable Resource Science

*⁹ Akita University

*¹⁰ Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

*¹¹ LSI Medience Corporation

Sun Y, Saito K, Iiji R, Saito Y: Lipid Profile Characterization and Lipoprotein Comparison of Extracellular Vesicles from Human Plasma and Serum.

Metabolites. 2019;9(11):259. doi: 10.3390/metabo9110259. Extracellular vesicles (EVs) consist of lipid bilayers,

occur in various biofluids, and are invaluable in biomarker screening. Liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry (LC-MS) was recently used to study comprehensive EV lipid profiles in vitro. The aim of this study was to establish a lipidomics platform for human plasma and serum EVs for comprehensive characterization of their lipid profiles, and to compare them with those of other lipid-containing particles, such as high-density lipoproteins (HDL), and low/very low-density lipoproteins (LDL/VLDL). Isolation was validated by specific protein markers; CD9 and MHC class for EVs, apoA-I for HDL, and apoB-100 for LDL/VLDL. Lipidomics identified 264 lipids from isolated plasma EVs, HDL, and LDL/VLDL. The absolute lipid levels per unit protein content in the EVs were more than eight times lower than those of the lipoproteins. Moreover, the EVs had higher lysoglycerophospholipid levels than HDL or LDL/VLDL. Similar profiles were also determined for human serum. The present study found that the lipid profiles of EVs are unique and distinctly different from those of lipoproteins. The lipidomics platform applied to human plasma and serum EVs could generate important information for the exploration and qualification of biomarkers in disease diagnosis.

Keywords: extracellular vesicle, lipidomics, lipoprotein

Saito K, Ueno S^{*1}, Nakayama A^{*1}, Nitta SI^{*2}, Arai K^{*2}, Hasunuma T^{*3}, Saito Y: Overall Similarities and a Possible Factor Affecting Plasma Metabolome Profiles Between Venous and Capillary Blood Samples From 20 Healthy Human Males. *J Pharm Sci*. 2019;108:3737-3744.

Amino acids and lipids are biomarkers used to assess the presence and severity of disease, as well as the toxicological response to drugs. Although upper-extremity venipuncture is a well-used standard technique, fingertip capillary sampling is a more convenient procedure. Delineating the global differences in amino acid and lipid levels in capillary and venous blood samples is paramount for expanding the application of capillary blood tests in biomarker assays. We recruited 20 healthy male subjects and collected plasma obtained from both fingertip capillary and antecubital venous blood. The samples were analyzed to determine the overall profiles of amino acids and lipids and to test for differences

in their levels between both vessel types. The results demonstrated that the differences between capillary and venous blood had a lower impact than interindividual variations; however, trends of separation between them were observed for amino acids. The levels of 5 out of 28 amino acids scored fold changes over 30%, while 9 out of 498 lipids had a fold change over 30%. The time required for fingertip blood collection could be a factor for the differences in 3 metabolites. These findings provide useful information for the application of fingertip capillary blood sampling in biomarker assays.

Keywords: amino acids, fingertip, lipids

^{*1} Ajinomoto Co., Inc.

^{*2} LSI Medience Corporation

^{*3} Kitasato University Kitasato Institute Hospital

Nishi T^{*1}, Maeda T^{*2}, Imatoh T, Babazono A^{*3}: Comparison of regional with general anesthesia on mortality and perioperative length of stay in older patients after hip fracture surgery.

Int J Qual Health Care. 2019;31(9):669-675.

The aim of this study was to examine whether anesthetic technique is associated with 30- or 90-day mortality and perioperative length of stay (LOS). We used a retrospective cohort design using a healthcare insurance claims database. The Fukuoka Prefecture's claims database of older patients who underwent hip fracture surgery under general or regional (spinal or epidural) anesthesia from April 2012 to March 2016 was used for analyses. The database under analyses contained 16 125 participants of hip fracture surgery under general or regional anesthesia. We measured 30- and 90-day mortalities and perioperative LOS. In a propensity score-matched cohort, we found no significant differences in 30- and 90-day mortalities after adjusting for confounding factors. The reconverted perioperative LOS for the general and regional anesthesia groups was, respectively, 29.7 (29.1-30.4) and 28.0 (27.4-28.6) days in the matched cohort. Therefore, the perioperative LOS in the regional anesthesia group was significantly shorter by 1.7 days than in the general anesthesia group ($P < 0.001$). This study demonstrated that the use of regional anesthesia was not associated with 30- or 90-day mortality, but it was associated with slightly shorter perioperative

LOS. Since Japan has much longer LOS than other countries, our findings have implications for more efficient healthcare resource utilization and quality assurance in geriatric care.

Keywords: general anesthesia, perioperative length of stay, mortality

^{*1} Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

^{*2} Fukuoka University

^{*3} Kyushu University

Akiyama H^{*1}, Kawamata K^{*2}, Fukutomi Y^{*3}, Matsufuji H^{*2}, Kai S^{*4}, Miyazawa M^{*4}, Nakamura R: Novel *in vitro* test for pollen-related vegetable/fruit allergy using the EXiLE method.

Allergol Int. 2020 Jan 18. pii: S1323-8930(20)30001-0. doi: 10.1016/j.alit.2019.12.007. [Epub ahead of print]

Pollen-associated food allergy syndrome (PFS), which is a common problem worldwide, develops when an individual who is sensitized to an inhaled pollen ingests fruits or vegetables that cross-react with the sensitizing pollen allergen. The *in vivo* prick-prick test using fresh fruits or vegetables is the most sensitive test for detecting IgE to food in PFS. However, test results vary depending on the overall condition of the patient, and the number of antigens that can be tested at one time is limited. We established a novel allergy test based on IgE crosslinking-induced luciferase expression (EXiLE) using a humanized cultured rat mast cell line, which expresses human Fc ϵ RI and the nuclear factor of activated T-cell-responsive luciferase reporter gene. Using preserved sera, preserved extracts, and a cultured mast cell line, the EXiLE method can detect cross-reactive IgE and allergen-specific IgE from several microliters of serum. The use of freshly prepared tomato or apple skin juice, which is a stimulating antigen, was also effective. Therefore, the EXiLE method can be used for the screening of potentially cross-reactive fruit and vegetable allergens in patients allergic to pollen. In addition to pollen allergen-specific IgE titers, this novel *in vitro* method may help clinicians in diagnosing PFS before performing the *in vivo* prick-prick test, which is burdensome.

Keywords: Pollen-associated food allergy syndrome, EXiLE method, prick-prick test

*¹ Teikyo Heisei University

*² Nihon University

*³ Sagamihara National Hospital

*⁴ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

Villazala-Merino S^{*1}, Rodriguez-Dominguez A^{*1}, Stanek V^{*1}, Campion NJ^{*1}, Gattinger P^{*1}, Hofer G^{*2}, Froeschl R^{*1}, Fae I^{*1}, Lupinek C^{*1}, Vrtala S^{*1}, Breiteneder H^{*1}, Keller W^{*2}, Perkmann T^{*1}, Nakamura R, Pickl WF^{*1}, Valenta R^{*1,3}, Eckl-Dorna J^{*1}, Niederberger V^{*1}: Allergen-specific IgE levels and the ability of IgE-allergen complexes to cross-link determine the extent of CD23-mediated T-cell activation.

J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):958-967.

CD23 mediates IgE-facilitated allergen presentation and subsequent allergen-specific T-cell activation in allergic patients. We sought to investigate key factors regulating IgE-facilitated allergen presentation through CD23 and subsequent T-cell activation. To study T-cell activation by free allergens and different types of IgE-Bet v 1 complexes, we used a molecular model based on monoclonal human Bet v 1-specific IgE, monomeric and oligomeric Bet v 1 allergen, an MHC-matched CD23-expressing B-cell line, and a T-cell line expressing a human Bet v 1-specific T-cell receptor. The ability to cross-link Fc ϵ receptors of complexes consisting of either IgE and monomeric Bet v 1 or IgE and oligomeric Bet v 1 was studied in human Fc ϵ RI-expressing basophils. T-cell proliferation by monomeric or oligomeric Bet v 1, which cross-links Fc ϵ receptors to a different extent, was studied in allergic patients' PBMCs with and without CD23-expressing B cells. In our model non-cross-linking IgE-Bet v 1 monomer complexes, as well as cross-linking IgE-Bet v 1 oligomer complexes, induced T-cell activation, which was dependent on the concentration of specific IgE. However, T-cell activation by cross-linking IgE-Bet v 1 oligomer complexes was approximately 125-fold more efficient. Relevant T-cell proliferation occurred in allergic patients' PBMCs only in the presence of B cells, and its magnitude depended on the ability of IgE-Bet v 1 complexes to cross-link CD23. The extent of CD23-mediated T-cell activation depends on the concentration of allergen-specific IgE and the cross-linking ability of IgE-allergen complexes.

Keywords: CD23, IgE, T cell

*¹ Medical University of Vienna

*² University of Graz

*³ Sechenov First Moscow State Medical University

Maekawa K^{*1}, Ri M^{*2}, Nakajima M^{*3}, Sekine A^{*4}, Ueda R^{*5}, Tohkin M^{*2}, Miyata N^{*2}, Saito Y, Iida S^{*2}: Serum lipidomics for exploring biomarkers of bortezomib therapy in patients with multiple myeloma.

Cancer Sci. 2019;110:3267-3274.

Although the proteasome inhibitor bortezomib (BTZ) shows excellent efficacy in multiple myeloma (MM), a fraction of patients has a suboptimal or no response to this agent. In addition, BTZ-induced peripheral neuropathy (BiPN), a frequent side-effect of this therapy, limits its use in some patients. This study aimed to explore serum lipid biomarker candidates to predict the response to BTZ and the severity of BiPN. Fifty-nine serum samples were collected from patients with MM prior to receiving BTZ plus low-dose dexamethasone therapy. Serum levels of phospholipids, sphingolipids, neutral lipids, and polyunsaturated fatty acids and their oxidation products were measured by a comprehensive lipidomic study. Overall, 385 lipid metabolites were identified in patients' sera; lower levels of several glycerophospholipids, sphingolipids, and cholesteryl esters were associated with a poor treatment response. Metabolites related to platelet-activating factor biosynthesis and cholesterol metabolism appeared particularly relevant. Furthermore, several lysophosphatidylcholines, phosphatidylcholines, ceramides, neutral lipids, and oxidative fatty acids were significantly increased or decreased in patients with BiPN grades ranging from G0 to G3. Among these compounds, mediators reportedly inducing myelin breakdown and stimulating inflammatory responses were prominent. Although further study is necessary to validate these biomarker candidates, our results contribute to the development of predictive biomarkers for response to BTZ treatment, or ensuing severe BiPN, in patients with MM.

*¹ Doshisha Women's College of Liberal Arts

*² Nagoya City University

*³ Kanazawa University

*⁴ Chiba University

*⁵ Aichi Medical University School of Medicine

Oka SI^{*1}, Chin A^{*1}, Park JY^{*2}, Ikeda S^{*1}, Mizushima W^{*1}, Ralda G^{*1}, Zhai P^{*1}, Tong M^{*1}, Byun J^{*1}, Tang F^{*1}, Einaga Y^{*1}, Huang CY^{*1}, Kashihara T^{*1}, Zhao M^{*1}, Nah J^{*1}, Tian B^{*1}, Hirabayashi Y, Yodoi J^{*3}, Sadoshima J^{*1}: Thioredoxin-1 maintains mitochondrial function via mTOR signaling in the heart.

Cardiovasc Res. 2019 Oct 4; doi: 10.1093/cvr/cvz251. Online ahead of print.

AIMS: Thioredoxin 1 (Trx1) is an evolutionarily conserved oxidoreductase that cleaves disulfide bonds in oxidized substrate proteins such as mechanistic target of rapamycin (mTOR) and maintains nuclear-encoded mitochondrial gene expression. The cardioprotective effect of Trx1 has been demonstrated via cardiac-specific overexpression of Trx1 and dominant negative Trx1. However, the pathophysiological role of endogenous Trx1 has not been defined with a loss-of-function model. To address this, we have generated cardiac-specific Trx1 knockout (Trx1cKO) mice. METHODS AND RESULTS: Trx1cKO mice were viable but died with a median survival age of 25.5 days. They developed heart failure, evidenced by contractile dysfunction, hypertrophy, and increased fibrosis and apoptotic cell death. Multiple markers consistently indicated increased oxidative stress and RNA-sequencing revealed downregulation of genes involved in energy production in Trx1cKO mice. Mitochondrial morphological abnormality was evident in these mice. Although heterozygous Trx1cKO mice did not show any significant baseline phenotype, pressure-overload-induced cardiac dysfunction and downregulation of metabolic genes were exacerbated in these mice. mTOR was more oxidized and phosphorylation of mTOR substrates such as S6K and 4EBP1 was impaired in Trx1cKO mice. In cultured cardiomyocytes, Trx1 knockdown inhibited mitochondrial respiration and metabolic gene promoter activity, suggesting that Trx1 maintains mitochondrial function in a cell autonomous manner. Importantly, mTOR-C1483F, an oxidation resistant mutation, prevented Trx1 knockdown-induced mTOR oxidation and inhibition and attenuated suppression of metabolic gene promoter activity. CONCLUSION

(S): Endogenous Trx1 is essential for maintaining cardiac function and metabolism, partly through mTOR regulation via Cys1483. TRANSLATIONAL PERSPECTIVE: Although cell protective effects of Trx1 have been demonstrated previously, the in vivo function and the direct target of endogenous Trx1 remain to be elucidated. Using cardiac-specific Trx1 KO mice, this study demonstrates that endogenous Trx1 plays an essential role in maintaining cardiac function and redox homeostasis and confers stress resistance to the heart. The salutary effect of Trx1 in the heart is primarily mediated through reduction of mTOR in vivo.

Keywords: Heart, Redox, mechanistic target of rapamycin (mTOR)

*¹ Rutgers New Jersey Medical School

*² Seoul National University College of Medicine

*³ Kyoto University

Kobayashi K^{*1}, Kuze J^{*2}, Abe S^{*3}, Takehara S^{*3}, Minegishi G^{*1}, Igarashi K^{*4}, Kitajima S, Kanno J^{*5}, Yamamoto T^{*6}, Oshimura M^{*3}, Kazuki Y^{*3}: CYP3A4 induction in the liver and intestine of pregnane X receptor/CYP3A-humanized mice: approaches by mass spectrometry imaging and portal blood analysis.

Mol Pharmacol. 2019;96(5):600-608. doi 10.1124/mol.119.117333

Induction of cytochrome P450 3A (CYP3A) in response to pregnane X receptor (PXR) activators shows species-specific differences. To study the induction of human CYP3A in response to human PXR activators, we generated a double humanized mouse model of PXR and CYP3A. CYP3A-humanized mice generated by using a mouse artificial chromosome (MAC) vector containing the entire genomic human CYP3A locus (hCYP3A-MAC mouse line) were bred with PXR-humanized mice in which the ligand binding domain of mouse PXR was replaced with that of human PXR, resulting in double humanized mice (hCYP3A-MAC/hPXR mouse line). Oral administration of the human PXR activator rifampicin increased hepatic expression of CYP3A4 mRNA and triazolam 1'- and 4-hydroxylation activities, CYP3A probe activities, in the liver and intestine microsomes of hCYP3A-MAC/hPXR mice. The plasma concentration of

triazolam after oral dosing was significantly decreased by rifampicin treatment in hCYP3A-MAC/hPXR mice but not in hCYP3A-MAC mice. In addition, mass spectrometry imaging analysis showed that rifampicin treatment increased the formation of hydroxytriazolam in the intestine of hCYP3A-MAC/hPXR mice after oral dosing of triazolam. The plasma concentration of 1'- and 4-hydroxytriazolam in portal blood was also increased by rifampicin treatment in hCYP3A-MAC/hPXR mice. These results suggest that the hCYP3A-MAC/hPXR mouse line may be a useful model to predict human PXR-dependent induction of metabolism of CYP3A4 substrates in the liver and intestine.

*¹ Chiba University

*² Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

*³ Tottori University

*⁴ Hoshi University

*⁵ Japan Bioassay Research Center

*⁶ Shimadzu Corporation

Yokota S, Shirahata T^{*1}, Yusa J^{*2}, Sakurai Y^{*2}, Ito H^{*2}, Oshio S^{*1}: Long-term dietary intake of excessive vitamin A impairs spermatogenesis in mice.

J Toxicol Sci. 2019;44(4):257-71. doi 10.2131/jts.44.257

Vitamin A and its derivatives contribute to many physiological processes, including vision, neural differentiation, and reproduction. Vitamin A deficiency causes early cessation of spermatogenesis, characterized by a marked depletion of germ cells. However, there has been no clear understanding about the role of chronic intake of vitamin A excess (VAE) in spermatogenesis. The objective of this study was to investigate whether chronic intake of VAE diet causes arrest of spermatogenesis. To examine the effects of VAE on spermatogenesis, we used ICR male mice fed with control (AIN-93G purified diet: 4 IU/g) diet or VAE (modified AIN-93G diet with VAE: 1,000 IU/g) diet for 7 weeks (from 3 to 10 weeks of age). At 10 weeks of age, the retinol concentration in the testes of VAE mice was significantly higher than that of control mice. Testicular cross sections from control mice contained a normal array of germ cells, while the seminiferous tubules from VAE mice exhibited varying degrees of testicular degeneration. Daily sperm production in VAE testes was dramatically decreased compared to that in control testes. Sperm

viability, motility, and morphology were also impaired in VAE mice. Furthermore, we examined the effects of VAE on the expression of genes involved in retinoid signaling and spermatogenesis to determine the underlying molecular mechanisms. Therefore, we are the first to present results describing the long-term dietary intake of VAE impairs spermatogenesis using a mouse model.

Keywords: Spermatogenesis, Retinoid, Toxicology

*¹ Department of Hygiene Chemistry, Ohu University School of Pharmaceutical Sciences.

*² Department of Oral Medical Sciences, Ohu University School of Dentistry.

Nomura Y*, Ikuta S*, Yokota S, Mita J*, Oikawa M*, Matsushima H*, Amano A*, Shimonomura K*, Seya Y*, Koike C*: Evaluation of critical flicker-fusion frequency measurement methods using a touchscreen-based visual temporal discrimination task in the behaving mouse.

Neurosci Res. 2019;148:28-33. doi 10.1016/j.neures.2018.12.001

The critical flicker-fusion frequency (CFF), defined as the frequency at which a flickering light is indistinguishable from a continuous light, is a useful measure of visual temporal resolution. The mouse CFF has been studied by electrophysiological approaches such as recordings of the electroretinogram (ERG) and the visually evoked potential (VEP), but it has not been measured behaviorally. Here we estimated the mouse CFF by using a touchscreen based operant system. The test with ascending series of frequencies and that with randomized frequencies resulted in about 17 and 14 Hz, respectively, as the frequency which could not be distinguished from steady lights. Since the ascending method of limits tend to overestimate the threshold than the descending method, we estimated the mouse CFF to be about 14 Hz. Our results highlight usefulness of the operant conditioning method in measurement of the mouse visual temporal resolution.

Keywords: Visual contrast, Operant behavior, Critical flicker-fusion

* College of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University

Goto M*, Saito H, Hiradate Y*, Hara K*, Tanemura K*: Differences in resistance against osmotic challenge among C57BL/6, DBA/2 and their hybrid mice MII stage oocytes.

Zygote. 2019;27(4):250-254. doi 10.1017/S0967199418000370

Oocytes of B6D2F1 (BDF1) mice are often used as recipients for intracytoplasmic sperm injection because of their cell membrane resistance against capillary penetration. It is assumed that oocytes of BDF1 mice have superior traits because of their hybrid vigour. However, the mechanisms of hybrid vigour are unclear. In this study, we focused on the membrane resistance of MII stage oocytes against changes in extracellular osmotic pressure. As a result, MII stage oocytes of inbred C57BL/6 and DBA/2 mice showed high tolerance in either a hypertonic or a hypotonic environment. Conversely, MII stage oocytes of hybrid BDF1 and D2B6F1 mice showed high tolerance in both hypertonic and hypotonic environments. Therefore, it is considered that MII stage oocytes of hybrid mice have superior traits than those of inbred mice. Our findings demonstrated that the hybrid vigour exists in the form of resistance to extracellular osmotic environment in hybrid MII stage oocytes.

* Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University

Saito H, Hara K*¹, Tominaga T*², Nakashima K*³, Tanemura K*¹: Early-life exposure to low levels of permethrin exerts impairments in learning and memory with the effects on neuronal and glial population in adult male mice.

Journal of Applied Toxicology. 2019;39(12):1651-1662. doi 10.1002/jat.3882

Permethrin, a pyrethroid chemical, is widely used as a pesticide because of its rapid insecticidal activity. Although permethrin is considered to exert very low toxicity in mammals, the effects of early, low-level, chronic exposure on the adult central nervous system are unclear. In this study, we investigated the effects of low-level, chronic permethrin exposure in early life on the brain functions of adult mice, using environmentally relevant concentrations. We exposed mice to the acceptable daily intake level of permethrin (0.3 ppm) in drinking water during the prenatal and

postnatal periods. We then examined the effects on the central nervous system in adult male offspring. In the permethrin group, we detected behavior that displayed incomplete adaptation to a novel environment, as well as an impairment in learning and memory. In addition, immunohistochemical analysis revealed an increase in doublecortin-(an immature neuron marker) positive cells in the hippocampal dentate gyrus in the permethrin exposure group compared with the control group. Additionally, in the permethrin exposure group there was a decrease in astrocyte number in the hilus of the dentate gyrus, and remaining astrocytes were often irregularly shaped. These results suggest that exposure to permethrin at low levels in early life affects the formation of the neural circuit base and behavior after maturation. Therefore, in the central nervous system of male mice, low - level, chronic permethrin exposure during the prenatal and postnatal periods has effects that were not expected based on the known effects of permethrin exposure in mature animals.

*¹ Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University

*² Institute of Neuroscience, Tokushima Bunri University

*³ Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Igarashi T, Suzuki H, Ushida K, Matsumoto M, Inoue K, Kanno T*¹, Miwa Y*², Ishii T*³, Nagase T*², Katsumata Y*³, Hirose A: Initial hazard assessment of 1,4-dichlorobutane: Genotoxicity tests, 28-day repeated-dose toxicity test, and reproductive/developmental toxicity screening test in rats.

Regul Toxicol Pharmacol. 2020;112:104610. doi 10.1016/j.yrtph.2020.104610

1,4-Dichlorobutane (1,4-DCB) is used as raw materials for drugs, pesticides, fragrances, and chemical fibers, and being used as a solvent. Its toxicity data was insufficient for screening assessment under the Japanese Chemical Substances Control Law. We conducted toxicity tests and hazard classification for screening assessment. 1,4-DCB showed negative in the Ames test, positive in the in vitro chromosomal aberrations test with metabolic activation, and negative in the in vivo mouse bone-marrow micronucleus test.

The 28-day repeated-dose toxicity study, where male and female rats were administered 1,4-DCB by gavage at 0, 12, 60, and 300 mg/kg/day, showed significant effects on the liver and pancreas from 12 mg/kg/day and kidney at 300 mg/kg/day. Based on periportal hepatocellular hypertrophy and decreased zymogen granules in pancreas, the lowest observed adverse effect level (LOAEL) of 12 mg/kg/day was obtained. The reproductive/developmental toxicity screening study, in which male and female rats were administered 1,4-DCB by gavage at dose of 0, 2.4, 12, and 60 mg/kg/day for 42–46 days, showed that the delivery index was decreased at 60 mg/kg/day without maternal toxicity. Based on the general toxicity, we classified this chemical as hazard class 2, with a D-value (Derived No Effect Level) of 0.002 mg/kg/day.

Keywords: cas no. 110-56-5, chemical substances control law, D-value

^{*1} CMIC Pharma Science Co., Ltd., CMIC Bioresearch Center

^{*2} Nihon Bioresearch Inc.

^{*3} BoZo Research Center Inc.

Abdelgied M^{*1}, El-Gazzar AM^{*1}, Alexander WT^{*1}, Numano T^{*1}, Iigou M^{*1}, Naiki-Ito A^{*1}, Takase H^{*1}, Hirose A, Taquahashi Y, Kanno J^{*2}, Abdelhamid M^{*1}, Abdou KA^{*3}, Takahashi S^{*1}, Alexande DB^{*1}, Tsuda H^{*1}: Carcinogenic effect of potassium octatitanate (POT) fibers in the lung and pleura of male Fischer 344 rats after intrapulmonary administration.

Part Fibre Toxicol 2019 2;16(1):34. doi 10.1186/s12989-019-0316-2

Background: Potassium octatitanate fibers (K₂O•8TiO₂, POT fibers) are used as an asbestos substitute. Their physical characteristics suggest that respirable POT fibers are likely to be carcinogenic in the lung and pleura. However, previous 2-year inhalation studies reported that respired POT fibers had little or no carcinogenic potential. In the present study ten-week old male F344 rats were left untreated or were administered vehicle, 0.25 or 0.5 mg rutile-type nano TiO₂ (r-nTiO₂), 0.25 or 0.5 mg POT fibers, or 0.5 mg MWCNT-7 by intra-tracheal intrapulmonary spraying (TIPS), and then observed for 2 years. Results: There were no differences between

the r-nTiO₂ and control groups. The incidence of bronchiolo-alveolar cell hyperplasia was significantly increased in the groups treated with 0.50 mg POT and 0.50 mg MWCNT-7. The overall incidence of lung tumors, however, was not increased in either the POT or MWCNT-7 treated groups. Notably, the carcinomas that developed in the POT and MWCNT-7 treated rats were accompanied by proliferative fibrous connective tissue while the carcinomas that developed in the untreated rats and the r-nTiO₂ treated rats were not (carcinomas did not develop in the vehicle control rats). In addition, the carcinoma that developed in the rat treated with 0.25 mg POT was a squamous cell carcinoma, a tumor that develops spontaneously in about 1 per 1700 rats. The incidence of mesothelial cell hyperplasia was 4/17, 7/16, and 10/14 and the incidence of malignant mesothelioma was 3/17, 1/16, and 2/14 in the 0.25 mg POT, 0.5 mg POT, and MWCNT-7 treated groups, respectively. Neither mesothelial cell hyperplasia nor mesothelioma developed in control rats or the rats treated with r-nTiO₂. Since the incidence of spontaneously occurring malignant mesothelioma in rats is extremely low, approximately 1 per 1000 animals (Japan Bioassay Research Center [JBRC] historical control data), the development of multiple malignant mesotheliomas in the POT and MWCNT-7 treated groups was biologically significant.

Conclusion: The incidence of pleural mesotheliomas in male F344 rats administered POT fibers and MWCNT-7 was significantly higher than the JBRC historical control data, indicating that the incidence of pleural mesothelioma in the groups administered POT fibers and MWCNT-7 fibers via the airway using TIPS was biologically significant. The incidence of type II epithelial cell hyperplasia and the histology of the carcinomas that developed in the POT treated rats also indicates that respirable POT fibers are highly likely to be carcinogenic in the lungs of male F344 rats.

^{*1} Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

^{*2} Japan Bioassay Research Center

^{*3} Beni-Suef University

Abdelgied M^{*1}, El-Gazzar AM^{*1}, Alexander DB^{*1}, Alexander WT^{*1}, Numano T^{*1}, Iigou M^{*1}, Naiki-Ito

A^{*1}, Takase H^{*1}, Abdou KA^{*2}, Hirose A, Taquahashi Y, Kanno J^{*3}, Abdelhamid M^{*2}, Tsuda H^{*1}, Takahashi S^{*1}: Pulmonary and pleural toxicity of potassium octatitanate fibers, rutile titanium dioxide nanoparticles, and MWCNT-7 in male Fischer 344 rats.

Arch Toxicol 2019;93(4):909-920. doi 10.1007/s00204-019-02410-z

Potassium octatitanate (K₂O·8TiO₂, POT) fibers are used as an alternative to asbestos. Their shape and biopersistence suggest that they are possibly carcinogenic. However, inhalation studies have shown that respired POT fibers have little carcinogenic potential. We conducted a short-term study in which we administered POT fibers, and anatase and rutile titanium dioxide nanoparticles (a-nTiO₂, r-nTiO₂) to rats using intra-tracheal intra-pulmonary spraying (TIPS). We found that similarly to other materials, POT fibers were more toxic than non-fibrous nanoparticles of the same chemical composition, indicating that the titanium dioxide composition of POT fibers does not appear to account for their lack of carcinogenicity. The present report describes the results of the 3-week and 52-week interim killing of our current 2-year study of POT fibers, with MWCNT-7 as a positive control and r-nTiO₂ as a non-fibrous titanium dioxide control. Male F344 rats were administered 0.5 ml vehicle, 62.5 µg/ml and 125 µg/ml r-nTiO₂ and POT fibers, and 125 µg/ml MWCNT-7 by TIPS every other day for 2 weeks (eight doses: total doses of 0.25 and 0.50 mg/rat). At 1 year, POT and MWCNT-7 fibers induced significant increases in alveolar macrophage number, granulation tissue in the lung, bronchiolo-alveolar cell hyperplasia and thickening of the alveolar wall, and pulmonary 8-OHdG levels. The 0.5 mg POT- and the MWCNT-7-treated groups also had increased visceral and parietal pleura thickness, increased mesothelial cell PCNA labeling indices, and a few areas of visceral mesothelial cell hyperplasia. In contrast, in the r-nTiO₂-treated groups, none of the measured parameters were different from the controls.

^{*1} Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

^{*2} Beni-Suef University

^{*3} Japan Bioassay Research Center

Kuwagata M, Muneoka K^{*}, Honda K^{*}, Miyazaki A^{*}: Hypothalamic monoaminergic pathology in a neurodevelopmental rat model showing prenatal 5-bromo-2'-deoxyuridine treatment-induced hyperactivity and hyporeproductivity

Neuropsychology 2019 3;79:161-169. doi 10.1159/000504552

Objective: Prenatal treatment of rats with 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) is a neurodevelopmental model showing hyperactivity and impaired sexual activity. Human neurodevelopmental disorders, such as autism, exhibit sex-related pathology, but sex-related neurodevelopment has not been fully investigated in this model. We conducted this study to facilitate the understanding of the pathophysiology of neurodevelopmental disorders. Methods: Pregnant rats received 50 mg/kg BrdU on gestational days 9-15. The tissue content of dopamine (DA), serotonin (5-HT), and their metabolites dihydroxyphenylacetic acid, homovanillic acid, and 5-hydroxyindoleacetic acid were measured in male and female offspring at 3 weeks (juveniles) and 10 weeks (adults) of age. Results: Prenatally BrdU-treated rats had reduced DA metabolism or DA content in the hypothalamus from the juvenile through the adult period without sex differences, but sex-specific striatal DA abnormalities emerged after maturation. A reduction in 5-HT metabolism was measured in the hypothalamus without sex differences throughout development. Developmental alterations in the striatal 5-HT states were sex-dependent. Temporal changes in DA or 5-HT metabolism were found in the frontal cortex and midbrain. Conclusion: The sex-specific influence of a genotoxic factor on the development of the DA and 5-HT systems was clarified in the hypothalamus and striatum. The results suggest that the observed sex dependence and region specificity are related to the pathology of social dysfunction in neurodevelopmental disorders.

* Showa University School of Medicine

Solecki R^{*1}, Rauch M^{*1}, Gall A^{*1}, Buschmann J^{*2}, Kellner R^{*4}, Kucheryavenko O^{*1}, Schmitt A^{*1}, Delrue N^{*5}, Li W^{*6}, Hu J^{*6}, Fujiwara M^{*7}, Kuwagata M, Mantovani A^{*8}, Makris SL^{*9}, Paumgarten F^{*10}, Schönfelder G^{*1,3}, Schneider S^{*12}, Vogl S^{*1}, Kleinstreuer N^{*13}, Schneider M^{*1}, Schulze F^{*1},

Fritsche E^{*14}, Clark R^{*15}, Shiota K^{*11}, Chahoud I^{*3}. Update of the DevTox data database for harmonized risk assessment and alternative methodologies in developmental toxicology: Report of the 9th Berlin Workshop on developmental toxicity.

Reprod Toxicol 2019;89:124-129. doi 10.1016/j.reprotox.2019.07.003

Representatives of applied science (e.g. governmental organizations, academia, and industry) met to discuss the progress towards a harmonized human health risk assessment in developmental toxicology of plant protection products, biocidal products, and other environmental chemicals at the 9th Berlin Workshop on Developmental Toxicity held in September 2018. Within the focus of the scientific discussion were the future of in-vitro methods for developmental and reproductive toxicology, the potential relevance of alternative species in testing of developmental effects, and risk and hazard assessment of developmental and endocrine effects.

Furthermore, the need for a harmonized terminology for classification of anomalies in laboratory animals in developmental toxicity studies aiming for human health risk assessment was determined. Here, the DevTox database was identified as an extremely valuable tool. Overall, the participants agreed that still one of the biggest challenges for testing developmental toxicity in the 21st century is the development of animal-free test strategies and alternatives to animal testing that could provide human-relevant information in a rapid, efficient, and mechanistically informative manner.

^{*1} German Federal Institute for Risk Assessment

^{*2} Hannover

^{*3} Charité Universitätsmedizin Berlin

^{*4} Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine

^{*5} Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)

^{*6} Fudan University

^{*7} Astellas Pharma Inc.

^{*8} Istituto Superiore di Sanità (ISS)

^{*9} U.S. Environmental Protection Agency

^{*10} Oswaldo Cruz Foundation Brazil

^{*11} Shiga University of Medical Sciences

^{*12} BASF SE, Ludwigshafen

^{*13} National Toxicology Program

^{*14} Leibniz Research Institute for Environmental Medicine

^{*15} Ruth Clark Associates Ltd.

Kumamoto T^{*1}, Senuma M^{*2}, Todoroki M^{*2}, Kumagai F^{*2}, Imai H^{*1}, Suzuki R^{*1}, Ogawa T^{*3}, Kuwagata M: 5-Fluorocytosine induces fetal skeletal malformations in rats by altering expression of Homeobox genes.

Fundam Toxicol Sci 2020;7(2):97-103. doi 10.2131/fts.7.97

5-Fluorocytosine (5-FC) is an antimycotic and teratogenic compound. Oral administration of 5-FC to pregnant rats on gestational day (GD)9 and 13 was shown to induce thoracolumbar supernumerary ribs (TSR, 14th rib) and abnormal digits, respectively, in fetuses. This study investigated the effects of 5-FC on homeobox genes, which control the anterior-posterior axis. 5-FC (75 mg/kg) was administered orally on GD9 and GD13, and tissues collected from cranial and caudal regions of TSR sites were analyzed. Following 5-FC administration on GD9, the levels of expression of Hoxa10, which determine the position of the thoracic and lumbar vertebrae, were decreased at GD13. Analysis of hindlimbs 6 hours after administration on GD13 showed decreases in expression of Hoxa11, Hoxd12, and Hoxd13, the Hox genes responsible for limb formation from the proximal to distal, and from the anterior to posterior directions. The present findings showed that altered expression of Hox genes contributes to 5-FC teratogenicity.

^{*1} Ohu University

^{*2} Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

^{*3} Saitama University

Izumi-Nakaseko H^{*1}, Fujiyoshi M^{*2}, Hagiwara-Nagasawa M^{*1}, Goto A^{*1}, Chiba K^{*1}, Kambayashi R^{*1}, Naito AT^{*1}, Ando K^{*3}, Kanda Y, Ishii I^{*4}, Sugiyama A^{*1}: Dasatinib can Impair Left Ventricular Mechanical Function But May Lack Proarrhythmic Effect: A Proposal of Non-clinical Guidance for Predicting Clinical Cardiovascular Adverse Events of Tyrosine Kinase Inhibitors.

Cardiovasc Toxicology 2020;20:58-70

Tyrosine kinase inhibitors are known to clinically induce various types of cardiovascular adverse events; however, it is still difficult to predict them at preclinical stage. In order to explore how to better predict such drug-induced cardiovascular adverse events, we tried to develop a new protocol by assessing acute electrophysiological, cardiohemodynamic, and cytotoxic effects of dasatinib in vivo and in vitro. Dasatinib at 0.03 and 0.3 mg/kg was intravenously administered to the halothane-anesthetized dogs for 10 min with an interval of 20 min between the dosing (n = 4). Meanwhile, that at 0.1, 0.3, and 1 μ M was cumulatively applied to the human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) (n = 7). In the dogs, the low and high doses provided peak plasma concentrations of 40 ± 5 (0.08) and 615 ± 38 ng/mL (1.26 μ M), respectively. The low dose decreased the heart rate, impaired the left ventricular mechanical function, and prolonged the ventricular effective refractory period. The high dose prolonged the repolarization period, induced hemorrhagic tendency, and increased plasma cardiac troponin I level in addition to enhancement of the changes observed after the low dose, whereas it neither affected the cardiac conduction nor induced ventricular arrhythmias. In the hiPSC-CMs, dasatinib prolonged the repolarization and refractory periods like in dogs, while it did not induce apoptotic or necrotic process, but that it increased the conduction speed. Clinically observed major cardiovascular adverse events of dasatinib were observed qualitatively by currently proposed assay protocol, which may become a useful guide for predicting the cardiotoxicity of new tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: dasatinib, halothane-anesthetized dogs, human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes

*¹ Toho University

*² Okayama University

*³ Chiba Institute of Science

*⁴ Chiba University

Goto A*, Hagiwara-Nagasawa M*, Chiba K*, Kambayashi R*, Nunoi Y*, Izumi-Nakaseko H*, Matsumoto A*, Kanda Y, Sugiyama A*: Pharmacological β -adrenoceptor blockade can

augment torsadogenic action of IKr inhibitor: Comparison of proarrhythmic effects of d-sotalol and dl-sotalol in the chronic atrioventricular block dogs.

J Pharmacol Sci. 2019;141:86-9

Information is still limited whether β -blockade may augment or attenuate the onset of torsade de pointes in patients with I_{Kr} inhibitor-induced labile repolarization process. We compared the proarrhythmic effects of d-sotalol with those of dl-sotalol using the chronic atrioventricular block dogs, since d- and l-isomers share a similar blocking action on I_{Kr} but β -blocking activity resides only in l-isomer. dl-Sotalol (3 mg/kg, p.o.) induced torsade de pointes in 3 out of 4 animals, whereas d-sotalol (3 mg/kg, p.o.) induced it in only 1 out of 4 animals. Thus, β -blockade can augment torsadogenic action of IKr inhibitor.

Keywords: I_{Kr} inhibitor, β -blockade, torsade de pointes

* Toho University

Yamada S*, Kanda Y: Retinoic acid promotes barrier functions in human iPSC-derived intestinal epithelial monolayers.

J Pharmacol Sci. 2019;140:337-44

Vitamin A (VA) is a fat-soluble micronutrient that plays essential roles in various biological processes, including cell growth, differentiation, and apoptosis. In the intestine, VA are known to promote mucosal homeostasis and immunity. However, the effect of VA in intestinal development has not been well elucidated. In the present study, we generated human intestine organoids from human induced pluripotent stem cells (iPSCs), and investigated the effect of the VA active metabolite all-trans retinoic acid (RA), on differentiation into intestinal organoids. As a result, RA increased the gene expression of a drug-metabolizing enzyme CYP3A4, as a functional molecule of intestinal mature development, in iPSC-derived intestinal organoids. In addition, RA increased transepithelial electrical resistance, an indicator of epithelial integrity, and decreased the permeability of monolayers to fluorescein isothiocyanate-labeled dextran in intestinal epithelial monolayers. Finally, RA increased the expression of ZO-1, a marker of tight junctions, which are essential for intestinal epithelial barrier function. Taken together, these results indicate that RA promotes barrier functions of iPSC-derived intestinal

epithelial monolayers by increasing ZO-1 expression.

Keywords: retinoic acid, induced pluripotent stem cells, intestinal organoids

* Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)

Kodama M^{*1}, Furutani K^{*2,3}, Kimura R^{*4}, Ando T^{*4}, Sakamoto K^{*5}, Nagamori S^{*6}, Ashihara T^{*7}, Kurachi Y^{*2}, Sekino Y^{*1}, Furukawa T^{*4}, Kanda Y, Kurokawa J^{*5}: Systematic expression analysis of genes related to generation of action potentials in human iPS cell-derived cardiomyocytes.

J Pharmacol Sci. 2019;140:325-30

Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) are a valuable tool to characterize the pharmacology and toxic effects of drugs on heart cells. In particular, hiPSC-CMs can be used to identify drugs that generate arrhythmias. However, it is unclear whether the expression of genes related to generation of CM action potentials differs between hiPSC-CM cell lines and the mature human heart. To address this, we obtained accurate gene expression profiles of commercially available hiPSC-CM cell lines with quantitative real time RT-PCR analysis. Expression analysis of ten cardiac proteins important for generation of action potentials and three cardiac proteins important for muscle contractility was performed using GAPDH for normalization. Comparison revealed large variations in expression levels among hiPSC-CM cell lines and between hiPSC-CMs and normal human heart. In general, gene expression in hiPSC-CM cell lines was more similar to an immature, stem-like cell than a mature cardiomyocyte from human heart samples. These results provide quantitative information about differences in gene expression between hiPSC-CM cell lines, essential for interpreting pharmacology experiments. Our approach can be used as an experimental guideline for future research on gene expression in hiPSC-CMs.

Keywords: iPS cells, quantitative real time-PCR, reference gene

^{*1} University of Tokyo

^{*2} Osaka University

^{*3} University of California

^{*4} Tokyo Medical and Dental University

^{*5} University of Shizuoka

^{*6} Nara Medical University

^{*7} Shiga University of Medical Science

Sugiyama A^{*}, Hagiwara-Nagasawa M^{*}, Kambayashi R^{*}, Goto A^{*}, Chiba K^{*}, Naito AT^{*}, Kanda Y, Matsumoto A^{*}, Izumi-Nakaseko H^{*}: Analysis of electro-mechanical relationship in human iPS cell-derived cardiomyocytes sheets under proarrhythmic condition assessed by simultaneous field potential and motion vector recordings.

J Pharmacol Sci. 2019;140:317-20

We investigated the electro-mechanical relationship of human iPS cell-derived cardiomyocyte sheets under arrhythmic condition, which was induced by digitalis intoxication along with the electrical train stimulation (n = 4). We adopted motion vector analysis by high-speed video microscopy and extracellular field potential recording by 64-microelectrode array system. The motion vector analysis uncovered local contractile events at resting phase, at which the field potential analysis showed no deflection in any cell sheet. Thus, motion vector analysis may provide supplemental information over field potential recording in detecting Ca²⁺-triggered arrhythmias, which may become a new strategy for assessing arrhythmic liability of test articles.

Keywords: electro-mechanical relationship, human iPS cell-derived cardiomyocytes, motion vector

* Toho University

Goto A^{*}, Hagiwara-Nagasawa M^{*}, Kambayashi R^{*}, Chiba K^{*}, Izumi-Nakaseko H^{*}, Naito AT^{*}, Kanda Y, Sugiyama A^{*}: Measurement of J-T_{peakC} along with QT-Interval Prolongation May Increase the Assay Sensitivity and Specificity for Predicting the Onset of Drug-Induced Torsade de Pointes: Experimental Evidences Based on Proarrhythmia Model Animals.

Cardiovasc Toxicol. 2019;19:357-64

dl-Sotalol which can block both K⁺ channel and β-adrenoceptor has been shown to prolong the J-T_{peakC} of electrocardiogram in beagle dogs but tended to shorten it in microminipigs, although the drug prolonged the QT interval in both animals under physiologically maintained experimental condition. In order to estimate how the changes in the J-T_{peakC} in

the normal hearts would be reflected in the pathologic hearts, we compared proarrhythmic effects of dl-sotalol by using proarrhythmia models of beagle dogs and microminipigs, of which atrioventricular node had been ablated > 2 months and 8-9 weeks before, respectively (n = 4 for each species). dl-Sotalol in an oral dose of 10 mg/kg induced torsade de pointes in three out of four beagle dogs, which degenerated into ventricular fibrillation. In microminipigs, the same dose did not trigger torsade de pointes at all, whereas intermittent ventricular pauses were observed in each animal after the drug treatment. These results indicate that assessment of the J-T_{peakc} along with the QT-interval prolongation in healthy subjects may provide reliable information of risk prediction for patients susceptible to the drug-induced torsade de pointes.

Keywords: beagle dogs, J-T_{peakc}, microminipigs

* Toho University

Nishimura A^{*1,2}, Shimoda K^{*2,3}, Tanaka T^{*2,4}, Toyama T^{*2}, Nishiyama K^{*1}, Shinkai Y^{*2}, Numaga-Tomita T^{*2,3}, Yamazaki D, Kanda Y, Akaike T^{*5}, Kumagai Y^{*2}, Nishida M^{*1,2,3}: Depolysulfidation of Drp1 induced by low-dose methylmercury exposure increases cardiac vulnerability to hemodynamic overload.

Sci Signal. 2019;12(587):eaaw1920. doi: 10.1126/scisignal.aaw1920.

Chronic exposure to methylmercury (MeHg), an environmental electrophilic pollutant, reportedly increases the risk of human cardiac events. We report that exposure to a low, non-neurotoxic dose of MeHg precipitated heart failure induced by pressure overload in mice. Exposure to MeHg at 10 ppm did not induce weight loss typical of higher doses but caused mitochondrial hyperfission in myocardium through the activation of Drp1 by its guanine nucleotide exchange factor filamin-A. Treatment of neonatal rat cardiomyocytes with cilnidipine, an inhibitor of the interaction between Drp1 and filamin-A, suppressed mitochondrial hyperfission caused by low-dose MeHg exposure. Modification of cysteine residues in proteins with polysulfides is important for redox signaling and mitochondrial homeostasis in mammalian cells. We found that MeHg targeted rat Drp1 at Cys⁶²⁴, a redox-sensitive residue whose SH side chain forms a bulky

and nucleophilic polysulfide (Cys⁶²⁴-S_(n)H). MeHg exposure induced the depolysulfidation of Cys⁶²⁴-S_(n)H in Drp1, which led to filamin-dependent activation of Drp1 and mitochondrial hyperfission. Treatment with NaHS, which acts as a donor for reactive polysulfides, reversed MeHg-evoked Drp1 depolysulfidation and vulnerability to mechanical load in rodent and human cardiomyocytes and mouse hearts. These results suggest that depolysulfidation of Drp1 at Cys⁶²⁴-S_(n)H by low-dose MeHg increases cardiac fragility to mechanical load through filamin-dependent mitochondrial hyperfission.

Keywords: human cardiomyocyte, mitochondria, Drp1

*¹ Kyushu University

*² National Institutes of Natural Sciences

*³ SOKENDAI (School of Life Science, Graduate University for Advanced Studies)

*⁴ University of Tsukuba

*⁵ Tohoku University

Akiyama Y*, Shinose M*, Watanabe H*, Yamada S, Kanda Y: Cryoprotectant-free cryopreservation of mammalian cells by superflash freezing.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116:7738-43

Cryopreservation is widely used to maintain backups of cells as it enables the semipermanent storage of cells. During the freezing process, ice crystals that are generated inside and outside the cells can lethally damage the cells. All conventional cryopreservation methods use at least one cryoprotective agent (CPA) to render water inside and outside the cells vitreous or nanocrystallized (near-vitrification) without forming damaging ice crystals. However, CPAs should ideally be avoided due to their cytotoxicity and potential side effects on the cellular state. Herein, we demonstrate the CPA-free cryopreservation of mammalian cells by ultrarapid cooling using inkjet cell printing, which we named superflash freezing (SFF). The SFF cooling rate, which was estimated by a heat-transfer stimulation, is sufficient to nearly vitrify the cells. The experimental results of Raman spectroscopy measurements, and observations with an ultrahigh-speed video camera support the near-vitrification of the droplets under these conditions. Initially, the practical utility of SFF was demonstrated on mouse

fibroblast 3T3 cells, and the results were comparable to conventional CPA-assisted methods. Then, the general viability of this method was confirmed on mouse myoblast C2C12 cells and rat primary mesenchymal stem cells. In their entirety, the thus-obtained results unequivocally demonstrate that CPA-free cell cryopreservation is possible by SFF. Such a CPA-free cryopreservation method should be ideally suited for most cells and circumvent the problems typically associated with the addition of CPAs.

Keywords: cryopreservation, cryoprotectant agent-free, inkjet cell printing

* Shinshu University

Ribeiro AJS^{*1}, Guth BD^{*2,3}, Engwall M^{*4}, Eldridge S^{*5}, Foley CM^{*6}, Guo L^{*7}, Gintant G^{*6}, Koerner J^{*1}, Parish ST^{*8}, Pierson JB^{*8}, Brock M^{*9}, Chaudhary KW^{*10}, Kanda Y, Berridge B^{*11}: Considerations for an In Vitro, Cell Based Testing Platform for Detection of Drug-Induced Inotropic Effects in Early Drug Development. Part 2: Designing and Fabricating Microsystems for Assaying Cardiac Contractility With Physiological Relevance Using Human iPSC-Cardiomyocytes.

Front Pharmacol. 2019;10:934.

Contractility of the myocardium engines the pumping function of the heart and is enabled by the collective contractile activity of its muscle cells: cardiomyocytes. The effects of drugs on the contractility of human cardiomyocytes *in vitro* can provide mechanistic insight that can support the prediction of clinical cardiac drug effects early in drug development. Cardiomyocytes differentiated from human-induced pluripotent stem cells have high potential for overcoming the current limitations of contractility assays because they attach easily to extracellular materials and last long in culture, while having human- and patient-specific properties. Under these conditions, contractility measurements can be non-destructive and minimally invasive, which allow assaying sub-chronic effects of drugs. For this purpose, the function of cardiomyocytes *in vitro* must reflect physiological settings, which is not observed in cultured cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells because of the fetal-like properties of their contractile machinery. Primary

cardiomyocytes or tissues of human origin fully represent physiological cellular properties, but are not easily available, do not last long in culture, and do not attach easily to force sensors or mechanical actuators. Microengineered cellular systems with a more mature contractile function have been developed in the last 5 years to overcome this limitation of stem cell-derived cardiomyocytes, while simultaneously measuring contractile endpoints with integrated force sensors/actuators and image-based techniques. Known effects of engineered microenvironments on the maturity of cardiomyocyte contractility have also been discovered in the development of these systems. Based on these discoveries, we review here design criteria of microengineered platforms of cardiomyocytes derived from pluripotent stem cells for measuring contractility with higher physiological relevance. These criteria involve the use of electromechanical, chemical and morphological cues, co-culture of different cell types, and three-dimensional cellular microenvironments. We further discuss the use and the current challenges for developing and improving these novel technologies for predicting clinical effects of drugs based on contractility measurements with cardiomyocytes differentiated from induced pluripotent stem cells. Future research should establish contexts of use in drug development for novel contractility assays with stem cell-derived cardiomyocytes.

Keywords: cellular alignment, co-culture, electrical stimulation

*1 US Food and Drug Administration

*2 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

*3 North-West University

*4 Amgen Research

*5 National Institutes of Health

*6 Integrated Sciences and Technology

*7 Frederick National Laboratory for Cancer Research

*8 Health and Environmental Sciences Institute

*9 Genentech

*10 GlaxoSmithKline plc

*11 National Institute of Environmental Health Sciences

Guth BD^{*1,2}, Engwall M^{*3}, Eldridge S^{*4}, Foley CM^{*}, Guo L^{*6}, Gintant G^{*5}, Koerner J^{*7}, Parish ST^{*8}, Pierson JB^{*8}, Ribeiro AJS^{*7}, Zabka T^{*9}, Chaudhary KW^{*10}, Kanda Y, Berridge B^{*11}: Considerations

for an In Vitro, Cell-Based Testing Platform for Detection of Adverse Drug-Induced Inotropic Effects in Early Drug Development. Part 1: General Considerations for Development of Novel Testing Platforms.

Front Pharmacol. 2019;10:884.

Drug-induced effects on cardiac contractility can be assessed through the measurement of the maximal rate of pressure increase in the left ventricle (LVdP/dt_{max}) in conscious animals, and such studies are often conducted at the late stage of preclinical drug development. Detection of such effects earlier in drug research using simpler, *in vitro* test systems would be a valuable addition to our strategies for identifying the best possible drug development candidates. Thus, testing platforms with reasonably high throughput, and affordable costs would be helpful for early screening purposes. There may also be utility for testing platforms that provide mechanistic information about how a given drug affects cardiac contractility. Finally, there could be *in vitro* testing platforms that could ultimately contribute to the regulatory safety package of a new drug. The characteristics needed for a successful cell or tissue-based testing platform for cardiac contractility will be dictated by its intended use. In this article, general considerations are presented with the intent of guiding the development of new testing platforms that will find utility in drug research and development. In the following article (part 2), specific aspects of using human-induced stem cell-derived cardiomyocytes for this purpose are addressed.

Keywords: cardiomyocyte, contractility, inotropic state

*1 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

*2 North-West University

*3 Amgen Research

*4 National Institutes of Health

*5 Integrated Sciences and Technology

*6 Leidos Biomedical Research, Inc.

*7 US Food and Drug Administration

*8 Health and Environmental Sciences Institute

*9 Genentech

*10 GlaxoSmithKline plc

*11 National Institute of Environmental Health Sciences

Satsuka A, Kanda Y: Cardiotoxicity assessment of drugs using human iPS cell-derived cardiomyocytes: From proarrhythmia risk to cardiooncology.

Curr Pharm Biotechnol. 2019 doi: 10.2174/1389201020666190628143345.

Growing evidence suggests that human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) can be used as a new human cell-based platform to assess cardiac toxicity/safety during drug development. Cardiotoxicity assessment is highly challenging due to species differences and various toxicities, such as electrophysiological and contractile toxicities, which can result in proarrhythmia and heart failure. To explore proarrhythmia risk, the multi-electrode array (MEA) platform is widely used to assess QT-interval prolongation and the proarrhythmic potential of drug candidates using hiPSC-CMs. Several consortiums, including the Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay (CiPA) and the Japanese iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) have demonstrated the applicability of hiPSC-CMs/MEA for assessing the torsadogenic potential of drug candidates. Additionally, contractility is a key safety issue in drug development, and efforts have been undertaken to measure contractility by a variety of imaging-based methods using iPS-CMs. Therefore, hiPSC-CMs might represent a standard testing tool for evaluating proarrhythmic and contractile potentials. This review provides new insights into the practical application of hiPSC-CMs in early or late-stage non-clinical testing during drug development.

Keywords: cardiac safety, contractility, human iPS cells

Hayashi MK^{*1,2}, Nishioka T^{*3}, Shimizu H, Takahashi K, Kakegawa W^{*2}, Mikami T^{*4}, Hirayama Y^{*5}, Koizumi S^{*5}, Yoshida S^{*4}, Yuzaki M^{*2}, Tammi M^{*6}, Sekino Y^{*7}, Kaibuchi K^{*5}, Mogami Y, Yasui M^{*2}, Sato K: Hyaluronan synthesis supports glutamate transporter activity.

J Neurochem. 2019;150:249-63

Hyaluronan is synthesized, secreted, and anchored by hyaluronan synthases (HAS) at the plasma membrane and comprises the backbone of perineuronal nets around neuronal soma and dendrites. However, the molecular targets of hyaluronan to regulate synaptic transmission in the central nervous system have not been fully identified. Here, we report that

hyaluronan is a negative regulator of excitatory signals. At excitatory synapses, glutamate is removed by glutamate transporters to turn off the signal and prevent excitotoxicity. Hyaluronan synthesized by HAS supports the activity of glial glutamate transporter 1 (GLT1). GLT1 also retracted from cellular processes of cultured astrocytes after hyaluronidase treatment and hyaluronan synthesis inhibition. A serial knockout study showed that all three HAS subtypes recruit GLT1 to cellular processes. Furthermore, hyaluronidase treatment activated neurons in a dissociated rat hippocampal culture and caused neuronal damage due to excitotoxicity. Our findings reveal that hyaluronan helps to turn off excitatory signals by supporting glutamate clearance.

Keywords: excitotoxicity, glutamate transporter, hyaluronan

*1 International University of Health and Welfare

*2 Keio University

*3 Nagoya University

*4 Toyohashi University of Technology

*5 University of Yamanashi

*6 University of Eastern Finland

*7 University of Tokyo

Mizoi K^{*1}, Fukai Y^{*1}, Matsumoto E^{*1}, Koyama S^{*1,2}, Ishida S, Kojima H, Ogihara T^{*1}: Usefulness and limitations of mRNA measurement in HepaRG cells for evaluation of cytochrome P450 induction.

Fundamental Toxicological Sciences. 2020;7:9-14

Cytochrome P450s (CYPs) are involved in the metabolism of various drugs, and may generate toxic metabolites or intermediates that result in drug-induced liver injury (DILI). Consequently, inducers of CYPs may promote DILI. In a draft test guideline, the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) recommends measurement of the metabolic activity of CYP as an index for assessing CYP-inducing activity. However, change of mRNA level has also been used as a simple parameter to evaluate CYP induction. In this study, therefore, we examined the usefulness and limitations of mRNA expression measurement for evaluation of the CYP-genes induction in HepaRG cells. Our results indicate that mRNA measurements and metabolic activity measurements in HepaRG cells generally give

comparable results for fold-induction of CYPs.

Keywords: CYP induction, HepaRG, OECD

*1 Takasaki University of Health and Welfare

*2 RIKEN Cluster for Science

Takayama K^{*1}, Negoro R^{*1}, Yamashita T^{*1}, Kawai K^{*1}, Ichikawa M^{*1}, Mori T^{*2}, Nakatsu N^{*3}, Harada K^{*1}, Ito S^{*4}, Yamada H^{*3}, Yamaura Y^{*2}, Hirata K^{*1}, Ishida S, Mizuguchi H^{*1}: Generation of human iPS cell-derived intestinal epithelial cell monolayers by CDX2 transduction.

Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2019. doi:10.1016/j.jcmgh.2019.06.004.

To develop an effective and safe orally administered drug, it is important to predict its intestinal absorption rate, intestinal first-pass effect, and drug-drug interactions of orally administered drugs. We generated almost-homogenous Villin- and zonula occludens-1 (ZO1)-positive intestinal epithelial cells by caudal-related homeobox transcription factor 2 (CDX2) transduction into human iPS cell-derived intestinal progenitor cells. As the results, we succeeded in generating the human iPS-IECM that can be applied to various intestinal pharmacokinetics and drug-response tests of orally administered drugs.

Keywords: iPS cell-derived intestinal epithelial cell, differentiation, human iPS cell

*1 Osaka University

*2 Ono Pharmaceutical Co, Ltd

*3 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

*4 GenoMembrane Co, Ltd

Nakai S^{*1}, Shibata I^{*1}, Shitamichi T^{*1}, Yamaguchi H^{*2}, Takagi N^{*2}, Inoue T^{*3}, Nakagawa T^{*3}, Kiyokawa J^{*3}, Wakabayashi S^{*4}, Miyoshi T^{*5}, Higashi E^{*5}, Ishida S, Shiraki N^{*1}, Kume S^{*1}: Collagen vitrigel promotes hepatocytic differentiation of induced pluripotent stem cells into functional hepatocyte-like cells.

Biol Open. 2019. doi: 10.1242/bio.042192.

Differentiation of stem cells to hepatocytes provides an unlimited supply of human hepatocytes and therefore has been vigorously studied. To obtain matured hepatocytes from stem cells, we tested the effect of culturing human-induced pluripotent stem

(hiPS) cell-derived endoderm cells on collagen vitrigel membrane and compared with our previous reported nanofiber matrix. We cultured hiPS cell-derived endoderm cells on a collagen vitrigel membrane and examined the expression profiles, and tested the activity of metabolic enzymes. The results indicated that the present approach identified that collagen vitrigel membrane provides a suitable environment for the generation of hepatocytes from hiPS cells that resemble many characteristics of primary human hepatocytes.

Keywords: iPS cell-derived endoderm cells, collagen vitrigel membrane, human iPS cell

*¹ Tokyo Institute of Technology

*² Kanto Chemical Co.

*³ Chugai Pharmaceutical Co. Ltd

*⁴ Taisho Pharmaceutical Co., Ltd

*⁵ Toray Industries, Inc.

Irie T: Loose coupling between SK and P/Q-type Ca^{2+} channels in cartwheel cells of the dorsal cochlear nucleus.

J Neurophysiol 2019;12:1721-27

Small-conductance Ca^{2+} -activated K^+ (SK) and large conductance voltage- and Ca^{2+} -activated K^+ (BK) channels are Ca^{2+} -activated K^+ channels that control action potential firing in diverse neurons in the brain. In cartwheel cells of the dorsal cochlear nucleus, blockade of either channel type leads to excessive production of spike bursts. In the same cells, P/Q-type Ca^{2+} channels in plasma membrane and ryanodine receptors in endoplasmic reticulum supply Ca^{2+} to BK channels through Ca^{2+} nanodomain signaling. In this study, voltage-clamp experiments were performed in cartwheel cells in mouse brain slices to examine the Ca^{2+} signaling pathways underlying activation of SK channels. As with BK channels, SK channels required the activity of P/Q-type Ca^{2+} channels. However, this signaling occurred across Ca^{2+} micro- rather than nanodomain distances and was independent of Ca^{2+} release from endoplasmic reticulum. These differential modes of activation may lead to distinct time courses of the two K^+ currents and therefore control excitability of auditory neurons across different timescales.

Keywords: Ca^{2+} microdomains, P/Qtype Ca^{2+} channels

Sato C^{*1}, Yamazaki D, Sato M^{*1}, Takeshima H^{*1}, Memtily N^{*1,3}, Hatano Y^{*1}, Tsukuba T^{*4}, Sakai E^{*4}: Calcium Phosphate Mineralization in Bone Tissues Directly Observed in Aqueous Liquid by Atmospheric SEM (ASEM) Without Staining: Microfluidics Crystallization Chamber and immun-EM.

Sci Rep. 2019;9:7352

The malformation and disordered remodeling of bones induce various diseases, including osteoporosis. We have developed atmospheric SEM (ASEM) to directly observe aldehyde-fixed bone tissue immersed in radical scavenger buffer without thin sectioning. The short procedure realized the observation of bone mineralization surrounded by many cells and matrices in natural aqueous buffer, decreasing the risk of changes. In osteoblast primary cultures, mineralization was visible without staining. Correlative energy dispersive X-ray spectrometry indicated the formation of calcium phosphate mineral. Fixed bone was sectioned, and the section surface was inspected by ASEM. Mineralized trabeculae of talus spongy bone were directly visible. Associated large and small cells were revealed by phosphotungstic acid staining, suggesting remodeling by bone-absorbing osteoclasts and bone-rebuilding osteoblasts. In tibia, cortical bone layer including dense grains, was bordered by many cells with protrusions. Tissue immuno-EM performed in solution for the first time and anti-cathepsin-K antibody, successfully identified osteoclasts in femur spongy bone. A microfluidics chamber fabricated on the silicon nitride film window of an ASEM dish allowed mineralization to be monitored in vitro; calcium phosphate crystals as small as 50 nm were imaged. ASEM is expected to be widely applied to study bio-mineralization and bone-remodeling, and to help diagnose bone-related diseases.

Keywords: ASEM, X-ray, bone

*¹ National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST),

*² Kyoto University,

*³ Traditional Uyghur Medicine Institute of Xinjiang Medical University

*⁴ Nagasaki University

Zhou X^{*1}, Park KH^{*1}, Yamazaki D, Lin PH^{*1}, Nishi

M^{*2}, Ma Z^{*3}, Qiu L^{*3}, Murayama T^{*4}, Zou X^{*3}, Takeshima H^{*2}, Zhou J^{*5}, Ma J^{*1}: TRIC-A Channel Maintains Store Calcium Handling by Interacting With Type 2 Ryanodine Receptor in Cardiac Muscle.

Circ Res. 2020;126:417-35

Rationale: Trimeric intracellular cation (TRIC)-A and B are distributed to endoplasmic reticulum/sarcoplasmic reticulum intracellular Ca²⁺ stores. The crystal structure of TRIC has been determined, confirming the homotrimeric structure of a potassium channel. While the pore architectures of TRIC-A and TRIC-B are conserved, the carboxyl-terminal tail (CTT) domains of TRIC-A and TRIC-B are different from each other. Aside from its recognized role as a counterion channel that participates in excitation-contraction coupling of striated muscles, the physiological function of TRIC-A in heart physiology and disease has remained largely unexplored.

Objective: In cardiomyocytes, spontaneous Ca²⁺ waves, triggered by store overload-induced Ca²⁺ release mediated by the RyR2 (type 2 ryanodine receptor), develop extrasystolic contractions often associated with arrhythmic events. Here, we test the hypothesis that TRIC-A is a physiological component of RyR2-mediated Ca²⁺ release machinery that directly modulates store overload-induced Ca²⁺ release activity via CTT.

Methods and results: We show that cardiomyocytes derived from the TRIC-A^{-/-} (TRIC-A knockout) mice display dysregulated Ca²⁺ movement across sarcoplasmic reticulum. Biochemical studies demonstrate a direct interaction between CTT-A and RyR2. Modeling and docking studies reveal potential sites on RyR2 that show differential interactions with CTT-A and CTT-B. In HEK293 (human embryonic kidney) cells with stable expression of RyR2, transient expression of TRIC-A, but not TRIC-B, leads to apparent suppression of spontaneous Ca²⁺ oscillations. Ca²⁺ measurements using the cytosolic indicator Fura-2 and the endoplasmic reticulum luminal store indicator D1ER suggest that TRIC-A enhances Ca²⁺ leak across the endoplasmic reticulum by directly targeting RyR2 to modulate store overload-induced Ca²⁺ release. Moreover, synthetic CTT-A peptide facilitates RyR2 activity in lipid bilayer reconstitution system, enhances Ca²⁺ sparks in permeabilized TRIC-A^{-/-}

cardiomyocytes, and induces intracellular Ca²⁺ release after microinjection into isolated cardiomyocytes, whereas such effects were not observed with the CTT-B peptide. In response to isoproterenol stimulation, the TRIC-A^{-/-} mice display irregular ECG and develop more fibrosis than the WT (wild type) littermates.

Conclusions: In addition to the ion-conducting function, TRIC-A functions as an accessory protein of RyR2 to modulate sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ handling in cardiac muscle.

Keywords: calcium signaling, mice, peptides

^{*1} The Ohio State University

^{*2} Kyoto University

^{*3} University of Missouri

^{*4} Juntendo University School of Medicine

^{*5} University of Texas at Arlington

Akagi J, Hashimoto K^{*1}, Suzuki K^{*2}, Yokoi M^{*2,3}, de Wind N^{*4}, Iwai S^{*5}, Ohmori H^{*2}, Moriya M^{*1}, Hanaoka F^{*2,5,6}: Effect of sequence context on Pol ζ -dependent error-prone extension past (6-4) photoproducts.

DNA Repair. 2020;87:102771. doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102771

The (6-4) pyrimidine-pyrimidone photoproduct [(6-4)PP] is a major DNA lesion induced by ultraviolet radiation. (6-4)PP induces complex mutations opposite its downstream bases, in addition to opposite 3' or 5' base, as has been observed through a site-specific translesion DNA synthesis (TLS) assay. The mechanism by which these mutations occur is not well understood. To elucidate the mechanisms underlying mutagenesis induced by (6-4)PP, we performed an intracellular TLS assay using a replicative vector with site-specific T(thymidine)-T (6-4)PP. *Rev3^{-/-} p53^{-/-}* mouse embryonic fibroblast (MEF) cells (defective in Pol ζ) were almost completely defective in bypassing T-T (6-4)PP, whereas both *Rev1^{-/-}* and *Polh^{-/-} Poli^{-/-} Polk^{-/-}* MEF cells (defective in Polη, Polι, and Polκ) presented bypassing activity comparable to that of wild-type cells, indicating that Y-family TLS polymerases are dispensable for bypassing activity, whereas Pol ζ plays an essential role, probably at the extension step. Among all cells tested, misincorporation occurred most frequently

just beyond the lesion (position +1), indicating that the Pol ζ -dependent extension step is crucial for (6-4)PP-induced mutagenesis. We then examined the effects of sequence context on T-T (6-4)PP bypass using a series of T-T (6-4)PP templates with different sequences at position +1 or -1 to the lesion, and found that the dependency of T-T (6-4)PP bypass on Pol ζ is not sequence specific. However, the misincorporation frequency at position +1 differed significantly among these templates. The misincorporation of A at position +1 occurred frequently when a purine base was located at position -1. These results indicate that Pol ζ -dependent extension plays a major role in inducing base substitutions in (6-4)PP-induced mutagenesis, and its fidelity is affected by sequence context surrounding a lesion.

Keywords: translesion synthesis, Pol ζ , sequence context

*¹ State University of New York at Stony Brook

*² Gakushuin University

*³ Kobe University

*⁴ Leiden University Medical Center

*⁵ Osaka University

*⁶ National Institute of Genetics

Matsushita K, Toyoda T, Morikawa T, Ogawa K:
A 13-week subchronic toxicity study of vanillin propylene glycol acetal in F344 rats.

Food Chem Toxicol. 2019;132:110643. doi: 10.1016/j.fct.2019.110643

Vanillin propylene glycol acetal (VPGA) has been used as a flavoring agent. Here, we performed a 13-week subchronic toxicity study of VPGA in F344 rats with oral administration by gavage at doses of 0, 100, 300, and 1000 mg/kg body weight (BW)/day. In the 1000 mg/kg BW group, loss of vigorous activity and listlessness immediately after administration were observed for both sexes throughout the experimental period. Reduction of body weight gain was noted in both sexes at 1000 mg/kg BW. Serum biochemistry demonstrated significant increases in total protein, albumin, total cholesterol, calcium, inorganic phosphorus, and γ -glutamyl transpeptidase in both sexes at 1000 mg/kg BW and increases in the albumin/globulin ratio and urea nitrogen in the male 1000 mg/kg BW group. A significant increase

in relative liver weight was detected in both sexes at 1000 mg/kg BW. Histopathologically, centrilobular hepatocellular hypertrophy in the liver was observed in both sexes at 1000 mg/kg BW. In addition, the incidence of fatty changes in hepatocytes in the male 1000 mg/kg BW group was decreased compared with that in the control. Based on these results, the no-observed-adverse-effect level for VPGA was evaluated to be 300 mg/kg BW/day for both sexes in the current study.

Keywords: flavoring agent, subchronic toxicity, vanillin propylene glycol acetal

Ishii Y, Yokoo Y, Kijima A, Takasu S, Ogawa K, Umemura T: DNA modifications that do not cause gene mutations confer the potential for mutagenicity by combined treatment with food chemicals.

Food Chem Toxicol. 2019;129:144-52.

Cell proliferation plays a key role in fixing mutations induced by DNA damage. We clarified whether this phenomenon occurred after combined treatment with chemicals in food. The effects of antibiotic flumequine (FL), a residue of veterinary medicinal products in foodstuffs, on mutagenicity in the liver were examined in mice treated with estragole (ES), a natural food flavouring compound. *Gpt* delta mice were orally administered 10 or 100 mg/kg/day ES and simultaneously fed a diet containing 0.4% FL for 4 weeks. Proliferating cell nuclear antigen-positive cells and cell cycle-related genes were additively increased in the livers of combined treatment groups as compared with high-dose ES or FL groups. Mutant frequencies (MFs) in *gpt* after cotreatment with low-dose ES and FL were significantly increased, although treatment with ES alone increased MFs only in the high-dose group. *Sult1a1* mRNA levels were unchanged after FL treatment. Liquid chromatography with tandem-mass spectrometry analysis showed that FL did not affect the amount of ES-specific DNA adducts in the livers, indicating that FL treatment did not influence metabolic pathways of ES. Thus, enhancement of the mutagenic potential of a chemical by chemical-induced cell proliferation may occur as a result of the combined effects of chemicals in food.

Keywords: cell proliferation, combined effect, *gpt* delta mouse

Sone M, Toyoda T, Cho YM, Akagi J, Matsushita K, Mizuta Y, Morikawa T, Nishikawa A, Ogawa K: Immunohistochemistry of γ -H2AX as a method of early detection of urinary bladder carcinogenicity in mice.

J Appl Toxicol. 2019;39:868-76.

Phosphorylated histone H2AX (γ -H2AX) has been demonstrated as a DNA damage marker both in vitro and in vivo. We previously reported the effects of genotoxic carcinogens in the urinary bladder of rats by immunohistochemical analysis of γ -H2AX using samples from 28-day repeated-dose tests. To evaluate the application of γ -H2AX as a biomarker of carcinogenicity in the bladder, we examined species differences in γ -H2AX formation in the urinary bladder of mice. Six-week-old male B6C3F₁ mice were treated orally with 12 chemicals for 4 weeks. Immunohistochemical analysis demonstrated that *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine, *p*-cresidine, and 2-acetylaminofluorene (2-AAF), classified as genotoxic bladder carcinogens, induced significant increases in γ -H2AX levels in the bladder urothelium. In contrast, genotoxic (2-nitroanisole, glycidol, *N*-nitrosodiethylamine, and acrylamide) and non-genotoxic (dimethylarsinic acid and melamine) non-bladder carcinogens did not upregulate γ -H2AX. Importantly, 2-nitroanisole, a potent genotoxic bladder carcinogen in rats, significantly increased the proportion of γ -H2AX-positive cells in rats only, reflecting differences in carcinogenicity in the urinary bladder between rats and mice. Significant upregulation of γ -H2AX was also induced by uracil, a non-genotoxic bladder carcinogen that may be associated with cell proliferation, as demonstrated by increased Ki67 expression. 2-AAF caused γ -H2AX formation mainly in the superficial layer, together with reduced and disorganized expression of uroplakin III, unlike in rats, suggesting the mouse-specific cytotoxicity of 2-AAF in umbrella cells. These results suggest γ -H2AX to be a useful biomarker reflecting species differences in carcinogenicity in the urinary bladder.

Keywords: carcinogenicity, urinary bladder, γ -H2AX

Ishii Y, Kijima A, Takasu S, Ogawa K, Umemura T: Effects of inhibition of hepatic sulfotransferase activity on renal genotoxicity induced by lucidin-3-O-

primeveroside.

J Appl Toxicol. 2019;39:650-7.

Sulfotransferase 1A (SULT1A) expression is lower in the liver of humans than that of rodents. Therefore, species differences should be taken into consideration when assessing the risk of rodent hepatocarcinogens metabolically activated by SULT1A in humans. Although some renal carcinogens require SULT1A-mediated activation, it is unclear how SULT1A activity in the liver affects renal carcinogens. To explore the effects of SULT1A activity in the liver on genotoxicity induced by SULT1A-activated renal carcinogens, B6C3F₁ mice or *gpt* delta mice of the same strain background were given lucidin-3-O-primeveroside (LuP), a hepatic and renal carcinogen of rodents, for 4 or 13 weeks, respectively, and pentachlorophenol (PCP) as a liver-specific SULT inhibitor, was given from 1 week before LuP treatment to the end of the experiment. A 4 week exposure of LuP induced lucidin-specific DNA adduct formation. The suppression of Sult1a expression was observed only in the liver but not in the kidneys of PCP-treated mice, but co-administration of PCP suppressed LuP-induced DNA adduct formation in both organs. Thirteen-week exposure of LuP increased mutation frequencies and cotreatment with PCP suppressed these increases in both organs. Given that intact levels of SULT activity in the liver were much higher than in the kidneys of rodents, SULT1A may predominantly activate LuP in the liver, consequently leading to genotoxicity not only in the liver but also in the kidney. Thus, species differences should be considered in human risk assessment of renal carcinogens activated by SULT1A as in the case of the corresponding liver carcinogens.

Keywords: DNA adduct, lucidin-3-O-primeveroside, sulfotransferase

Toyoda T, Cho YM, Matsushita K, Tachibana S*, Senuma M*, Akagi J, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of hexyl acetate in SD rats.

J Toxicol Pathol. 2019;32:205-12.

Hexyl acetate is a naturally occurring ester compound that has a fruity odor. Despite its frequent use as a nature identical flavoring agent, there are limited repeated dose toxicity data for hexyl acetate. Here we performed a 13-week subchronic toxicity

study of hexyl acetate in male and female Crl: CD(SD) rats under GLP regulations. Hexyl acetate was given orally by gavage at doses of 0, 100, 300, or 1000 mg/kg/day using corn oil as the vehicle. No significant toxicological changes in general condition, body weights, food intake, ophthalmology, hematology, organ weights, and histopathological findings were observed in any groups. Urinalysis revealed occult blood in two male animals treated with 1000 mg/kg/day hexyl acetate, and one showed red blood cells in the urine sediment. Furthermore, blood biochemistry showed a significant increase in inorganic phosphorus levels in males treated with 1000 mg/kg/day hexyl acetate. These results indicated that the no-observed-adverse-effect level of hexyl acetate was 300 mg/kg/day for males and more than 1000 mg/kg/day for females.

Keywords: hexyl acetate, food additive, subchronic toxicity

* Food and Drug Safety Center

Suzuki S*, Toyoda T, Kato H*, Naiki-Ito A*, Yamashita Y*, Akagi J, Cho YM, Ogawa K, Takahashi S*: Dimethylarsinic acid may promote prostate carcinogenesis in rats.

J Toxicol Pathol. 2019;32:73-7.

Arsenic is a known human carcinogen, inducing tumors of the lung, urinary bladder, skin, liver and prostate. However, there were no reports of prostate tumors induced by arsenicals in *in vivo* animal models. In a previous study, we found that HMGB2 expression was a predictive marker for prostate carcinogens in the rat 4-week repeated dose test. In this study, six-week-old male F344 rats were orally treated with a total of six chemicals (2-acetylaminofluorene (2-AAF), *p*-cresidine, dimethylarsinic acid (DMA), glycidol, *N*-nitrosodiethylamine and acrylamide) for four weeks. Animals were sacrificed at the end of the study and HMGB2 and Ki-67 immunohistochemistry was performed. The number of HMGB2 and Ki-67 positive cells in all prostate lobes was significantly increased by DMA, one of the arsenicals, compared with the controls. Meanwhile, the number of Ki-67 in lateral and dorsal prostate lobes was significantly decreased by 2-AAF with the reduction of body weight, but HMGB2 expression was not. The other chemicals did not change HMGB2 and Ki-67 expressions. These data

indicate that DMA may have an ability to enhance prostate carcinogenesis.

Keywords: dimethylarsinic acid, prostate, carcinogenesis

* Nagoya City University

Hori H^{*1}, Shimoyoshi S^{*2}, Tanaka Y^{*1}, Momonami A^{*2}, Masumura K, Yamada M, Fujii W^{*1}, Kitagawa Y^{*2}, Hayashi M^{*3}: Multiple-endpoint genotoxicity assay for colon carcinogen 1,2-dimethylhydrazine.

Mutat Res. 2020;849:503130. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.503130

Human risk assessment of the toxic potency of chemicals typically includes genotoxicity assays for predicting carcinogenicity. Gene mutation frequency and chromosomal aberration are two major genotoxicity endpoints in standardized *in vitro* and *in vivo* assays. The weight-of-evidence approach in risk assessment is more focused on *in vivo* assay results; however, animal welfare considerations are aimed at the reduction, replacement, and refinement (3R's) of animal experiments, including a reduction in the number of experimental animals. Proposals to reduce experimental animals in genotoxicity testing include the incorporation of genotoxicity endpoint(s) into other toxicological studies and the combination of two or more assays detecting different genotoxicity endpoints in the same animals. In this study, we used 1,2-dimethylhydrazine as a model chemical of colon carcinogen to assess gene mutation frequency and chromosomal aberration *in vivo* simultaneously. Specifically, a gene mutation frequency assay was combined with a multiple-organ micronucleus test (peripheral blood, bone marrow, liver, and colon) in F344 *gpt* delta transgenic rats. Both *gpt* mutant frequency and micronucleated cell frequency significantly increased in colon and liver but not in bone marrow. Interestingly, we found that the colon carcinogen induced both gene mutations and micronuclei in the targeted colon tissue. Thus, we demonstrated that the mechanism of a carcinogen could be derived from an animal experiment using a lower number of experimental animals as currently recommended. Moreover, a significant increase in mutant frequency in colon and liver was already observed on the first day after treatment completion, as well as on the third day, which is the guideline-

recommended period. Thus, this endpoint is compatible with other genotoxicity assays. We confirmed that performing the micronucleus assay in combination with a gene mutation assay in F344 *gpt* delta transgenic rats is useful to evaluate different genotoxic endpoints simultaneously in the same animals, which reduces the number of experimental animals.

Keywords: *gpt* delta transgenic rat, micronucleus, DMH

*¹ Suntory MONOZUKURI Expert Limited

*² Suntory Wellness Limited

*³ Makoto International Consulting

Aoki Y^{*1}, Taniguchi Y^{*2}, Matsumoto M^{*1}, Matsumoto M^{*1}, Ohno M^{*2}, Masumura K, Sasaki S^{*2}, Tsuzuki T^{*2}, Yamamoto M^{*3}, Nohmi T: Oxidative-stress-driven mutagenesis in the small intestine of the *gpt* delta mouse induced by oral administration of potassium bromate.

Mutat Res. 2020;850-851:503136. doi:10.1016/j.mrgentox.2020.503136

Tumorigenesis induced by oxidative stress is thought to be initiated by mutagenesis, but via an indirect mechanism. The dose-response curves for agents that act by this route usually show a threshold, for unknown reasons. To gain insight into these phenomena, we have analyzed the dose response for mutagenesis induced by the oral administration of potassium bromate, a typical oxidative-stress-generating agent, to *gpt* delta mice. The agent was given orally for 90 d to either *Nrf2*⁺ or *Nrf2*-knockout (KO) mice and mutants induced in the small intestine were analyzed. In *Nrf2*⁺mice, the mutant frequency was significantly greater than in the vehicle controls at a dose of 0.6 g/L but not at 0.2 g/L, indicating that a practical threshold for mutagenesis lies between these doses. At 0.6 g/L, the frequencies of G-to-T transversions (landmark mutations for oxidative stress) and G-to-A transitions were significantly elevated. In *Nrf2*-KO mice, too, the total mutant frequency was increased only at 0.6 g/L. G-to-T transversions are likely to have driven tumorigenesis in the small intestine. A site-specific G-to-T transversion at guanine (nucleotide 406) in a 5'-TGAA-3' sequence in *gpt*, and our primer extension reaction showed that formation of the oxidative DNA

base modification 8-oxo-deoxyguanosine (8-oxo-dG) at nucleotide 406 was significantly increased at doses of 0.6 and 2 g/L in the *gpt* delta mice. In the *Apc* oncogene, guanine residues in the same or similar sequences (TGAA or AGAA) are highly substituted by thymine (G-to-T transversions) in potassium bromate-induced tumors. We propose that formation of 8-oxo-dG in the T(A)GAA sequence is an initiating event in tumor formation in the small intestine in response to oxidative stress.

Keywords: oxidative stress, threshold, *Nrf2*-knockout

*¹ National Institute for Environmental Studies

*² Kyushu University

*³ Tohoku University

Grúz P, Sugiyama K, Honma M, Nohmi T: Purification and Interactions of the MucA' and MucB Proteins Constituting the DNA Polymerase RI.

Genes Environ. 2019;41:10. doi:10.1186/s41021-019-0125-8

Background: The MucA' and MucB proteins comprise the core of DNA polymerase RI which is a strong mutator utilized in mutagenicity assays such as the standard Ames test. A close relative DNA polymerase V, composed of the homologous UmuD' and UmuC proteins, is considered to be an ortholog of the mammalian DNA polymerase η. The catalytic subunits of these polymerases belong to the Y-family which specializes in the translesion DNA synthesis across various DNA adducts to rescue stalled chromosomal replication at the expense of mutations. Based on genetic evidence, DNA polymerase RI possesses the greatest ability to induce various types of mutations among all so far characterized members of the Y-superfamily. The exceptionally high mutagenic potential of MucA'B has been taken advantage of in numerous bacterial mutagenicity assays incorporating the conjugative plasmid pKM101 carrying the *mucAB* operon such as the Ames Test.

Results: We established new procedures for the purification of MucB protein as well as its accessory protein MucA' using the refolding techniques. The purified MucA' protein behaved as a molecular dimer which was fully stable in solution. The soluble monomeric form of MucB protein was obtained after refolding on a gel-filtration column and remained

stable in a non-denaturing buffer containing protein aggregation inhibitors. Using the surface plasmon resonance technique, we demonstrated that the purified MucA' and MucB proteins interacted and that MucB protein preferentially bound to single-stranded DNA. In addition, we revealed that MucB protein interacted with the β -subunit of DNA polymerase III holoenzyme of *E. coli*.

Conclusion: The MucA' and MucB proteins can be isolated from inclusion bodies and solubilized *in vitro*. The refolded MucB protein interacts with its MucA' partner as well as with DNA what suggests it retains biological activity. The interaction of MucB with the processivity subunit of DNA polymerase III may imply the role of the subunit as an accessory protein to MucB during the translesion DNA synthesis.

Keywords: pKM101, BIAcore, mucAB

Sassa A^{*1}, Fukuda T^{*2}, Ukai A, Nakamura M^{*2}, Takabe M^{*2}, Takamura-Enya T^{*3}, Honma M, Yasui M: Comparative study of cytotoxic effects induced by environmental genotoxins using XPC- and CSB-deficient human lymphoblastoid TK6 cells.

Genes Environ. 2019;41:15. doi:10.1186/s41021-019-0130-y

Background: The human genome is constantly exposed to numerous environmental genotoxicants. To prevent the detrimental consequences induced by the expansion of damaged cells, cellular protective systems such as nucleotide excision repair (NER) exist and serve as a primary pathway for repairing the various helix-distorting DNA adducts induced by genotoxic agents. NER is further divided into two sub-pathways, namely, global genomic NER (GG-NER) and transcription-coupled NER (TC-NER). Both NER sub-pathways are reportedly involved in the damage response elicited by exposure to genotoxins. However, how disruption of these sub-pathways impacts the toxicity of different types of environmental mutagens in human cells is not well understood.

Results: To evaluate the role of NER sub-pathways on the cytotoxic effects of mutagens, we disrupted *XPC* and *CSB* to selectively inactivate GG-NER and TC-NER, respectively, in human lymphoblastoid TK6 cells, a standard cell line used in genotoxicity studies. Using these cells, we then comparatively assessed their respective sensitivities to representative genotoxic

agents, including ultraviolet C (UVC) light, benzo [a] pyrene (B(a)P), 2-amino-3,8-dimethylimidazo [4,5-f] quinoxaline (MeIQx), 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP), γ -ray, and 2-acetylaminofluorene (2-AAF). *CSB*^{-/-} cells exhibited a hyper-sensitivity to UVC, B(a)P, and MeIQx. On the other hand, *XPC*^{-/-} cells were highly sensitive to UVC, but not to B(a)P and MeIQx, compared with wild-type cells. In contrast with other genotoxins, the sensitivity of *XPC*^{-/-} cells against PhIP was significantly higher than *CSB*^{-/-} cells. The toxicity of γ -ray and 2-AAF was not enhanced by disruption of either *XPC* or *CSB* in the cells.

Conclusions: Based on our findings, genetically modified TK6 cells appear to be a useful tool for elucidating the detailed roles of the various repair factors that exist to combat genotoxic agents, and should contribute to the improved risk assessment of environmental chemical contaminants.

Keywords: CSB, XPC, environmental mutagen

^{*1} Graduate School of Science, Chiba University

^{*2} Tokyo Laboratory, BoZo Research Center Inc.

^{*3} Kanagawa Institute of Technology

Grúz P, Shimizu M^{*1}, Sugiyama K, Yamada M^{*2}, Honma M: Effect of episomally encoded DNA polymerases on chemically induced mutagenesis at the *hisG46* target in Ames test.

Genes Environ. 2020;42:14. doi:10.1186/s41021-020-00154-2

Background: The standard Ames test strains owe their high sensitivity to chemical and physical mutagens to the episomal Y-family DNA polymerase RI encoded by the *mucAB* operon. The *S. typhimurium* test strains carry also another related *samAB* operon on a 60-kDa cryptic plasmid. In contrast to the chromosomally encoded Y-family DNA polymerases V and IV, these plasmid born polymerase genes have no direct counterpart in mammalian cells. By replicating damaged templates, DNA polymerases play a central role in mutagenesis and genome stability. It is therefore imperative to investigate their specificity to understand differences in mutagenesis between the prokaryotic versus eukaryotic (mammalian) systems. To this end we have isolated and separately expressed the DNA polymerase subunits encoded by the *mucAB*

and *samAB* operons. After demonstrating how these enzymes control chemical and UV mutagenesis at the standard *hisD3052* and *hisG428* Ames test targets, we are now adding the third Ames test target *hisG46* to the trilogy.

Results: Four new Ames tester strains based on the *hisG46* target have been constructed expressing the activated DNA polymerase MucA' and SamA' accessory subunits combined with the MucB and SamB catalytical subunits under the control of lac promoter. These polymerase assemblies were substituted for the endogenous PolRI, PolV and SamAB polymerases present in the standard TA100 strain and tested for their abilities to promote chemically induced mutagenesis. SamA'+SamB has been able to promote mutagenesis induced by AF-2 and 1,8-DNP to higher extent than SamA'+MucB. The MucA'+MucB (PolRI*) more efficiently promoted MMS as well as spontaneous mutagenesis than its wild type counterpart but was less efficient for other mutagens including AFB1. Strikingly azide mutagenesis was inhibited by PolRI and also SamA'B.

Conclusion: A new system for SOS-independent overexpression of the activated DNA polymerases RI and SamA'B and their chimeras in the *hisG46* Ames test background has been established and validated with several representative mutagens. Overall, the TA100 strain showed the highest sensitivity towards most tested mutagens. The observed inhibition of azide mutagenesis by PolRI* suggests that this type of Y-family DNA polymerases can perform also "corrective" error free replication on a damaged DNA. Keywords: Ames test, DNA polymerase, azide

*1 Faculty of Healthcare, Tokyo Healthcare University

*2 National Defense Academy

Sassa A^{*1}, Tada H^{*2}, Takeishi A^{*1}, Harada K^{*1}, Suzuki M^{*1}, Tsuda M^{*3}, Sasanuma H^{*4}, Takeda S^{*4}, Sugawara K^{*2}, Yasui M, Honma M, Ura K^{*1}: Processing of a single ribonucleotide embedded into DNA by human nucleotide excision repair and DNA polymerase η .

Scientific Reports. 2019;9:13910. doi:10.1038/s41598-019-50421-8

DNA polymerases often incorporate non-canonical nucleotide, i.e., ribonucleoside triphosphates into

the genomic DNA. Aberrant accumulation of ribonucleotides in the genome causes various cellular abnormalities. Here, we show the possible role of human nucleotide excision repair (NER) and DNA polymerase η (Pol η) in processing of a single ribonucleotide embedded into DNA. We found that the reconstituted NER system can excise the oxidized ribonucleotide on the plasmid DNA. Taken together with the evidence that Pol η accurately bypasses a ribonucleotide, i.e., riboguanosine (rG) or its oxidized derivative (8-oxo-rG) *in vitro*, we further assessed the mutagenic potential of the embedded ribonucleotide in human cells lacking NER or Pol η . A single rG on the *supF* reporter gene predominantly induced large deletion mutations. An embedded 8-oxo-rG caused base substitution mutations at the 3'-neighboring base rather than large deletions in wild-type cells. The disruption of XPA, an essential factor for NER, or Pol η leads to the increased mutant frequency of 8-oxo-rG. Furthermore, the frequency of 8-oxo-rG-mediated large deletions was increased by the loss of Pol η , but not XPA. Collectively, our results suggest that base oxidation of the embedded ribonucleotide enables processing of the ribonucleotide via alternative DNA repair and damage tolerance pathways.

Keywords: ribonucleotide, translesion DNA synthesis, nucleotide excision repair

*1 Graduate School of Science, Chiba University

*2 Biosignal Research Center, Kobe University

*3 Graduate School of Integrated Science for Life, Hiroshima University

*4 Graduate School of Medicine, Kyoto University

Sugiyama K, Furusawa H, Grúz P, Kinoshita M, Honma M: Inhibitory effect of ochratoxin A on DNMT-mediated flocculation of yeast.

Mutagenesis. 2019;34:173-180

The mycotoxin ochratoxin A (OTA) is considered to be a human carcinogen. However, the mode of its carcinogenic action has not been elucidated. Recently, it has become evident that epigenetic changes influence the risk of developing cancer. Since it has been revealed that the yeast flocculation displayed by the strains transformed with human DNA methyltransferases (DNMT) can be regulated by epigenetic mechanisms, we examined the effect

of OTA on the transcription level of *FLOI*, which mediates the flocculation phenotype. OTA but not a non-carcinogenic mycotoxin deoxynivalenol (DON) inhibited the intensity of GFP fluorescence under the transcriptional regulation of *FLOI* promoter in a dose-dependent manner. At the same time, OTA had no effect on the reporter activity under the control of modified *FLOI* promoter with reduced CpG motifs. In addition, it was confirmed that the flocculation and *FLOI* mRNA of *DNMT* gene-transformed yeast (*DNMT* yeast) were decreased by OTA. *In vitro* methylation assay using a bacterial DNMT revealed an inhibitory effect of OTA on the DNMT activity, and OTA treatment reduced the frequency of abnormally shaped nuclei which were often observed in *DNMT* yeast. These results suggest that the carcinogenicity of OTA may involve inhibition of DNMT-mediated epigenetic regulation.

Keywords: ochratoxin A, yeast *FLOI* promoter, DNMT

Gi M^{*1}, Fujioka M^{*1}, Totsuka Y^{*2}, Matsumoto M^{*3}, Masumura K, Kakehashi A^{*1}, Yamaguchi T^{*1}, Fukushima S^{*3,4}, Wanibuchi H^{*1}: Quantitative analysis of mutagenicity and carcinogenicity of 2-amino-3-methylimidazo [4,5-*f*] quinoline in F344 *gpt* delta transgenic rats.

Mutagenesis. 2019;34:279-287

Quantitative analysis of the mutagenicity and carcinogenicity of the low doses of genotoxic carcinogens present in food is of pressing concern. The purpose of the present study was to determine the mutagenicity and carcinogenicity of low doses of the dietary genotoxic carcinogen 2-amino-3-methylimidazo [4,5-*f*]quinoline (IQ). Male F344 *gpt* delta transgenic rats were fed diets supplemented with 0, 0.1, 1, 10 or 100 ppm IQ for 4 weeks. The frequencies of *gpt* transgene mutations in the liver were significantly increased in the 10 and 100 ppm groups. In addition, the mutation spectra was altered in the 1, 10 and 100 ppm groups: frequencies of G:C to T:A transversion were significantly increased in groups administered 1, 10 and 100 ppm IQ in a dose-dependent manner, and the frequencies of G:C to A:T transitions, A:T to T:A transversions and A:T to C:G transversions were significantly increased in the 100 ppm group. Increased frequencies of single base pair deletions and Spi⁻ mutants in the liver, and an increase in glutathione

S-transferase placental form (GST-P)-positive foci, a preneoplastic lesion of the liver in rats, was also observed in the 100 ppm group. In contrast, neither mutations nor mutation spectra or GST-P-positive foci were statistically altered by administration of IQ at 0.1 ppm. We estimated the point of departure for the mutagenicity and carcinogenicity of IQ using the no-observed-effect level approach and the Benchmark dose approach to characterise the dose-response relationship of low doses of IQ. Our findings demonstrate the existence of no effect levels of IQ for both *in vivo* mutagenicity and hepatocarcinogenicity. The findings of the present study will facilitate an understanding of the carcinogenic effects of low doses of IQ and help to determine a margin of exposure that may be useful for practical human risk assessment.

Keywords: IQ, benchmark dose, *gpt* delta transgenic rat

^{*1} Osaka City University Graduate School of Medicine

^{*2} National Cancer Center Research Institute

^{*3} Japan Bioassay Research Center, Japan Organization of Occupational Health and Safety

^{*4} Association for Promotion of Research on Risk Assessment

Sugiyama K, Furusawa H, Honma M: Detection of Epigenetic Effects of Citrinin Using a Yeast-Based Bioassay.

Mycotoxin Res. 2019;35:363-368

The present study investigated the effects of citrinin (CIT) on a yeast-transformed human DNA methyltransferase (DNMT) associated with flocculation that can be inhibited by epigenetic mutagens. CIT (0.5-2 μmol/L) inhibited the flocculation levels of yeast transfected with *DNMT*-genes (*DNMT* yeast) and the reporter gene activity of *FLOI*, which has been associated with flocculation. In contrast, the same concentrations of CIT had little effect on reporter activity under the control of a less methylation-sensitive *FLOI* promoter. It was also shown that bacterial DNMT activity could be inhibited in the presence of CIT (4 and 40 μmol/L). These results show that CIT has inhibitory activity of DNMT, suggesting that the cytotoxicity of CIT may be involved in epigenetic mutagenicity.

Keywords: citrinin, yeast *FLOI* promoter, epigenetic

mutagen

Petkov PI^{*1}, Kuseva C^{*1}, Kotov S^{*1}, Honma M, Kitazawa A, Kulkarni S^{*2}, Schultz TW^{*3}, Mekenyan OG^{*1}: Procedure for toxicological predictions based on mechanistic weight of evidences: Application to Ames mutagenicity.

Computational Toxicology 2019;12:100009. doi:10.1016/j.comtox.2017.02.004

Typically, (Q)SAR models are deemed decision-making rather than decision-supporting computational methods. In some (Q)SARs, the relation between chemicals structures and biological activity is described statistically. In other models, this relation is based on mechanistic-related events which contribute to the apical effect. Whether the definitive decision is based on a single model or series of models, usually predictions are not supported by mechanistic justification. The lack of mechanistic justification often limits the use of (Q)SAR predictions, especially for regulatory decisions. With this in mind, a workflow based on combining mechanistic (Q)SAR, read-across analysis and expert knowledge is used examine four different scenarios where the workflow provides enough weight-of-evidence, to allow users to make a transparent decision as to the ultimate prediction. When the OASIS TIMES Ames model and read-across analysis based on well-selected analogues within the OECD Toolbox show consistent predictions, expert input may not be needed to make a final decision. Nonetheless, expert input may be useful by adding weight-of-evidence by expanding the set of read-across analogues from literature sources and/or for providing rationale of the endpoint-specific similarity between source analogue(s) and target chemical. In cases where there is inconsistency between TIMES Ames model and read-across predictions, expert input is critical for assigning the ultimate effect. Specifically, expert evaluation assists in assessing the correctness/validity of used experimental data, as well as assessing their recentness, presence of S9 metabolic activation accordance to guideline protocols, cytotoxicity, etc. In the latter cases, after evaluating all relevant evidences, expert knowledge provides transparency for the conclusion regarding the ultimate effect.

Keywords: QSAR, mechanistic workflow, Ames test

^{*1} Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), As. Zlatarov University

^{*2} Existing Substances Risk Assessment Bureau, Health Canada

^{*3} College of Veterinary Medicine, The University of Tennessee

Shemansky JM^{*1}, McDaniel LP^{*1}, Klimas C^{*2}, Dertinger SD^{*3}, Dobrovolsky VN^{*1}, Kimoto T^{*4}, Horibata K, Polli JE^{*2}, Heflich RH^{*1}: *Pig-a* gene mutation database.

Environ Mol Mutagen. 2019;60:759-762

Mutations in the X-linked phosphatidylinositol glycan, class A gene (*Pig-a*) lead to loss of glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchors and GPI-anchored proteins from the surface of erythrocytes and other mammalian cells. The *Pig-a* gene mutation assay quantifies *in vivo* gene mutation by immunofluorescent labeling and flow cytometry to detect the loss of GPI-anchored proteins on peripheral blood erythrocytes. As part of the regulatory acceptance of the assay, a public database has been created that provides detailed information on *Pig-a* gene mutation assays conducted in rats and mice. A searchable version of the database is available through a website designed and hosted by the University of Maryland School of Pharmacy. Currently, the database contains only mouse and rat data, but it is anticipated that it will expand to include data from other species, including humans. A major purpose in developing the database was to aid in the preparation of a Retrospective Performance Analysis and Detailed Review Paper required for Organisation for Economic Co-operation and Development Test Guideline acceptance. We anticipate, however, that it also will be useful for accessing and comparing *Pig-a* data to data from other assays and for conducting quantitative assessments of *Pig-a* gene mutation responses.

Keywords: *Pig-a* gene mutation assay, *in vivo* gene mutation, test guideline

^{*1} US Food and Drug Administration

^{*2} University of Maryland School of Pharmacy

^{*3} Litron Laboratories

^{*4} Teijin Institute for Bio-medical Research, Teijin Pharma Limited

Jojima K, Yamada T, Hirose A: Development of a hepatotoxicity prediction model using *in vitro* assay data of key molecular events.

Fundamental Toxicological Sciences. 2019;6:327-332

In this study, we developed screening-level hepatotoxicity prediction models using test data on *in vitro* assays, which measure key events at molecular levels that are possibly linked to hepatotoxicity. Hepatotoxic chemicals were retrieved from repeated-dose toxicity databases of the Hazard Evaluation Support System Integrated Platform and the Toxicogenomics Project. *In vitro* assay data with specified protein targets likely leading to hepatotoxicity were selected using the hepatotoxic chemicals. In total, 47 *in vitro* assays were selected for constructing the hepatotoxicity prediction models. Then, two predictive models were constructed. Model A returns “Hepatotoxic” if the query chemical is tested, and the test result is “Active” in any of the selected *in vitro* assays. Model B returns “Hepatotoxic” if an analog of the query chemical is tested, and the test result is “Active” in any of the selected *in vitro* assays. External validation of the two models was performed using repeated-dose toxicity test data from the Toxicity Reference Database. Model A and Model B had sensitivity values of 0.67 and 0.72 and specificity values of 0.74 and 0.72, respectively. Our models could predict the hepatotoxic chemicals underlying the toxic mechanisms that are not established by the existing knowledge base model. On the other hand, false negatives were found to involve mechanisms requiring metabolic activation. Because our hepatotoxicity prediction model is based on the biological activity of key molecular events leading to the toxicity endpoint, scientific justification would be more acceptable as adverse outcome pathway information becomes more available.

Keywords: hepatotoxicity, *in silico* model, *in vitro* assay data

Yamada T, Matsumoto M, Miura M, Hirose A: Case study on the use of integrated approaches to testing and assessment for testicular toxicity of ethylene glycol methyl ether (EGME)-related chemicals.

OECD, Series on Testing & Assessment. 2019;308:1-75

This case study was developed to demonstrate

how read-across can be applied to fill data gaps in reproductive toxicity endpoints for screening assessments under the Japanese Chemical Substances Control Law (CSCL). A category approach was used to assess the testicular toxicity of ethylene glycol methyl ether (EGME)-related chemicals. Based on toxicity information for EGME and related chemicals and possible adverse outcome pathway information on the testicular toxicity of EGME, the category members were defined as chemicals that are metabolised to methoxy- or ethoxyacetic acid, which are responsible for testicular toxicity. A Japanese chemical inventory was screened using the metabolism simulator of the Hazard Evaluation Support System (HESS) to obtain metabolism information for EGME-related chemicals. This resulted in 15 chemicals being shortlisted for the category. Published data show that chemicals that produce methoxy- or ethoxyacetic acid as metabolites possess testicular toxicity, suggesting that untested chemicals that are predicted to produce these toxic metabolites will also have this effect. Although the overall uncertainty of the case study was low, some of the original compounds are structurally diverse, and metabolic hydrolysis or dealkylation could produce additional toxic compounds that need to be explicitly considered. However, a database search for toxicity and metabolism information suggested that these possible metabolites do not affect the toxicity levels through different mechanisms of action.

Keywords: ethylene glycol methyl ether, testicular toxicity, category approach

Patlewicz G^{*1}, Lizarraga LE^{*2}, Rua D^{*3}, Allen DG^{*4}, Daniel AB^{*4}, Fitzpatrick SC^{*5}, Garcia-Reyero N^{*6}, Gordon J^{*7}, Hakkinen P^{*8}, Howard AS^{*4}, Karmaus A^{*4}, Matheson J^{*7}, Mumtaz M^{*9}, Richarz A^{*10}, Ruiz P^{*9}, Scarano L^{*11}, Yamada T, Kleinstreuer N^{*12}: Exploring current read-across applications and needs among selected U.S. Federal Agencies.

Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2019;106:197-209

Read-across is a well-established data gap-filling technique applied for regulatory purposes. In US Environmental Protection Agency's New Chemicals Program under TSCA, read-across has been used extensively for decades, however the extent of application and acceptance of read-across among U.S.

federal agencies is less clear. In an effort to build read-across capacity, raise awareness of the state of the science, and work towards a harmonization of read-across approaches across U.S. agencies, a new read-across workgroup was established under the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM). This is one of several ad hoc groups ICCVAM has convened to implement the ICCVAM Strategic Roadmap. In this article, we outline the charge and scope of the workgroup and summarize the current applications, tools used, and needs of the agencies represented on the workgroup for read-across. Of the agencies surveyed, the Environmental Protection Agency had the greatest experience in using read-across whereas other agencies indicated that they would benefit from gaining a perspective of the landscape of the tools and available guidance. Two practical case studies are also described to illustrate how the read-across approaches applied by two agencies vary on account of decision context.

Keywords: ICCVAM, read-across, regulatory purpose

*¹ National Center for Computational Toxicology, U.S. Environmental Protection Agency

*² National Center for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency

*³ Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration

*⁴ Integrated Laboratory Systems

*⁵ Center for Food Safety and Applied Nutrition, U.S. Food and Drug Administration

*⁶ Environmental Laboratory, U.S. Army Engineer Research and Developmental Center

*⁷ U.S. Consumer Product Safety Commission

*⁸ National Library of Medicine

*⁹ Agency for Toxic Substances and Disease Registry

*¹⁰ European Commission, Joint Research Centre (JRC)

*¹¹ Office of Pollution Prevention and Toxics, U.S. Environmental Protection Agency

*¹² National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, National Institute of Environmental Health Sciences

Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Kawamura T, Sakuratani S, Ono A*, Hirose A: Validation of the

statistical parameters and model selection criteria of the benchmark dose methods for the evaluation of various endpoints in repeated-dose toxicity studies.

Fundamental Toxicological Sciences. 2019;6:125-136

The benchmark dose (BMD) approach is one of the important techniques in dose-response assessment for the risk assessment of chemicals and adapted by various international organizations. We investigated the appropriateness of the statistical parameters and model selection criteria for BMD lower bound (BMDL) estimation by BMD software (BMDS) (developed by the US Environmental Protection Agency) and PROAST (developed by the National Institute for Public Health and the Environment of the Netherlands). Publicly available repeated-dose toxicity study data (226 dichotomous datasets and 151 continuous datasets) were used for the investigation. Our findings were applied to establish BMD technical guidance for BMDS for the evaluation of various endpoints in repeated-dose toxicity studies. Under the Japan Chemical Substance Control Law (CSCL), the DRA-BMDS guidance (i.e., Division of Risk Assessment-BMDS guidance) is used for the evaluation of a "Priority Assessment Chemical Substance." Namely, selecting of an extra risk of 10% (dichotomous data) or a level change of 1SD (continuous data) as a default benchmark response. Running all the models without or with parameter constraints. Selecting the model that calculated the lowest BMDL but excluding the one that estimated a BMD/BMDL ratio ≥ 10 or lowest dose/BMDL ratio ≥ 10 . We believe that the DRA-BMDS guidance can assist risk assessors in the selection of the BMD model.

Keywords: benchmark dose, benchmark response, BMD

* Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Kobayashi-Tsukumo H^{*1}, Oiji K^{*2}, Xie D^{*1}, Sawada Y^{*1}, Yamashita K^{*3}, Ogata S^{*4}, Kojima H, Itagaki H^{*1}: Eliminating the contribution of lipopolysaccharide to protein allergenicity in the human cell-line activation test (h-CLAT).

J Toxicol Sci. 2019;44:283-297

We previously developed a test for detecting naturally occurring protein-induced skin sensitization

based on the markers and criteria of the human cell-line activation test (h-CLAT) and showed that the h-CLAT was useful for assessing the allergenic potency of proteins. However, test proteins were contaminated with varying amounts of lipopolysaccharide (LPS), which might have contributed to the stimulation of CD86 and CD54 expression. In this study, we developed a method to exclude the effects of LPS in the assessment of skin sensitization by naturally occurring proteins. We tested two inhibitors [the caspase-1 inhibitor acetyl-Tyr-Val-Ala-Asp-chloromethylketone (Ac-YVAD-cmk; hereafter referred to as YVAD), which can mitigate the LPS-induced increases in CD54 expression, and polymyxin B (PMB), which suppresses the effect of LPS by binding to its lipid moiety (i.e., the toxic component of LPS)]. After a 24 hr exposure, YVAD and PMB reduced LPS-induced CD86 and CD54 expression. In particular, the effect of PMB was dependent upon pre-incubation time and temperature, with the most potent effect observed following pre-incubation at 37°C for 24 hr. Moreover, only pre-incubation with cell-culture medium (CCM) at 37°C for 24 hr showed an inhibitory effect similar to that of PMB, with this result possibly caused by components of CCM binding to LPS. Similar effects were observed in the presence of ovalbumin (with 1070 EU/mg LPS) and ovomucoid, and lysozyme (with 2.82 and 0.234 EU/mg LPS, respectively) in CCM. These results indicated that PMB and CCM effectively eliminated the effects of LPS during assessment of protein allergenicity, thereby allowing a more accurate evaluation of the potential of proteins to induce skin sensitization.

Keywords: lipopolysaccharide, skin sensitization, h-CLAT

*1 Department of Chemical and Energy Engineering, Yokohama National University

*2 College of Engineering Science, Yokohama National University

*3 Corporate Research Center, Daicel Corporation

*4 Department of Environment and Information Sciences, Yokohama National University

Fujita M^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Watanabe S^{*2}, Sugawara T^{*2}, Wakabayashi K^{*3}, Tahara Y^{*3}, Horie N^{*4}, Fujimoto K^{*4}, Kusakari K^{*5}, Kurokawa Y^{*5},

Kawakami T, Kojima K^{*6}, Sozu T^{*7}, Nakayama T^{*7}, Kusao T^{*7}, Richmond J^{*8}, Nicole K^{*9}, Kim BH^{*10}, Kojima H, Kasahara T^{*1}, Ono A^{*11}: The within- and between-laboratory reproducibility and predictive capacity of the *in chemico* amino acid derivative reactivity assay: Results of validation study implemented in four participating laboratories.

J Appl Toxicol. 2019;39:1492-1505

The amino acid derivative reactivity assay (ADRA) is an *in chemico* alternative method that focuses on protein binding as the molecular initiating event for skin sensitization. It is a simple and versatile method that has successfully solved some of the problems of the direct peptide reactivity assay (DPRA). The transferability and within- and between-laboratory reproducibility of ADRA were evaluated and confirmed as part of a validation study conducted at four participating laboratories. The transfer of ADRA technology from the lead laboratory to the four participating laboratories was completed successfully during a two-step training program, after which the skin sensitization potentials of 40 coded chemicals were predicted based on the results of ADRA testing. Within-laboratories reproducibility was 100% (10 of 10), 100% (10 of 10), 100% (7 of 7) and 90% (9 of 10), or an average of 97.3% (36 of 37); between-laboratory reproducibility as calculated on the results of three laboratories at the time was 91.9%. The overall predictive capacity comprised an accuracy of 86.9%, sensitivity of 81.5% and specificity of 98.1%. These results satisfied the targets set by the validation management team for demonstrating transferability, within- and between-laboratory reproducibility, and predictive capacity as well as gave a clear indication that ADRA is easily transferable and sufficiently robust to be used in place of DPRA.

Keywords: ADRA (amino acid derivative reactivity assay), skin sensitization, validation study

*1 Safety Evaluation Center, Fujifilm Corporation

*2 Human & Environmental Safety Evaluation Center, Lion Corporation

*3 Chemical Safety Department, Mitsui Chemicals, Inc.

*4 Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd

*5 Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation

- *⁶ Food and Drug Safety Center
*⁷ Faculty of Engineering, Tokyo University of Science
*⁸ Advice and Consultancy
*⁹ NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods
*¹⁰ College of Natural Sciences Keimyung University
*¹¹ Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical sciences, Division of Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Kojima H, Yamaguchi H^{*1}, Sozu T^{*2}, Kleinstreuer N^{*3}, Chae-Hyung L^{*4}, Chen W^{*5}, Watanabe M^{*6}, Fukuda T^{*7}, Yamashita K^{*8}, Takezawa T^{*9}: Multi-laboratory Validation Study of the Vitrigel-Eye Irritancy Test Method as an Alternative to *In Vivo* Eye Irritation Testing.

Altern Lab Anim. 2019;47:140-157

Collagen vitrigel membranes (CVMs) comprising high-density collagen fibrils equivalent to *in vivo* connective tissues have been widely used in cell culture applications. A human corneal epithelium (hCE) model was previously developed by the Takezawa group, by culturing HCE-T cells (derived from hCE cells) on a CVM scaffold in a chamber that provided an air-liquid interface culture system. This hCE model was used to establish a new test method, known as the Vitrigel-Eye Irritancy Test (Vitrigel-EIT) method, which can be used to estimate the ocular irritation potential of test chemicals by analysing relative changes in transepithelial electrical resistance (TEER) over time. The current study was conducted in order to assess the reliability and relevance of the Vitrigel-EIT method at three participating laboratories by determining the method's within-laboratory reproducibility and between-laboratory reproducibility, as well as its capacity for distinguishing non-irritants from irritants in a bottom-up approach. The initial test sample size was found to be too low to evaluate the predictive capacity of the test method, and so it was evaluated with additional in-house data for a total of 93 test chemicals. The results showed 80-100% within-laboratory reproducibility and an excellent between-laboratory reproducibility that met the acceptance criteria of 80%. However, the method's predictive capacity for distinguishing non-irritants (test chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage,

i.e. United Nations Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) No Category) from irritants (GHS Categories 1 and 2) in a bottom-up approach was unacceptable because of false negative rates as high as 16.7%. After considerable review of the data with a view to using the method for regulatory purposes, it was determined that a more defined applicability domain, excluding test chemical solutions with a pH of 5 or less and solid test chemicals, improved the false negative rate to 4.2%. These results suggested that, within this carefully defined applicability domain, the Vitrigel-EIT method could be a useful alternative for distinguishing test chemicals that are ocular non-irritants from those that are irritants as part of a bottom-up approach.

Keywords: TEER, eye irritation, validation study

- *¹ Kanto Chemical Co., Inc.
*² Tokyo University of Science
*³ National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)/Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM)
*⁴ Korean Center for the Validation of Alternative Methods (KoCVAM), National Institute of Food and Drug Safety Evaluation
*⁵ Industrial Technology Research Institute, (ITRI)
*⁶ Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center (FDSC)
*⁷ Bozo Research Center (BRC)
*⁸ Daicel Corporation (Daicel)
*⁹ Institute of Agrobiological Sciences (NIAS), National Agriculture and Food Research Organization (NARO)

Kimura Y^{*1}, Yasuno R^{*2}, Watanabe M^{*3}, Kobayashi M^{*3}, Iwaki T^{*4}, Fujimura C^{*1}, Ohmiya Y^{*2}, Yamakage K^{*3}, Nakajima Y^{*4}, Kobayashi M^{*5}, Mashimo N^{*5}, Takagi Y^{*5}, Omori T^{*5}, Corsini E^{*6}, Germolec D^{*7}, Inoue T^{*8}, Rogen EL^{*9}, Kojima H, Aiba S^{*1}: An international validation study of the IL-2 Luc assay for evaluating the potential immunotoxic effects of chemicals on T cells and a proposal for reference data for immunotoxic chemicals.

Toxicol In Vitro. 2020;66:104832, doi: 10.1016/

j.tiv.2020.104832

To evaluate the immunotoxic effects of xenobiotics, we have established the Multi-ImmunoTox assay, in which three stable reporter cell lines are used to evaluate the effects of chemicals on the IL-2, IFN- γ , IL-1 β and IL-8 promoters. Here, we report the official validation study of the IL-2 luciferase assay (IL-2 Luc assay). In the Phase I study that evaluated five coded chemicals in three sets of experiments, the average within-laboratory reproducibility was 86.7%. In the Phase II study, 20 coded chemicals were evaluated at multiple laboratories. In the combined results of the Phase I and II studies, the between-laboratory reproducibility was 80.0%. These results suggested that the IL-2 Luc assay was reproducible both between and within laboratories. To determine the predictivity, we collected immunotoxicological information and constructed the reference data by classifying the chemical into immunotoxic compounds targeting T cells or others according to previously reported criteria. When compared with the reference data, the average predictivity of the Phase I and II studies was 75.0%, while that of additional 60 chemicals examined by the lead laboratory was 82.5%. Although the IL-2 Luc assay alone is not sufficient to predict immunotoxicity, it will be a useful tool when combined with other immune tests.

Keywords: immunotoxic assay, luciferase assay, validation study

*1 Department of Dermatology, Tohoku University Graduate School of Medicine

*2 Biomedical Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

*3 Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

*4 Health Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

*5 Department of Social/Community Medicine and Health Science, Kobe University School of Medicine

*6 Department of Pharmacological Sciences, Università degli Studi di Milano

*7 Division of the National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences

*8 Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

Japan.

*9 3RsMC Aps

Akimoto M^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Watanabe S^{*2}, Yamaga H^{*2}, Yoshida K^{*2}, Wakabayashi K^{*3}, Tahara Y^{*3}, Horie N^{*4}, Fujimoto K^{*4}, Kusakari K^{*5}, Kamiya K^{*5}, Kojima K^{*6}, Kawakami T, Kojima H, Ono A^{*7}, Kasahara T^{*1}, Fujita M^{*1}: Oxidation of a cysteine-derived nucleophilic reagent by dimethyl sulfoxide in the amino acid derivative reactivity assay.

J Appl Toxicol. 2020;40:843-854

The amino acid derivative reactivity assay (ADRA), which is an *in chemico* alternative to the use of animals in testing for skin sensitization potential, offers significant advantages over the direct peptide reactivity assay (DPRA) in that it utilizes nucleophilic reagents that are sensitive enough to be used with test chemical solutions prepared to concentrations of 1 μ M, which is one-hundredth that of DPRA. ADRA testing of hydrophobic or other poorly soluble compounds requires that they be dissolved in a solvent consisting of dimethyl sulfoxide (DMSO) and acetonitrile. DMSO is known to promote dimerization by oxidizing thiols, which then form disulfide bonds. We investigated the extent to which DMSO oxidizes the cysteine-derived nucleophilic reagents used in both DPRA and ADRA and found that oxidation of both N-(2-(1-naphthyl)acetyl)-l-cysteine (NAC) and cysteine peptide increases as the concentration of DMSO increases, thereby lowering the concentration of the nucleophilic reagent. We also found that use of a solvent consisting of 5% DMSO in acetonitrile consistently lowered NAC concentrations by about 0.4 μ M relative to the use of solvents containing no DMSO. We also tested nine sensitizers and four nonsensitizers having different sensitization potencies to compare NAC depletion with and without 5% DMSO and found that reactivity was about the same with either solvent. Based on the above, we conclude that the use of a solvent containing 5% DMSO has no effect on the accuracy of ADRA test results. We plan to review and propose revisions to OECD Test Guideline 442C based on the above investigation.

Keywords: amino acid derivative reactivity assay (ADRA), dimethyl sulfoxide, skin sensitization

*1 Fujifilm Corporation, Safety Evaluation Center

*² Lion Corporation, Safety Science Research Laboratory

*³ Mitsui Chemicals, Inc. Chemical Safety Department

*⁴ Sumitomo Chemical Co. Ltd. Environmental Health Science Laboratory

*⁵ Nissan Chemical Corporation, Biological Research Laboratories

*⁶ Food and Drug Safety Center, Hatano Research Institute

*⁷ Okayama University

奥田晴宏：化学合成医薬品のCMCに関する規制調和の現状と課題。

レギュラトリーサイエンス学会誌 2019;9:119-121

筆者のCMCに関連する研究・業務や品質保証に関する規制国際調和活動に従事した経験を踏まえて、現在の化学合成医薬品のCMC規制の現状と課題に関して記載した。現在ICH等の国際的な品質調和活動は、「規制の収斂」を目的とし長期的な活動となっている。日本としてもいっそう戦略的・組織的な取り組みが求められており、人的資源を産業界および規制当局ともに増強する必要がある。

Keywords: 品質保証, 国際調和, 化学合成医薬品

Izutsu K, Abe Y, Yoshida H: Approaches to supply bioequivalent oral solid pharmaceutical formulations through lifecycles of products: four media dissolution monitoring program in Japan.

J Drug Deliv Sci Tech 2020;56:100378, doi: 10.1016/j.jddst.2019.101378

The continuous supply of pharmaceutical formulations therapeutically equivalent to the clinical batches used during development is important to ensure their safety and efficacy. The development of new generic drugs and the postapproval changes of the formulations (e.g., dosage form, dose strength, and composition) and manufacturing (e.g., facility and ingredient) require bioequivalence tests following the appropriate guidelines. Maintaining the formulation performance in the commercial production phase is often more challenging due to multiple manufacturing and stability factors affecting dissolution. A case of a product out of the bioequivalence range between batches in a post-marketed human study emphasized the risk. This minireview introduces multiple approaches to prevent significant bioinequivalence between batches and products through their lifecycles, focusing on a periodical dissolution-monitoring program using four media (acidic, intermediate, neutral, and water) in Japan. Setting the same procedure to monitor one of the complex critical quality attributes should efficiently reduce patient risk complementarily with appropriate specifications and GMP manufacturing.

Keywords: dissolution, product lifecycle, bioequivalence

宮崎玉樹：貼付剤の粘着力試験法における留意点。

ファームステージ 2019;19:42-47

日本薬局方に記載されている粘着力試験法を行う上で留意すべき実験操作等について、概要を解説した。

Keywords: norovirus, adhesion test, topical and transdermal patches

坂本知昭, 知久馬敏幸：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並びにケミカルイメージング技術の標準化に関する研究。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50:719-27

We examined near-infrared (NIR) imaging as a technique to evaluate the distribution of components in pharmaceutical products for manufacturing process quality control. NIR images of each component on the surface of model products and commercial products were obtained and used to construct distribution images of the components on the tablet surface. Careful control of the measurement conditions, as well as the spectral pre-analytical treatment procedure, was important for valid image construction. Moreover, the constructed images showed large variations of component distribution on the surfaces of tablets. Our results suggest that chemical imaging using NIR may have limited applicability for quantitative estimation of components in whole tablets.

Keywords: near-infrared spectroscopy, near-infrared imaging, distribution analysis

藤田和上*, 中西篤司*, 堀田和希*, 秋山高一郎*, 坂本知昭：医薬品開発、品質・製造工程管理における分光測定 第32回、テラヘルツ量子カスケードレーザー光源とその応用 - 医薬品検査応用を目指して -。

PharmTech Japan 2019;35:1741-6

半導体量子井戸構造内のサブバンド間遷移を用いた中赤外 (MIR) ~テラヘルツ (THz) 領域の半導体レーザーである量子カスケードレーザー (QCL) は1 ~ 5 THzの周波数領域における最も有望な技術である。本稿では、2波長発振する中赤外QCL内部での差周波発生と呼ばれる非線形光学効果を用いた新しいTHz発生の手段として提案するTHz-QCL光源の動作概要とこれまでの研究開発の動向を解説するとともに、非線形THz-QCL光源を用いたイメージング応用及び医薬品検査応用に向けた取り組みについて紹介した。

Keywords: THz-QCL, imaging, pharmaceutical inspection

* 浜松ホトニクス株式会社中央研究所

秋山高一郎*, 里園浩*, 坂本知昭: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第31回, 医薬品分析に向けたTHz-ATR分光法の応用.

Pharm Tech Japan 2019;35:1539-44

近年, テラヘルツ (THz) 波の発生・検出技術の進歩やTHz波帯の光学部品の革新的な進展により, 様々なTHz波分光装置が上市されている. 本稿では, その測定法の中でも特にTHz-減衰全反射 (Attenuated Total Reflection: ATR) 分光法, および, THz-ATRを用いた応用事例に絞って紹介した.

Keywords: terahertz spectroscopy, ATR, pharmaceutical analysis

* 浜松ホトニクス株式会社中央研究所

樋口祐士^{*1}, 坂本知昭, 福田晋一郎^{*2}, 赤尾賢一^{*1}, 合田幸広: 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第30回, フーリエ変換型赤外分光光度計による遠赤外領域の測定事例.

Pharm Tech Japan 2019;35:1111-6

遠赤外領域で観測される赤外吸収スペクトルには, 非常に微弱なエネルギー変化が現れる. そのため, 分子固有の格子振動による構造変化やコンフォメーションの差, あるいは振動が低波数にしか現れないような重い原子間振動を含む物質の評価に有効である. 本稿では, 主に波数: 600 cm^{-1} ~ 50 cm^{-1} 程度を遠赤外領域として, その領域の測定に対応したFTIRの構成を解説し, そのFTIRを用いた測定例を紹介した.

Keywords: far-infrared spectroscopy, Fourier-transformed infrared spectrometer, low-frequency band

^{*1} JASCO Engineering

^{*2} JASCO

小出達夫: ラマンスペクトル試験法とそのスペクトル解析.

Pharmstage 2020;19(10):3-8

第十七改正日本薬局方第二追補に新規収載された「2.26 ラマンスペクトル測定法」について, 基礎理論, 試料調整および測定上の注意点, 測定装置, 分析法の応用について解説した.

Keywords: Raman spectroscopy, pharmacopeia, analytical method

加藤くみ子^{*1}, 原矢佑樹, 千田司^{*2}, 岡崎麻奈美^{*3}, 小崎雅人^{*2}: 原子間力顕微鏡を利用したナノ粒子のサイズ及び形態解析.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50:634-640

ナノテクノロジー応用DDS製剤の重要品質特性であるサイズ・形態を評価できる原子間力顕微鏡法 (AFM) の標準化にむけて, 大気中または液中環境にあるポリスチレン標準ナノ粒子のサイズ・形態計測に取り組み, 得られた計測上の留意点や知見をふまえた「AFM計測を適切に実施するための標準的な試験法案」を新たに提示し, その解説を行った.

Keywords: nanotechnology-based medicine, atomic force microscopy, size measurement

^{*1} 北里大学

^{*2} 興和株式会社

^{*3} 日本化薬株式会社

木吉真人, 石井明子, 津本浩平*: 次世代医薬品の開発-Fc γ R相互作用解析からのアプローチ.

臨床化学 2019;48(2):98-107.

抗体医薬品開発においては, いかに低いコスト, 短い開発期間で, 目的にかなう有効性・安全性を発揮する分子をデザインできるかが重要であるが, 10年前に比べ, IgGサブクラスの選択, 抗体薬物複合体 (ADC), Bispecific抗体, Fc部分のアミノ酸改変, 糖鎖改変など, 分子のデザインは多様をきわめている. 特に, 従来はIgG1が主に用いられてきたが, 改良型IgG4であるエミシズマブや, ペムプロリズマブなどが登場していることから, 次世代の抗体医薬品開発においては, 抗体医薬品の体内動態, ターゲット分子の性質, ターゲット結合に付随して起こる免疫応答などを考慮し, IgG1~4のサブクラスを使い分けることも必要となってきた. 各Fc γ 受容体 (Fc γ R) サブタイプの, 各免疫細胞上の発現量 (通常時, 免疫活性時), 各IgGサブクラスへの親和性, 各免疫細胞の活性化能, 付随して起こる免疫応答の強さ, といった投与後の分子挙動の詳細な理解が求められてくる. 免疫系のメカニズムは非常に複雑であり, 現在, これらの一連のメカニズムは徐々に明らかにされつつあるものの, より深い理解が必要である. 逆に言えば, これらの分子メカニズムを理解することで, 抗体医薬品の薬効を飛躍的に高めるような抗体分子の創成につながる可能性が高い. 本稿では, 著者らがこれまで研究してきたFc γ RIとFc γ RIIIaの, IgGへの親和性創出機構について述べる.

Keywords: 抗体医薬品, Fc γ Receptor, IgGサブクラス

* 東京大学

日向昌司, 多田稔, 青山道彦, 石井明子: タンパク質定量法に関する研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50 (12):810-14.

タンパク質定量法は, タンパク質医薬品の定量や比活性の評価に必須の試験法である. 日米欧3薬局方でタンパク質定量法に関する調和文書が作成され, 日局・参考情報として2002年9月に収載されている. その後15年が経過しており, 現状に即した見直しが必要になってきた. 近年開発されたタンパク質医薬品の品質評価に用いられるタンパク質定量法において, 局方に未収載の測定手法が採用される事例も増加している. 例えば, タンパク質濃度が高い抗体医薬品等では, 操作が簡便で, 標準物質が不要であることから, 紫外吸光度測定の結果をもとに, 分子吸光係数を用いてタンパク質の濃度を求める方法が汎用されているが, 局方には収載されていない. また, タンパク質定量法のひとつとして収載されている窒素定量法は, メラミンなど非タンパク質性物質を区別して定量できないことが指摘されており, 注意喚起を追記する必要がある. 本稿では, 日本薬局方のタンパク質定量法の改正に向け, 局方に収載すべき各種の測定手法について改めて精査するとともに, 改正案の作成に資する考え方を整理した.

Keywords: タンパク質定量法, 日本薬局方, タンパク質医薬品

Booth B^{*1}, Stevenson L^{*2}, Pillutla R^{*3}, Buonarati M^{*4}, Beaver C^{*5}, Fraier D^{*6}, Garofolo F^{*7}, Haidar S^{*1}, Islam R^{*8}, James C^{*9}, Kadavil J^{*1}, Kavetska O^{*10}, Li F^{*11}, Satterwhite C^{*12}, Savoie N^{*13}, Subramaniam S^{*1}, Tampal N^{*1}, Thway T^{*1}, Woolf E^{*14}, Blaye OL^{*15}, Andisik M^{*16}, Briscoe C^{*17}, Cape S^{*18}, Dasgupta A^{*1}, Fischer S^{*19}, Haidar S^{*1}, Hayes R^{*20}, Kamerud J^{*21}, Lima Santos GM^{*22}, Nehls C^{*23}, Soo C^{*24}, Vinter S^{*25}, Whale E^{*25}, Xu K^{*19}, Cho SJ^{*1}, Edmison A^{*24}, Kassim S^{*1}, Rocha TC^{*22}, Welink J^{*26}, Amur S^{*1}, Bandukwala A^{*1}, Cherry E^{*24}, Hopper S^{*27}, Ishii-Watabe A, Kirshner S^{*1}, Maher K^{*1}, Pedras-Vasconcelos J^{*1}, Saito Y, Saunders TS^{*28}, Skibeli V^{*28}, Verthelyi D^{*1}, Wang YM^{*1}, Yan H^{*1}: 2019 White Paper On Recent Issues in Bioanalysis: FDA BMV Guidance, ICH M10 BMV Guideline and Regulatory Inputs (Part 2 - Recommendations on 2018 FDA BMV Guidance, 2019 ICH M10 BMV

Draft Guideline and Regulatory Agencies' Input on Bioanalysis, Biomarkers and Immunogenicity).

Bioanalysis. 2019;11 (23):2099-2132.

The 2019 13th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (WRIB) took place in New Orleans, LA on 1-5 April 2019 with an attendance of over 1000 representatives from pharmaceutical/biopharmaceutical companies, biotechnology companies, contract research organizations and regulatory agencies worldwide. WRIB was once again a 5-day, week-long event - a full immersion week of bioanalysis, biomarkers, immunogenicity and gene therapy. As usual, it was specifically designed to facilitate sharing, reviewing, discussing and agreeing on approaches to address the most current issues of interest including both small- and large-molecule bioanalysis involving LCMS, hybrid LBA/LCMS, LBA cell-based/flow cytometry assays and qPCR approaches. This 2019 White Paper encompasses recommendations emerging from the extensive discussions held during the workshop, and is aimed to provide the bioanalytical community with key information and practical solutions on topics and issues addressed, in an effort to enable advances in scientific excellence, improved quality and better regulatory compliance. Due to its length, the 2019 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 2) covers the recommendations on the 2018 FDA BMV guidance, 2019 ICH M10 BMV draft guideline and regulatory agencies' input on bioanalysis, biomarkers, immunogenicity and gene therapy. Part 1 (Innovation in small molecules and oligonucleotides and mass spectrometry method development strategies for large molecules bioanalysis) and Part 3 (New insights in biomarker assay validation, current and effective strategies for critical reagent management, flow cytometry validation in drug discovery and development and CLSI H62, interpretation of the 2019 FDA immunogenicity guidance and gene therapy bioanalytical challenges) are published in volume 10 of *Bioanalysis*, issues 22 and 24 (2019), respectively. Keywords: bioanalysis, ICH M10 guideline, immunogenicity

^{*1} US FDA

^{*2} Biogen, Cambridge

^{*3} Bristol-Myers Squibb

- *⁴ Intertek
 *⁵ Syneos Health
 *⁶ F. Hoffmann-La Roche Ltd
 *⁷ Angelini Pharma
 *⁸ Celerion
 *⁹ Amgen Research
 *¹⁰ Pfizer
 *¹¹ PPD
 *¹² Charles River
 *¹³ CFABS
 *¹⁴ Merck Research Labs
 *¹⁵ France ANSM
 *¹⁶ Regeneron Pharmaceuticals
 *¹⁷ PRA Health Sciences
 *¹⁸ Covance
 *¹⁹ Genentech
 *²⁰ ICON
 *²¹ Pfizer
 *²² Brazil ANVISA
 *²³ PPD
 *²⁴ Health Canada
 *²⁵ UK MHRA
 *²⁶ EMA
 *²⁷ UK MHRA-NIBSC
 *²⁸ Norwegian Medicines Agency.

石井明子, 多田稔, 立松謙一郎^{*1}, 富田正浩^{*2}, 市原隆光^{*3}, 山口秀人^{*3}, 田中貴^{*4}, 田中剛^{*4}, 原園景, 木吉真人, 柴田寛子, 遊佐敬介, 佐藤陽治, 武田茂樹^{*5}, 伊藤孝司^{*6}, 川崎ナナ^{*7}, 瀬筒秀樹^{*1}: トランスジェニックカイコを用いて製造されるバイオ医薬品の品質管理戦略構築に関する考え方.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50(10):615-627.

トランスジェニック (Tg) カイコを生産用基材とする方法は, 日本で新たに開発されている組換えタンパク質発現技術の一つであるが, その品質管理については十分に確立されていない. 本稿では, Tgカイコを用いて製造されるバイオ医薬品の品質確保に関して, Tgカイコを用いた組換えタンパク質発現技術に関する現状と Tgカイコ由来組換えタンパク質の特性に関するこれまでの知見について概説すると共に, 著者らが進めてきた検討結果をもとに, ICHガイドラインに述べられている品質リスクマネジメントの考え方を活用して, Tgカイコ由来バイオ医薬品の品質確保に必要な要件を考察した.

Keywords: トランスジェニックカイコ, バイオ医薬品,

品質確保

- *¹ 農業・食品産業技術総合研究機構
 *² 免疫生物研
 *³ アステラス製薬
 *⁴ 東レ
 *⁵ 群馬大 大学院理工学府
 *⁶ 徳島大 大学院医歯薬学研究所
 *⁷ 横浜市大

石井明子: バイオ医薬品の連続生産に係る品質管理. *PHARM STAGE*. 2019;19(7):23-25.

バイオ医薬品の連続生産では, 培養工程における灌流培養の利用, あるいは, 精製工程での各単位操作の連続化が試みられている. 本総説では, バイオ医薬品の連続生産における品質管理戦略に関して, 主として工程解析技術を中心に, 現状と課題を考察した.

Keywords: バイオ医薬品, 連続生産, 品質管理

柴田寛子, 原園景, 石井明子: 日本薬局方の動向と分析担当者の実務対応 タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法.

PHARM STAGE. 2020;19(10):9-12.

日本薬局方第17局第二追補に新しい一般試験法として収載された<6.17>タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験について, 収載された背景及び経緯, 実施上の注意点, 今後の展望について解説した.

Keywords: 日本薬局方, タンパク質医薬品注射剤, 不溶性微粒子試験法

小村純子*, 小林哲: 乾癬治療に用いられる抗体医薬品の安全性の比較.

ファルマシア 2020;56:306-308.

審査報告書によってプロダルマブ投与例とウステキヌマブ投与例等を比較し, データベース解析によってセクキヌマブ投与例とウステキヌマブ投与例等を比較したところ, 感染症のうち, 真菌症や肺炎については抗体医薬品によって発現状況や報告状況が異なることが示唆された.

Keywords: 審査報告書, データベース解析, 感染症

* 摂南大薬

袴塚高志: 複雑系からなる生薬・漢方製剤の臨床応用. *医学のあゆみ* 2019;270(8):595-9

生薬及び漢方製剤などの天然物医薬品は, 複雑系成分から構成され, 多様で包括的な作用を示す. また, 生薬

及び漢方製剤は日本薬局方に記載され、国の製造販売承認を受けて、有効性、安全性及び品質が確保された上で、我が国の正規医療の一翼として機能している。一方で、医薬品開発の面では、この多様性を持つ多成分系という特徴が、概ね単一成分からなる化学医薬品の扱いを想定して構築された現行の薬事制度にうまく適合することが簡単ではないため、この30年以上、医療用漢方製剤の新しい承認が生まれていない。本稿では、天然物医薬品を取り巻くこれらの現状とその臨床応用における留意点、そして、承認申請ガイドラインの策定を含む新薬開発に向けた動きについて解説する。

Keywords: 漢方製剤, 日本薬局方, 承認申請ガイドライン

小田口浩^{*1}, 日向須美子^{*1}, 関根麻理子^{*1}, 中森俊輔^{*1,2}, 竹元裕明^{*1,2}, 黄雪丹^{*1,2}, 大嶋直浩^{*3}, 嶋田典基^{*4}, 楊金緯^{*4}, 天倉吉章^{*5}, 日向昌司, 内山奈穂子, 小林義典^{*1,2}, 袴塚高志, 合田幸広, 花輪壽彦^{*1}: 麻黄の副作用とエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) の安全性。

薬学雑誌 2019;139:1417-1425

Ephedra Herb is defined in the 17th edition of the Japanese Pharmacopoeia (JP) as the terrestrial stem of *Ephedra sinica* STAPF., *Ephedra intermedia* SCHRENK et C.A. MEYER, or *Ephedra equisetina* BUNGE (Ephedraceae). The stems of Ephedra Herb contain greater than 0.7% ephedrine alkaloids (ephedrine and pseudoephedrine). Despite its high effectiveness, Ephedra Herb exert several adverse effects, including palpitation, excitation, insomnia, and dysuria. Both the primary and adverse effects of Ephedra Herb have been traditionally believed to be mediated by these ephedrine alkaloids. However, our study found that several pharmacological actions of Ephedra Herb were not associated with ephedrine alkaloids. We prepared an ephedrine alkaloid-free Ephedra Herb extract (EFE) by eliminating ephedrine alkaloids from Ephedra Herb extract (EHE) using ion-exchange column chromatography. EFE exerted analgesic, antiinfluenza, and anticancer activities in the same manner as EHE. Moreover, EFE did not induce adverse effects due to ephedrine alkaloids, such as excitation, insomnia, and arrhythmias, and showed no toxicity. Furthermore, we evaluated the safety of EFE in healthy volunteers. The number of adverse event cases was higher in the EHE-treated group than in the EFE-treated group, although the difference was

not significant. Our evidence suggested that EFE was safer than EHE.

Keywords: adverse effect, safety, ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract

^{*1} 北里大学東洋医学総合研究所

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 東京理科大学薬学部

^{*4} (株) 常磐植物化学研究所

^{*5} 松山大学薬学部

花尻 (木倉) 瑠理: 危険ドラッグによる健康被害を防ぐ分析化学。

ぶんせき 2018;10:445-9

この数年間で危険ドラッグを取り巻く状況は大きく変化した。規制強化の結果、国内の危険ドラッグ製品流通数は表面上減少した。しかし、インターネット販売やデリバリー販売などが消滅したわけではなく、予断を許さない状況にある。国外においては、いまだ危険ドラッグによる多数の健康被害が報告されている。国内においても、形を変えて再び流行する可能性もあり、今後も厳しい監視体制の継続が求められている。本総説では、危険ドラッグの分析を困難にしている要因をふまえた上で、危険ドラッグ分析における新しい試みについて論じた。分析化学に携わる者は、予想外の薬物が予想外の形で出現しても対応できるように、常に新しい分析手法に目を向けていく必要がある。

Keywords: new psychoactive substance, designated substance, law enforcement

河野健: 次世代シーケンシングによるバイオ医薬品等のウイルス安全性評価 (番外編 2): 2019 PDA Virus Safety Forum参加報告。

Pharm Tech Japan 2019;35:2087-92.

2019年5月8日、米国カリフォルニア州ロングビーチ市で開催されたPDA Virus Safety Forumに関して、次世代シーケンサー (NGS) を用いたウイルス安全性試験の多施設共同研究や、NGSを用いた新たなウイルス検出法に関する発表を中心に概要を紹介した。

Keywords: 次世代シーケンサー, ウイルス安全性試験

安田智: 造腫瘍性関連試験法の現状。

PHARM STAGE 2019;19:1-3.

造腫瘍性関連試験法の現状として、我が国におけるヒト細胞加工製品の造腫瘍性関連試験法に関するガイドラインと、官民共同で実施している多施設検証について説

明した。

Keywords: ヒト細胞加工製品, ガイドライン, 多施設
検証

田埜慶子, 佐藤陽治: 新しい医薬としての細胞加工製
品の品質・安全性の確保.

MEDCHEM NEWS 2019;29:133-7.

細胞加工製品の品質・安全性を確保するための評価に
関する現状と課題について解説した.

Keywords: 細胞加工製品, 品質, 安全性

田埜慶子, 佐藤陽治: ヒトiPS細胞加工製品の造腫瘍
性評価法の開発.

実験医学 2020;38:29-34.

2019年に日本が世界で初めて発出した造腫瘍性評価に
関するガイドラインをもとに, ヒトiPS細胞加工製品の
造腫瘍性評価法について紹介した. これまでに開発され
ている造腫瘍性試験法についてまとめ, それらの性能
(検出能力等)や課題を中心に解説した.

Keywords: 細胞加工製品, 造腫瘍性, 残存未分化ヒト
人工多能性幹細胞

田埜慶子, 佐藤陽治: 不均一性の評価-ヒトMSC加
工製品(ヒト間葉系幹細胞加工製品/ヒト間葉系間質
細胞加工製品)の品質管理にかかる課題-

医学のあゆみ 2020;272:1082-5.

ヒトMSC加工製品の不均一性評価について概説し
た. 近年ではイメージング技術を利用し, MSCの形態
的な特徴を指標に不均一性を評価する方法の開発が米国
FDAによって進められ, 注目されていることから, そ
の有用性や課題について解説した.

Keywords: 不均一性, 細胞形態, ハイコンテツイメ
ージング

草川森士, 佐藤陽治: 世界における間葉系幹細胞利用
製品の開発動向-ClinicalTrials.govに登録された臨床
兼の分析より.

医学のあゆみ 2020;272:1093-101.

世界最大の臨床試験登録データベースである
ClinicalTrials.govに登録されている間葉系間質細胞/間
葉系幹細胞(MSC)を利用した臨床試験の分析結果に
基づいて, 世界におけるMSC利用製品の開発動向につ
いて概説した.

Keywords: 間葉系間質細胞/間葉系幹細胞, 再生・細
胞治療製品, 臨床試験

佐藤陽治: リアルワールドデータ.

再生医療 2019;18:431-2.

リアルワールドデータ(RWD)の定義やソース, 活
用法に関する今後の展望について解説した.

Keywords: リアルワールドデータ, リアルワールドエ
ビデンス

坂東博人^{*1}, 佐藤陽治, 吉田俊彦^{*2}, 柴田孝^{*3}, 下山
敦子^{*3}, 藤井麻衣子^{*4}, 久保田幸治^{*5}, 佐藤卓朋^{*6},
秋吉竜太郎^{*6}, 辻本伸治^{*7}, 安武幹智^{*8}, 下野知性^{*9},
國里篤志^{*10}, 渡辺夏巳^{*11}: ヒト人工多能性幹細胞加
工製品の造腫瘍性に関して品質評価・非臨床評価の観
点から考慮すべきポイント.

再生医療 2019;18:328-37.

ヒト人工多能性幹細胞加工製品の造腫瘍性評価におけ
る現在の課題と今後の方向性について, 関連する各種ガ
イドラインの状況調査と専門家への意見聴取を通じて検
討した内容を報告した.

Keywords: ヒト人工多能性幹細胞, 造腫瘍性, 非臨床
試験

^{*1} 富士フィルム株式会社

^{*2} 第一三共株式会社

^{*3} アステラス製薬株式会社

^{*4} 株式会社ヘリオス

^{*5} 千代田化工建設株式会社

^{*6} オリンパス株式会社

^{*7} 大日本住友製薬株式会社

^{*8} 旭化成株式会社

^{*9} 株式会社ニッピ

^{*10} キリンホールディングス株式会社

^{*11} 武田薬品工業株式会社

岡田潔^{*1}, 佐藤陽治, 田畑泰彦^{*2}, 畠賢一郎^{*3}, 森尾
友宏^{*4}, 八代嘉美^{*5}: 座談会 ナショナルコンソーシ
アムとは何か?

再生医療 2019;18:125-33.

再生医療におけるナショナルコンソーシアムの実現に
向けた事業が行われている. 本事業が推進する「臨床研
究支援」「人材育成」「データベース構築」「産学連携」「社
学連携」をテーマにした座談会の内容が掲載された. 5
つのテーマのうち, 特に「データベース構築」について
の解説を行った.

Keywords: ナショナルコンソーシアム, 再生医療

^{*1} 大阪大学大学院医学系研究科

^{*2} 京都大学ウイルス・再生医科学研究所

^{*3} 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

*⁴ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

*⁵ 神奈川県立保健福祉大学イノベーション政策研究センター

佐藤陽治, 嶽北和宏* : 対談 再生医療のいまと未来
第5回 細胞加工製品における品質の考え方

Pharm Tech Japan 2019;36:117-20, 277-80, 655-57.

細胞加工製品の品質確保における, 原料の品質の重要性, 細胞の特性解析の重要性, 非臨床安全性・造腫瘍性評価のあり方, 製造の技術上の課題についての議論.

Keywords : 細胞加工製品, 品質, 規格

* 大阪大学大学院医学系研究科

内田恵理子, 川崎ナナ*¹, 田辺光男*², 宮田直樹*³ :
薬の名前 続 : ステムを知れば薬がわかる 第12回.

Pharm Tech Japan 2019;35:955-964.

遺伝子治療薬および関連するウイルス療法薬の国際一般名 (INN) の命名ルールを紹介するとともに, これらに用いられるステムとその定義, およびこれらのステムを用いてこれまでにINNが命名された遺伝子治療薬とウイルス療法薬について, 各品目の概要を開発状況も含めて紹介した.

Keywords : INN, stem, 遺伝子治療薬

*¹ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*² 北里大学薬学部

*³ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

宮田直樹*¹, 田辺光男*², 内田恵理子, 川崎ナナ*³ :
薬の名前 続 : ステムを知れば薬がわかる 第13回.

Pharm Tech Japan 2019;35:1147-1156.

内分泌・代謝系疾患治療薬について, 医薬品の国際一般名 (INN) 命名のため最近定義されたステム「-gliflozin」, 「-tapide」, 「-inurad」, 「-xostat」, 「-calcet (-)」, 「-glustat」, 「-leptin」および最近承認された新薬に使われているステム「-gliptin」, 「-fibrate」, 「-afil」とこれらのステムを用いてINNが命名された医薬品についてその概要を紹介した.

Keywords : INN, stem, 内分泌・代謝系関連疾患薬

*¹ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

*² 北里大学薬学部

*³ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

川崎ナナ*¹, 内田恵理子, 佐藤陽治, 田辺光男*², 宮田直樹*³ : 薬の名前 続 : ステムを知れば薬がわかる

第14回.

Pharm Tech Japan 2019;35:1559-1567.

細胞治療薬の国際一般名 (INN) の命名ルールを概説するとともに, ステムとして「-co (n) cel」軟骨細胞, 「-corcel」臍帯細胞, 「-defitemcel」分化した幹細胞, 「-dencel」樹状細胞, 「-mestro-」間葉系間質細胞, 「-ker (a) cel」ケラチノサイト, 「-leucel」リンパ球/単球/抗原提示細胞 (白血球), 「-pla (c) cel」胎盤細胞, 「-retcel」網膜上皮細胞, 「-temcel」幹細胞, を用いてINNが命名された細胞治療薬の概要を紹介した.

Keywords : INN, stem, 細胞治療薬

*¹ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*² 北里大学薬学部

*³ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

宮田直樹*¹, 田辺光男*², 内田恵理子, 川崎ナナ*³ :
薬の名前 続 : ステムを知れば薬がわかる 第15回.

Pharm Tech Japan 2019;35:1771-1778.

抗悪性腫瘍薬に対して医薬品の国際一般名 (INN) 命名のために新たに定義されたステムである「-sidenib」, 「-toclax」, 「-domide」, 「-estrant」, および最近承認された新薬に使われているステム「-arotene」, 「-trexate」, 「-urdine」, 「- (ar) abine」と, これらのステムを用いてINNが命名された医薬品を紹介した.

Keywords : INN, stem, 抗悪性腫瘍薬

*¹ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

*² 北里大学薬学部

*³ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

宮田直樹*¹, 田辺光男*², 内田恵理子, 川崎ナナ*³ :
薬の名前 続 : ステムを知れば薬がわかる 第16回.

Pharm Tech Japan 2019;35: 2105-2115.

医薬品の国際一般名 (INN) 命名のためのステムで, 今までの連載で紹介していないものとして選択的メラトニン受容体作動薬を定義する「-melteon」, ホスホジエステラーゼ4阻害薬を定義する「-milast」, 血管拡張作用を有するホスホジエステラーゼ5阻害薬を定義する「-afil」, エンドセリン受容体拮抗薬を定義する「-entan」, グアニル酸シクラーゼ賦活化薬・刺激薬を定義する「-ciguat」, 酸の活性化に依存しないプロトンポンプ阻害薬を定義する「-prazan」, 回腸胆汁酸トランスポーター阻害薬/胆汁酸再吸収阻害薬を定義する「-ixibat」, リファマイシン系抗生物質を定義する「rifa」, ナリジクス酸系抗菌薬を示す「-oxacin」と, これらのステムを用いてINNが命名された医薬品について概要を紹介し

た。

Keywords : INN, stem, 化学薬品

*¹ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

*² 北里大学薬学部

*³ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

内田恵理子：遺伝子治療の規制。

医学と薬学, 2019;76(8):1151-1157.

遺伝子を外から補充・付加することで治療を行う遺伝子治療は、欧米を中心に臨床開発が極めて活発化し実用化も進みはじめている。また、ゲノム編集技術を利用し、遺伝子の破壊や修復などの遺伝子改変により治療を行う次世代遺伝子治療の臨床開発も急速に進展している。本稿では、遺伝子治療を日本で臨床開発する際に対応が必要となる法律や指針等の規制の現状について概説した。

Keywords : 遺伝子治療, ゲノム編集, 規制

川崎ナナ*¹, 内田恵理子, 田辺光男*², 宮田直樹*³ :
薬の名前 続：ステムを知らば薬がわかる 第17回。

Pharm Tech Japan 2019;35:2351-2359.

抗体薬物複合体の国際一般名 (INN) 命名のためのステム「-mab + payload (ペイロード) を定義するステム」と、これらのステムを用いてINNが命名された抗体薬物複合体について、開発状況も含めその概要を紹介した。

Keywords : INN, stem, 抗体薬物複合体

*¹ 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*² 北里大学薬学部

*³ 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

内田恵理子, 平松直人*¹, 犬飼直人*¹, 岩井健一*¹, 渡辺武志*¹, 川崎秀吉*², 田村幸太郎*², 土屋貴穂*², 吉見英治*², 高橋則彦*³, 井原辰哉*⁴, 藤本和則*⁵, 下見人*⁶, 小野貴士*⁷, 高木観*⁷, 小野竜一, 内藤雄樹*⁸, 井上貴雄：ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療の開発動向。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50(8):443-453.

ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療は従来の遺伝子治療では難しい遺伝子の「破壊」や「置換」が可能であることから大きな注目を集め、その研究開発が急速に進展している。一方で、ゲノム編集はDNA二本鎖切断を誘導するため、目的外の遺伝子を切断するリスクや切断部位に想定外の配列が挿入されるリスクなど、従来の遺伝子治療とは異なる安全性上の課題が存在する。このよう

な急速な技術革新とこれに伴う新しい規制整備が求められる背景のもと、日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業において、ゲノム編集治療の安全性評価の在り方を検討する研究班が立ち上げられ、日本製薬工業協会の「ゲノム編集治療安全性タスクフォース」と連携しながら、調査研究ならびに論点整理が行われてきた。本稿ではこれらの活動のうち、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療について、臨床段階にある候補品を中心に開発動向を概説するとともに、米国で臨床試験が実施されている品目の一部については、米国立衛生研究所 (NIH) の組換えDNA諮問委員会 (RAC) での安全性に関する議論も併せて紹介した。

Keywords : ゲノム編集, 開発動向, 安全性評価

*¹ 武田薬品工業 (株)

*² アステラス製薬 (株)

*³ 大塚製薬 (株)

*⁴ 小野薬品工業 (株)

*⁵ 第一三共 (株)

*⁶ 第日本住友製薬 (株)

*⁷ 田辺三菱製薬 (株)

*⁸ ライフサイエンス統合データベースセンター

内田恵理子, 山下拓真, 小野竜一, 内藤雄樹*¹, ゲノム編集治療安全性タスクフォース*², 井上貴雄：ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療の規制と安全性評価。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50(9):513-522.

ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療は、高効率・特異的なゲノムの切断・修復を利用して、特定の遺伝子の破壊や変異遺伝子の修復といった従来の遺伝子治療技術では実現できない治療が可能な次世代の遺伝子治療として期待されている一方、目的外の部位を切断して編集してしまう可能性や、ゲノム編集による切断部位に目的外の変異が生じる可能性など、従来の遺伝子治療とは異なる安全性上の課題がある。本稿では、ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療に関する日米欧の規制の現状と、日本医療研究開発機構 (AMED) レギュラトリーサイエンス研究班で検討を行ってきた、ゲノム編集技術を用いて遺伝子改変を行った *ex vivo* 遺伝子治療製品の安全性評価のうち、特にゲノム編集により生じる可能性がある目的外の遺伝子改変の安全性評価に関する議論について紹介した。

Keywords : ゲノム編集, 規制, 安全性評価

*¹ ライフサイエンス統合データベースセンター

*² 日本製薬工業協会

内田恵理子：遺伝子治療の開発動向。

Pharm Stage 2019;19(5):1-5.

遺伝子治療は欧米で実用化が進み、日本でもようやく実用化が始まった。遺伝子治療の既承認の品目を紹介するとともに、米国の遺伝子治療臨床試験データベースに基づき、遺伝子治療の開発動向をゲノム編集技術を用いた次世代の遺伝子治療の開発動向も含めて概説した。

Keywords：遺伝子治療，ゲノム編集，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 続：ステムを知らば薬がわかる 第18回 (最終回)。

Pharm Tech Japan 2019;35: 2645-2652.

第16回に続き、今までの連載で紹介していない医薬品の国際一般名 (INN) 命名に用いられるステムとして、 β 3アドレナリン受容体拮抗薬を定義する「-begron」, 性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗薬を定義する「-golix」, プラジキニン受容体拮抗薬を定義する「-tibant」, プロテアーゼ活性化型受容体-1拮抗薬を定義する「-paxar」, 抗ヒスタミン薬を定義する「-astine」, 三環系ヒスタミンH₁受容体拮抗薬を定義する「-tadine」, ボロール化合物を定義する「-borole」と、これらのステムを用いてINNが命名された医薬品を紹介した。

Keywords：INN, stem, 化学薬品

^{*1} 名古屋市立大学創薬基盤科学研究所

^{*2} 北里大学薬学部

^{*3} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

位高啓史^{*1}，秋永士朗^{*2}，井上貴雄：mRNA医薬品開発の世界的動向。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50: 242-249.

近年、mRNA医薬の研究開発が世界的に活発化している。しかし、現時点で製造販売承認された品目はなく、mRNAの品質管理や非臨床安全性評価についてどのような検討が必要かは明らかではない。以上を踏まえ、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会では、mRNA医薬の品質・安全性評価の考え方を議論するシンポジウムを企画・開催した (第10回核酸医薬RSシンポジウム)。本稿では、当シンポジウムにおける議論のうち、mRNA医薬の研究開発の現状について、これまでの歴史的背景ならびに将来展望を含めて概説した。

Keywords：mRNA医薬，開発動向

^{*1} 東京医科歯科大学

^{*2} アキュルナ株式会社

荒戸照世^{*1}，位高啓史^{*2}，秋永士朗^{*3}，佐藤秀昭^{*4}，山口照英^{*5}，真木一茂^{*6}，内田恵理子，吉田徳幸，井上貴雄：mRNA医薬品の品質・安全性評価の考え方。*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2019;50: 300-306.

近年、mRNA医薬の研究開発が世界的に活発化している。しかし、現時点で製造販売承認された品目はなく、mRNAの品質管理や非臨床安全性評価についてどのような検討が必要かは明らかではない。以上を踏まえ、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会では、mRNA医薬の品質・安全性評価の考え方を議論するシンポジウムを企画・開催した (第10回核酸医薬RSシンポジウム)。本稿では、当シンポジウムにおける議論のうち、mRNA医薬品の品質・非臨床評価の考え方を、核酸医薬品 (アンチセンス) ならびに遺伝子治療用製品 (プラスミドベクター) と比較しながら紹介した。

Keywords：mRNA医薬，品質評価，安全性評価

^{*1} 北海道大学病院

^{*2} 東京医科歯科大学

^{*3} アキュルナ株式会社

^{*4} ルクサナバイオテック株式会社

^{*5} 金沢工業大学

^{*6} 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

井上貴雄：核酸医薬品の開発動向と規制整備の現状。*PHARM TECH JAPAN* 2019;35:7-19.

核酸医薬品はタンパク質を標的とする従来の医薬品とは異なり、RNAのレベルで生体を制御できる点が大きな特色であり、この数年で急速に実用化が進んでいる。この背景の下、国内における核酸医薬開発の現状を整理するため、PHARM TECH JAPAN誌において、連載特集「核酸医薬品の創出に向けた産官学の取り組み」を企画した (全12回、企画：井上貴雄)。第1回となる本稿では、核酸医薬品に関する基礎的な情報を紹介するとともに、その世界的な開発動向と規制整備の現状を概説した。

Keywords：核酸医薬品，規制整備

内藤幹彦：SNIPERによるプロテインノックダウン技術と創薬。

Medical Science Digest 2019;45:185-6.

化合物を利用して標的タンパク質を特異的に分解するプロテインノックダウン技術が最近開発され、新しい創薬技術として注目を集めている。我々が開発し

たSNIPER (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein ERaser) は、細胞内で標的タンパク質にIAPユビキチンリガーゼをリクルートし、標的タンパク質のユビキチン化とプロテアソームによる分解を誘導する。海外では別のユビキチンリガーゼを利用して標的タンパク質を分解するPROTAC (Proteolysis-Targeting Chimera) 等の化合物が開発されている。これらの技術を基盤とするベンチャー企業が国内外で設立され、創薬研究が大きく進展している。

Keywords: SNIPER, PROTAC, プロテアソーム

内田恵理子: 日本における遺伝子治療の規制。

実験医学 2020;38:311-317.

日本で実施されている遺伝子治療の臨床試験には臨床研究と治験の2種類あり、臨床研究には臨床研究法又は再生医療等安全性確保法が、治験には医薬品医療機器等法が適用される。さらにウイルスベクターを用いる場合はカルタヘナ法が適用されるが、臨床研究と治験では異なる点もある。臨床研究に適用される「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」、治験や承認申請に適用される「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」はどちらも2019年に改正された。これら遺伝子治療の臨床試験に関連する法律や指針について概説した。

Keywords: 遺伝子治療, 指針, 規制

内田恵理子, 内藤幹彦: 遺伝子治療の現状と課題 (世界と日本)。

Clinical Neuroscience 2020;38(3):299-303.

遺伝子治療は、遺伝性疾患やがんに対する高い治療効果が注目され、様々な難治性疾患を対象に大手企業も参入して研究開発・実用化が加速化している。神経疾患に関する遺伝子治療の開発も進んでいる。本稿では既承認の遺伝子治療及び臨床開発中の遺伝子治療について、米国の中心とする世界の現状と日本の現状を対比しながら紹介するとともに、遺伝子治療の課題をまとめた。

Keywords: 遺伝子治療, 開発動向, 日米比較

関口光明^{*1}, 齊藤隼^{*2}, 滝口直美^{*3}, 製薬協核酸医薬品質評価タスクフォース^{*4}, 伊藤浩介^{*5}, 吉田徳幸, 小比賀聡^{*6}, 井上貴雄: 核酸医薬品に含まれる不純物の管理に対する考え方。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51:11-21.

核酸医薬品の品質評価においてはオリゴ核酸に特有の考慮事項が存在するが、現時点では核酸医薬品に特化した国際的なガイドラインは存在しない。国内においては、日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調

和・評価研究事業における「アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究」班において、科学的根拠を取得しながら、品質評価の考え方について議論が行われている。本稿では、核酸医薬品に含まれるオリゴ核酸に特有の不純物の管理について、低分子医薬品のICHガイドラインや海外における核酸医薬品の不純物管理のホワイトペーパーの記載を考慮しながら、当該研究班の現時点での見解を取り纏めた。

Keywords: 核酸医薬品, 品質評価, 不純物

^{*1} 塩野義製薬株式会社

^{*2} 協和キリン株式会社

^{*3} 大日本住友製薬株式会社

^{*4} 日本製薬工業協会

^{*5} 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

^{*6} 大阪大学大学院薬学研究科

吉田徳幸, 井上貴雄: 核酸医薬開発の現状と安全性評価の考え方—オフターゲット効果の評価法に関する考察—

PharmStage 2020;19:1-14.

核酸医薬品はタンパク質を標的とする従来の医薬品とは異なり、RNAのレベルで生体を制御できる点が大なる特色であり、この数年で急速に実用化が進んでいる。一方、規制面については核酸医薬品に特化した国際的なガイドラインはなく、規制当局が化学合成医薬品やバイオ医薬品のガイドライン等を参考にしながら、開発品目毎に対応しているのが現状である。本稿では、核酸医薬品の分類、特徴、開発動向ならびに安全性評価の基本的な考え方を概説するとともに、オフターゲット効果の予測・評価法に関する当部の研究成果を紹介した。

Keywords: 核酸医薬品, アンチセンス, オフターゲット効果

木下潔^{*1,2}, 中澤隆弘^{*3}, 荒戸照世^{*4}, 三井田宏明^{*1,5}, 平林容子, 真木一茂^{*6}, 吉田徳幸, 井上貴雄: 既承認核酸医薬品の審査報告書を読み解く

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51:70-82.

核酸医薬品の非臨床安全性評価については、国際的なガイドラインが整備されておらず、開発者は核酸医薬品の特性を考慮しながら「ケースバイケース」の基本理念に従って安全性評価を進めている。この状況下では、既承認核酸医薬品の承認申請資料や審査報告書に記載された具体例の情報が有用であり、新たな核酸医薬品の安全性評価を行う上で、重要なヒントをもたらす。そこで、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会では、

第11回核酸医薬RSシンポジウムを企画し、この中で既承認の核酸医薬品のうち6品目の審査報告書に記載された毒性評価内容について整理した。その上で、新薬承認申請時の審査において規制当局がどのような判断をしたかを読み解き、現状での規制当局の考え方を整理した。本稿では、当日の講演内容を概要を記載した上で、パネルディスカッションで展開された議論の内容について、説明を加えながら取り纏めた。

Keywords: 核酸医薬品, 審査報告書, 非臨床安全性評価

*1 日本製薬工業協会

*2 MSD株式会社

*3 オープンサークルパートナーズ合同会社

*4 北海道大学病院

*5 第一三共株式会社

*6 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

滝口直美^{*1}, 伊藤浩介^{*2}, 小林夏季^{*3}, 溝口潤一^{*4}, 製薬協核酸医薬品質評価タスクフォース^{*5}, 南海浩一^{*6}, 廣瀬賢治^{*7}, 笛木修^{*2}, 佐藤秀昭^{*8}, 吉田徳幸, 小比賀聡^{*9}, 井上貴雄: 核酸医薬品の品質評価に関する考え方 - 仮想核酸医薬品をモデルとして - *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2020;51:145-153.

核酸医薬品の品質評価に特化した国際的なガイドラインは現状では存在せず、厚生労働省から発出された考慮事項通知や海外において発表されているホワイトペーパー、あるいは、低分子医薬品のICHガイドライン等を参考に、ケースバイケースの対応が行われている。これまでに承認された核酸医薬品は少なく、特に品質評価についてはその詳細がほとんど開示されないため、参照可能な情報は極めて限定的である。そこで、日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会では、第12回核酸医薬RSシンポジウムにおいて、具体的な4つのケースを設定し、模擬薬事戦略相談を開催した。本稿では、論点として設定された、1) ホスホロチオアート修飾結合におけるリン原子上の立体異性体の管理方法、2) 一本鎖オリゴヌクレオチドの不純物量と品質担保並びに含量算出方法、3) 二重鎖オリゴヌクレオチドの不純物管理および含量算出方法、4) 製法変更時の同等性/同質性の考え方について、当日の議論の内容を取り纏めた。

Keywords: 核酸医薬品, 品質評価

*1 大日本住友製薬株式会社

*2 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

*3 アストラゼネカ株式会社

*4 エーザイ株式会社

*5 日本製薬工業協会味の素

*6 バイオファーマサービス 株式会社ジーンデザイン

*7 日本ウォーターズ株式会社

*8 ルクサナバイオテック株式会社

*9 大阪大学大学院薬学研究科

Naito M, Ohoka N, Shibata N, Tsukumo Y. Targeted Protein Degradation by Chimeric Small Molecules, PROTACs and SNIPERs.

Frontiers in Chemistry 2019;7:849.

Technologies that induce targeted protein degradation by small molecules have been developed recently. Chimeric small molecules such as Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) and Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein Erasers (SNIPERs), and E3 modulators such as thalidomides, hijack the cellular machinery for ubiquitylation, and the ubiquitylated proteins are subjected to proteasomal degradation. This has motivated drug development in industry and academia because “undruggable targets” can now be degraded by targeted protein degradation.

Keywords: E3 modulator, PROTAC, SNIPER

大岡伸通, 内藤幹彦: 新しい低分子薬の創薬モダリティPROTAC - 開発経緯と最新の動向 -

ファルマシア 2020;56:41-45.

細胞内の狙った蛋白質を特異的に分解する低分子薬を開発する創薬技術が近年開発され注目されている。これらの薬剤は標的タンパク質に結合する低分子(標的リガンド)とE3リガーゼリガンドをリンカーで繋いだキメラ化合物であり、標的タンパク質とE3リガーゼを細胞内で近接させ、標的タンパク質の強制的なユビキチン化とプロテアソームによる分解を誘導する。本稿ではこれら低分子薬の開発経緯と最新の動向について概説した。

Keywords: ユビキチン, PROTAC, SNIPER

鈴木孝昌: 進む個別化医療への道 - がん治療は変わるのか -

現代化学 2020;1:42-47.

同じがんでも、がん細胞に存在する遺伝子変異は個人レベルで異なる。そのため、がん遺伝子の特徴的な変異を標的とした薬の効果は個人レベルによってまちまちである。そこで、がん組織中の多数の遺伝子を同時に調べ、シーケンス解析結果をもとに個人に最適な治療薬を探すためのがん遺伝子パネル検査が2019年6月に一部の患者を対象に保険適用となった。ここでは、その具体

的内容やメリット, これから改善されるべき点について解説するとともに, 将来の個別化医療の実現に向けた課題をまとめた。

Keywords : がん遺伝子パネル検査, 個別化医療

Muragaki Y^{*1}, Masamune K^{*1}, Uematsu M, Umezu M^{*2}, Iseki H^{*2}, Chernov M^{*1}: Letter to the Editor. Evaluation of Novel Neurosurgical Devices During Clinical Testing.

J Neurosurg. 2019; 131:1-3.

TO THE EDITOR: With interest we read the article by Vakharia et al.³ reporting on the implementation of cumulative summation (CUSUM) analysis as an early-warning detection and quality assurance method during preclinical testing of robotic stereotactic electrode implantation (Vakharia VN, Rodionov R, McEvoy AW, et al: Improving patient safety during introduction of novel medical devices through cumulative summation analysis. *J Neurosurg* 130:213-219, January 2019). As noted by the authors, the introduction of novel medical devices, in particular during invasive neurosurgical procedures, is accompanied by potentially increased patient risk. Moreover, the approval of new technology for clinical practice usually requires the demonstration of noninferior effectiveness, whereas safety parameters are given less attention. This issue was previously evaluated by our group through an analysis of the risk-benefit balance in the decision-making of the US Food and Drug Administration (FDA) during premarket approval of 46 high-risk medical devices, which were tested in controlled clinical trials in 2000-2008. Information on primary and secondary endpoints was extracted from the FDA database available on the web. An original evaluation method was used. An effectiveness score of +1 was assigned if the endpoint of the test arm was significantly better than that of the control arm; a score of 0, if no difference was found; and a score of -1, if the endpoint was worse in the test arm. Correspondingly, if a trial had several endpoints, the scores were summed (e.g., for two endpoints, both of which demonstrated advantages in the test arm, the score was [+1] + [+1] = 2). A safety score was assessed in the same manner. Finally, a "regulatory science score" was defined as the sum of the effectiveness score and the safety score. The use of such methodology revealed that, in comparison to controls, 17% of approved devices had superior

effectiveness and safety, 22% had superior effectiveness and equivalent safety, 20% had superior effectiveness and inferior safety, 30% had equivalent effectiveness and safety, 9% had equivalent effectiveness and superior safety, and 2% had equivalent effectiveness and inferior safety. In general, updated devices had higher effectiveness and safety scores than those of the newly developed devices. In our study, not one approved device had inferior effectiveness as compared to the control, but presumably at the initial stages of testing, lower effectiveness of the novel technology can be occasionally observed owing to the learning curve.

There is a high possibility that the suggested CUSUM analysis, a technique that seems rather straightforward, can be really helpful during the clinical assessment of new medical devices, especially at the initial stage, allowing for evaluation of the learning curve and contributing to increased patient safety. Nevertheless, it should be noted that in the authors' study, a rather simple stereotactic procedure was tested and only three numerical variables (entry point, target point, and angle error) related to electrode implantation were examined. It would be interesting to know whether CUSUM analysis could be effectively applied for the clinical evaluation of novel technology used for more complex surgery, e.g., the removal of brain tumor, in which various combinations of multiple parametric and nonparametric outcome measures determined in a longitudinal manner should be considered to characterize the optimal balance among surgical, oncological, and functional results.

Keywords: regulatory science, risk-benefit balance, medical devices

^{*1} Tokyo Women's Medical University

^{*2} Waseda University

Sakai S: Development of simple and rapid food allergen detection method and its use for on-site analysis.

Impact 2019;4:60-3.

There are currently a range of methods for detection of allergens in food in place in countries around the world, but they are not without their problems. In response to this, a researcher based at the National Institute of Health Sciences in Japan is investigating ways of improving food allergen

detection methods. Dr Shinobu Sakai, Section Chief of Division of Environmental Chemistry at the Institute, is hoping to address some specific knowledge gaps in the field. 'A labelling system for food allergenic ingredients was established in Japan in April 2002. To monitor the labelling, the Japanese government announced official methods for detecting allergens in processed foods in November 2002,' explains Sakai. 'The official methods consist of quantitative screening tests using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) and qualitative confirmation tests using Western blotting or polymerase chain reactions (PCR). These official methods are carried out in laboratory sites by scientists.' Throughout the course of his studies, Sakai has already achieved notable progress, including the development of an onsite detection system by magnetic beads-binding enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). 'While immunoprecipitation reaction using gel carriers such as sepharose and agarose is already widely used for protein isolation and purification, the reaction is caused by nonspecific adsorption due to the surface area size,' he outlines. 'In addition, there are many problems such as high detection background due to contaminants during incubation. Then there is the fact that each step involves complicated operations such as high-speed centrifugal separation and washing, and therefore sample loss and residual insoluble matter are problems.' However, because the micro magnetic beads he has developed accumulate support using magnetic force, there is no need for centrifugal operation, and the risk of sample loss, etc. can be reduced. 'The primary antibody is bound to the hydrophilic magnetic microbead and added to the antigen solution (food extract) to capture the antigen. Next, a secondary antibody labeled with colloidal gold particles is allowed to react to perform a coloring reaction,' explains Sakai. 'Taking the convenience of detection into consideration, by mixing the food allergen extract and the lyophilised gold colloid labeled IgG probe in the same tube and accumulating the antigen-labeled antibody complex at the magnet part, it is possible to perform the detection step with one pot.' 'Moreover, by using monodisperse polystyrene microspheres incorporating various dyes inside the particles instead of colloidal gold particles, it is possible to apply the technology to the sandwich type of magnetic beads, food allergen protein and

dye beads,' Sakai continues. This enables multiple detection by color tones such as red for egg (anti-ovalbumin antibody-labeled beads), blue for milk (anti-lactoglobulin antibody-labeled beads), and green for wheat (anti-gliadin antibody-labeled beads). In this particular detection method, he has developed, all steps - excluding food allergen extraction - are completed within the target time of two minutes.

Keywords: Allergen Detection methods, ELISA, Food allergens

小林憲弘：水道水中の農薬分析法に関する研究動向。
水環境学会誌, 2019;42(A):386-9.

農薬は水質管理目標設定項目に位置付けられており、水道事業者等の水質検査機関は、浄水から検出されるおそれのある農薬を自ら選定し、原則として標準検査方法を用いて各農薬の目標値の1/100まで測定することが求められている。ただし、水質検査機関が検出のおそれのある農薬を自ら選定することは非常に困難であることから、検出のおそれによって分類した農薬リストを厚生労働省が公表している。ただし、リストアップされている農薬は200種以上と非常に多く、またそれらの農薬を検査するための標準検査方法は多岐にわたっているため、農薬の水質検査には多大な労力が掛かる。リストアップされている農薬の大部分を簡便かつ一斉に分析可能な方法を標準検査方法として活用できれば、検査労力の削減だけでなく、検査農薬数の増加にも繋がることから、水道水の安全性確保に大きく貢献できる。このような観点から著者らは、GC/MSおよびLC/MS/MSを用いた水道水中農薬の一斉分析法を検討するとともに、その分析精度についても評価してきた。本稿では、水道水中の農薬分析法に関する近年の取り組み状況について紹介する。水道水中農薬のLC/MS/MS一斉分析法について解説した。また、その分析精度について評価し、水質検査に十分な精度が得られる方法であるかどうかを検討した。

Keywords: agricultural chemical, drinking water, analytical method

志田（齊藤）静夏：液体クロマトグラフ高分解能質量分析計を用いた食品中残留農薬及び動物用医薬品の分析。

FFIジャーナル 2019;224:137-143

Tandem mass spectrometry coupled with liquid or gas chromatography, i.e., LC-MS/MS and GC-MS/MS, operating in the selected reaction monitoring mode is currently the most commonly used technique for multiresidue analysis of pesticides and veterinary

drugs in foods owing to its high sensitivity and selectivity. However, this technique is limited in the number of compounds that can be monitored simultaneously, and can monitor only the target compounds. As an alternative to tandem mass spectrometers, recent advances in high-resolution mass spectrometers, such as time-of-flight (TOF) and Orbitrap mass spectrometers, have enabled their use in the analysis of pesticide and veterinary drug residues. The main advantages of high-resolution mass spectrometry compared with tandem mass spectrometry are as follows: (1) theoretically unlimited number of compounds that can be simultaneously analyzed when operated in the full-scan mode, (2) optimization of MS parameters for individual compounds is not required, and (3) the acquired data can be reprocessed retrospectively for compounds that were not anticipated during the initial sample analysis. Although high-resolution mass spectrometers have been mainly used for screening and structural elucidation, recent improvements in terms of mass resolution as well as sensitivity and dynamic range have led to their use in quantitative analysis of trace levels of contaminants in food samples. In this article, the applicability of liquid chromatography high-resolution mass spectrometry for quantification, confirmation, and screening of pesticide and veterinary drug residues in foods are discussed.

Keywords : high-resolution mass spectrometry, pesticide, veterinary drug

根本了：食品中の有害化学物質および残留農薬の分析法開発とその応用に関する研究。

食品衛生学雑誌 2020;61(1):J-5-J-7.

ヒトの生活に恩恵を与える化学物質でも、環境中に過量に存在する場合には、ヒトの健康を脅かす可能性がある。そのため、人の健康の維持には、その環境中の存在量を知る必要がある。特に、人の化学物質に対する暴露は経口摂取が重要な経路であり、そのため食品中の化学物質を分析することが必要である。本稿では、食の安全を確保することを目的として、食品中の微量の有害化学物質および残留農薬の分離・分析法を開発し、さらにその分析法を汚染実態の把握などへ活用した事例として、食品中の2,4,6-トリ-tert-ブチルフェノールおよび関連化合物の分析、GC-MSによる食品中アクリルアミドの分析、加圧液体抽出およびキャピラリー電気泳動を用いた大豆中除草剤の多成分分析、残留農薬分析に対する超臨

界流体抽出の適用について概説した。

Keywords: 2,4,6-tri-*tert*-butylphenol, acrylamide, pesticide

堤智昭：高分解能GC/MSによる食品中のダイオキシン類分析と摂取量推定。

FFIジャーナル 2019;224:144-152

Food is generally recognized as the main source of human intake of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls, which are known collectively as dioxins. A total diet study is a useful method of estimating the average dietary intake of contaminants. We have conducted a nationwide total diet study of dioxins for the general Japanese population (≥ 1 year old) annually since 1998. Here, we report the total diet study results for 2017 and also discuss the time trend of dietary intake of dioxins from total diet study results obtained over the last 20 years. High-resolution gas chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry has been used to provide sensitive and reliable determination of dioxin concentrations in a total diet sample. In 2017, the average daily intake of dioxins for a person weighing 50 kg, calculated at non-detected congener concentrations assumed to be equal to zero, was estimated to be 0.65 pg TEQ (toxic equivalents)/kg body weight (bw)/day. The value was well below the tolerable daily intake of 4 pg TEQ/kg bw/day for dioxins in Japan. The average intake was highest from fish and shellfish, followed by meat and eggs. The TEQ contribution of the fish and shellfish group to the total dietary TEQs was significant (88%). The latest average intake was about one-third of the average intake in 1998. Overall, the average dioxin intake appeared to be decreasing gradually during the period of study. This decreasing trend in the dietary intake of dioxins was mainly influenced by the decreased dioxin intakes from two food groups, fish and shellfish, and meat and eggs.

Keywords: Dioxin, Total diet study, High-resolution gas chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry

中村公亮：加工食品を対象とした遺伝子組換え食品検査法の課題と今後の展開（分析技術と研究紹介）。

明日の食品産業 2020;504:29-35

遺伝子組換え（GM）作物の食品への利用（GM食品）

の実態と、我が国のGM食品の規制には欠くことのできない、GM食品検査法の解決すべき問題ならびにその解決策について概説した。

Keywords: 遺伝子組換え, 食品, 検査法

穂山浩: 食品衛生法等の一部改正について。

ファルマシア 2020;56:336

「食品衛生法」は、飲食による健康被害の発生を防止するための法律である。前回の法改正から15年が経過しており、我が国の食を取り巻く環境変化や国際化等に対応し、食品の安全を確保するため、広域的な食中毒事案への対策強化、事業者による衛生管理の向上、食品による健康被害情報等の把握や対応を的確に行うとともに、国際整合的な食品用器具等の衛生規制の整備、いわゆる「健康食品」による健康被害防止の措置、実態等に応じた営業許可・届出制度や食品リコール情報の報告制度の創設等の措置を講ずるために本法の改正が行われた。

Keywords: HACCP, 指定成分, 食品用器具・容器包装

林明音, 多田敦子: 食品中の食品添加物分析法の改正について - 改正の概要とその運用 -。

食品衛生研究 2019;69:21-6.

食品中の食品添加物の分析は、添加物の使用基準が順守されているかを判断するうえで重要であり、科学技術の向上に基づいた見直しや、添加物の新規指定や使用基準の改正に伴う分析法の追加または改正が行われている。今回、「食品中の食品添加物分析法の改正について」(令和元年6月28日付薬生食基初0628第1号・薬生食監初第1号厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長・食品監視安全課長通知。)により、通則の一部改正、分析法の統廃合、新規分析法の設定及び分析法の改正が行われた。そこで、今回の改正経緯や概要等について解説した。

Keywords: 食品添加物, 分析法

西崎雄三, 増本直子, 杉本直樹: 食品分析の信頼性確保における定量NMRに基づく相対モル感度の役割 - 分析種の定量用標品不要なクロマトグラフィーの開発 -。

FFIジャーナル 2019;224:123-130.

We focused on how to develop chromatography without a need for reference materials (RMs) for analytes. We decided to use a suitable RM of another compound which is available from reagent market. This has led to designing an off-line combination of

chromatography and ^1H -qNMR for determination of relative molar sensitivity (RMS) of each analyte to a suitable RM. The RMS is calculated as follows: (1) artificial mixture of the analyte and the RM are subjected to ^1H -qNMR and chromatography; (2) the response ratio of the analyte and the RM, obtained by chromatography, is corrected using the molar ratio, as obtained by ^1H -qNMR. Then, using chromatography, analyte content can be determined from the RMS value, the peak area of the analyte and the RM, and the amount of the RM precisely added to the sample solution. In this review, the chromatography using RMS is introduced as a versatile tool for ensuring the reliability of food analysis.

Keywords: quantitative NMR, response factor, reference material

朝倉宏, 工藤由起子, 佐々木貴正, 渡辺麻衣子, 中川博之^{*1}, 上垣隆一^{*1}, 鈴木敏之^{*2}, 道野英司^{*3}, 近藤卓也^{*3}, 塚本純己^{*3}: UJNR有毒微生物専門部会第53回日米合同部会。

食品衛生研究 2019;69:27-51.

UJNR有毒微生物専門部会第53回日米合同部会及び科学者会等の概要を紹介した。

Keywords: 有毒微生物, 日米会議

^{*1} (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構

^{*2} (国研) 水産研究・教育機構

^{*3} 厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課

朝倉宏: カンピロバクター感染症の疫学, 病原性, 及び診断治療。

感染制御と予防衛生 2019;3:87-93.

カンピロバクター感染症の分子疫学, 原因菌の病原性及び診断治療に関する最新の知見を概説した。

Keywords: カンピロバクター感染症, 病原性, 診断治療

朝倉宏, 山本詩織, 中山達哉, 佐々木貴正: 冷却工程での各種殺菌剤利用を通じた食鳥と体におけるカンピロバクター汚染低減効果に関する検討。

食品衛生研究 2020;70:17-25.

厚生労働省実証事業及び厚生労働科学研究において各自治体と共同で実施した食鳥処理場における微生物汚染低減効果の検証例について紹介した。

Keywords: 食鳥処理, カンピロバクター, 殺菌剤

近藤一成：ゲノム編集技術を利用した食品等とその取扱い.

食品機械装置 2019;12:8-12

ゲノム編集技術を利用した食品について、技術の説明、食品衛生上の取扱いについて解説した。ゲノム編集技術の推移と各技術の説明し、令和元年10月から開始されたゲノム編集技術応用食品の届出・事前相談へ至る経緯、および制度の概略について紹介した。

Keywords：遺伝子組換え，ゲノム編集，食品

畝山智香子：健康食品は安全なの？.

FFI JOURNAL 2019;224:381-387

健康食品の安全性と健康被害の状況について解説。

Keywords：健康食品，医薬品，有害事象報告

畝山智香子，登田美桜：健康食品について作業療法士に知っておいて欲しいこと。

作業療法ジャーナル 2019;53:1352-1356

健康食品の安全性と健康被害の状況について解説。

Keywords：健康食品，医薬品，作業療法

松尾真紀子*，渡邊敬浩：コーデックスにおける日本の貢献と今後の課題。

食品衛生研究 2019;69(9):17-24

厚生労働行政推進調査事業費「国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究」が主催し、厚生労働省並びに東京大学政策ビジョン研究センターとの共催で2019年3月6日に開催された「シンポジウム：コーデックスにおける日本の貢献と今後の課題」について報告した。

Keywords：Codex，多国間協調，科学的不確実性

* 東京大学

渡邊敬浩，松田りえ子：検査について考えることができること－1つのサンプルの結果から検査が成立する場合に関する統計学的考察－。

食品衛生研究 2019;69(10):17-24

検査は、サンプリング、分析そして、分析結果に基づく判定の3つの要素により構成される。しかし特に市場流通後は、規定されたサンプリングプランの実行が困難となりサンプルを1つしか採取できない場合も少なくない。そのような場合の検査の成立について統計学的に考察し合理的に解説した。

Keywords：残留農薬，リスク管理，最大残留基準値

大原万里英，高畑正浩，渡邊敬浩：FAO/WHO合同

食品規格計画第51回残留農薬部会（CCPR）。

食品衛生研究 2020;70(2):33-46

2019年4月8日～13日に中華人民共和国澳門特別行政区において開催されたCodex残留農薬部会第51回会合において行われた議論の内容を報告した。

Keywords：Codex残留農薬部会，MRL，Codex文書

南谷臣昭*，登田美桜，大城直雅：質量分析による自然毒食中毒の理解 課題と展望。

質量分析 2019;67(2):71-77

食中毒の原因となる自然毒（植物性，動物性）のLC/MS/MSをはじめとする質量分析による分析の課題と展望について，実例を含めて概説した。

Keywords：自然毒，食中毒，質量分析

* 岐阜県保健環境研究所

Okiyama Y, Fukuzawa K^{*1}, Komeiji Y^{*2}, Tanaka S^{*3}: Taking Water into Account with the Fragment Molecular Orbital Method.

Methods Mol Biol. 2020;2114:105-122. doi: 10.1007/978-1-0716-0282-9_7.

In this review, we describe the current status of development of the fragment molecular orbital (FMO) method for analyzing the electronic state and intermolecular interactions of biomolecular systems in solvent. The orbital energies and the inter-fragment interaction energies (IFIEs) for a specific molecular structure can be obtained directly by performing FMO calculations by exposing water molecules and counterions around biomolecular systems. Then, it is necessary to pay attention to the thickness of the water shell surrounding the biomolecules. The single-point calculation for snapshots from MD trajectory does not incorporate the effects of temperature and configurational fluctuation, but the SCIFIE (statistically corrected IFIE) method is proposed as a many-body correlated method that partially compensates for this deficiency. Furthermore, implicit continuous dielectric models have been developed as effective approaches to incorporating the screening effect of the solvent in thermal equilibrium, and we illustrate their usefulness for theoretical evaluation of IFIEs and ligand-binding free energy on the basis of the FMO-PBSA (Poisson-Boltzmann surface area) method and other computational methods.

Keywords: fragment molecular orbital, solvent effect

*¹ Hoshi University

*² National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

*³ Kobe University

齋藤嘉朗, 青木良子, 荒川憲昭: ゲノム情報に基づいた副作用予測.

日本臨牀 2019;77 (増刊号3):18-24.

医薬品の有害事象 (副作用) の発現には個人差が認められ, 時として生命に関わる問題となる. 個人差の原因としては, 併用薬 (薬物相互作用), 飲食物, 喫煙, 基礎疾患等の他に, 各個人が有する遺伝的要因がある. ゲノム上には, 遺伝子多型 (塩基の置換・挿入・欠失) があり, コピー数多型も知られる. このような塩基配列の変化の中には, 遺伝子発現やタンパク質機能に影響を及ぼすものがあり, 副作用発現に個人差が現れる原因となりうる. ゲノム薬理学 (ファーマコゲノミクス; PGx) は, これらの因果関係を明らかにする研究領域であり, 副作用発現と関連する遺伝子多型が多数報告されている. 重症薬疹, 薬物性肝障害, 筋障害, チオプリン製剤における副作用, イリノテカンを含むレジメンにおける *UGT1A1* 多型測定の有用性に関し, 日本人で報告された関連を中心に紹介した.

齋藤嘉朗, 中村亮介: 重症薬疹の発症機序と新規治療戦略.

薬学雑誌 2019;139:1557-1562.

Severe cutaneous adverse reaction (SCAR) is important in post-marketing drug safety because relieved SCAR patients make up the mostly highest number adverse reaction patients in the adverse drug reaction relief system of Japan. The SCARs of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) include high fever, severe mucosal impairment, and epidermal necrosis-induced erosions and blisters. Approximately 600 cases of SJS and 300 cases of TEN are reported annually in Japan. Many suspected drugs such as acetaminophen, lamotrigine, allopurinol, and carbamazepine have been reported. Over the last 15 years, an association between human leukocyte antigen (HLA) and SJS/TEN onset has been reported with several drugs. Pathophysiological examinations in these studies revealed marked CD8-positive T cell infiltration into epidermal lesions, and the presence of cytotoxic granuleysin, soluble Fas ligand, and TNF- α in blister fluid. Therefore, SJS

and TEN are immunological disorders that lead to epidermal necrosis, and are consequently treated by the systemic administration of corticosteroids, and high-dose intravenous immunoglobulin therapy and plasma exchange in severe cases. Additionally, because the epidermal necrosis has characteristics similar to those of organ rejection after transplantation, administration of cyclosporine, an immunosuppressant that suppresses helper T cell activation, has been attempted. Further, administration of the TNF- α inhibitor etanercept has also been reported. This symposium review summarizes current knowledge on the mechanisms of SJS/TEN and their treatments.

横田理: 『胎生期環境が多世代・継世代に及ぼす健康影響-精子エピゲノムに着目して-』

日本アンドロロジー学会ニュースレター No.19 (2019.10.1)

胎生期環境の後天的影響として, Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説が提唱されている. 胎児期は, 始原生殖細胞 (PGC) の出現や PGCの生殖原基への移動, 性分化などが行われる重要な時期であり, この時期に様々な環境中化学物質に曝されると, 男児の生殖能は低下することが報告されている. 本解説では, これまでに得た化学物質曝露の次世代影響に関する知見と生殖毒性に関し注意するポイントをまとめて報告した.

Keywords: Reproductive toxicology, Transgeneration, DOHaD

矢野恒夫*¹, 長谷川功紀*², 角永悠一郎*², 横山一哉*¹, 小田敬*³, 上野悟史*³, 蜂須賀暁子, 平林容子, 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3) マイクロドジメトリーについて.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2019;50 (12):749-763.

国立研究開発法人科学技術推進機構 (JST) の産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム (OPERA) に採択された, 大阪大学が中心となって進めているアルファ線核医学治療 (内容療法, TAT) のための薬剤開発に係る研究の一環として, 放射性薬剤の取扱い安全基準の構築を企図した課題が進行している. ここでは, 主に当該薬剤合成のための合成・精製法やこのための自動合成装置の品質規格, 並びにGMPにかかる事案について解説した.

Keywords: アルファ線核医学治療 (TAT), 放射性薬剤合成装置, QiSS

*1 大阪大学

*2 京都大学

*3 住友重機械工業株式会社

北嶋聡：エディトリアル：ドーピングの中毒学・毒性学；序文

中毒研究 (Jpn. J. Clin. Toxicol.) 2019;32:373-74.

本特集企画に掲載されている総説は、2018年7月20日に大阪で開催された第40回日本中毒学会総会・学術集会での、日本毒性学会との合同シンポジウム「ドーピングの中毒学・毒性学」における発表内容を中心にまとめたものである。このテーマを取り上げたもとの動機は比較的単純なものであった。すなわち2020年に東京オリンピック・パラリンピックが開催されるにあたり、しばしば取り沙汰されるドーピングについて考えるに、毒性学や中毒学の教科書には、ドーピングに利用される化学物質およびそれらにより誘発される有害事象が、包括的に取り上げられていない理由はなぜなのか、ということであった。ところが複雑なことに、競技中に使用が“許される”薬物リストを眺めていると、なぜこれらの薬物の使用が禁止されないのかという、禁止薬物リストだけ眺めていたのでは想定できなかったドーピング禁止薬物の定義の難しさに直面した。こうしたドーピングの理解を深めるには、この分野の最先端の研究者や専門家から、ドーピングについて一から教わるのが考えられ、またそこから得た成果を取り入れることを通して、今後の両学会・両学問の発展に寄与できることを願い、本合同シンポジウムを企画するに至った、という事が経緯となる。本特集が、ドーピング禁止薬物による健康被害ならびに未然防止についての警鐘になれば幸甚である。

Keywords：ドーピング，禁止薬物，中毒学・毒性学

高橋祐次：食にかかわる毒物および劇物の評価法の現状と課題

食の安全，安心，そして食育への関心が高まる昨今，様々な情報があふれている。科学的に正しく説明されているものもあるが，誤解を招く情報，ほとんど宗教に近いものまで玉石混交である。食に対する見地は異なるが，食を通して健康な生活を願っていることは共通している。そして「体に悪いもの」とされる「食品添加物」と「体に良いもの」とされる「機能性食品」や「いわゆる健康食品」は，食に関する話題の中心である。食品添加物は，食品の製造，加工，保存には必要であり，使用が認められている食品添加物を適切に使用する限り，人の健康を損なうおそれはない。保存料は細菌やカビの発生を抑えるなど，食中毒のリスク低下に貢献している。

また人の味覚は非常に複雑であり，食品の香りや色の影響を強く受けるため，適切な着香や着色は美味しさにも寄与している。一方，体に良いとされる，いわゆる健康食品や機能性食品であっても，過剰量の摂取は健康被害をひきおこす。本稿では，毒物および劇物の評価方法である急性毒性試験と，毒性学の基本的概念である用量反応について解説した。

Keywords：毒物および劇物，急性毒性試験，用量反応関係

Ishida S：Requirements for designing organ-on-a-chip platforms to model the pathogenesis of liver disease.

“Organ-on-a-chip” (Ed. Hoeng J, Bovard D, Peitsch MC) *Academic Press*. 2020;181-213

The liver is a multi-function organ with a unique physiological structure. Hepatocytes, the main parenchymal cells in the liver, and hepatic stellate cells, which are involved in hepatic fibrosis, are widely used as test systems in the pharmaceutical industry and in basic research, but maintaining their physiological function in vitro presents challenges. This chapter discusses fundamental considerations in the construction of liver-on-a-chip devices, preceded by an introductory description of basic liver physiology.

Keywords: organ-on-a-chip, liver, liver disease

石田誠一：Organs-on-a-chipの医薬品安全性評価への応用。

ファルマシア 2019;55:432-34

Organs-on-a-chipは微細加工された流路と細胞培養チャンバーを配置しその間に培地を灌流させることで，微小な空間に複数の細胞を培養できる培養器である。2000年初頭からShulerらによる“micro cell culture analog”として開発がされてきており，すでに15年以上の開発の歴史がある技術である。しかしながら近年急速に注目されるようになってきたのは，iPS細胞等から各種ヒト臓器細胞を分化誘導することが可能になったことや，細胞培養技術の発達によるところが大きい。欧米ではすでに複数の大型プロジェクトが進行しているが，そのターゲットの一つが医薬品開発におけるin vitro細胞アッセイへの応用である。しかしながら，医薬品開発におけるアンメットニーズに答えていくためにはまだ解決しなければならない技術的な課題も多くあり，また，培養手法も複雑なものが多いため，医薬品の安全性評価に求められる，定量性，再現性，さらに，実施者によらない頑健性など標準的な試験法として確立していくための

検討を重ねていかなければならない。

Keywords: organs-on-a-chip, 医薬品開発, 頑健性

石田誠一, 金森敏幸*: Microphysiological System (MPS) の期待と現状。

日薬理誌 2019;154:345-51

生体模倣システム (microphysiological system: MPS) とは, MEMS (micro electro mechanical systems) 技術を用いて作製された微小な空間に, 生体 (in vivo) に近い培養環境を再構築した in vitro 培養系のことである。薬物動態の観点からは, 薬物の ADME (吸収-分布-代謝-排泄) を担う臓器を模倣した培養ユニットを流注する培地で連結した wet PBPK/PD シミュレータと考えることができる。本総説では, 薬物動態を模倣する MPS を構成する培養ユニットを barrier tissue 型と parenchymal tissue 型に分け, その特徴を解説する。また, それら培養ユニットが満たすべき技術的要件について培養環境と細胞の両面から議論したのち, 関連する製品の開発状況について世界的動向を紹介する。

Keywords: microphysiological systems (MPS), ADME, in vitro 培養系

* 産総研

石田誠一: 探索段階における細胞を利用した安全評価におけるポイント。

「医薬品の創薬におけるスクリーニング手法と関連技術」情報機構, 2019

ヒト化細胞アッセイについて, 探索段階における細胞を利用した安全評価におけるポイントを概説した。今までは多くの場合 in house の試験法として動物試験を補完するものとしての位置づけであったことが多かったため, 試験法や試験結果の施設間差まで踏み込んだ開発には至らなかったのが実情と思われる。しかし, 細胞資源としての幹細胞から分化誘導した臓器様細胞の利用や臓器の生理的な環境を模倣する MPS のようなより生体に近い試験法が導入される時が間近に迫っている今は, 社会的な基盤技術としてヒト化細胞アッセイを捉えるべき時代になってきたと考えられる。さらに, このようなアッセイ法は当然薬効の評価にも転用が可能になると予想され, ヒト予測という点で今後は動物実験を様々な場面で代替するようになっていけることを期待したい。ヒト化細胞アッセイがそのようなになった暁には, 今までの in vitro アッセイが医薬品開発の go/no go を決定する補助手段という位置づけから, 創薬初期における探索合成における構造変換へ指針を与える強力なツールとなっていくと予想している。

Keywords: ヒト化細胞アッセイ, microphysiological systems (MPS), 医薬品開発

佐藤薫: iPS細胞から分化誘導したヒト神経細胞を用いた安全性評価法開発の取り組み。

毒性質問箱 2019;21号

神経系副作用は臨床試験で明らかになることが多い一方, 神経系の新薬が臨床的に有効性を得るのは非常に難しい。言い換えれば, 臨床試験の前段階である非臨床試験で中枢神経系における新薬の作用を予測することがいかに難しいか, ということを示している。中枢神経系は, ヒトをヒトたらしめる「認知, 記憶, 学習」といった高次機能を司る, ヒト独自の構造を備えた臓器である。大脳皮質は6層の神経層から成り立ち, それぞれの神経層が局所的な神経回路を形成している。神経細胞はその機能や伝達物質によって非常に多くの種類に細分化される。しかし, 最も根幹となる回路機能においては, 興奮性神経細胞によって伝達される電気信号が, 抑制性神経細胞による出力強度調節をうけている。個々の神経細胞同士は物理的につながっておらず, シナプスという微細構造によって, 神経細胞同士の信号がやりとりされる。前シナプス部では電気信号が化学物質の信号に変換され, 次の神経細胞に存在する後シナプス部の受容体に作用して電気信号が伝わる。このように, 構造と機能が階層的にリンクして高次機能を発揮する中枢神経系を, in vitro 実験でどこまで再現できるか, という命題は, 創薬の現場において大きな課題として長らく残されたままであった。各臓器における副作用の非臨床試験と臨床試験での検出件数を比較してみると, 中枢神経系の副作用の非臨床試験からの予測率は突出して悪い1)。臨床試験協力者の安全性上のリスクを低減し, 開発コストの莫大な損失を避けるため, 神経系非臨床試験におけるヒト予測性向上を目指した絶え間ない努力が産官学で続けられている。本稿ではその中でも, 近年, 特に期待の大きいヒト iPS細胞由来神経細胞 (hiPSC-neuron) を用いた in vitro 安全性薬理評価系開発の現状について紹介する。

Keywords: ヒト iPS細胞, 神経細胞, 安全性評価

佐藤薫: 血液脳関門チップの創薬におけるニーズと開発動向。

細胞 2020;52:4

血液脳関門 (Blood Brain Barrier: BBB) は血液と脳脊髄液間の物質交換を制限し, 神経細胞を末梢由来有害物質から守る中枢神経系特有の機構である。しかし, BBB機能を的確に評価できるとしてコンセンサスが得られた in vitro モデルはまだない。新薬開発過程の探索,

薬物動態、毒性・安全性といったあらゆるステージにおいてBBB機能は評価対象となっており、予測性の高い*in vitro* BBBモデルの登場が切望されている。現在、工学と生物学の技術基盤が融合した*in vitro* BBBモデル、すなわちBBBチップの開発が進んでいる。さらに、搭載する細胞をヒト型化することでヒト予測性の向上が試みられている。本総説では、これらの技術背景をまとめ、BBBチップの創薬におけるニーズと開発トレンドについて紹介する。

Keywords: 血液脳関門, BBBチップ, ヒト型化

青井貴之^{*1}, 浅香勲^{*2}, 阿久津英憲^{*3}, 伊藤弓弦^{*4}, 片岡健^{*5}, 諫田泰成, 小島肇, 関野祐子^{*6}, 末森博文^{*2}, 中川誠人^{*2}, 中村和昭^{*3}, 中村幸夫^{*7}, 藤井万紀子^{*8}, 古江一楠田美保^{*9}, 山崎大樹:「多能性幹細胞培養の留意点」の提案。

Tiss. Cult. Res. Commun. 2019;38:135-43

近年、ヒト胚性幹 (ES) 細胞やヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞等のヒト多能性幹細胞は、基盤研究のみならず、創薬研究、再生医療への応用など、広い分野でその利用が期待されている。一方で研究者・作業員間において、技術とその背景となる基本概念の共有と、研究結果の再現性の担保が課題である。ヒト多能性幹細胞は従来利用されてきた体性細胞とは異なる点が多く、培養経験者であっても留意すべき点が多い。そこで、ヒト多能性幹細胞が有効に活用されることを期待し、「多能性幹細胞培養の留意点」案を作成した。本留意点案は、ヒト多能性幹細胞の使用開始にあたり確認すべき内容を、7項目 (法令・指針と同意・MTA, 多能性幹細胞の多様性, 培養資材, 解凍作業, 培地交換と継代作業, 凍結操作, 培養管理) にまとめた。この留意点の概念が多能性幹細胞の細胞培養を行う研究者・作業員により共有され、日本の細胞培養技術が上進し、多能性幹細胞を用いた研究の利用と信頼性が向上することを期待する。

Keywords: 細胞培養, good cell culture practice, 多能性幹細胞

^{*1} 神戸大学

^{*2} 京都大学

^{*3} 国立成育医療研究センター

^{*4} 産業技術総合研究所

^{*5} 岡山理科大学

^{*6} 東京大学

^{*7} 理化学研究所

^{*8} 広島大学

^{*9} 医薬基盤・健康・栄養研究所

Dertinger SD^{*1}, Totsuka Y^{*2}, Bielas JH^{*3}, Doherty AT^{*4}, Kleinjans J^{*5}, Honma M, Marchetti F^{*6}, Schuler MJ^{*7}, Thybaud V^{*8}, White P^{*6}, Yauk CL^{*6}: High information content assays for genetic toxicology testing: A report of the International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT).

Mutat Res. 2019;847:403022. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.02.003

We live in an era of 'big data', where the volume, velocity, and variety of the data being generated is increasingly influencing the way toxicological sciences are practiced. With this in mind, a workgroup was formed for the 2017 International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) to consider the use of high information content data in genetic toxicology assessments. Presentations were given on adductomics, global transcriptional profiling, error-reduced single-molecule sequencing, and cellular phenotype-based assays, which were identified as methodologies that are relevant to present-day genetic toxicology assessments. Presenters and workgroup members discussed the state of the science for these methodologies, their potential use in genetic toxicology, current limitations, and the future work necessary to advance their utility and application. The session culminated with audience-assisted SWOT (strength, weakness, opportunities, and threats) analyses. The summary report described herein is structured similarly. A major conclusion of the workgroup is that while conventional regulatory genetic toxicology testing has served the public well over the last several decades, it does not provide the throughput that has become necessary in modern times, and it does not generate the mechanistic information that risk assessments ideally take into consideration. The high information content assay platforms that were discussed in this session, as well as others under development, have the potential to address aspect(s) of these issues and to meet new expectations in the field of genetic toxicology.

Keywords: adductomics, error-reduced sequencing, genetic toxicology

^{*1} Litron Laboratories

^{*2} National Cancer Center Research Institute

^{*3} Fred Hutchinson Cancer Research Center

^{*4} Mechanistic Safety and ADME Sciences, DSM, IMED Biotech Unit, AstraZeneca

*⁵ GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University

*⁶ Health Canada

*⁷ Pfizer Global Research and Development

*⁸ Sanofi

Lynch AM^{*1}, Eastmond D^{*2}, Elhajouji A^{*3}, Froetschl R^{*4}, Kirsch-Volders M^{*5}, Marchetti F^{*6}, Masumura K, Pacchierotti F^{*7}, Schuler M^{*8}, Tweats D^{*9}: Targets and mechanisms of chemically induced aneuploidy. Part 1 of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases.

Mutat Res. 2019;847:403025. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.02.006

An aneuploidy workgroup was established as part of the 7th International Workshops on Genotoxicity Testing. The workgroup conducted a review of the scientific literature on the biological mechanisms of aneuploidy in mammalian cells and methods used to detect chemical aneugens. In addition, the current regulatory framework was discussed, with the objective to arrive at consensus statements on the ramifications of exposure to chemical aneugens for human health risk assessment. As part of these efforts, the workgroup explored the use of adverse outcome pathways (AOPs) to document mechanisms of chemically induced aneuploidy in mammalian somatic cells. The group worked on two molecular initiating events (MIEs), tubulin binding and binding to the catalytic domain of aurora kinase B, which result in several adverse outcomes, including aneuploidy. The workgroup agreed that the AOP framework provides a useful approach to link evidence for MIEs with aneuploidy on a cellular level. The evidence linking chemically induced aneuploidy with carcinogenicity and hereditary disease was also reviewed and is presented in two companion papers. In addition, the group came to the consensus that the current regulatory test batteries, while not ideal, are sufficient for the identification of aneugens and human risk assessment. While it is obvious that there are many different MIEs that could lead to the induction of aneuploidy, the most commonly observed mechanisms involving chemical aneugens are related to tubulin binding and, to a lesser extent, inhibition of mitotic kinases. The comprehensive review presented

here should help with the identification and risk management of aneugenic agents.

Keywords: genotoxicity, aneugen, AOP

*¹ GSK

*² University of California

*³ Novartis Institutes for Biomedical Research

*⁴ BfArM

*⁵ Vrije Universiteit Brussels

*⁶ Health Canada

*⁷ ENEA, CR Casaccia

*⁸ Pfizer

*⁹ University of Swansea

Tweats D^{*1}, Eastmond DA^{*2}, Lynch AM^{*3}, Elhajouji A^{*4}, Froetschl R^{*5}, Kirsch-Volders M^{*6}, Marchetti F^{*7}, Masumura K, Pacchierotti F^{*8}, Schuler M^{*9}: Role of aneuploidy in the carcinogenic process: Part 3 of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases.

Mutat Res. 2019;847:403032. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.03.005

Aneuploidy is regarded as a hallmark of cancer, however, its role is complex with both pro- and anti-carcinogenic effects evident. In this IWGT review, we consider the role of aneuploidy in cancer biology; cancer risk associated with constitutive aneuploidy; rodent carcinogenesis with known chemical aneugens; and chemotherapy-related malignant neoplasms. Aneuploidy is seen at various stages in carcinogenesis. However, the relationship between induced aneuploidy occurring after exposure and clonal aneuploidy present in tumours is not clear. Recent evidence indicates that the induction of chromosomal instability (CIN), may be more important than aneuploidy per se, in the carcinogenic process. Down Syndrome, trisomy 21, is associated with altered hematopoiesis in utero which, in combination with subsequent mutations, results in an increased risk for acute megakaryoblastic and lymphoblastic leukemias. In contrast, there is reduced cancer risk for most solid tumours in Down Syndrome. Mouse models with high levels of aneuploidy are also associated with increased cancer risk for particular tumours with long latencies, but paradoxically other types of tumour often show decreased incidence. The aneugens reviewed that induce cancer in humans and

animals all possess other carcinogenic properties, such as mutagenicity, clastogenicity, cytotoxicity, organ toxicities, hormonal and epigenetic changes which likely account for, or interact with aneuploidy, to cause carcinogenesis. Although the role that aneuploidy plays in carcinogenesis has not been fully established, in many cases, it may not play a primary causative role. Tubulin-disrupting aneugens that do not possess other properties linked to carcinogenesis, were not carcinogenic in rodents. Similarly, in humans, for the tubulin-disrupting aneugens colchicine and albendazole, there is no reported association with increased cancer risk. There is a need for further mechanistic studies on agents that induce aneuploidy, particularly by mechanisms other than tubulin disruption and to determine the role of aneuploidy in pre-neoplastic events and in early and late stage neoplasia.

Keywords: genotoxicity, aneugen, carcinogenesis

*¹ University of Swansea

*² University of California

*³ GSK

*⁴ Novartis

*⁵ BfArM

*⁶ Vrije Universiteit Brussels

*⁷ Health Canada

*⁸ ENEA, CR Casaccia

*⁹ Pfizer

Kirkland D^{*1}, Uno Y^{*2}, Luijten M^{*3}, Beevers C^{*4}, van Benthem J^{*3}, Burlinson B^{*5}, Dertinger S^{*6}, Douglas GR^{*7}, Hamada S^{*8}, Horibata K, Lovell DP^{*9}, Manjanatha M^{*10}, Martus HJ^{*11}, Mei N^{*10}, Morita T, Ohyama W^{*12}, Williams A^{*7}: *In vivo* genotoxicity testing strategies: Report from the 7th International workshop on genotoxicity testing (IWGT).

Mutat Res. 2019;847:403035. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.03.008

The working group reached complete or majority agreement on many issues. Results from TGR and *in vivo* comet assays for 91 chemicals showed they have similar ability to detect *in vivo* genotoxicity *per se* with bacterial mutagens and Ames-positive carcinogens. TGR and comet assay results were not significantly different when compared with IARC Group 1, 2A, and unclassified carcinogens. There were significantly more comet assay positive responses

for Group 2B chemicals, and for IARC classified and unclassified carcinogens combined, which may be expected since mutation is a sub-set of genotoxicity. A liver comet assay combined with the bone marrow/blood micronucleus (MNviv) test would detect *in vivo* genotoxins that do not exhibit tissue-specific or site-of-contact effects, and is appropriate for routine *in vivo* genotoxicity testing. Generally for orally administered substances, a comet assay at only one site-of-contact GI tract tissue (stomach or duodenum/jejunum) is required. In MNviv tests, evidence of target tissue exposure can be obtained in a number of different ways, as recommended by ICH S2(R1) and EFSA (Hardy et al., 2017). Except for special cases the i.p. route is inappropriate for *in vivo* testing; for risk evaluations more weight should be given to data from a physiologically relevant administration route. The liver MN test is sufficiently validated for the development of an OECD guideline. However, the impact of dosing animals >6 weeks of age needs to be evaluated. The GI tract MN test shows promise but needs more validation for an OECD guideline. The *Pig-a* assay detects systemically available mutagens and is a valuable follow-up to *in vitro* positive results. A new freeze-thaw protocol provides more flexibility. Mutant reticulocyte and erythrocyte frequencies should both be determined. Preliminary data are available for the *Pig-a* assay in male rat germ cells which require validation including germ cell DNA mutation origin.

Keywords: genotoxicity *in vivo*, *in vivo* comet assay, *in vivo* micronucleus test

*¹ Kirkland Consulting

*² Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

*³ National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

*⁴ Exponent International Ltd.

*⁵ Envigo

*⁶ Litron Laboratories

*⁷ Health Canada

*⁸ LSI Medience Corporation

*⁹ St George's Medical School, University of London

*¹⁰ US FDA, National Center for Toxicological Research

*¹¹ Novartis Institutes for Biomedical Research

*¹² Yakult Honsha Co., Ltd.

Pacchierotti F^{*1}, Masumura K, Eastmond DA^{*2}, Elhajouji A^{*3}, Froetschl R^{*4}, Kirsch-Volders M^{*5}, Lynch A^{*6}, Schuler M^{*7}, Tweats D^{*8}, Marchetti F^{*9}: Chemically induced aneuploidy in germ cells. Part II of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases.

Mutat Res. 2019;848:403023. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.02.004

As part of the 7th International Workshops on Genotoxicity Testing held in Tokyo, Japan in November 2017, a workgroup of experts reviewed and assessed the risk of aneugens for human health. The present manuscript is one of three manuscripts from the workgroup and reports on the unanimous consensus reached on the evidence for aneugens affecting germ cells, their mechanisms of action and role in hereditary diseases. There are 24 chemicals with strong or sufficient evidence for germ cell aneugenicity providing robust support for the ability of chemicals to induce germ cell aneuploidy. Interference with microtubule dynamics or inhibition of topoisomerase II function are clear characteristics of germ cell aneugens. Although there are mechanisms of chromosome segregation that are unique to germ cells, there is currently no evidence for germ cell-specific aneugens. However, the available data are heavily skewed toward chemicals that are aneugenic in somatic cells. Development of high-throughput screening assays in suitable animal models for exploring additional targets for aneuploidy induction, such as meiosis-specific proteins, and to prioritize chemicals for the potential to be germ cell aneugens is encouraged. Evidence in animal models support that: oocytes are more sensitive than spermatocytes and somatic cells to aneugens; exposure to aneugens leads to aneuploid conceptuses; and, the frequencies of aneuploidy are similar in germ cells and zygotes. Although aneuploidy in germ cells is a significant cause of infertility and pregnancy loss in humans, there is currently limited evidence that aneugens induce hereditary diseases in human populations because the great majority of aneuploid conceptuses die in utero. Overall, the present work underscores the importance of protecting the human population from exposure to chemicals that can induce aneuploidy in germ cells that, in contrast to carcinogenicity, is directly linked to

an adverse outcome.

Keywords: genotoxicity, aneugen, germ cells

^{*1} ENEA, CR Casaccia

^{*2} University of California

^{*3} Novartis

^{*4} BfArM

^{*5} Vrije Universiteit Brussel

^{*6} GSK

^{*7} Pfizer

^{*8} University of Swansea

^{*9} Health Canada

Gollapudi BB^{*1}, White PA^{*2}, Honma M: The IWGT *in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation (MCGM) assays working group-Introductory remarks & consensus statements.

Mutat Res. 2019;848:403061. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.05.017

Assays for gene mutations in cultured mammalian cells, *i.e.*, Mammalian Cell Gene Mutation (MCGM) assays, are widely used in genetic toxicology laboratories worldwide; over the past four decades they have been commonly employed in safety assessment studies, and studies designed to address hypothesis-driven research questions. Despite many advances in the fields of cellular and molecular biology over the past four decades, the MCGM assays commonly used for regulatory evaluations continue to be those developed in the 1970s, including assays that enumerate induced mutations at the *hprt* or *tk* loci of several commonly used cell lines. Consequently, the Steering Committee of the 7th International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) convened a working group (WG) to critically assess the state-of-the-science in regards to the current and emerging tools for the detection of mutagens using cultured mammalian cells. The WG was divided into four sub-groups that evaluated the state-of-the-science with respect to the: (1) *in vitro* *Pig-a* gene mutation assay, (2) *in vitro* assays based on cells from transgenic rodents, (3) technologies and innovations to improve MCGM assays using TK6 cells, and (4) novel and emerging technologies and approaches for detection and enumeration of gene mutations in mammalian cells. Each of these sub-groups critically reviewed the scientific literature, along with other unpublished data,

to develop consensus statements on the status of the test systems in their respective focus areas. These reviews, with their associated consensus statements, are presented in the accompanying works by Bemis and Heflich, White et al., Honma et al., and Evans et al. The MCGM assay WG, in consultation with the entire IWGT, formulated consensus statements regarding the overall utility of MCGM assays for identification and assessment of mutagenic hazard.

Keywords: international workshop, *in vitro* assay, mammalian cells

*¹ Exponent, Inc., Health Sciences Center

*² Health Canada

Levy DD^{*1}, Zeiger E^{*2}, Escobar PA^{*3}, Hakura A^{*4}, van der Leede BM^{*5}, Kato M^{*6}, Moore MM^{*7}, Sugiyama K: Recommended criteria for the evaluation of bacterial mutagenicity data (Ames test).

Mutat Res. 2019;848:403074. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.07.004

A committee was constituted within the International Workshop on Genetic Toxicology Testing (IWGT) to evaluate the current criteria for a valid Ames test and to provide recommendations for interpretation of test results. Currently, determination of a positive vs. a negative result is made by applying various data evaluation procedures for comparing dosed plates with the concurrent solvent control plates. These evaluation procedures include a requirement for a specific fold increase (2- or 3-fold, specific to the bacterial strain), formal statistical procedures, or subjective (expert judgment) evaluation. After extensive discussion, the workgroup was not able to reach consensus recommendations in favor of any of these procedures. There was a consensus that combining additional evaluation criteria to the comparison between dosed plates and the concurrent solvent control plates improves test interpretation. The workgroup recommended using these additional criteria because the induction of mutations is a continuum of responses and there is no biological relevance to a strict dividing line between a positive (mutagenic) and not-positive (nonmutagenic) response. The most useful additional criteria identified were a concentration-response relationship and consideration

of a possible increase above the concurrent control in the context of the laboratory's historical solvent control values for the particular tester strain. The workgroup also emphasized the need for additional testing to resolve weak or inconclusive responses, usually with altered experimental conditions chosen based on the initial results. Use of these multiple criteria allowed the workgroup to reach consensus on definitions of "clear positive" and "clear negative" responses which would not require a repeat test for clarification. The workgroup also reached consensus on recommendations to compare the responses of concurrent positive and negative controls to historical control distributions for assay acceptability, and the use of control charts to determine the validity of the individual test.

Keywords: Ames test, criteria, IWGT

*¹ US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition

*² Errol Zeiger Consulting

*³ Merck & Co. Inc.

*⁴ Tsukuba Drug Safety, Eisai Co., Ltd.

*⁵ Non-Clinical Safety, Janssen Research & Development, a Division of Janssen Pharmaceutica N.V.

*⁶ CMIC Pharma Science Co., Ltd.

*⁷ Ramboll US Corporation

Levy DD^{*1}, Hakura A^{*2}, Elespuru RK^{*3}, Escobar PA^{*4}, Kato M^{*5}, Lott J^{*6}, Moore MM^{*7}, Sugiyama K: Demonstrating laboratory proficiency in bacterial mutagenicity assays for regulatory submission. *Mutat Res.* 2019;848:403075. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.07.005

The bacterial reverse mutation test is a mainstay for evaluation of mutagenicity predicting the carcinogenic potential of a test substance and is recommended by regulatory agencies across the globe. The popularity of the test is due, in part, to the relatively low cost, rapid results and small amount of test material required compared to most other toxicological tests as well as the near universal acceptance of the toxicological significance of a clear positive or negative result. Most laboratories follow the Organization for Economic Cooperation and Development Test Guideline 471 (TG471) or national guidelines based on TG471. Regulatory agencies in most countries are

obligated to consider results from tests which meet the recommendations laid out in TG471. Nonetheless, laboratories unfamiliar with the test sometimes have trouble generating reliable, reproducible results. TG471 is a test guideline, not a detailed test protocol. A group of experts from regulatory agencies and laboratories which use the assay has assembled here a set of recommendations which if followed, will allow an inexperienced laboratory to acquire proficiency in assay conduct. These include recommendations for how to create a cell bank for the 5 *Salmonella typhimurium*/*Escherichia coli* strains and develop a laboratory protocol to reliably culture each strain to ensure each culture has the characteristics which allow adequate sensitivity for detection of mutagens using the test as described in TG471. By testing compounds on the provided lists of positive and negative test substances, the laboratory will have surmounted many of the problems commonly encountered during routine testing of unknown chemicals and will have gained the experience necessary to prepare the detailed protocol needed for performing the test under Good Laboratory Procedures and the laboratory will have generated the historical positive and negative control databases which are needed for test reports which adhere to TG471.

Keywords: Ames test, laboratory proficiency, OECD TG471

*1 US Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition

*2 Tsukuba Drug Safety, Eisai Co., Ltd.

*3 US Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health

*4 Merck Research Laboratories, Merck & Co.

*5 CMIC Pharma Science Co., Ltd.

*6 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.

*7 Ramboll US Corporation

Schoeny R^{*1}, Cross KP^{*2}, DeMarini DM^{*3}, Elespuru R^{*4}, Hakura A^{*5}, Levy DD^{*6}, Williams RV^{*7}, Zeiger E^{*8}, Escobar PA^{*9}, Howe JR^{*10}, Kato M^{*11}, Lott J^{*12}, Moore MM^{*13}, Simon S^{*14}, Stankowski LF Jr^{*15}, Sugiyama K, van der Leede BM^{*16}: Revisiting the bacterial mutagenicity assays: Report by a workgroup of the International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT).

Mutat Res. 2020;849:503137. doi:10.1016/j.mrgentox.2020.503137

The International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) meets every four years to obtain consensus on unresolved issues associated with genotoxicity testing. At the 2017 IWGT meeting in Tokyo, four sub-groups addressed issues associated with the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) Test Guideline TG471, which describes the use of bacterial reverse-mutation tests. The strains sub-group analyzed test data from >10,000 chemicals, tested additional chemicals, and concluded that some strains listed in TG471 are unnecessary because they detected fewer mutagens than other strains that the guideline describes as equivalent. Thus, they concluded that a smaller panel of strains would suffice to detect most mutagens. The laboratory proficiency sub-group recommended (a) establishing strain cell banks, (b) developing bacterial growth protocols that optimize assay sensitivity, and (c) testing "proficiency compounds" to gain assay experience and establish historical positive and control databases. The sub-group on criteria for assay evaluation recommended that laboratories (a) track positive and negative control data; (b) develop acceptability criteria for positive and negative controls; (c) optimize dose-spacing and the number of analyzable doses when there is evidence of toxicity; (d) use a combination of three criteria to evaluate results: a dose-related increase in revertants, a clear increase in revertants in at least one dose relative to the concurrent negative control, and at least one dose that produced an increase in revertants above control limits established by the laboratory from historical negative controls; and (e) establish experimental designs to resolve unclear results. The *in silico* sub-group summarized *in silico* utility as a tool in genotoxicity assessment but made no specific recommendations for TG471. Thus, the workgroup identified issues that could be addressed if TG471 is revised. The companion papers (a) provide evidence-based approaches, (b) recommend priorities, and (c) give examples of clearly defined terms to support revision of TG471.

Keywords: Ames test, IWGT, OECD TG471

*1 Rita Schoeny, LLC

*2 Leadscope, Inc.

- *³ U.S. Environmental Protection Agency
 *⁴ U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health
 *⁵ Tsukuba Drug Safety, Eisai Co., Ltd
 *⁶ U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition
 *⁷ Lhasa Limited
 *⁸ Errol Zeiger Consulting
 *⁹ Merck & Co.
 *¹⁰ GSK R&D
 *¹¹ CMIC Pharma Science Co., Ltd.
 *¹² Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.
 *¹³ Ramboll US Corporation Little Rock
 *¹⁴ Merck KGaA
 *¹⁵ Charles River Laboratories - Skokie, LLC
 *¹⁶ Non-Clinical Safety Janssen R&D, a Division of Janssen Pharmaceutica N.V.

Martus HJ^{*1}, Froetschl R^{*2}, Gollapudi B^{*3}, Honma M, Marchetti F^{*4}, Pfuhler S^{*5}, Schoeny R^{*6}, Uno Y^{*7}, Yauk C^{*4}, Kirkland DJ^{*8}: Summary of major conclusions from the 7th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT), Tokyo, Japan. *Mutat Res.* 2020;852:503134. doi:10.1016/j.mrgentox.2020.503134

The International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT) are convened approximately every four years and bring together experts in the field of genetic toxicology. Working Groups (WGs) are charged with providing consensus recommendations on contemporary issues in genetic toxicology, thus reflecting the current state-of-the-art and scientific understanding of each topic. At the 7th IWGT, held in Tokyo, Japan, in November 2017, some of the WGs discussed individual test systems; this included some that were comprehensive reviews and suggestions of modifications of established methodologies, whereas others were devoted to novel approaches. Other WGs had topics of more strategic nature.

Keywords: genotoxicity tests, international workshop, OECD guidelines

- *¹ Novartis
 *² BfArM
 *³ Exponent, Inc.
 *⁴ Health Canada
 *⁵ Procter & Gamble

- *⁶ Rita Schoeny LLC
 *⁷ LSI Medience Co.
 *⁸ Kirkland Consulting

Horibata K, Sekimoto M^{*}, Sugiyama K: Comprehensive framework between environment and genomic stability: the open symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) in 2019. *Genes Environ.* 2019;41:17. doi:10.1186/s41021-019-0132-9

The open symposium of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS), under the title of "Comprehensive framework between environment and genomic stability," was held in the Main Conference Room of the Foundation for Promotion of Cancer Research, Tokyo, on June 8, 2019. To understand the relationship between genes and environmental mutagens, the symposium highlights the research activities in the fields of cancer, carcinogenesis and related diseases caused by genomic instabilities, including epigenetic and metabolomic alterations. The symposium was planned to help familiarize attendees with the current trends in research on genome safety. The organizers herein present a summary of the symposium.

Keywords: carcinogenesis, environmental mutagen, epigenetic gene regulation

* Azabu University

Hasselgren C^{*1}, Ahlberg E^{*2}, Akahori Y^{*3}, Amberg A^{*4}, Anger LT^{*4}, Atienzar F^{*5}, Auerbach S^{*6}, Beilke L^{*7}, Bellion P^{*8}, Benigni R^{*9}, Bercu J^{*10}, Booth ED^{*11}, Bower D^{*12}, Brigo A^{*13}, Cammerer Z^{*14}, Cronin MTD^{*15}, Crooks I^{*16}, Cross KP^{*12}, Custer L^{*17}, Dobo K^{*18}, Doktorova T^{*19}, Faulkner D^{*20}, Ford KA^{*21}, Fortin MC^{*22}, Frericks M^{*23}, Gad-McDonald SE^{*24}, Gellatly N^{*25}, Gerets H^{*26}, Gervais V^{*27}, Glowienke S^{*28}, Van Gompel J^{*29}, Harvey JS^{*30}, Hillegass J^{*17}, Honma M, Hsieh JH^{*31}, Hsu CW^{*32}, Barton-Maclaren TS^{*33}, Johnson C^{*12}, Jolly R^{*34}, Jones D^{*35}, Kemper R^{*36}, Kenyon MO^{*18}, Kruhlak NL^{*32}, Kulkarni SA^{*33}, Kümmerer K^{*37}, Leavitt P^{*17}, Masten S^{*6}, Miller S^{*12}, Moudgal C^{*1}, Muster W^{*13}, Paulino A^{*38}, Lo Piparo E^{*39}, Powley M^{*40}, Quigley DP^{*12}, Reddy MV^{*40}, Richarz AN^{*41}, Schilter B^{*39}, Snyder RD^{*42}, Stavitskaya L^{*32}, Stidl R^{*43}, Szabo DT^{*44}, Teasdale

A^{*45}, Tice RR^{*46}, Trejo-Martin A^{*10}, Vuorinen A^{*8}, Wall BA^{*47}, Watts P^{*48}, White AT^{*30}, Wichard J^{*49}, Witt KL^{*6}, Woolley A^{*50}, Woolley D^{*50}, Zwickl C^{*51}, Myatt GJ^{*12}: Genetic toxicology *in silico* protocol.

Regul. Toxicol. Pharmacol. 2019;107:104403. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104403

In silico toxicology (IST) approaches to rapidly assess chemical hazard, and usage of such methods is increasing in all applications but especially for regulatory submissions, such as for assessing chemicals under REACH as well as the ICH M7 guideline for drug impurities. There are a number of obstacles to performing an IST assessment, including uncertainty in how such an assessment and associated expert review should be performed or what is fit for purpose, as well as a lack of confidence that the results will be accepted by colleagues, collaborators and regulatory authorities. To address this, a project to develop a series of IST protocols for different hazard endpoints has been initiated and this paper describes the genetic toxicity *in silico* (GIST) protocol. The protocol outlines a hazard assessment framework including key effects/mechanisms and their relationships to endpoints such as gene mutation and clastogenicity. IST models and data are reviewed that support the assessment of these effects/mechanisms along with defined approaches for combining the information and evaluating the confidence in the assessment. This protocol has been developed through a consortium of toxicologists, computational scientists, and regulatory scientists across several industries to support the implementation and acceptance of *in silico* approaches. Keywords: (Q)SAR, computational toxicology protocols, expert alerts

*1 Genentech, Inc.

*2 AstraZeneca IMED Biotech Unit

*3 Chemicals Evaluation and Research Institute

*4 Sanofi

*5 UCB BioPharma SPRL

*6 The National Institute of Environmental Health Sciences

*7 Toxicology Solutions Inc.

*8 DSM Nutritional Products

*9 Alpha-PreTox

*10 Gilead Sciences

*11 Syngenta, Product Safety Department, Jealott's Hill

International Research Centre

*12 Leadscope, Inc.

*13 Roche Pharmaceutical Research & Early Development, Pharmaceutical Sciences, Roche Innovation Center Basel

*14 Janssen Research & Development

*15 School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, Liverpool John Moores University

*16 British American Tobacco, Research and Development

*17 Bristol-Myers Squibb, Drug Safety Evaluation

*18 Pfizer Global Research & Development

*19 Douglas Connect GmbH

*20 Lawrence Berkeley National Laboratory

*21 Global Blood Therapeutics

*22 Jazz Pharmaceuticals, Inc.; Ernest Mario School of Pharmacy, Rutgers University

*23 BASF SE

*24 Gad Consulting Services

*25 National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs)

*26 UCB BioPharma SPRL

*27 Servier Group

*28 Novartis Pharma AG, Pre-Clinical Safety

*29 Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson

*30 GlaxoSmithKline Pre-Clinical Development

*31 Kelly Government Solutions

*32 FDA Center for Drug Evaluation and Research

*33 Health Canada

*34 Toxicology Division, Eli Lilly and Company

*35 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

*36 Vertex Pharmaceuticals Inc., Predictive and Investigative Safety Assessment

*37 Institute for Sustainable and Environmental Chemistry

*38 Oro Agri Setúbal

*39 Nestlé Research Vers-chez-les-Blanc

*40 Merck Research Laboratories

*41 European Commission, Joint Research Centre (JRC)

*42 RDS Consulting Services

*43 Safetree Consulting e.U

*44 PPG Industries

*45 AstraZeneca

*46 RTice Consulting

*47 Colgate-Palmolive Company

*⁴⁸ Bibra, Cantium House

*⁴⁹ Bayer AG, Pharmaceuticals Division, Investigational Toxicology

*⁵⁰ ForthTox Limited

*⁵¹ Transendix LLC

本間正充：食品中に混在する微量な化学物質の安全性評価：定量的構造活性相関 (QSAR) による変異原性化学物質の同定 (特集 食品用容器包装の安全性規制 (2) 食品衛生法改正)。

日本包装学会誌. 2020;29:27-42

食に対する国民の関心が高まる今日、食品中に混在する微量な化学物質の安全性にも注意を向ける必要がある。これまでこのような化学物質は食品添加物、残留農薬等を中心に評価・管理されてきたが、食生活の近代化に伴い、食品用器具及び容器包装に用いられるプラスチックから溶出し、食品と共に摂取される可能性のあるプラスチックのポリマー原料、添加剤についても同様に安全性評価・管理が求められている。一昨年の食品衛生法の改定で、我が国で器具・容器包装に用いられる原材料については安全性が評価され規格基準が決められた物質以外は、原則として使用してはならないとするポジティブリスト制度 (PL法) が導入され、2020年6月の施行に向けて厚生労働省、食品安全委員会が現在、準備を進めている。PL法導入の際には既存物質に関しては、新たに毒性試験を要求せず、利用可能な情報や既存の試験成績に基づき評価することを基本としている。また、遺伝毒性の評価に関しては定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship; QSAR) による予測結果を利用することも可能としている。本稿では、微量な化学物質の安全性評価を行う際の遺伝毒性評価の重要性と、近年その発展が著しいQSARによる遺伝毒性化学物質の評価手法について述べる。

Keywords：食品接触材料、Ames試験、定量的構造活性相関 (QSAR)

本間正充：医薬品中の変異原性不純物の安全性評価と管理 - ICH-M7 を踏まえた遺伝毒性物質の許容値の設定に関する科学 -。

PHARM TECH JAPAN. 2019;35:1461-1469

医薬品規制調和国際会議 (ICH) は2014年6月に新たに「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン: ICH-M7」を定めた。本ガイドラインは、医薬品中不純物の潜在的発がんリスクを低減下するために不純物の構造決定、変異原性の同定とその発がんリスク評価、及び管理に関する実用的な手法の枠組みを示してい

る。本稿ではまず、ICH-M7ガイドラインの背景と概要を述べる。ICH-M7ガイドラインはその後、医薬品製造でよく不純物として検出される変異原性物質、もしくは発がん物質とみなされている14種類の化学物質の許容摂取量と、その算出方法を示した補遺が補完され、2017年3月に改訂された (ICH-M7 (R1))。本稿の後半では、この化合物特異的な許容摂取量算出について述べる。

Keywords：変異原性不純物、Ames試験、許容値

本間正充：化学物質の遺伝毒性評価と定量的構造相関 ((Q) SAR)。

ポリ衛協会報. 2019;65:5-25

現在、1億5,000万を超える化学物質がCASデータベース登録されており、これらの化学物質のうち、約10万種類程度が工業的に生産され、私たちの生活環境に存在している。化学物質の安全性は、一般的に動物、細胞、微生物等を用いた生物学的試験によって評価されるが、このような膨大な数の化学物質を試験することは、労力、時間、費用および動物福祉の問題を考慮すると非現実的である。定量的構造活性相関 (Quantitative Structure Activity Relationship; QSAR) は、有害作用を引き起こす可能性が高い化学物質を、その化学構造からインシリコで予測する手法である。人の健康影響評価のインシリコ研究の現状はどうなっているのか？ここでは主に筆者が取り組んでいるAmes変異原性予測QSARについて紹介する。

Keywords：定量的構造活性相関 (QSAR)、Ames試験、安衛法

田邊思帆里, 広瀬明彦, Maurice Whelan*, 山田隆志: 遺伝子ネットワーク解析による分子パスウェイ解明及びAOP開発状況について。

YAKUGAKU ZASSHI. 2020;140:485-489

The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) has initiated the adverse outcome pathway (AOP) Development Program in which the concept of AOP is applied to evaluate the safety of molecules such as chemicals. This program aims to assist regulatory needs and construct a knowledge base by accumulating AOP case studies. AOP consists of a molecular initiating event (MIE) as the initiating event of the pathway; key events (KEs) as the events themselves, such as cellular-molecular interactions; and adverse outcome (AO), such as signaling transduction-induced toxicity, as adverse events. KEs are extracted as important events at various levels, such as the molecular, cellular, tissue,

organ, individual, and species levels; measurement of KEs and key event relationships (KERs), including mechanisms, plausibility, species differences, and empirical support information, are gathered. The development status of the AOP relating to histone deacetylase inhibition-induced testicular toxicity, currently being reviewed by the OECD, has been introduced. The AOP describing malignancies by Wnt ligand stimulation and Wnt signaling activation using gene expression network analysis-based mechanisms in molecular pathway elucidation has been suggested. Keywords: adverse outcome pathway (AOP), gene molecular network pathway, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)

* European Commission, Joint Research Centre (JRC), Italy

Tanabe S: Quest of EMT and CSC.

Journal of Clinical and Medical Research. 2019;1:1-2

Epithelial-mesenchymal transition (EMT), an important phenotypic change from epithelial to mesenchymal like cells, has the increasing impact for cancer progression in terms of the involvement in cancer stem cell (CSC). The EMT-featured cells and CSCs are important factors for the acquisition of cancer drug resistance. The understanding of EMT program activation is important for targeting CSCs in cancer therapy. The relationship between EMT and CSC in cancer therapeutics is focused in the editorial. Keywords: cancer, cancer therapeutics, EMT phenotype

Tanabe S: The potential stem cell source for the future.

Journal of Dentistry and Oral Biology. 2019;4:1156

As the techniques progress in regenerative medicine, the importance of comprehensive and collaborative research in different fields increases. The development of therapies in which stem cells are applied is of importance in the dentistry and oral biology. The stem cells have capacity for self-renewal and differentiation, which are main features to be utilized for the stem-cell therapy.

Keywords: dental pulp, regenerative medicine, stem cell

Tanabe S: Crossroad of Molecular Networks and Disease Treatment.

Journal of Clinical and Medical Research. 2020;2:1-3

Various molecular networks including both canonical and non-canonical pathways are activated in cancer. It has some rationales to target the molecular network pathways to treat cancer, considering that the pathway regulation including immune pathways is important for cancer progression. The molecular pathways targeted by several anti-cancer drugs are focused in this article to investigate the networks consisting of molecular pathways related to cancer formation.

Keywords: anti-cancer drug, epithelial-mesenchymal transition, molecular network

田邊思帆里, 山田隆志: 分子パスウェイ経路による有害性発現予測に関するOECD等の取り組みについて.

YAKUGAKU ZASSHI. 2020;140:479-480

2010年にそのコンセプトが提唱された有害性発現経路 (adverse outcome pathway; AOP) は, 毒性発現の原因となる分子レベルの反応から, 細胞レベル, 臓器レベル, 生体レベルへの影響に至るまでの各階層の毒性メカニズムの関係を, 現在の知見に基づき経路として表現したものである. AOPは, 最初のターゲット分子との相互作用である分子開始イベント (molecular initiating event; MIE) と, そこから派生する各レベルでのイベントである主要イベント (key event; KE), 最終的な有害影響である有害性発現 (adverse outcome; AO) から構成される. AOPフレームワークは, MIEやKEを測定又は予測する効果的な新規 *in vitro* 試験系や *in silico* モデルの開発, それらのデータを活用した統合的な安全性評価において既に有用性を示している. 経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development; OECD) では, AOPの開発を促進するために, 2012年よりAOP開発プログラムを開始した.

Keywords: AOP, OECD, 分子パスウェイ

小島肇夫: 化粧品の安全性評価における国内外の動向. *フレグランスジャーナル* 2019;9:17-22

欧州における動物実験規制及び米国における毒性試験のパラダイムシフト提案などの影響により, 世界中で動物実験を用いない新しい試験法を用いた化粧品の安全性評価が進んでいる. 日本では, 規制の変更はないものの, 多くの企業が自主的に動物実験の廃止を宣言しており, 動物実験を用いないで化粧品や医薬部外品 (薬用化粧品) の安全性担保を考えねばならない状況になっている. 国内外でこの対応が確実に進んでおり, 目が離せない

い状況である。

Keywords : 医薬部外品, 安全性, 動物実験代替法

萩原琢男*, 細野麻友*, 小島肇 : ヒト肝細胞の3次元培養スフェロイドモデルの新展開

日薬理誌 2019;153:235-241

Three-dimensional (3D) cultured hepatocyte capable of maintaining liver-specific function in an *in vivo* state over a relatively long period of time have drawn attention as a new method for evaluating the metabolic process, hepatotoxicity and enzyme induction potential of drugs. When human hepatocytes were seeded on a plate for spheroid formation, and cell morphology and albumin secretion were examined, hepatocyte spheroid was stably maintained for at least 21 days after seeding. As a result of drug exposure to this spheroid, sequential metabolic reactions by Phase I and Phase II enzymes and metabolic reactions peculiar to only humans were observed. Moreover, when several drugs were exposed to spheroids and hepatotoxicity was evaluated, stable values were obtained for the 50% inhibitory concentration (IC₅₀) of albumin secretion at 14 and 21 days. The IC₅₀ values of most of the tested drugs were lower than in conventional assays, suggesting that the reported evaluation methods might underestimate hepatotoxicity. Furthermore, examination of mRNA expression level and activity of various cytochrome P450 (CYP) after exposure of typical inducers of CYPs to hepatocyte spheroid resulted in a significant increase in the expression level and activity of each. From these results, it was shown that this 3D hepatocyte spheroid system is suitable for follow-up of metabolic processes, long-term tests of hepatotoxicity and enzyme activity induction potential of drugs.

Keywords : 初代培養ヒト肝細胞, スフェロイド, 薬物誘発性肝障害

* 高崎健康福祉大学薬学部

Marx U^{*1,2}, Akabane T^{*3}, Andersson TB^{*4}, Baker E^{*5}, Beilmann M^{*6}, Beken S^{*7}, Brendler-Schwaab S^{*8}, Cirit M^{*9}, David R^{*10}, Dehne EM^{*1}, Durieux I^{*1}, Ewart L^{*10}, Fitzpatrick SC^{*11}, Frey O^{*12}, Fuchs F^{*13}, Griffith LG^{*14}, Hamilton GA^{*15}, Hartung T^{*16,17,18}, Hoeng J^{*19}, Hogberg H^{*16}, Hughes DJ^{*20}, Ingber DE^{*21}, Iskandar A^{*19}, Kanamori T^{*22}, Kojima

H, Kuehnl J^{*23}, Leist M^{*17}, Li B^{*24}, Loskill P^{*25,26}, Mendrick DL^{*27}, Neumann T^{*28}, Pallocca G^{*17}, Rusyn I^{*29}, Smirnova L^{*16}, Steger-Hartmann T^{*30}, Tagle DA^{*31}, Tonevitsky A^{*32,33}, Tsyb S^{*34}, Trapecar M^{*14}, Van de Water B^{*35}, Van den Eijnden-van Raaij J^{*36}, Vulto P^{*37}, Watanabe K^{*38}, Wolf A^{*12}, Zhou X^{*24}, Roth A^{*39}: Biology-inspired microphysiological systems to advance patient benefit and animal welfare in drug development.

ALTEX. 2020. doi:10.14573/altex.2001241.

The first microfluidic microphysiological systems (MPS) entered the academic scene more than 15 years ago and were considered an enabling technology to human (patho)biology *in vitro* and, therefore, provide alternative approaches to laboratory animals in pharmaceutical drug development and academic research. Nowadays, the field generates more than a thousand scientific publications per year. Despite the MPS hype in academia and by platform providers, which says this technology is about to reshape the entire *in vitro* culture landscape in basic and applied research, MPS approaches have neither been widely adopted by the pharmaceutical industry yet nor reached regulated drug authorization processes at all. Here, 46 leading experts from all stakeholders - academia, MPS supplier industry, pharmaceutical and consumer products industries, and leading regulatory agencies - worldwide have analyzed existing challenges and hurdles along the MPS-based assay life cycle in a second workshop of this kind in June 2019. They identified that the level of qualification of MPS-based assays for a given context of use and a communication gap between stakeholders are the major challenges for industrial adoption by end-users. Finally, a regulatory acceptance dilemma exists against that background. This t4 report elaborates on these findings in detail and summarizes solutions how to overcome the roadblocks. It provides recommendations and a roadmap towards regulatory accepted MPS-based models and assays for patients' benefit and further laboratory animal reduction in drug development. Finally, experts highlighted the potential of MPS-based human disease models to feedback into laboratory animal replacement in basic life science research.

Keywords: microphysiological systems, organ-on-chip, organoids

- *¹ TissUse GmbH
- *² Technische Universitaet
- *³ Stem Cell Evaluation Technology Research Association
- *⁴ DMPK, Research and Early Development Cardiovascular, Renal and Metabolism, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca
- *⁵ Physicians Committee for Responsible Medicine
- *⁶ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Non-clinical Drug Safety
- *⁷ Federal Agency for Medicines and Health Products
- *⁸ BfArM, Bonn
- *⁹ Javelin Biotech, Inc
- *¹⁰ Clinical Pharmacology and Safety Sciences, R&D, AstraZeneca
- *¹¹ US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition
- *¹² InSphero
- *¹³ Novartis Institutes for BioMedical Research Chemical Biology & Therapeutics
- *¹⁴ Massachusetts Institute of Technology
- *¹⁵ Emulate Inc.
- *¹⁶ Center for Alternatives to Animal Testing, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University
- *¹⁷ Center for Alternatives to Animal Testing-Europe, University of Konstanz
- *¹⁸ AxoSim, Inc.
- *¹⁹ Philip Morris International R&D
- *²⁰ CN Bio Innovations Ltd.
- *²¹ Wyss Institute for Biology Inspired Engineering, Harvard University
- *²² National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
- *²³ Beiersdorf
- *²⁴ National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control
- *²⁵ Fraunhofer Institute for Interfacial Engineering and Biotechnology IGB
- *²⁶ Faculty of Medicine, Eberhard Karls University Tübingen
- *²⁷ National Center for Toxicological Research, FDA
- *²⁸ Nortis Inc.
- *²⁹ Texas A&M University
- *³⁰ Bayer, Investigational Toxicology
- *³¹ National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health
- *³² M.M. Shemyakin & Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences
- *³³ National Research University Higher School of Economics
- *³⁴ Ministry of Production and Trade
- *³⁵ Universiteit Leiden, Leiden
- *³⁶ Institute for Human Organ and Disease Model Technologies
- *³⁷ MIMETAS BV
- *³⁸ Daiichi Sankyo Co., Ltd.
- *³⁹ F. Hoffmann-La Roche Ltd, Roche Innovation Center Basel

Kojima H: Use of non-animal test methods in the safety assessment of chemicals.

Translat Regulat Sci. 2019;1:66-72

EU and U.S. proposals for a paradigm shift in toxicity testing have brought about a worldwide evolution in the safety assessment of chemicals by means of novel approach methods (NAM) that do not use animals. In Japan, as well, despite the fact that there have been no changes in regulation of cosmetics, pharmaceuticals, and other chemical substances, a number of manufacturers have voluntarily discontinued the use of animal testing, and we must now give serious consideration to means for ensuring the safety of chemicals without the use of animal testing in accordance with the international harmonisation. The expanding use of non-animal test methods in the safety assessment of chemicals continues to merit close scrutiny.

Keywords: non-animal, predictive, regulatory

小島肇夫, 足利太可雄, 平林容子: 日本動物実験代替法評価センター平成30年度報告.

AA TEX-JaCVAM. 2019;8:35-41

2018年, 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM: Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) はその評価会議が認めた以下の3つの試験法を行政機関に提案した.

1) *In Vitro*皮膚感作性試験: U937 Cell Line Activation Test (U-SENSTM), 2) AR STTA法: AR-EcoScreenTM細胞を用いたアンドロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験法, 3) 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (RhCE: Reconstructed human Cornea-like Epithelium法) LabCyte CORNEA-MODEL24眼

刺激性試験 (LabCyte CORNEA-MODEL24 EIT: Eye Irritation Testing)

一方, JaCVAMは経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) の試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) として, Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage: TG492の中に日本で開発されたLabCyte Cornea-model EITを掲載させることに寄与した。

Keywords: JaCVAM, OECD, TG

小島幸一^{*1}, 足利太可雄, 安達玲子, 佐藤一博^{*2}, 武吉正博^{*3}, 福山朋季^{*4}: *In Vitro*皮膚感作性試験:U937 Cell Line Activation Test (U-SENSTM).

AATEX-JaCVAM. 2019;8:1-16

U937 Cell Line Activation Test (U-SENSTM) は, 多くの皮膚感作性物質が樹状細胞を活性化することを利用して, ヒト組織球性リンパ腫細胞株であるU937細胞を用い, 活性化に伴い細胞表面での発現量が変化するCD86を測定することによって皮膚感作性の有無を判定する試験法である。本報告書は, このU-SENSTMについて, TG 442E (2017), EURL ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC) によって実施されたバリデーション報告書, 評価 (ピアレビュー) 報告書及び試験法開発者の投稿論文などを基に試験手順をまとめ, 有用性と限界を評価したものである。本委員会は, 上記の本試験法の様々な限界を勘案すると, 本試験法単独では皮膚感作性の判定は不十分で有り, 証拠の重み付けや他の試験法との組合せで用いることを推奨する。

Keywords: 皮膚感作性, U-SENSTM, 動物実験代替法

*1 (一財) 食品薬品安全センター

*2 福井大学

*3 (一財) 化学物質評価研究機構

*4 (一財) 残留農薬研究所

山本直樹^{*1}, 佐々木正浩^{*2}, 竹内小苗^{*3}, 波多野浩太^{*4}, 森村智美^{*5}, 小島肇夫: 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (RhCE法) LabCyte CORNEA-MODEL24眼刺激性試験 (LabCyte-CORNEA-MODEL24 EIT) 評価報告書。

AATEX-JaCVAM. 2019;8:27-34

再構築ヒト角膜様上皮モデル (Reconstructed human Cornea-like Epithelium: RhCE) 法は, 化学物質のRhCE組織に対する細胞毒性を指標に用い, その物質の眼刺

激性を評価する試験法であり, OECD TG 492としてボトムアップ方式でUN GHS区分外物質を検出する方法として採択されている。LabCyte CORNEA-MODEL24眼刺激性試験 (LabCyte CORNEA-MODEL24 EIT) はRhCE法の一つで, 2018年に改訂TG 492に追加された試験法である。本報告では, LabCyte CORNEA-MODEL24 EIT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眼刺激性代替法資料編纂委員会の意見をまとめた。LabCyte CORNEA-MODEL24 EITの信頼性・正確性を確認するため, OECDの性能標準 (Performance Standard) で指定されている30の参照物質 (Reference Chemicals) を用いて3施設で追走的バリデーション研究が行われた。各施設で1物質あたり3回試験を行った。この追走的バリデーション研究においてLabCyte CORNEA-MODEL24 EITの施設内再現性はそれぞれの施設で93%, 97%, 100%, また, 施設間再現性は87%であった。正確性は, 感度97.8%, 特異度68.9%, 正確度83.5%であった。これら再現性, 正確性の値は, 性能標準が定めた基準を満たしていた。以上より, 本委員会は, LabCyte CORNEA-MODEL24 EITはボトムアップ方式でUN GHS区分外物質を検出する方法として用いることができる結論した。

Keywords: JaCVAM, 眼刺激性試験, 再構築ヒト角膜様上皮モデル

*1 藤田医科大学

*2 アッヴィ合同会社

*3 P&Gイノベーション合同会社

*4 ホーユー株式会社

*5 (一財) 食品薬品安全センター

山田隆志, 足利太可雄, 小島肇, 広瀬明彦: AOP (Adverse Outcome Pathway; 有害性発現経路) に基づいた化学物質の安全性評価へ向けたチャレンジ。

YAKUGAKU ZASSHI. 2020;140:481-484

The latest chemical management policies require toxicological evaluation of marketed but untested chemicals. Furthermore, in Europe, for animal welfare reasons sales of cosmetics and raw materials for which animal experiments were conducted were totally banned, in 2013. Responding to these regulatory trends, a strong demand exists to develop new *in vitro* test methods and to improve *in silico* prediction models for safety assessments. In recent years, the development of adverse outcome pathways (AOPs) has been actively promoted in the Organisation for

Economic Co-operation and Development (OECD). Since it is difficult to replace a particular *in vivo* animal test with a single *in vitro* test method or *in silico* prediction model, integrated approaches to testing and assessment (IATA) have been studied based on AOP information. With regard to skin sensitization, several *in vitro* test methods that measure key events of AOP have been established, and integrated strategies using *in vitro* tests have been examined using AOP. Currently, numerous AOPs are under development for a wide range of complex toxicity endpoints in the OECD AOP program. The AOPs are expected to contribute to the development of many accurate *in vitro* test methods and to establish IATA as well as to evaluate safety in humans of many substances, including household chemicals, food-related chemicals, cosmetics, and pharmaceuticals.

Keywords: adverse outcome pathway, integrated approaches to testing and assessment, OECD

Tachibana K^{*1,2}, Kass GEN^{*3}, Ono A^{*4}, Yamada T, Tong W^{*5}, Doerge DR^{*5}, Yamazoe Y^{*2}: A Summary Report of FSCJ Workshop "Future Challenges and Opportunities in Developing Methodologies for Improved Human Risk Assessments".

Food Safety. 2019;7:83-89

This is a summary report of FSCJ (Food Safety Commission of Japan) workshop entitled "Future Challenges and Opportunities in Developing Methodologies for Improved Human Risk Assessments, which held in November 2018. Scientific advancements have facilitated the development of new methods for chemical risk assessments with the expansion of toxicological databases. They are promising tools to overcome challenges, such as situations of data insufficiency, estimation of internal exposure and prediction of hazard, and enable us to improve our human health risk assessment in food safety. In this review, current understandings on developments in chemical risk assessments, especially focusing on Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach, non-testing and *in-silico* approaches (e.g. read-across), and physiologically based pharmacokinetics (PBPK) modeling are discussed as possible promising tools. It also discusses future challenges and opportunities regarding social environment buildings in which all stakeholders including scientific experts, risk managers

and consumers are able to accept these new risk assessment technologies. International collaboration would increase and enhance the efficiency in forming innovative ideas and in translating them into regulatory practices. It would strengthen technical capacity of experts who contribute to regulatory decisions and also promote acceptance of new methodologies among stakeholders. Cross-sectional collaboration such as making good use of human data of pharmaceutical drugs will facilitate a development of fresh tools for food safety domains. Once a new methodology is recognized in risk assessment agencies as implementable, it needs to be acknowledged and accepted by wider range of different stakeholders. Such stakeholders include scientific experts who conduct risk assessment for the risk assessment agencies, food industries and consumers. Transparency in the risk assessment work performed by regulatory agencies should strengthen their credibility and promote the acceptance of risk assessment including the new methodologies used in it. At the same time, efforts should be continued by regulatory agencies to further communicate with consumers about the concept of risk-based assessment as well as the concept of uncertainty.

Keywords: TTC, read-across, PBPK modeling

^{*1} Department of Environmental Medicine, Kochi Medical School

^{*2} Food Safety Commission of Japan

^{*3} European Food Safety Authority

^{*4} Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

^{*5} National Center for Toxicological Research, Food and Drug Administration

広瀬明彦：許容一日曝露量の基本的な考え方。
製剤機械技術学会誌. 2019;28:365-370

許容一日曝露量 (Permitted Daily Exposure : PDE) は、その1日曝露量を生涯にわたって曝露しても有害影響が現れない曝露量のことであり、食品や飲料水中の食品添加物や残留農薬、汚染化学物質などの基準値の基となる許容一日摂取量 (Acceptable Daily Intake : ADI) または耐容一日摂取量 (Tolerable Daily Intake : TDI) と同様の手法で設定することができる。PDEは、ICHにおいて、医薬品製剤中の不純物としての残留溶媒や金属類などの元素不純物に対して設定されており、不純物に

対する品質管理基準を設定する根拠として使用されている。このような医薬品中の不純物は、食品関連製品の不純物としてもよく知られた物質であり、TDIと同じ値を用いることができるはずであるが、後述する算出過程に使用する修正係数などの考え方の違いにより、PDEとTDIは異なった値が導き定される。ICHガイドラインでは、WHOなどの定めたものと異なった値を与えることによる混乱を避けるために、PDEという別の用語として定義した。一方、医薬品の製造機器における交叉汚染を管理する為の洗浄バリデーションにおいても健康ベース曝露限界値としてPDEまたはADE (Acceptable Daily Exposure) 適用するようになってきている。この健康ベース曝露限界値 (Health Based Exposure Limit: HBEL) は上述した不純物だけではなく医薬品の原体に対しても設定する必要があるため、ヒトの臨床データが適用可能である点で、ヒトのデータが殆ど得られない化学物質の許容曝露量の設定に関して違いはあるものの、PDE/ADEの導出に対する基本的な考え方は同じであると考えられる。本稿では、PDE導出のための基本的な概念について、著者の専門である化学物質のリスクアセスメントの観点から解説を試みる。

Keywords: health based exposure limit (HBEL), permitted daily exposure (PDE), acceptable daily exposure (ADE)

広瀬明彦：PDE設定における毒性学的な基本概念について。

PHARM TECH JAPAN. 2019;35:2309-2312

医薬品に対する許容一日曝露量としてのPDE (Permitted Daily Exposure) やADE (Acceptable Daily Exposure) の設定方法は、基本的にはWHOや食品安全委員会等の国内外の評価機関で行われる環境汚染物質や工業化学物質、農薬等のADI (Acceptable Daily

Intake：許容一日摂取量) やTDI (Tolerable Daily Intake：耐容一日摂取量) を導く概念と同様の手法を用いて求めることができる。このADIやTDIの設定概念は医薬品中の不純物に対する規格基準を設定するために整備されたICHのQ3CまたはQ3Dガイドラインに引き継がれている。どちらの手法においても、非遺伝毒性化学物質を対象とする評価においてはNOAEL (またはLOAEL) をPOD (point of departure) として設定し、5種類の補正係数 (安全係数あるいは不確実係数と同義) を適用して導出することを基本的な手法としている。この補正係数の種類としては、PODの根拠となった試験から一般的なヒトへ影響として外挿するための種差や個人差に関する不確実性を補正する係数以外に、短期間の (曝露) 試験で得られたPODを生涯曝露に対する許容値として補正するための係数、NOAELが求められなかった場合の補正係数等が含まれる。さらに毒性の種類に応じて重篤性を加味した追加の補正係数も含まれる。ICHのガイドラインではこれらの補正係数について一定の基準が示されてはいるもののこれらの補正係数は安全性試験結果から機械的に適用できるわけではなく、毒性のプロファイルや作用メカニズム等に対応した補正係数の調整が必要となる。この調整については、毒性学者の専門的知識が要求される部分であり、例えばPODを設定するための根拠とした試験が同じであったとしても毒性学的判断の違いに応じてNOAELや補正係数の設定根拠が異なる可能性があり、結果としてPDEの値は設定する専門家より異なる。本稿では、補正係数を用いるためのリスク評価上の背景を解説することを中心にPDEを設定するための基本的な考え方を整理する。

Keywords: health based exposure limit (HBEL), permitted daily exposure (PDE), acceptable daily exposure (ADE)

単行本

Title of Scientific Books

合田幸広：“薬学の基礎，品質保証と生薬学”，植物化学：70名の寄稿集 常磐植物化学研究所「創業70周年記念誌」，pp.85-86 (2019)

伊豆津健一：“バイオ医薬品の凍結乾燥とその評価”，凍結乾燥の最適な条件設定による品質の安定化，中川究也編，サイエンス&テクノロジー，東京，pp.165-177 (2020)

伊豆津健一，津本浩平*：“タンパク質医薬品の凝集機構と凝集評価・抑制方法”，タンパク質のアモルファス凝集と溶解性，黒田裕，有坂文雄監修，シーエムシー出版，東京，pp.163-169 (2019)

* 東京大学大学院工学系研究科

坂本知昭：“製剤開発，品質・プロセス管理のための赤外・ラマンスペクトル測定法”，坂本知昭監修，(株)じほう，東京，pp.1-204 (2019)

坂本知昭：“第17改正日本薬局方第二追補解説書”，ラマンスペクトル測定法 など，(株)廣川書店，東京，pp.B4-B22，他 (2019)

川崎ナナ*¹，中澤志織*²，橋井則貴：“遊離糖鎖のLC/MS. 試料分析講座”，糖質分析，丸善出版(株)，東京，pp.201-208 (2019)

*¹ 横浜市立大

*² 日立製作所

Hashii N: “Glycoscience: Basic Science to Applications. Chapter 5 Antibody Pharmaceuticals 5.2 Quality Evaluation of Glycoprotein Products Using Glycoprotein with Homogeneous Glycans”, Springer Nature Singapore Pte Ltd., Singapore, pp.129-131 (2019)

石井明子：“バイオ医薬品の連続生産における品質管理” 固形製剤とバイオ医薬品の連続生産，(株)シーエムシー出版，東京，pp.82-87 (2019)

局外生規2018出版検討会(丸山卓郎，袴塚高志)：“和英対訳 日本薬局方外生薬規格2018(付・技術情報)，局外生規2018出版検討会編集，(株)薬事日報社，東京(2020)

花尻(木倉)瑠理，緒方潤，田中理恵：“大麻問題の現状”，第I章 大麻とは，「危険ドラッグ等の乱用防止のより効果的な普及啓発に関する研究」研究班，真興交易医書出版部，東京，pp.7-17 (2020)

花尻(木倉)瑠理，緒方潤，田中理恵：“大麻問題の現状”，第VI章 世界の大麻事情・欧州，「危険ドラッグ等の乱用防止のより効果的な普及啓発に関する研究」研究班，真興交易医書出版部，東京，pp.80-87 (2020)

花尻(木倉)瑠理：“大麻問題の現状”，第VII章 大麻草およびその成分の医療での活用・欧州，「危険ドラッグ等の乱用防止のより効果的な普及啓発に関する研究」研究班，真興交易医書出版部，東京，pp.98-104 (2020)

澤田留美：“関節・軟骨の再生医療”，第11章 関節・軟骨再生医療等製品の品質及び安全性評価の指標，佐藤正人監修，(株)シーエムシー出版，東京，pp.232-42 (2019)

吉田徳幸，井上貴雄：“医薬品開発における中分子領域(核酸医薬・ペプチド医薬品)における開発戦略”，第2章 核酸医薬品の創薬開発におけるポイント 第4節核酸医薬品の規制整備に向けた取り組み，株式会社情報機構，pp.81-88 (2019)

大岡伸通，柴田識人，服部隆行，内藤幹彦：“細胞死”，その分子機構，生理機能，病態制御，三浦正幸・清水重臣編，株式会社化学同人，pp.173-185 (2019)

鈴木孝昌：“医薬品開発におけるオミクス解析技術～ゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボローム～”，第5章オミクス解析の役割と今後 第3節診断薬開発における課題と有用性，株式会社情報機構 pp.165-173 (2020)

岡本吉弘，坂口圭介，靄島由二：“無機/有機材料の表面処理・改質による生体適合性付与” 第IV編第1章 医療機器の承認審査に求められる生体適合性評価，無機/有機材料の表面処理・改質による生体適合性付与，靄島由二監修，(株)シーエムシー出版，東京，pp.239-247 (2019)

中岡竜介，靄島由二：“無機/有機材料の表面処理・改質による生体適合性付与” 第IV編第2章 材料/細胞界面特性に着目した生体適合性評価，靄島由二監修，(株)シーエムシー出版，東京，pp.248-254 (2019)

森下裕貴, 福井千恵, 野村祐介, 靛島由二: “無機/有機材料の表面処理・改質による生体適合性付与”, 第IV編第3章 蛋白質吸着挙動に着目したチタン材料の骨親和性評価, 靛島由二監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.255-263 (2019)

植松美幸, 岡本吉弘, 靛島由二: “無機/有機材料の表面処理・改質による生体適合性付与” 第IV編第4章 材料表面近傍の水和状態の*in silico*解析と生体適合性予測への応用, 靛島由二監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.264-265 (2019)

野村祐介, 福井千恵, 森下裕貴, 靛島由二: “無機/有機材料の表面処理・改質による生体適合性付与”, 第IV編 第5章 RNAアプタマーを利用した新規機能性医用材料の創成, 靛島由二監修, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.307-315 (2019)

中岡竜介, 加藤玲子, 靛島由二: “脱細胞化組織の作製法と医療・バイオ応用”, 第I編第3章 脱細胞化組織を利用した医療機器に適用可能なガイドライン等について - 生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標 -, (株)シーエムシー出版, 東京, pp.24-31 (2019)

五十嵐良明: “衛生試験法・注解2020”, 3.2 香粧品試験法, (公社)日本薬学会編集, 金原出版(株), 東京, pp.723-766 (2020)

酒井信夫: “衛生試験法・注解2020”, 4.4 空気試験法, (公社)日本薬学会編集, 金原出版(株), 東京, pp.1027-1214 (2020)

根本了: “衛生試験法・注解2020”, 2.4.2.2 農薬 1) 一斉分析法: (2) 高速液体クロマトグラフィー/質量分析法による定性および定量, (公社)日本薬学会, 金原出版(株), 東京, pp.479-486 (2020)

永山敏廣, 大城直雅, 小木曾基樹, 小島尚, 高取聡, 高野伊知郎, 高橋正幸, 中島正博, 根本了, 藤本啓, 松木宏晃, 水越一史, 三宅司郎, 宮下隆, 村上太郎, 村上りつ子, 望月直樹: “衛生試験法・注解2020”, 2 飲食物試験法 2.2 天然有毒物質試験法, (公社)日本薬学会, 金原出版(株), 東京, pp.285-349 (2020)

永山敏廣, 岡尚男, 小木曾基樹, 小島尚, 高取聡, 高野伊知郎, 寺田久屋, 根本了, 松木宏晃, 水越一史, 三宅

司郎, 宮下隆, 村上りつ子, 望月直樹, 吉村健一: “衛生試験法・注解2020”, 2 飲食物試験法 2.4 食品汚染物試験法, (公社)日本薬学会, 金原出版(株), 東京, pp.431-598 (2020)

穂山浩: “衛生試験法・注解2020”, 食品成分試験法, (公社)日本薬学会, 金原出版(株), 東京, pp.185-272 (2020)

穂山浩: “食品衛生検査指針 理化学編追補 2019”, 第10章 異物, (公社)日本食品衛生協会, 東京, pp.2-275 (2019)

相崎健一, 阿部裕, 石井雄二, 井上薫, 小川久美子, 小野竜一, 北嶋聡, 工藤由起子, 久保田浩樹, 小島肇, 佐藤恭子, 杉本直樹, 杉山圭一, 高木篤也, 高橋雄, 高橋祐次, 多田敦子, 建部千絵, 田邊思帆里, 青永晩, 豊田武士, 西崎雄三, 平林容子, 広瀬明彦, 本間正充, 増村健一, 増本直子, 六鹿元雄, 安井学(分担執筆又は編集): “第9版食品添加物公定書解説書”, 川西徹, 穂山浩, 河村葉子, 佐藤恭子監修, 廣川書店, 東京 (2019)

佐藤恭子: “衛生試験法・注解2020”, 2.3 食品添加物試験法, 公益社団法人日本薬学会編, 金原出版(株), 東京, pp.351-430 (2020)

Nishizaki Y, Masumoto N, Sugimoto N: “Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering”, Application of ¹H-quantitative NMR from the viewpoint of regulatory science, Elsevier, 2019. doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.14681-5

河村葉子, 六鹿元雄: “衛生試験法・注解2020”, 3.1 器具・容器包装および玩具試験法, 公益社団法人日本薬学会編, 金原出版(株), 東京, pp.627-722 (2020)

佐々木貴正: “リスク学事典”, 微生物の包括的リスク管理, 日本リスク研究学会編集, 丸善出版(株), 東京, pp.472-475 (2019)

佐々木貴正: “農業経済学事典”, 食中毒のリスク管理とリスク評価, 日本農業経済学会編集, 丸善出版(株), 東京, pp.298-299 (2019)

渡邊瑞貴, 大庭誠, 出水庸介: 日本薬学会第139回年会シンポジウム「フォルダマーの魅力-新たな創薬への可能性-」薬事日報, 2019年3月15日 (2019).

出水庸介：第十七改正日本薬局方第二追補・解説書，廣川書店。

蜂須賀暁子：“衛生試験法・注解2020”，1.4.放射能試験法，2.5.放射性物質試験法，（公社）日本薬学会編集，金原出版（株），東京，pp.173-188，599-626（2020）

畝山智香子：“農業経済学事典”，化学物質のリスク管理とリスク評価など，日本農業経済学会編集，丸善出版（株），東京，pp.296-297，pp.304-305（2019）

畝山智香子：“国産食肉の安全・安心2019”，食に関するリスク情報のとらえ方，公益財団法人日本食肉消費総合センター，東京，pp.55-64（2020）

畝山智香子：“総業管理士養成研修テキスト三級 食品安全と食品衛生”，第4章 化学的ハザード，一般社団法人日本惣業協会，東京，pp.34-51（2019）

Takeshi Morita, Yoshiyuki Shigeta, Toshime Igarashi: “Information Resources in Toxicology, 5th Edition.” Volume 2: The Global Arena. Chapter 20: Japan. Editor-in-Chiefs: Philip Wexler. Academic Press, Elsevier, (2020) ISBN: 9780128216118

北嶋聡：獣医毒性学〈第二版〉，第21章化学物質と有害作用 9.自然毒，日本比較薬理学・毒性学会編，近代出版，pp.210-14（2019）ISBN: 978-4-87402-260-3

高橋祐次：獣医毒性学〈第二版〉，第17章 皮膚・粘膜毒性，第21章化学物質と有害作用 8.工業化学物質，日本比較薬理学・毒性学会編，近代出版，pp.162-8，pp.207-10（2019）ISBN: 978-4-87402-260-3

増村健一：衛生試験法・注解2020，1.3 遺伝毒性試験法，（公社）日本薬学会編，金原出版（株），東京，pp.135-138，161-162，164-166（2020）（編集および執筆分担）

堀端克良：衛生試験法・注解2020，1.3 遺伝毒性試験法，（公社）日本薬学会編，金原出版（株），東京，pp.166-167（2020）

Kojima H, Sakai Y, Tanaka N: “Japanese Contributions to the Development of Alternative Test Methods”, Section 2: Contributions From Countries, Regions and Organisations, The History of Alternative Test Methods in Toxicology, Edited by Michael Balls, Robert Combes and Andrew Worth, Elsevier, Netherlands, pp.79-85（2019）

Landsiedel R, Gamo M, Hirose A: “The Role of In Vivo Screening Studies in Assessing Manufactured Nanomaterials”, In Vivo Inhalation Toxicity Screening Methods for Manufactured Nanomaterials, Takebayashi T, Landsiedel R, Gamo M eds, In Current Topics in Environmental Health and Preventive Medicine, Springer (Springer Nature Singapore Pte Ltd) , pp.1-21（2019）

医薬品等一斉取締試験報告：ビカルタミド錠，イルベサルタン錠，ジエノゲスト錠・OD錠，ミグリトール錠・OD錠，ミチグリニドカルシウム水和物OD錠，ユビデカレノン顆粒・錠剤・カプセル，塩酸セルトラリン錠，クエチアピンフマル酸塩錠：伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘，富田奈緒美

後発医薬品品質確保対策事業（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

医薬品等一斉取締試験報告：アルファカルシドール錠・カプセル，ピリドキサル注射剤，ピレノキシン点眼剤，フラビンアデニンジヌクレオチド点眼剤・シロップ，フルオロメトロン点眼剤，プロムヘキシンシロップ・注射剤・吸入剤，メトクロプラミドシロップ剤・注射剤，フルコナゾール注射剤：伊豆津健一，山本栄一，宮崎玉樹，安藤大介，菅野仁美

後発医薬品品質確保対策事業（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

ジェネリック医薬品品質情報検討会製剤試験ワーキンググループ試験結果報告：アロチノロール塩酸塩錠10mg，およびロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド配合錠50mg/12.5mgの溶出性評価，伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘，富田奈緒美

後発医薬品品質情報提供等推進事業（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

ラニチジン製剤および原薬中のNDMAの定量試験結果（臨時収去）：伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘，富田奈緒美，山本栄一，宮崎玉樹，安藤大介，菅野仁美

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和元年11月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

GC-MSによるメトホルミン製剤におけるNDMAの分析結果：伊豆津健一，吉田寛幸，阿部康弘，富田奈緒美，山本栄一，宮崎玉樹，安藤大介，菅野仁美

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年2月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

登録試験検査機関精度管理－平成30年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，坂本知昭，伊豆

津健一

医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月），令和2年1月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告。

地方衛生研究所における医薬品試験の精度管理－平成30年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，坂本知昭，伊豆津健一

医薬品審査等業務庁費（平成30年4月～平成31年3月），令和2年1月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告。

バイオ後続品の品質検査の試験結果報告：インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」，インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」（生物活性試験）：石井明子，橋井則貴，柴田寛子，多田稔，青山道彦

後発医薬品品質確保対策事業（平成31年4月～令和2年3月），令和元年12月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

日局各条生物薬品に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及び検証に関する研究 日局合成グルカゴン各条における液体クロマトグラフィーを用いた純度試験の設定に関する検討：橋井則貴，蛭田葉子，石井明子

医薬品承認審査等推進費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬食品局医薬品審査管理課に報告

生薬製剤の規格整備に係る研究：丸山卓郎，袴塚高志

医薬品審査等業務庁費（令和元年6月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

サイシン及びサイシンを含む漢方処方製剤（小青竜湯）（承認規格において重金属試験の設定があるもの）の重金属に関する分析試験：袴塚高志，鎌倉浩之

後発医薬品品質確保対策事業経費（令和元年7月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－強壯用健康食品－：袴塚高志，鎌倉浩之

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年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

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：合田幸広，袴塚高志，内山奈穂子，政田さやか，穂山浩，堤智昭，田口貴章，佐藤恭子，杉本直樹，工藤由起子，大西貴弘

消費者庁政策調査費（令和元年4月～令和2年3月）令和2年3月消費者庁食品表示企画課に報告

指定成分等含有食品の製造管理手法等に係る検討：合田幸広，袴塚高志，内山奈穂子，政田さやか，穂山浩，田口貴章，岡本悠佑，堤智昭，鈴木美成，登田美桜，畝山智香子，出水庸介，辻巖一郎

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（令和元年4月～令和2年3月）令和2年3月に厚生労働省医薬生活衛生局・食品基準審査課に報告

健康被害が多発したいわゆる健康食品の安全性管理等に係る検討：合田幸広，袴塚高志，内山奈穂子，政田さやか，穂山浩，田口貴章，工藤由起子，大西貴弘，朝倉宏，大城直雅

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等・新開発食品保健対策関係事業費（令和元年4月～令和2年3月）令和2年3月に厚生労働省医薬生活衛生局・食品基準審査課に報告

あへん中のモルヒネ含量試験：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤

あへん等取扱業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2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（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

麻薬及び向精神薬取締法に基づく薬物鑑定法策定・標準品整備について－鑑識用標準品の整備について－：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，田中理恵

厚生労働省庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの麻薬指定調査に関する研究：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，田中理恵

厚生労働省庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの分析業務について：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，田中理恵

医薬品審査等業務庁費厚生労働省庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

規制又は指定薬物に該当するという疑義が払拭できない物質等の分析について：袴塚高志，花尻（木倉）瑠理，緒方潤，田中理恵

医薬品等の国家検定及び検査等に必要経費等，令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告（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114製品）

医薬品迅速分析法作成のための試験について－アミノシルデナフィル，イソプロピルノルタグラフィル，ピスプレノルタグラフィルの迅速分析法－：袴塚高志，最所和宏

医薬品審査等調査研究費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－強化用健康食品－：袴塚高志，最所和宏

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 再生医療審査WG報告書：松山幸弘*，佐藤陽治，澤田留美，河野健

医薬品等審査業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課再生医療等製品審査管理室に報告

* 浜松医科大学

令和元年度難治性創傷治療機器審査ワーキンググループ報告書：大浦紀彦*，福井千恵，加藤玲子，野村祐介，靱島由二

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年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

* 杏林大学

令和元年度麻酔支援装置分野審査ワーキンググループ報告書：稲田英一*、植松美幸、中岡竜介、靛島由二
厚生労働省医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に報告。

* 順天堂大学

令和元年度在宅医療機器分野審査ワーキンググループ報告書：佐久間一郎*、迫田秀行、岡本吉弘、靛島由二
厚生労働省医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年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

令和元年度再製造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*、植松美幸、宮島敦子、靛島由二
厚生労働省医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月）令和2年厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に報告。

* 東京大学

小児用医療機器の使用実態を踏まえた設計・評価における留意事項に関する研究事業報告書：富田英*、迫田秀行、岡本吉弘、靛島由二
厚生労働省医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に報告。

* 昭和大学

サイバーセキュリティ対策事業報告書：植松美幸、野村祐介、岡本吉弘、中岡竜介、宮島敦子、靛島由二
厚生労働省医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年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、田原麻衣子
化学物質安全対策費 家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・

生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

国設自動車交通環境測定所（霞ヶ関、新宿、北の丸）における大気汚染測定調査：五十嵐良明、酒井信夫
大気・水・土壌環境等保全費 環境保全調査費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月環境省水・大気環境局大気環境課に報告

令和元年度化粧品・医薬部外品成分の分析法に関する調査報告書：イソプロピルメチルフェノール及びパラベン類6種の分析法：久保田領志、秋山卓美、五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

令和元年度医薬部外品原料の規格に関する調査報告書：秋山卓美、久保田領志、五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

医薬品等一斉監視指導取去指定品目の試験結果報告：イソプロピルメチルフェノールを含有する化粧品及び医薬部外品（リンスオフ製品を除く）：久保田領志、秋山卓美、五十嵐良明
医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

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（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局水道課に報告

水質基準等検査方法検討調査：小林憲弘、内野正、五十嵐良明
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局水道課に報告

水道水質管理向上に関する検討調査：小林憲弘、内野正、五十嵐良明
食品等試験検査費（令和元年10月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局水道課に報告

芳香・消臭・脱臭剤等に含まれる抗菌・防腐剤等の健康リスクに関する研究：河上強志、田原麻衣子、五十嵐良

明

家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 新規LC/MS一斉試験法（畜水産物）国衛研法への適用検討：坂井隆敏，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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 スピロジクロフェン試験法（畜産物）の追加検討：坂井隆敏，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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 グルホシネート試験法（農産物）の開発：坂井隆敏，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 アセトクロール試験法（農産物）の開発：志田（齊藤）静夏，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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 チアムリン試験法（畜産物）の開発：志田（齊藤）静夏，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 フラボフォスポリポール試験法（畜産物）の検討：菊地博之，大倉知子，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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 ヘリウム供給不足に対応した食品中の残留農薬等の試験法の事前検討：菊地博之，大倉知子，根本了，穂山浩
食品等試験検査費（令和元年9月～令和2年3月）、令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第1回）：アプラマイシン試験法（畜産物），アラクロール試験法（畜産物），カナマイシン試験法（畜産物），カルプロフェン試験法（畜産物），デキサメタゾン及びベタメタゾン告示試験法（畜産物）：根本了，穂山浩
厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長依頼（平成31年4月～令和2年3月）、令和元年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）：キンクロラック試験法（農産物），シラフルオフエン試験法（畜水産物），トリフルミゾール試験法（畜産物），ピコザマイシン試験法（畜水産物），プレドニゾロン試験法（畜産物）：根本了，穂山浩
厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長依頼（平成31年4月～令和2年3月）、令和元年8月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第3回）：アシュラム試験法（畜産物），エトフメセート試験法（農産物），クレソキシムメチル試験法（畜水産物），ツラスロマイシン試験法（畜産物），フルベンダゾール試験法（畜産物）：根本了，穂山浩
厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長依頼（平

成31年4月～令和2年3月), 令和元年12月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の放射性物質実態調査等事業: 堤智昭, 鍋師裕美, 高附巧, 前田朋美, 足立利華, 穂山浩

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

食品中の放射性物質の摂取量等調査: 鍋師裕美, 今村正隆, 堤智昭, 前田朋美, 足立利華, 穂山浩, 蜂須賀暁子
食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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 ヘリウム供給不足に対応した食品中の残留農薬等の試験法の事前検討 ヘリウムセーバーインジェクターを用いた有機塩素系農薬の測定に関する検討: 堤智昭, 足立利華, 穂山浩

食品等試験検査費(令和元年9月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 残留農薬等の毒性試験の概要作成の検討: 田口貴章, 穂山浩, 五十嵐智女, 榎形麻樹子, 北嶋聡

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 グリホサート試験法(農産物)の開発及び試験法通知等の英訳(グリホサート試験法の開発の部): 田口貴章, 穂山浩
食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 グリホサート試験法(農産物)の基礎検討及び試験法通知等の英訳(試験法通知等の英訳の部): 穂山浩, 田口貴章, 坂井隆敏, 根本了

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

平成31年度機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する

検証事業: 合田幸広, 袴塚高志, 内山奈穂子, 政田さやか, 穂山浩, 田口貴章, 佐藤恭子, 杉本直樹, 工藤由起子, 大西貴弘

消費者政策調査費(平成31年4月～令和2年3月) 令和2年3月消費者庁食品表示企画課に報告

平成31年度機能性表示食品中の機能性関与成分に関する検証事業 実験報告書: 田口貴章, 穂山浩

消費者政策調査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月消費者庁食品表示企画課に報告

ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水のヒ素・鉛濃度の実態調査: 鈴木美成, 穂山浩

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

自然に食品に含まれる農薬, 飼料添加物及び動物用医薬品に関する情報収集および畜水産食品中の天然型ホルモン類含有量実態調査: 鈴木美成, 岡本悠佑, 穂山浩

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の残留農薬等に関する普及啓発資料等作成業務: 中村公亮, 浅井麻弓, 穂山浩

食品等試験検査費(平成31年4月～平成2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物公定書の策定に関わる検討: 佐藤恭子, 多田敦子, 久保田浩樹, 建部千絵, 高林三千代, 長尾なぎさ, 古庄紀子, 窪崎敦隆, 西崎雄三, 増本直子, 石附京子, 杉本直樹, 工藤由起子, 大屋賢司, 新井沙倉, 秋山卓美
食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

添加物等の指定又は成分規格改正に向けた研究等: 多田敦子, 建部千絵, 古庄紀子, 久保田浩樹, 西崎雄三, 窪崎敦隆, 杉本直樹, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物の規格基準の設定等に関する試験: 建部千絵, 久保田浩樹, 古庄紀子, 石附京子, 増本直子, 杉本直樹,

多田敦子, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の食品添加物分析法の検討: 多田敦子, 久保田浩樹, 建部千絵, 西崎雄三, 増本直子, 杉本直樹, 寺見祥子, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物一日摂取量調査等: 久保田浩樹, 寺見祥子, 建部千絵, 長尾なぎさ, 古庄紀子, 多田敦子, 佐藤恭子
食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

類又は誘導体として指定されている18項目の香料の該当性に関する検討: 久保田浩樹, 増本直子, 建部千絵, 杉本直樹, 多田敦子, 佐藤恭子

食品等試験検査費(令和元年12月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

既存添加物の成分規格の設定-規格試験法の検討: 増本直子, 西崎雄三, 石附京子, 中島馨, 杉本直樹, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理及び品質管理に関する調査: 六鹿元雄, 阿部裕, 片岡洋平, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

器具・容器包装の規格基準改正に向けた検討: 阿部裕, 片岡洋平, 六鹿元雄, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

ポジティブリスト収載物質の試験法開発: 阿部裕, 片岡洋平, 六鹿元雄, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物の指定等要請に係る事前相談等業務: 西島基弘, 長野健一, 安原加壽雄, 渡邊英俊, 石綿肇, 山田隆, 西沢元仁, 丸山若重, 多田敦子, 杉本直樹, 窪崎敦隆, 佐藤恭子

食品等試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

冷凍食品の規格基準見直しに関する調査: 朝倉宏, 佐々木貴正, 百瀬愛佳

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

衛生指標菌(大腸菌群)の見直し及び試験法の検討: 朝倉宏, 中山達哉, 岡田由美子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

牛レバーの生物学的ハザードの低減手法に係る実用化に向けた検討: 朝倉宏, 佐々木貴正, 中山達哉

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(令和元年7月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

令和元年度マリントキシン検査外部精度管理事業: 朝倉宏, 大城直雅

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費(令和元年10月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

冷凍食品の規格基準見直しに関する調査に関する調査
加熱後摂取冷凍食品(凍結直前未加熱)魚干物についての微生物学的調査: 工藤由起子

食品等安全確保対策費(平成31年4月～令和2年3月), 令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

下痢原性大腸菌(O166)食中毒事案に関する検体の試験成績について: 工藤由起子, 新井沙倉, 大屋賢司
令和元年12月新潟県保健環境科学研究所長に報告

サルモネラ属菌による人体への危害度に係る調査事業：工藤由起子，大屋賢司，渡辺麻衣子
食品等安全確保対策費（令和元年11月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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）：工藤由起子，林克彦
医薬品安全対策等推進費（令和元年8月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究：工藤由起子，林克彦
医薬品承認審査等推進費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

日本薬局方等の医薬品品質公定試験法拡充のための研究開発：工藤由起子，林克彦
医薬品等規制行政に直結する政策研究費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

平成31年度機能性表示食品中の機能性関与成分に関する検証事業 実験報告書：工藤由起子，大西貴弘
消費者政策調査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月消費者庁食品表示企画課に報告

食品中のかび毒に係る試験検査（フモニシン，デオキシニバレノール，アセチル化デオキシニバレノール，ニバレノール及びオクラトキシンA及び麦角アルカロイドの含有実態調査）：工藤由起子，大西貴弘，吉成知也
食品等安全確保対策費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

主要な国及び地域における，遺伝子組換え食品及び添加物（GM食品等）の審査制度等調査事業：近藤一成，中村公亮，曾我慶介，吉場聡子，柴田識人，小野竜一，北嶋聡
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

ゲノム編集技術応用食品及び添加物の安全性確保に関する

体制整備：近藤一成，中島治
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（令和元年10月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

遺伝子組換え食品検査の外部精度管理調査：中村公亮，曾我慶介，吉場聡子，柴田識人，近藤一成
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室に報告

安全性未承認GM食品監視対策：中村公亮，曾我慶介，吉場聡子，柴田識人，近藤一成
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課に報告

安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と標準化：曾我慶介，中村公亮，吉場聡子，柴田識人，近藤一成
消費者庁支出委任費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月消費者庁に報告

各種食物アレルギーの解析並びにアレルギーを含む食品の検査法の応用及び改良等：近藤一成，安達玲子，為広紀正
食品表示に関する試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月消費者庁食品表示課に報告

食品に残留する農薬等の検査結果集計・解析：渡邊敬浩，林恭子，畝山智香子
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

乳及び乳製品の試験法に関する検討：渡邊敬浩，畝山智香子
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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，朝倉宏
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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（令和元年11月～令和2年2月），令和2年2月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

輸出国における農薬等の使用状況等調査：登田美桜，畝山智香子
食品等試験検査費（令和元年6月～令和元年9月），令和元年9月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

食品中の汚染物質に関する調査：登田美桜，畝山智香子
食品等試験検査費（令和元年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局・医薬安全対策課に報告

遺伝子多型探索調査事業：荒川憲昭，齋藤嘉朗
医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局・医薬安全対策課に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質に係る情報収集：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子
家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（主試験），アルファナフトールベンゼイン（経口投与子宮肥大試験）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子
家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（主試験），アルファナフトールベンゼイン（皮下投与子宮肥大試験）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（主試験），パラ-（トランス-4-プロピルシクロヘキシル）フェノール（経口投与子宮肥大試験）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（主試験），パラ-（トランス-4-プロピルシクロヘキシル）フェノール（皮下投与子宮肥大試験）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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；L-ヒドロキシプロリンのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2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に関する試験；ナリンジンナーゼのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験（中間報告）：北嶋聡，栗形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子

食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省・生活衛生局 生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

タール色素等毒性試験法に関する調査・研究「タール色素「だいだい色205号」（オレンジⅡ）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（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課に報告

既存添加物の安全性に関する試験（ラットを用いた粉末モミガラ90日間亜慢性反復投与試験）令和元年度最終

報告書：石井雄二，高須伸二，木島綾希，小川久美子
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

既存添加物の安全性に関する試験（ラットを用いたヘム鉄の90日間亜慢性反復投与試験）令和元年度最終報告書：豊田武士，松下幸平，森川朋美，小川久美子
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

既存添加物の安全性に関する試験（ラットを用いたモウソウチク乾留物の90日間亜慢性反復投与試験）令和元年度最終報告書：水田保子，赤木純一，井手鉄哉，小川久美子

食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

既存添加物の安全性に関する試験（ラットを用いたミルラの90日間亜慢性反復投与試験）令和元年度中間報告書：石井雄二，高須伸二，木島綾希，小川久美子
食品等試験検査費（令和元年6月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

OECD NGTxC関連活動に関する調査 令和元年度報告書：小川久美子
化学物質安全対策費，令和2年3月厚生労働省化学物質安全対策室に報告

指定添加物の安全性に関する試験（*in vivo*小核試験3品目，トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験2品目）令和元年度報告書：本間正充，増村健一，堀端克良
食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局基準審査課に報告

一般化学物質に係る評価（スクリーニング評価）資料の整理，分析：広瀬明彦，山田隆志，井上薫，田邊思帆里，牛田和夫，五十嵐智女，松本真理子，川村智子，吉崎芳郎，甲斐薫

家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

優先評価化学物質に係る評価資料（有害性評価書）作成のための情報整理，分析等：広瀬明彦，井上薫，牛田和夫，甲斐薫，川島明，五十嵐智女

家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査：広瀬明彦，井上薫，磯貴子，鈴木洋，松本真理子，川村智子，本間正充，杉山圭一，笠松俊夫，北澤愛莉，出水庸介，三澤隆史，辻巖一郎

食品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課基準審査課に報告

監視化学物質に係る評価資料の収集，整理等：広瀬明彦，井上薫，川島明

家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

ECHA リスク評価委員会の報告書に係る情報整理・分析：広瀬明彦，井上薫，川島明

家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局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 急性経口毒性を予測するための*in vitro*細胞毒性試験：小島肇，足利太可雄
厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（平成31年4月～令和2年3月），平成31年4月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課および医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 2018年改定OECD TG438 ニワトリ眼球を用いた眼刺激性試験（ICE法：Isolated Chicken Eye Test）：小島肇，足利太可雄

厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（平成31年4月～令和2年3月），令和元年11月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課および医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 皮膚感作性試験代替法ARE-Nrf2 luciferase (LuSens) test method：小島肇，足利太可雄
厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（平成31年4月～令和2年3月），令和元年11月厚生労働省医

薬・生活衛生局医薬品審査管理課および医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：2-エチルヘキサノイル＝クロリド (CAS No. 760-67-8)：松本真理子，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：N-ジブチルプタン-1-アミン (CAS No. 111-92-2)：松本真理子，広瀬望，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：N，N-ジメチルシクロヘキサニアミン (CAS No. 98-94-2)：松本真理子，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：3-スルファニルプロパン酸 (CAS No. 107-96-0)：松本真理子，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：プロパ-2-イン-1-オール (CAS No. 107-19-7)：松本真理子，重

田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：プロパ-2-エン-1-イル＝2 (CAS No. 96-05-9)：松本真理子，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：ペンタンジアル (CAS No. 111-30-8)：松本真理子，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：メチル＝カルボノクロリダート (CAS No. 79-22-1)：松本真理子，広瀬望，重田善之，広瀬明彦

医薬品審査等業務庁費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化審法等に係る既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集：広瀬明彦，北嶋聡，榎形麻樹子，山田隆志，松本真理子，川村智子，三浦稔

家庭用品等試験検査費（平成31年4月～令和2年3月），令和2年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

合田幸広, 小出達夫, 細江潤子, 内山奈穂子, 杉本直樹, 村林美香^{*1}, 小野誠^{*2}, 小林謙吾^{*2}, 藤峰慶徳^{*3}, 横瀬俊幸^{*3}, 清水仁^{*4}, 大藤克也^{*4}, 長谷部隆^{*5}, 浅井由美^{*5}, 江奈英里^{*5}, 菊池純子^{*6}, 清田浩平^{*6}, 藤田和弘^{*6}, 牧野吉伸^{*7}, 八十歩直子^{*7}, 小幡泰子^{*7}, 山田裕子^{*8}, 鈴木裕樹^{*8}, 三浦亨^{*8}, 水井浩司^{*8}, 朝倉克夫^{*9}, 末松孝子^{*10}: 定量NMRは, マスバランス法より標準物質の定量においてより経済的である

第86回日本分析化学会有機微量研究懇談 (2019.6.13)

^{*1} 武田薬品

^{*2} 第一三共

^{*3} 大塚製薬

^{*4} 中外製薬

^{*5} エーザイ

^{*6} 塩野義製薬

^{*7} 富士フイルム

^{*8} 富士フイルム和光純薬

^{*9} 日本電子

^{*10} JEOL RESONANCE

末松孝子^{*1}, 小松孝典^{*1}, 細江潤子, 内山奈穂子, 三浦亨^{*2}, 鈴木裕樹^{*2}, 山田裕子^{*2}, 五十嵐靖^{*3}, 丸山剛史^{*3}, 嶋田典基^{*4}, 日向野太郎^{*5}, 杉本直樹, 合田幸広: 定量NMR法における試料調製条件の一考察: 吸湿性試薬の場合.

第86回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会, 第110回計測自動制御学会力学量計測部会 第36回合同シンポジウム (2019.6.14)

^{*1} (株) JEOL RESONANCE

^{*2} 富士フイルム和光純薬 (株)

^{*3} (株) ツムラ

^{*4} (株) 常磐植物化学研究所

^{*5} 大正製薬 (株)

合田幸広: マスタープラン2017に対応した生薬分野のレギュラトリーサイエンスの推進

第35回和漢医薬学会学術大会 (2019.9.1)

田中悠斗^{*1}, 山路誠一^{*1}, 新井一郎^{*1}, 三宅克典^{*2}, 寺林進^{*3}, 酒井英二^{*4}, 合田幸広, 川原信夫^{*5}, 飯田修^{*5}: 日本薬局方『ボクソク』の組織形態学的研究 (第9報) ~コナラの株内変異 (3) ~

第35回和漢医薬学会学術大会 (2019.9.1)

^{*1} 日本薬科大学

^{*2} 東京薬科大学

^{*3} 横浜薬科大学

^{*4} 岐阜薬科大学

^{*5} (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

中嶋祐輝^{*}, 坪井尚秀^{*}, 香取久美子^{*}, Alfarius Eko Nugroho^{*}, 平澤祐介^{*}, 川崎洋子, 合田幸広, 金田利夫^{*}, 森田博史^{*}: Oxomollugin誘導体の抗炎症作用
日本生薬学会第66回年会 (2019.9.22)

^{*} 星薬科大学

合田幸広: 生薬・天然物の品質, 安全性, 有効性に関する研究

日本生薬学会第66回年会 (2019.9.23)

合田幸広: 「麻黄のドーピング・副作用防止対策として期待されるエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE)」の研究背景

日本生薬学会第66回年会 (2019.9.23)

合田幸広: 日本薬局方と定量NMR
生薬分析シンポジウム (2019.11.28)

合田幸広: 一般用漢方製剤における製造販売承認基準の制定及び承認権限の都道府県委任について
第56回全国衛生化学技術協議会年会部門別研究会 (2019.12.6)

合田幸広: 薬学の基礎「品質保証」健康食品・保健機能食品・医薬品の品質保証

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

伊豆津健一, 阿部康弘, 臼井明子, 吉田寛幸: 凍結溶液中におけるタンパク質と糖アルコールの混合性と結晶化: 凍結乾燥製剤の設計への活用.

第55回熱測定討論会 (2019.10.25)

山下晃司^{*1}, 近藤菜直^{*1}, 伊豆津健一, 松井一樹^{*2}, 杉原正久^{*2}, 菅野清彦^{*3}, 山下伸二^{*1}: In vitro sensitivity analysisによる塩基性薬物のヒトBE試験における個体内変動の解析: 原薬と製剤の比較.

日本薬剤学会第34年会 (2019.05.16)

^{*1} 摂南大学

*² 沢井製薬

*³ 立命館大学

Izutsu K, Usui A, Abe Y, Yoshida H: Excipient Phase Separation and Crystallization in the Freezing Segment of Protein Formulation Lyophilization.

American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting (2019.11.4)

吉田寛幸, 阿部康弘, 稲垣葵, 伊豆津健一: 高溶解性薬物を含有する即放性製剤の溶出性への試験液緩衝能の影響.

日本薬剤学会第34年会 (2019.5.18)

阿部康弘, 吉田寛幸, 白井明子, 伊豆津健一: 貼付剤の皮膚透過性試験における人工皮膚膜の有用性評価.

日本薬剤学会第34年会 (2019.5.16)

阿部康弘, 吉田寛幸, 富田奈緒美, 伊豆津健一: ジェネリック医薬品品質情報検討会による抗菌剤の溶出性評価.

第29回日本医療薬学会年会 (2019.11.2)

阿部康弘: アマルエット配合錠のOOS対応の事例を中心に.

第56回全国衛生化学技術協議会年会部門別研究会 (2019.12.6)

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の差異の影響 - 900 mLと1000 mLについて -.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

宮崎玉樹, 菅野仁美, 山本栄一, 合田幸広: 長さ測定による経皮吸収型製剤のコールドフロー評価.

日本薬剤学会第34年会 (2019.5.16)

Miyashita K^{*1}, Yamamoto E, Miyazaki S^{*1}, Aoyama C^{*1}, Kushida I^{*2}, Hasebe T^{*2}, Kato M^{*3}: Simple and rapid measurement of encapsulation efficiency of drug in liposomes using a novel monolithic silica column with nanoparticle exclusion chromatography.

48th International Symposium on High-Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (2019.6.18)

*¹ GL Sciences Inc.

*² Eisai Co., Ltd.

*³ School of Pharmacy, Showa University

辻優太^{*1}, 井上雅己^{*1,2}, 安藤大介, 鎌田春彦^{*2,3}, 小野寺章^{*1}, 河合裕一^{*1}, 角田慎一^{*1,2,3}: 2型TNF受容体を標的とするアゴニストタンパク質のTreg機能制御薬としての有用性.

第35回日本DDS学会学術集会 (2019.7.4)

*¹ 神戸学院大学薬学部

*² (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

*³ 大阪大学国際医工情報センター

安藤大介: 国内外における早期承認プログラムと製品供給に向けたCMC/GMPの課題.

日本PDA製薬学会 開発QA委員会 研究成果報告会 (2019.11.5)

Yamamoto E, Ando D, Miyazaki T, Izutsu K: Prediction of adsorption properties of drugs on materials and prevention of the adsorption losses in sample preparation.

49th International Symposium on High-Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (2019.12.4)

菅野仁美, 宮崎玉樹, 安藤大介, 山本栄一, 伊豆津健一: 注射剤等の定量におけるHPLC法とUV法の比較.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

Miyazaki T, Kanno H, Ando D, Yamamoto E, Izutsu K, Goda Y: A new method to quantify the degree of cold flow in transdermal patches.

The Adhesion Society 43rd Annual Meeting (2020.2.24)

安藤大介, 山本栄一, 近藤昌夫^{*}, 岡田直貴^{*}, 伊豆津健一: マイクロニードル製剤の開発における重要品質特性と品質試験法に関する文献検討.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

* 大阪大学大学院薬学研究科

宮崎玉樹, 菅野仁美, 安藤大介, 山本栄一, 伊豆津健一, 合田幸広: プローブタック試験の測定値に及ぼす治具形状の影響.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

高橋和宏*, 秋山高一郎*, 堀田和希*, 坂本知昭, 里園浩*: テラヘルツ波全反射分光法を用いたテオフィリン無水物の水和転移モニタリング
日本薬学会 第140年会 (2020.3.28)

* 浜松ホトニクス中央研究所

坂本知昭, 佐々木哲朗^{*1}, 藤巻康人^{*2}, 知久馬敏幸: 市場流通医薬品の品質確認のための分光分析 第9報 不良・不正(偽造)が疑われた個人輸入国内未承認薬の品質分析
日本薬学会 第140年会 (2020.3.27)

^{*1} 静岡大学

^{*2} 東京都立産業技術研究センター

佐々木哲朗^{*1}, 坂本知昭, 大塚誠^{*2}: テラヘルツ分光スペクトルに現れる微量光学異性体不純物分子の影響
日本薬学会 第140年会 (2020.3.27)

^{*1} 静岡大学

^{*2} 武蔵野大学

知久馬敏幸, 坂本知昭: 市場流通医薬品の品質確認のための分光分析 第10報 アレルギー性疾患治療薬フェキソフェナジン塩酸塩錠を用いたラマンイメージ構築の最適化のためのスペクトル解析アプローチ
日本薬学会 第140年会 (2020.3.27)

藤巻康人*, 富山真一*, 坂本知昭: 非破壊検査技術による過酷環境下での医薬品の観測 - X線CT画像解析と近赤外スペクトル解析 -
日本薬学会 第140年会 (2020.3.27)

* 東京都立産業技術研究センター

富山真一*, 藤巻康人*, 坂本知昭: X線CT画像を活用した錠剤内部の空隙検出法の精度向上
日本薬学会 第140年会 (2020.3.27)

* 東京都立産業技術研究センター

秋山高一郎*, 堀田和希*, 高橋和宏*, 坂本知昭, 里園浩*: テラヘルツ波減衰全反射法を用いたヨーグルトの乳酸発酵プロセスのモニタリング 2
日本薬学会 第140年会 (2020.3.27)

* 浜松ホトニクス中央研究所

堀田和希*, 秋山高一郎*, 高橋和宏*, 坂本知昭, 里園浩*: テラヘルツ波減衰全反射分光法による医薬品溶解モニタリング
日本薬学会 第140年会 (2020.3.27)

* 浜松ホトニクス中央研究所

Sakamoto T, Sasaki T^{*1}, Fujimaki Y^{*2}, Chikuma T: Application of NIR molecular sensing technique for pseudo-polymorphism conversion monitoring during a pharmaceutical process based on molecular vibrational analysis.
The 71st Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy (PITTCON 2020) (2020.3.3)

^{*1} Shizuoka University

^{*2} Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

Fujimaki Y*, Sakamoto T, Koganei S*: Rapid Quantities Analysis of Chiral Pharmaceutical using Near Infrared Spectra of the Second Overtone Region.
The 71st Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy (PITTCON 2020) (2020.3.3)

* Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

藤巻康人*, 坂本知昭, 小金井誠司*, 知久馬敏幸: 可搬型近赤外分光器を用いた光学活性医薬品製剤の非破壊定量分析
第35回近赤外フォーラム (2019.11.20)

* 東京都立産業技術研究センター

坂本知昭, 藤巻康人*, 知久馬敏幸: 医薬品プロセス・品質管理ツールとしてのNIR分子センシング技術の活用
第35回近赤外フォーラム (2019.11.19)

* 東京都立産業技術研究センター

Sakamoto T, Sasaki T*, Chikuma T: Development of quality evaluation approach for pharmaceuticals on the market using terahertz spectroscopy.

The 4th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE 2019) (2019.11.15)

* Shizuoka University

坂本知昭, 藤巻康人*, 知久馬敏幸: 分子振動解析に基づく医薬品製造プロセスにおける擬似結晶多形転移モニタリングへのNIR分子センシング技術の応用
第80回応用物理学会秋季学術講演会 (2019.9.20)

* 東京都立産業技術研究センター

藤巻康人*, 坂本知昭, 小金井誠司*, 知久馬敏幸: 高次倍音領域の近赤外スペクトルを用いた光学活性医薬品錠剤の非破壊定量分析
第80回応用物理学会秋季学術講演会 (2019.9.20)

* 東京都立産業技術研究センター

Sasaki T^{*1}, Sakamoto T, Otsuka M^{*2}: Effects of Low Content Enantiomer Impurity in L-histidine Crystal Observed by Terahertz Spectroscopy.
44th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (IRMMW-THz2019) (2019.9.1)

*¹ Shizuoka University

*² Musashino University

Sasaki T^{*1}, Sakamoto T, Otsuka M^{*2}: Impurity detection in pharmaceuticals by GaP CW THz spectrometer.
4th International Conference on Energy, Materials and Nanotechnology Terahertz (EMN THz 2019) (2019.6.10)

*¹ Shizuoka University

*² Musashino University

伊藤雅隆*, 坂本知昭, 鈴木浩典*, 野口修治*: テラヘルツ分光法を用いたインジナビル硫酸塩溶媒和物の脱溶媒挙動解析
日本薬剤学会第34年会 (2019.5.18)

* 東邦大学

佐々木哲朗^{*1}, 坂本知昭, 大塚誠^{*2}: 高周波数精度テラヘルツ分光スペクトル測定による結晶評価と医薬品検査

への応用

2019年度日本分光学会年次講演会 (2019.5.14) 国内

*¹ 静岡大学

*² 武蔵野大学

Sasaki T^{*1}, Sakamoto T, Otsuka M^{*2}: Detection of impurities in pharmaceuticals by terahertz laser spectrometer.

Analytical and Bioanalytical Methods Conference (Analyticon-2019) (2019.4.29)

*¹ Shizuoka University

*² Musashino University

近藤敦斗*, 小出達夫, 深水啓朗*: インドメタシン/ニコチンアミド共結晶を含むモデル製剤の溶出挙動に関する研究.

日本薬剤学会第34年会 (2019.5.16)

* 明治薬科大学

鈴木陽太^{*1}, 齋藤歩^{*1}, 小出達夫, 志村啓^{*2}, 深水啓朗^{*1}: ラマン分光法における低波数領域の校正基準及び晶癖による影響.

日本薬剤学会第34年会 (2019.5.16)

*¹ 明治薬科大学

*² 日立ハイテクノロジーズ

渡邊祐太郎^{*1}, 星野拓也^{*1}, 山本佳久^{*2}, 小出達夫, 深水啓朗^{*1}: 褥瘡の治療に用いる半固形製剤の熱分析による評価.

日本薬剤学会第34年会 (2019.5.16)

*¹ 明治薬科大学

*² 帝京平成大学

長田拓美*, 竹内勇輝*, 井上元基*, 久田浩*, 小出達夫, 深水啓朗*: 低波数ラマン分光法による錠剤中共結晶多形の転移評価.

日本薬剤学会第34年会 (2019.5.18)

* 明治薬科大学

Okayama A^{*1}, Hisada H^{*1}, Titapiwatanakun V^{*2}, Koide T, Fukami T^{*1}: Usefulness of low-frequency

Raman spectroscopy for discriminating crystalline polymorphism of active pharmaceutical ingredients, the 10th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy. (2019.7.11)

*¹ Meiji Pharmaceutical University

*² Chulalongkorn University

尾堤文音^{*1}, 小出達夫, 深水啓朗^{*2}, 山本佳久^{*1}: ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏とヘパリン類似物質油性クリームの混合物における混合比と安定性との関係.

第29回日本医療薬学会年会 (2019.11.2)

*¹ 帝京平成大学

*² 明治薬科大学

小出達夫, 坂本知昭, 伊豆津健一: 平成29年度地方衛生研究所及び登録検査機関における精度管理事業について, 第56回全国衛生科学技術協議会年会 (2019.12.6)

山本佳久^{*1}, 小出達夫, 深水啓朗^{*2}, 大城公祐^{*3}, 大貫義則^{*3}: ヘパリン類似物質油性クリーム製剤の製剤特性～レオロジー特性および水分子運動性～.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

*¹ 帝京平成大学

*² 明治薬科大学

*³ 富山大学

藤井ありあ*, 小出達夫, 深水啓朗*: 透過ラマン分光法を用いた製剤均一性評価における製剤中の主薬分布の影響.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

* 明治薬科大学

羽石一輝*, 藤井美佳*, 久田浩史*, 小出達夫, 深水啓朗*: ラマン分光法を用いたリポソーム相転移挙動のモニタリング.

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* 明治薬科大学

福井可那子*, 鈴木陽太*, 羽石一輝*, 久田浩史*, 小出達夫, 深水啓朗*: プローブ型低波数ラマン分光計を用いた造粒工程モニタリングの改良.

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* 明治薬科大学

原矢佑樹, 伊豆津健一, 加藤くみ子*: 探針形状に基づくカンチレバーの選別とAFMによるリポソームの剛性計測.

日本薬剤学会第34年会 (2019.5.16)

* 北里大学

原矢佑樹, 伊豆津健一, 加藤くみ子*: AFMを用いたリポソームの高精度な剛性計測.

第5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 (2019.9.14)

* 北里大学

Tamura Y^{*1}, Kotani M^{*1}, Ohgita T^{*1}, Takechi-Haraya Y, Nishitsuji K^{*2}, Uchimura K^{*3}, Hasegawa K^{*1}, Sakai-Kato K^{*4}, Akaji K^{*1}, Saito H^{*1}: A novel amphipathic cell-penetrating peptide based on the N-terminal glycosaminoglycan binding region of human apolipoprotein E.

56th Japanese Peptide Symposium (2019.10.23)

*¹ Kyoto Pharmaceutical University

*² Wakayama Medical University

*³ Centre national de la recherche scientifique

*⁴ Kitasato University

原矢佑樹, 伊豆津健一, 加藤くみ子*: AFMを用いたリポソーム剛性計測に与える測定基板および温度の影響.

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* 北里大学

松井早希^{*1}, 岡田圭祐^{*1}, 竹内美紗紀^{*1}, 扇田隆司^{*1}, 原矢佑樹, 西辻和親^{*2}, 内村健治^{*3}, 長谷川功紀^{*1}, 加藤くみ子^{*4}, 赤路健一^{*1}, 斎藤博幸^{*1}: ポリプロリンIIヘリックス構造によるアルギニンペプチドの細胞膜透過性の亢進.

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

*¹ 京都薬科大学

*² 和歌山県立医科大学

*³ (仏) 国立科学研究センター

*⁴ 北里大学

Ishii-Watabe A, Saito Y: Updates on the development of ICH M10 Bioanalytical Method Validation.

13h Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2019.4.3)

石井明子: バイオ医薬品の連続生産に係る品質管理. AMED/PDA学会 原薬の連続生産に関する研究開発と規制動向に関するシンポジウム (2019.4.22)

新井浩司*, 星野雅輝*, 新田真一郎*, 若林弘樹*, 上田哲也*, 橋井則貴, 斎藤嘉朗, 石井明子: LC-MS/MSを用いた生体試料中高分子化合物の定量分析法開発の検討手順について.

第67回質量分析総合討論会 (2019.5.15)

* LSIメディエンス

柴田寛子, 木吉真人, 原園景, 石井明子: 規制科学からみるバイオ医薬品の現状と課題.

第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 (2019.6.24)

青山道彦, 多田稔, 石井明子: FcγRIIIbを介したシグナル伝達機構の解析.

第19回蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 (2019.6.24)

柴田寛子, 石井明子: バイオ医薬品の免疫原性評価の現状と課題.

毒性学会シンポジウム (免疫毒性学会共催) (2019.6.27)

石井明子: バイオシミラーの品質・安全性・有効性確保に関する国内外のガイドラインの動向.

日本ジェネリック医薬品バイオシミラー学会 第13回学術集会 (2019.7.7)

橋井則貴, 鈴木淳也, 花松久寿*, 古川潤一*, 石井明子: Fc-融合糖タンパク質医薬品の意図しないO-結合型糖鎖修飾.

第38回日本糖質学会年会 (2019.8.20)

* 北海道大学大学院

岡田和恵*¹, 花松久寿*¹, 吉村弥生*^{2,3}, 黒河内政樹*⁴, 鈴木淳也, 千葉靖典*², 橋井則貴, 石井明子, 古川潤

一*¹: ピラズロン共存化β脱離反応によるO-結合型糖鎖結合部位の解析法.

第38回日本糖質学会 (2019.8.20)

*¹ 北大院・医

*² 産総研・創薬基盤

*³ バイオインダストリー協会

*⁴ (公財) 野口研

青山道彦, 橋井則貴, 月村亘*, 大隅賢二*, 原園景, 多田稔, 木吉真人, 松田昭生*, 石井明子: Fc結合糖鎖のMan α 1-6側鎖に結合する末端Galが抗体医薬品の生物活性に重要である.

第38回日本糖質学会年会 (2019.8.21)

* 野口研究所

橋井則貴: 液体クロマトグラフィー/質量分析法による抗体医薬品の薬物濃度測定.

第32回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2019.8.23)

石井明子: バイオ医薬品の創薬に関わるレギュラトリーサイエンス.

生体機能と創薬シンポジウム (2019.8.29)

石井明子: バイオ医薬品開発における免疫原性予測・評価の重要性.

第2回JSSX-APDD合同ワークショップ「今後の医薬品開発推進への薬物動態学の貢献」(2019.9.3)

石井明子: バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針改正について.

第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2019.9.6)

小林哲, 柴田寛子, 石井明子: GCSF製剤の個別症例安全性報告における各種有害事象の比例報告比に対する併用薬の影響.

第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2019.9.7)

柴田寛子, 木吉真人, 原園景, 石井明子: 注射剤の不溶性微粒子評価に用いられる光遮蔽法とフローイメージング法の分析性能の比較: 市販タンパク質医薬品注射剤の測定結果.

第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2019.9.7)

西村和子, 柴田寛子, 齊藤哲*¹, 箕浦恭子*², 青山宗

夫*², 森民樹*³, 若林弘樹*³, 細木淳*⁴, 中村隆広*⁵, 野村達希*⁵, 相馬雅子*⁶, 角辻賢太*⁷, 西宮一尋*⁸, 坂本典久*⁹, 新見新吾, 香取典子, 斎藤嘉朗, 石井明子: バイオ医薬品に対する抗薬物抗体分析における陽性判定基準設定に関する多機関共同研究.

第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2019.9.7)

*¹ アステラス製薬 (株)

*² エーザイ (株)

*³ (株) LSIメディエンス

*⁴ 協和発酵キリン (株)

*⁵ (株) 新日本科学

*⁶ 第一三共 (株)

*⁷ 大日本住友製薬 (株)

*⁸ 中外製薬 (株)

*⁹ 立川中央病院

石井明子: 医薬品製造の新潮流: 連続生産の実用化を牽引するレギュラトリーサイエンス.

第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2019.9.7)

Morimoto K: Study to Determine if Japanese New Biopharmaceuticals were Approved by FDA and EMA Authorities.

44th International Congress for the History of Pharmacy (2019.9.7)

日向昌司, 中道瑚子*, 上桶希*, 原園景, 橋井則貴, 石井明子: LC/MS を用いた宿主細胞由来タンパク質の同定・定量における試料調製方法の検討.

第5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 (2019.9.14)

* 明治薬科大学

小林哲, 柴田寛子, 石井明子: Infliximabによる「注入に伴う反応」と併用薬との関連性.

第5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 (2019.9.14)

木吉真人, 柴田寛子, 原園景, 鳥巢哲生*¹, 丸野孝浩*², 井浦貴文*³, 喜々津彩*⁴, 熊谷崇*⁵, 森直樹*⁶, 西村仁孝*⁷, 小田淳史*⁸, 齋藤俊太郎*⁹, 齋藤智*¹⁰, 末友裕行*³, 小川泰一郎*¹¹, 安川秀仁*¹², 内山進*¹³, 石井明子: Flow Imaging法の標準化に向けたタンパク質医薬品における凝集体評価に関する研究.

第5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 (2019.9.14)

*¹ 武田薬品工業 (株)

*² (株) ユーメディコ

*³ 協和発酵キリン (株)

*⁴ 日本化薬 (株)

*⁵ アステラス製薬 (株)

*⁶ 田辺三菱製薬 (株)

*⁷ 持田製薬 (株)

*⁸ 小野薬品工業 (株)

*⁹ 第一三共 (株)

*¹⁰ 中外製薬工業 (株)

*¹¹ (株) 東レリサーチセンター

*¹² JCRファーマ (株)

*¹³ 大阪大学

Shibata H, Ishii-Watabe A: Current situation of bioassay in Japanese pharmacopoeia and recent activities in Japanese biopharmaceutical consortium.

USP's 8th Bioassay Workshop -Bioassays in a Multi-Modality World (2019.9.18)

Ishii-Watabe A: Regulatory Considerations for Continuous Bioprocessing in Japan.

Biologics Manufacturing Japan 2019 (2019.9.19)

森本和滋, 日向昌司, 石井明子: 「バイオ医薬品の品質評価法開発研究の進歩」 -NIHS・生物薬品部30年史の視点から-

日本薬史学会2019年会 (2019.10.26)

石井明子: バイオシミラーの開発と品質・有効性・安全性確保.

立命館大学創薬科学研究センター製剤技術・創剤研究コンソーシアム合同研究会 (2019.11.5)

石井明子: バイオ医薬品の連続生産における品質管理戦略について.

第41回動物細胞工学会シンポジウム (2019.11.22)

柴田寛子, 西村和子, 宮間ちづる, 石井明子, 斎藤嘉朗, 川合眞一*¹, 山田壯一*², 南木敏宏*²: 関節リウマチ患者における抗薬物抗体の評価: エタネルセプトの事例.

第40回日本臨床薬理学会学術総会 (2019.12.4)

*¹ 東邦大学医学部 炎症・疼痛制御学講座

*2 東邦大学医学部 内科学講座膠原病学分野

石井明子, 岩田大祐*¹, 堀内大士*¹, 田中誠*², 片島正貴*³, 斎藤嘉朗: ICH M10: 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関する国際調和ガイドライン案.
第40回日本臨床薬理学会学術総会 (2019.12.4)

*¹ 医薬品医療機器総合機構

*² あすか製薬 (株)

*³ アステラス製薬 (株)

西村和子, 柴田寛子, 斎藤嘉朗, 石井明子: バイオ医薬品に対する抗薬物抗体分析における陽性判定基準設定に影響する統計的要因の解析.
第40回日本臨床薬理学会学術総会 (2019.12.5)

石井明子: バイオシミラーの同等性/同質性評価に関する現状と課題.

第40回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム (2019.12.5)

石井明子: バイオ医薬品の安全性 ~抗薬物抗体を中心に~.

第40回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム (2019.12.6)

石井明子, 岩田大祐*¹, 堀内大士*¹, 田中誠治*², 片島正貴*³, 斎藤嘉朗: ICH M10生体試料中薬物濃度分析法に関する国際調和ガイドライン案.

日本薬物動態学会第34回年会 (2019.12.10)

*¹ PMDA

*² あすか製薬

*³ アステラス製薬

西村和子, 柴田寛子, 宮間ちづる, 石井明子, 斎藤嘉朗, 小川佳世乃*¹, 廣瀬恒*¹, 川合眞一*², 山田壯一*³, 南木敏宏*³: トシリズマブ投与関節リウマチ患者における抗薬物抗体の評価.

第11回JBFシンポジウム (2020.2.26)

*¹ ひろせクリニック

*² 東邦大学医学部 炎症・疼痛制御学講座

*³ 東邦大学医学部 内科学講座膠原病学分野

柴田寛子, 原園景, 木吉真人, 石井明子: フローイメーリング法によるシリコーン油滴とタンパク質凝集体/不

溶性微粒子の分類における測定条件の影響.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

木吉真人, 柴田寛子, 橋井則貴, 林明子*¹, 坂本健作*¹, 津本浩平*², 石井明子: 長期安定性子測を指向したPEG化, 薬物修飾Trastuzumab Fabの安定性評価.
第140回 日本薬学会年会 (2020.3.26)

*¹ 理化学研究所

*² 東京大学大学院工学系研究科

多田稔, 青山道彦, 石井明子: 抗体医薬品凝集体によるFcγ受容体活性化.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

鈴木琢雄, 多田稔, 石井明子: 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140年会 (2020.3.26)

橋井則貴, 坂本健作*, 林明子*, 東阪嘉子, 鈴木琢雄, 岩崎紀之, 石井明子: 非天然型アミノ酸導入Fab抗体の構造特性評価.

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* 理化学研究所

津村ゆかり*, 小林哲: 大麻をオキシコドンと併用することによる自殺関連有害事象増加の可能性.

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* 関東麻取

青山道彦, 多田稔, 石井明子: FcγRIIIa多型が抗体医薬品の生物活性評価系の性能に与える影響.

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

原園景, 塩入優紀*¹, 齋藤俊太郎*¹, 尾島琢磨*², 小島弘貴*², 中山拓也*², 和田龍太*³, 中家修一*⁴, 曾我部有司*⁴, 阪口碧*⁵, 船岡創平*⁵, 水野保子*⁶, 太田里子*⁶, 坂本泉*⁷, 上松亮平*⁷, 石井明子: 多機関共同研究によるバイオ医薬品のN-結型糖鎖の標準的試験法の確立.

日本薬学会 (2020.3.28)

*¹ 第一三共 (株)

*² 小野薬品工業 (株)

*³ アステラス製薬 (株)

*⁴ (株) 島津製作所

*⁵ 住友ベークライト (株)

*⁶ (株) 東レリサーチセンター

*⁷ (株) アクロスケール

小林哲, 柴田寛子, 石井明子: バイオシミラーの先行バイオ医薬品との切り替え試験による有効性・安全性評価に関する国際動向.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

日向昌司, 多田稔, 石井明子: ELISAを用いた宿主細胞由来タンパク質 (HCP) 試験法の確立における留意点.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

田尻道子, 橋井則貴, 石井明子: 抗体医薬品を対象としたMulti-Attribute Methodのための前処理手法の最適化.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

東阪嘉子, 橋井則貴, 斎藤嘉朗, 石井明子: PAC-LC/MSを利用した抗体医薬品の複数サロゲートペプチドの同時定量.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

Tanaka R, Kawamura M, Hakamatsuka T, Kikura-Hanajiri R: Identification of five tryptamine derivatives in illegal products in Japan.

6th Annual Conference on Novel Psychoactive Substances (2019.4.8)

内山奈穂子, 細江潤子, 杉本直樹, 小出達夫, 合田幸広, 村林美香^{*1}, 小野誠^{*2}, 小林謙吾^{*2}, 藤峰慶徳^{*3}, 横瀬俊幸^{*3}, 大藤克也^{*4}, 清水仁^{*4}, 長谷部隆^{*5}, 浅井由美^{*5}, 江奈英里^{*5}, 菊池純子^{*6}, 清田浩平^{*6}, 藤田和弘^{*6}, 牧野吉伸^{*7}, 八十歩直子^{*8}, 大原拓郎^{*8}, 山田裕子^{*9}, 鈴木裕樹^{*9}, 三浦亨^{*9}, 水井浩司^{*9}, 朝倉克夫^{*10}, 末松孝子^{*11}, 小浜亜以^{*12}: 定量NMR (qNMR) を用いた日本薬局方外標準品インドシアニングリーンの絶対純度及び残留溶媒エタノールの測定.

日本薬剤学会 第34年会 (2019.5.18)

*¹ 武田薬品工業 (株)

*² 第一三共 (株)

*³ 大塚製薬 (株)

*⁴ 中外製薬 (株)

*⁵ エーザイ (株)

*⁶ 塩野義製薬 (株)

*⁷ 十全化学 (株)

*⁸ 富士フイルム (株)

*⁹ 富士フイルム和光純薬 (株)

*¹⁰ 日本電子 (株)

*¹¹ (株) JEOL RESONANCE

*¹² RS財団

Morita I^{*}, Oyama H^{*}, Tanaka R, Kikura-Hanajiri R, Kobayashi N^{*}: Generation of monoclonal antibodies for on-site analysis of psilocin and psilocybin in hallucinogenic mushrooms.

23rd IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2019 (2019.5.19)

* Kobe Pharmaceutical University

Goda T^{*}, Masuda J^{*}, Kobayashi M^{*}, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R: Analysis of drugs and their metabolites in human hair by online SFE-SFC-MS/MS. 67th ASMS (American Society for Mass Spectrometry) Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (2019.6.2)

* Shimadzu, Co.

内山奈穂子, 政田さやか, 辻巖一郎, 新井玲子, 出水庸介, 袴塚高志, 堤智昭, 穂山浩, 阿部康弘, 伊豆津健一, 合田幸広, 奥田晴宏: HPLCによる高血圧治療薬バルサルタン中*N*-nitrosodimethylamine (NDMA) の迅速定量法.

第86回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会, 第110回計測自動制御学会力学量計測部会 第36回合同シンポジウム (2019.6.13)

黄雪丹^{*1,2}, 日向須美子^{*2}, 内山奈穂子, 日向昌司, 大嶋直浩^{*3}, 天倉吉章^{*4}, 袴塚高志, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1,2}: 麻黄に含まれるエフェドリンアルカロイドの心拍に対する作用の解析.

第70回日本東洋医学会学術総会 (2019.6.30)

*¹ 北里大学薬学部

*² 北里大学東洋医学総合研究所

*³ (株) 常磐植物化学研究所

*⁴ 東京理科大学薬学部

*⁵ 松山大学薬学部

緒方潤, 水谷佐久美, 河村麻衣子, 古謝あゆ子^{*}, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: ジメチルトリプタミン含有植物細片のDNA分析とDMTの定量.

日本法中毒学会第38年会 (2019.7.26)

* 沖縄県衛生環境研究所

水谷佐久美, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: LC-QTOF-MS及びGC-QTOF-MSを用いたCyclopropylfentanylと異性体の識別法の検討.

日本法中毒学会第38年会 (2019.7.26)

李任時^{*1}, Garcia JCP^{*1}, 福森良^{*2}, 渡邊和人^{*3}, 有竹浩介^{*3}, 山口拓^{*2}, 花尻 (木倉) 瑠理, 田中嘉孝^{*1}, 山本経之^{*2}, 石井祐次^{*1}: 合成カンナビノイドJWH-018とMDMB-CHMICAによる内因性カンナビノイドレベルの増加.

日本法中毒学会第38年会 (2019.7.26)

*1 九州大学大学院薬学研究院

*2 長崎国際大薬学部

*3 第一薬科大学

河村麻衣子, 辻巖一郎, 三澤隆史, 出水庸介, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理: イオンモビリティ質量分析計を用いた生体試料中フェンタニル類スクリーニング分析法の検討.

日本法中毒学会第38年会 (2019.7.27)

田中理恵, 水谷佐久美, 河村麻衣子, 淵野裕之^{*}, 川原信夫^{*}, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志: LC-Q-TOF-MSを用いた大麻草 (*Cannabis sativa* L.) のカンナビノイドの分析 - 第3報 -.

日本法中毒学会第38年会 (2019.7.27)

* (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

森田いずみ^{*1}, 大山浩之^{*1}, 木口裕貴^{*1}, 田中理恵, 花尻 (木倉) 瑠理, 上田宏^{*2}, 小林典裕^{*1}: 試験管内親和性成熟を目的とする抗シロシピン一本鎖Fvフラグメントの作製.

日本法中毒学会第38年会 (2019.7.27)

*1 神戸薬科大学

*2 東工大・化生研

宮嶋直紀^{*1,2}, 中森俊輔^{*1,2}, 日向須美子^{*2}, 南可恵^{*1,2}, 楊金緯^{*3}, 内山奈穂子, 日向昌司, 大嶋直浩^{*4}, 天倉吉章^{*5}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2},

小林義典^{*1,2}: エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) によるCFA誘発関節炎モデルマウスの腫脹縮小効果及び鎮痛効果.

北里バイオサイエンスフォーラム2019 (2019.8.8)

*1 北里大学薬学部

*2 北里大学東洋医学総合研究所

*3 (株) 常磐植物化学研究所

*4 東京理科大学薬学部

*5 松山大学薬学部

王子泰^{*1}, 奥津果優^{*2}, 二神泰基^{*2}, 吉崎由美子^{*2}, 玉置尚徳^{*2}, 丸山卓郎, 小松かつ子^{*3}, 高峯和則^{*1}: 発酵時の微生物の違いが「神麴」の品質に与える影響.

第36回和漢医薬学会学術大会 (2019.8.31)

*1 鹿児島大学大学院農学研究科

*2 鹿児島大学・焼酎・発酵学教育研究センター

*3 富山大学・和漢医薬学総合研究所

花澤志帆^{*1}, 當銘一文^{*1}, 奥津果優^{*2}, 丸山卓郎, 白鳥誠^{*3}, 近藤誠三^{*4}, 山本豊^{*5}, 横倉胤夫^{*6}, 河野徳昭^{*7}, 小松かつ子^{*1}: 神麴の標準化を目指したLC/MS分析法の開発.

第36回和漢医薬学会学術大会 (2019.8.31)

*1 富山大学和漢医薬学総合研究所

*2 鹿児島大農学部

*3 (株) ウチダ和漢薬

*4 小太郎漢方製薬 (株)

*5 (株) 栃本天海堂

*6 日本粉末薬品 (株)

*7 (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

加藤明日香^{*1}, 日坂真輔^{*1}, 政田さやか, 袴塚高志, 本間真人^{*2}, 能勢充彦^{*1}: 漢方処方科学的解析 (第26報) 加齢マウスへのグリチルリチン投与時の血中グリチルリチン酸濃度について.

第36回和漢医薬学会学術大会 (2019.8.31)

*1 名城大学薬学部

*2 筑波大学附属病院

Uchiyama N, Tsujimoto T^{*1}, Arai R, Yoshitomi T, Maruyama T, Yamamoto Y^{*2}, Ozeki Y^{*1}, Hakamatsuka T: Metabolomics approach for discrimination of water

extracts of Citrus-type crude drugs using NMR and HR-LC-MS.

The 67th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (2019.9.1)

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

Nakamori S^{*1,2}, Miyajima N^{*1,2}, Hyuga S^{*2}, Minami Y^{*1,2}, Kazama H^{*1,2}, Hiyama M^{*1,2}, Endo M^{*2}, Yang J^{*3}, Oshima N^{*4}, Uchiyama N, Amakura Y^{*5}, Hakamatsuka T, Goda Y, Odaguchi H^{*2}, Hanawa T^{*2}, Kobayashi Y^{*1,2}: Therapeutic and analgesic effects of ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract on complete Freud's adjuvant-induced arthritis model mouse.

The 67th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (2019.9.2)

*¹ School of Pharmacy, Kitasato University, Department of Pharmacognosy

*² Oriental Medicine Research Center of Kitasato University

*³ Tokiwa Phytochemical Co., Ltd.

*⁴ Tokyo University of Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences.

*⁵ Matsuyama University, Department of Pharmacognosy, College of Pharmaceutical Sciences.

Uchiyama N, Tsujimoto T^{*1}, Arai R, Yoshitomi T, Maruyama T, Yamamoto Y^{*2}, Hakamatsuka T, Ozeki Y: Metabolomics approach for discrimination of water extracts of Citrus-type crude drugs using NMR and HR-LC-MS.

The 67th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (2019.9.3)

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Tochimoto Tenkaido Co., Ltd.

Uchiyama N, Masumoto N, Hosoe J, Sugimoto N, Maruyama T^{*1}, Igarashi Y^{*1}, Suematsu T^{*2}, Komatsu T^{*2}, Yamada Y^{*3}, Takaoka S^{*3}, Miura T^{*3}, Mizui K^{*3}, Higano T^{*4}, Shimada N^{*5}, Goda Y: Determination of perillaldehyde in perilla herbs based on relative molar sensitivity (RMS) using a combination of 1H-quantitative NMR and HPLC/UV.

The 67th Annual Meeting of the Society for Medicinal

Plant and Natural Product Research (2019.9.3)

*¹ Tsumura & Co.

*² JEOL RESONANCE Inc.

*³ FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation

*⁴ Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁵ Tokiwa Phytochemical Co., Ltd.

Tanaka R, Kawamura M, Tokumoto H, Hakamatsuka T, Kikura-Hanajiri R: Study on distribution of cannabinoids in cannabis plants by desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging (II). The 57th Annual Meeting of TIAFT (The International Association of Forensic Toxicologists) (2019.9.2)

Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Hakamatsuka T: Sensitive and selective screening of 146 fentanyl-related substances in biological samples using LC-Q-TOF-MS coupled with ion mobility separation.

The 57th Annual Meeting of TIAFT (The International Association of Forensic Toxicologists) (2019.9.2)

森田いずみ*, 大山浩之*, 田中理恵, 花尻(木倉)瑠理, 小林典裕*: 幻覚性キノコ成分のオンサイト分析を目的とするシロンリル化体に対する新規モノクローナル抗体の作製.

日本分析化学会 (2019.9.12)

* 神戸薬科大学

後藤祐斗, 吉富太一, 辻本恭, 若菜大悟^{*1}, 白畑辰弥^{*2}, 袴塚高志, 小林義典^{*2}, 丸山卓郎: 基原種鑑別及び NMRメタボロームによるシヨウマの品質多様性評価について.

第5回次世代の若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2019.9.14)

*¹ 星薬科大学

*² 北里大学薬学部

吉富太一, 山路誠一*, 徳本廣子, 袴塚高志, 丸山卓郎: 健康食品として販売されるコウトウスギ製品の基原植物, 使用部位, paclitaxel含量について.

第5回次世代の若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2019.9.14)

* 日本薬科大学

内山奈穂子, 細江潤子, 杉本直樹, 五十嵐靖^{*1}, 丸山剛史^{*1}, 三浦亨^{*2}, 鈴木裕樹^{*2}, 山田裕子^{*2}, 末松孝子^{*3}, 小松功典^{*3}, 日向野太郎^{*4}, 嶋田典基^{*5}, 合田幸広: 日本薬局方・定量用試薬の規格化を目的とした定量NMRを用いたエボジアミン及びマンギフェリンの絶対純度の測定.

日本生薬学会第66回年会 (2019.9.22)

^{*1} (株) ツムラ

^{*2} 富士フィルム和光純薬 (株)

^{*3} (株) JEOL RESONANCE

^{*4} 大正製薬 (株)

^{*5} (株) 常磐植物化学研究所

辻本恭^{*1}, 西原正和^{*2}, 大住優子^{*2}, 小関良宏^{*1}, 袴塚高志, 合田幸広, 内山奈穂子: 生薬オンジの成分であるPolygalaxanthone IIIの分析用標品の構造解析.

日本生薬学会第66回年会 (2019.9.22)

^{*1} 東京農工大学工学部

^{*2} 奈良県薬事研セ

鈴木七海^{*1}, 恒松雄太^{*1}, 平山裕一郎^{*1}, 尾形勇二^{*1}, 佐藤道大^{*1}, 辻本恭^{*2}, 内山奈穂子, 袴塚高志, 合田幸広, 渡辺賢二^{*1}: 大腸がんリスク因子物質コリバクチン関連化合物の構造決定.

日本生薬学会第66回年会 (2019.9.22)

^{*1} 静岡県大薬

^{*2} 東京農工大学工学部

平澤祐介^{*}, 安田玲奈^{*}, 南若余^{*}, 平田桃子^{*}, Alfarius Eko Nugroho^{*}, 内山奈穂子, 袴塚高志, 森田 博史^{*}: サンユウカより単離した新規3量体インドールアルカロイドの構造研究.

日本生薬学会第66回年会 (2019.9.22)

^{*} 星薬科大学

南可恵^{*1,2}, 中森俊輔^{*1,2}, 日向須美子^{*2}, 遠藤真理^{*2}, 宮嶋直紀^{*1,2}, 檜山美春^{*1,2}, 風間裕香^{*1,2}, 竹内純^{*1,2}, 楊金緯^{*3}, 内山奈穂子, 日向昌司, 大嶋直浩^{*4}, 天倉吉章^{*5}, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩^{*2}, 花輪壽彦^{*2}, 小林義典^{*1,2}: 関節炎モデルマウスの軟骨組織損傷に対するエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスの効果.

日本生薬学会第66回年会 (2019.9.23)

^{*1} 北里大学薬学部

^{*2} 北里大学東洋医学総合研究所

^{*3} (株) 常磐植物化学研究所

^{*4} 東京理科大学薬学部

^{*5} 松山大学薬学部

政田さやか: 生薬のDNA鑑別におけるさく葉標本の利用.

日本生薬学会第66回年会 (2019.9.23)

Mitsuoka T^{*1,2}, Hanamura K^{*1}, Koganezawa N^{*1}, Kikura-Hanajiri R, Shirao T^{*1}, Sekino Y^{*2}: Establishment of a high-throughput drebrin immunocytochemical assay for NMDA receptor inhibition of new psychoactive substances. 6th Congress of AsCNP (Asian College of Neuropsychopharmacology) (2019.10.11)

^{*1} Gunma University Graduate School of Medicine

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

吉富太一, 大嶋直浩, 後藤佑斗, 丸山卓郎: ショウキョウ及びカンキョウのTRPV1賦活活性予測モデル式の構築と構造活性相関について.

第20回加賀能登薬草シンポジウム (2019.10.12)

平野圭一郎^{*}, 木口裕貴^{*}, 大山浩之^{*}, 森田いずみ^{*}, 田中理恵, 花尻 (木倉) 瑠理, 小林典裕^{*}: 幻覚性キノコの高感度で簡易な鑑定を目指す抗シロシビン抗体の試験管内親和性成熟.

第69回日本薬学会関西支部総会・大会 (2019.10.12)

^{*} 神戸薬科大学

辻本恭^{*}, 吉富太一, 丸山卓郎, 山本豊, 袴塚高志, 小関良宏^{*}, 合田幸広, 内山奈穂子: ミカン属植物由来生薬の¹H-, ¹³C-NMRおよびLC-MSメタボロミクス. 第8回食品薬学シンポジウム (2019.10.18)

^{*} 東京農工大学工学部

水野沙稀^{*}, 藤原裕未^{*}, 内山奈穂子, 袴塚高志, 永津明人^{*}, 政田さやか: 機能性表示食品の品質評価に関する研究 (5) イチョウ葉エキスに由来する機能性表示食品の崩壊性と溶出性について.

第8回食品薬学シンポジウム (2019.10.18)

* 金城学院大学薬学部

政田さやか：オウレンの変種鑑別における標本DNA情報の有用性の検討。

薬用植物栽培研究会第2回研究総会（2019.11.23）

政田さやか，辻巖一郎，新井玲子，内山奈穂子，出水庸介，袴塚高志，堤智昭，穂山浩，阿部康弘，伊豆津健一，合田幸広，奥田晴宏：医薬品に混入する懸念のあるN-nitrosodimethylamine (NDMA) の迅速分析法の開発。第56回全国衛生化学技術協議会年会（2019.12.6）

河村麻衣子，水谷佐久美，緒方潤，古謝あゆ子，袴塚高志，花尻（木倉）瑠理：植物由来危険ドラッグ製品中のトリプタミン類定量分析。

第56回全国衛生化学技術協議会（2019.12.6）

最所和宏，花尻（木倉）瑠理，袴塚高志：平成30年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について－強壮用健康食品等－。

第56回全国衛生化学技術協議会年会（2019.12.6）

田中理恵，河村麻衣子，袴塚高志，花尻（木倉）瑠理：平成29年－令和元年の新規流通危険ドラッグ成分の同定。

第56回全国衛生化学技術協議会年会（2019.12.6）

水谷佐久美，河村麻衣子，袴塚高志，花尻（木倉）瑠理：肥満症治療薬セチリスタットの検出事例について。

第56回全国衛生化学技術協議会（2019.12.6）

内山奈穂子，細江潤子，石附京子，杉本直樹，小出達夫，村林美香^{*1}，小野誠^{*2}，小林謙吾^{*2}，藤峰慶徳^{*3}，横瀬俊幸^{*3}，大藤克也^{*4}，清水仁^{*4}，長谷部隆^{*5}，浅井由美^{*5}，江奈英里^{*5}，菊池純子^{*6}，清田浩平^{*6}，藤田和弘^{*6}，牧野吉伸^{*7}，八十歩直子^{*8}，大原拓郎^{*8}，山田裕子^{*9}，鈴木裕樹^{*9}，三浦亨^{*9}，水井浩司^{*9}，朝倉克夫^{*10}，末松孝子^{*11}，小浜亜以^{*12}，合田幸広：日本薬局方外標準品インドシアニングリーン[®]の恒温恒湿下における定量NMR (qNMR) を用いた絶対純度。

第1回日本定量NMR研究会年会（2019.12.13）

^{*1} 武田薬品工業（株）

^{*2} 第一三共（株）

^{*3} 大塚製薬（株）

^{*4} 中外製薬（株）

^{*5} エーザイ（株）

^{*6} 塩野義製薬（株）

^{*7} 十全化学（株）

^{*8} 富士フイルム（株）

^{*9} 富士フイルム和光純薬（株）

^{*10} 日本電子（株）

^{*11}（株）JEOL RESONANCE

^{*12} RS財団

橋本恭平^{*}，大嶋直浩^{*}，木村直樹^{*}，佐久間健太^{*}，袴塚高志，羽田紀康^{*}：蒼朮配合漢方処方方を構成する生薬間の相互作用の解明。

日本薬学会第140年会（2020.3.26）

* 東京理大院薬

植木伽奈^{*}，大嶋直浩^{*}，袴塚高志，羽田紀康^{*}：生薬の配合による当帰由来リグスチリドの抽出量変化。

日本薬学会第140年会（2020.3.26）

* 東京理大院薬

太田理恵^{*}，猿渡隆佳^{*}，袴塚高志，飯塚富郎^{*}，余村かおり^{*}，高尾正樹^{*}，濱口隆^{*}，諸田隆^{*}，松本和弘^{*}，合田幸広：医療用漢方製剤の生物学的同等試験における溶出挙動の評価1）－溶出試験の操作法の課題と対応提案－。

日本薬学会第140年会（2020.3.26）

* 株式会社ツムラ

猿渡隆佳^{*}，太田理恵^{*}，袴塚高志，飯塚富郎^{*}，余村かおり^{*}，高尾正樹^{*}，濱口隆^{*}，諸田隆^{*}，松本和弘^{*}，合田幸広：医療用漢方製剤の生物学的同等試験における溶出挙動の評価2）－分析法の課題と対応提案－。

日本薬学会第140年会（2020.3.26）

* 株式会社ツムラ

鎌倉浩之，細江潤子，袴塚高志，合田幸広：漢方エキス中の水銀，ヒ素，鉛及びカドミウムについて（第6報）。

日本薬学会第140年会（2020.3.26）

Batsukh Zolboo^{*1}，當銘一文^{*1}，Javzan Batkhuu^{*2}，数馬恒平^{*1}，蔡少青^{*3}，林茂樹^{*4}，渥美聡孝^{*5}，吉富太一，丸山卓郎，内山奈穂子，川原信夫^{*4}，小松かつ子^{*1}：モンゴル産防風のクロモン類の含量と地域的特徴。

日本薬学会第140年会（2020.3.26）

*¹ 富山大学和漢医薬学総合研究所

*² モンゴル大学

*³ 北京大学薬学部

*⁴ (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

*⁵ 九州保健福祉大学薬学部

河野徳昭*¹, 瀧野裕之*¹, 吉富太一, 白鳥誠*², 吉田雅昭*³, 近藤誠三*³, 曾根美佳子*⁴, 松浦匡*⁴, 山本豊*⁵, 横倉胤夫*⁶, 小山忠一*⁷, 田辺章二*⁷, 袴塚高志, 小松かつ子*⁸, 川原信夫*¹, 丸山卓郎: 国内外より収集された*Nuphar*属植物の多様性解析.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

*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 (株) ウチダ和漢薬

*³ 小太郎漢方製薬 (株)

*⁴ (株) ツムラ

*⁵ (株) 栃本天海堂

*⁶ 日本粉末薬品 (株)

*⁷ 養命酒製造 (株)

*⁸ 富山大学和漢医薬学総合研究所

吉富太一, 河野徳昭*¹, 瀧野裕之*¹, 曾根美佳子*², 松浦匡*², 横倉胤夫*³, 吉田雅昭*⁴, 近藤誠三*⁴, 山本豊*⁵, 小山忠一*⁶, 田辺章二*⁶, 袴塚高志, 小松かつ子*⁷, 川原信夫*¹, 丸山卓郎: TLCを用いたセンコツの確認試験及び純度試験の設定とその指標成分の同定.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

*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 (株) ツムラ

*³ 日本粉末薬品 (株)

*⁴ 小太郎漢方製薬 (株)

*⁵ (株) 栃本天海堂

*⁶ 養命酒製造 (株)

*⁷ 富山大学和漢医薬学総合研究所

吉富太一, 山路誠一*¹, 徳本廣子, 袴塚高志, 丸山卓郎: イチイ *Taxus cuspidata* の部位別パクリタキセル含量と健康食品として販売されるコウトウスギ製品中の含量比較について.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

* 日本薬科大学

内山奈穂子, 細江潤子, 杉本直樹, 石附京子, 丸山剛史*¹, 五十嵐靖*¹, 三浦亨*², 山田裕子*², 水井浩司*², 高岡真也*², 末松孝子*³, 小松功典*³, 日向野太郎*⁴, 嶋田典基*⁵, 合田幸広: 日本薬局方・定量用試薬の規格化を目的とした定量NMRを用いた吸湿性化合物の絶対純度の測定.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

*¹ (株) ツムラ

*² 富士フィルム和光純薬 (株)

*³ (株) JEOL RESONANCE

*⁴ 大正製薬 (株)

*⁵ (株) 常磐植物化学研究所

徳本廣子, 辻本恭*¹, 新井玲子*², 白鳥誠*², 山本豊*³, 山田修嗣*⁴, 岡本拓也*⁵, 丸山卓郎, 内山奈穂子, 袴塚高志: 鹿茸の鑑別法の検討 (2) 鏡検による鹿茸とトナカイ幼角の鑑別.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

*¹ 東京農工大学工学部

*² (株) ウチダ和漢薬

*³ (株) 栃本天海堂

*⁴ アルプス薬品工業 (株)

*⁵ イスクラ産業 (株)

辻本恭*¹, 徳本廣子, 細江潤子, 丸山卓郎, 川原信夫*², 林茂樹*², 安食菜穂子*², 小関良宏*¹, 袴塚高志, 内山奈穂子: センナ茎およびハネセンナ含有健康食品におけるSennosideの定量分析.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

*¹ 東京農工大学工学部

*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

南可恵*^{1,2}, 日向須美子*², 竹内純*^{1,2}, 中森俊輔*^{1,2}, 宮嶋直紀*^{1,2}, 楊金緯*³, 内山奈穂子, 日向昌司, 大嶋直浩*⁴, 天倉吉章*⁵, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩*², 花輪壽彦*², 小林義典*^{1,2}: 麻黄エキス, エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス, エフェドリンアルカロイドのシクロオキシゲナーゼ2阻害作用.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

*¹ 北里大学薬学部

*² 北里大学東洋医学総合研究所

*³ (株) 常磐植物化学研究所

*⁴ 東京理科大学薬学部

*⁵ 松山大学薬学部

河村麻衣子, 前橋恭子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理 :
LC-IMS-Q-TOFMSを用いた頭髪試料中危険ドラッグの
スクリーニング分析.
日本薬学会第140年会 (2019.3.27)

田中理恵, 河村麻衣子, 袴塚高志, 花尻 (木倉) 瑠理 :
危険ドラッグ製品中のLSD誘導体の同定 (2).
日本薬学会第140回年会 (2020.3.27)

谷垣柊乃介*¹, 尾野颯哉*¹, 渡部浩平*¹, 黄雪丹*^{1,2},
日向須美子*², 竹元裕明*^{2,3}, 山下忠俊*⁴, 楊金緯*⁴,
内山奈穂子, 日向昌司, 大嶋直浩*⁵, 天倉吉章*⁶, 袴塚
高志, 合田幸広, 小田口浩*², 花輪壽彦*², 小林義典*^{1,2}:
麻黄に含まれるエフェドリンアルカロイドの強制水泳試
験及び睡眠試験に対する作用の解析.
日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

*¹ 北里大学薬学部

*² 北里大学東洋医学総合研究所

*³ 東邦大学薬学部

*⁴ (株) 常磐植物化学研究所

*⁵ 東京理科大学薬学部

*⁶ 松山大学薬学部

Sato Y: The regulatory landscape around cell therapy
and regenerative medicine in Japan.
International Society Cell & Gene Therapy (ISCT)
2019 (2019.5.29)

Hirai T*¹, Kono K, Sawada R, Kuroda T, Yasuda S,
Matsuyama S, Matsuyama A*², Koizumi N*¹, Utoguchi
U*¹, Mizuguchi H*³, Sato Y: Application of selective
cytotoxic viral vectors for sensitive detection of
pluripotent stem cells in neural progenitor cells.
International Society for Stem Cell Research 2019
(2019.6.26)

*¹ Showa Pharmaceutical University

*² Fujita Health University

*³ Osaka University

Sawada R, Kono K, Tanaka K, Sato Y, Kidoaki S*:

Development of an evaluation system that can predict
osteogenic potential of human mesenchymal stem cells
easily and promptly.

International Society for Stem Cell Research 2019
(2019.6.28)

* Institute for Materials Chemistry and Engineering,
Kyushu University

Kuroda T, Yasuda S, Tachi S*¹, Matsuyama S*²,
Kusakawa S, Tano K, Miura T, Matsuyama A*², Sato Y:
SALL3 expression balance underlies lineage biases in
human iPS cell differentiation.
International Society for Stem Cell Research 2019
(2019.6.28)

*¹ Nagoya City University

*² Fujita Health University

Ohashi F*^{1,2}, Miyagawa S*¹, Yasuda S, Miura T,
Kuroda T, Itoh M*³, Kawaji H*³, Ito E*¹, Yoshida S*¹,
Saito A*¹, Sameshima T*², Kawai J*³, Sawa Y*¹, Sato Y:
Searching for a predictive biomarker to select human
induced pluripotent stem cells with high cardiac
differentiation potential.
International Society for Stem Cell Research 2019
(2019.6.28)

*¹ Osaka University

*² Terumo Corporation

*³ RIKEN Center

木戸秋悟*, 江端宏之*, 森山幸祐*, 久保木タツサニー
ヤー*, 澤田留美, 辻ゆきえ*, 佐々木沙織*, 山本安希*,
河野健, 田中和沙: 非一様弾性場・非定住培養による間
葉系幹細胞のAPC発現制御.
第19回日本蛋白質科学会年会第71回日本細胞生物学会大
会合同年次大会 (2019.6.26)

* 九州大学先端物質化学研究所

佐藤陽治: ヒト細胞加工製品の品質・安全性確保のため
のミニマム・コンセンサス・パッケージ.
第25回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2019.7.22)

河合純*, 佐藤陽治: Tonomachi再生・細胞医療品質評
価基盤: 日本発のグローバル品質評価基盤の確立

JASIS 2019 (2019.9.5)

* 理化学研究所

平井孝昌^{*1}, 河野健, 澤田留美, 黒田拓也, 安田智, 松山さと子, 松山晃文^{*2}, 小泉直也^{*1}, 宇都口直樹^{*1}, 水口裕之^{*3}, 佐藤陽治: 細胞加工製品に混入するiPS細胞の濃縮を目的とした選択的細胞傷害性ウイルスベクターの有用性評価.

第5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 (2019.9.14)

^{*1} 昭和薬科大学

^{*2} 藤田医科大学

^{*3} 大阪大学大学院薬学研究科

黒田拓也, 安田智, 城しおり^{*1}, 松山さと子, 草川森士, 田埜慶子, 三浦巧, 松山晃文^{*2}, 佐藤陽治: ヒトiPS細胞分化傾向予測マーカーSALL3の機能解析.

日本再生医療学会第1回秋季シンポジウム (2019.10.18)

^{*1} 名古屋市立大学

^{*2} 藤田医科大学

Surmacz-Cordle B^{*1}, van den Hoorn T^{*2}, van der Laan JW^{*2}, de Wolf C^{*2}, Shingleton W^{*3}, Bando H^{*4}, Sato Y, Pereira Mouries L^{*5}: Safety of Cell Therapy Products: *In vitro* Methods to Assess the Tumorigenicity of Human Cell-Based Therapeutic Products - International Multi-Site study.

RESTORE 1st Advanced Therapies Science Meeting (2019.11.25)

^{*1} UK Cell and Gene Therapy Catapult

^{*2} Medicines Evaluation Board, Netherlands

^{*3} GE Healthcare

^{*4} FUJIFILM Corporation

^{*5} Health and Environmental Sciences Institute

安田智: ヒトiPS細胞株の造腫瘍性に関する特性解析.
第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2020.2.13)

佐々木澄美, 吉田徳幸, 内藤幹彦, 小比賀聡^{*}, 井上貴雄: アンチセンス医薬品の細胞内取り込みに関与する分子の探索

日本薬剤学会第34年会 (2019.5.18)

* 大阪大学大学院薬学研究科

内田恵理子, 内藤雄樹^{*}, 小野竜一, 井上貴雄: ゲノム編集技術を利用した遺伝子改変細胞の安全性評価.

日本ゲノム編集学会第4回大会 (2019.6.5)

* ライフサイエンス統合データベースセンター

山口卓男^{*1}, 堀場昌彦^{*1}, 羽瀨貴紀^{*1}, 笠原勇矢^{*2}, 吉田徳幸, 井上貴雄, 小比賀聡^{*1}: シクロプロピレン架橋またはチオアミド架橋を有する人工核酸の開発

日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会 (2019.6.12)

^{*1} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*2} 医薬基盤健康栄養研究所

大岡伸通, 内藤幹彦: 新しいユビキチンリガーゼをリクルートして標的蛋白質を分解するキメラ化合物の開発と抗がん剤としての可能性.

第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2019.6.19)

柴田識人, 大岡伸通, 内藤幹彦: 発がん因子BCR-ABLの分解を誘導する2つのアプローチ.

第19回日本タンパク質科学学会年会, 第71回日本細胞生物学会大会合同年次大会 (2019.6.25)

井上貴雄: 核酸医薬開発における留意点 - 毒性の予測と回避 -

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.26)

山口照英^{*}, 内田恵理子: ゲノム編集を用いた遺伝子治療製品の開発状況や安全性評価の在り方について.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

* 日本薬科大学, 金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所

井上貴雄: オフターゲット効果の評価に関する考察

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

堀内祥行^{*1}, 山本誠司^{*1}, 吉田徳幸, 内藤幹彦, 小比賀聡^{*2}, 井上貴雄: アンチセンス医薬による自然免疫活性化の種差に関する研究

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

^{*1} 扶桑薬品工業株式会社

^{*2} 大阪大学大学院薬学研究科

鈴木孝昌：次世代型の体外診断薬のレギュラトリーサイエンス

バイオプロセス講演・見学会「急速に進展する体外診断薬, その最前線」(2019.6.27)

井上貴雄：核酸医薬の現状と展望

日本薬学会東北支部学術講演会 (2019.6.29)

井上貴雄：核酸医薬開発の現状と今後の展望

第35回日本DDS学会学術集会 (2019.7.4)

佐々木澄美, 吉田徳幸, 内藤幹彦, 小比賀聡*, 井上貴雄：アンチセンス核酸の細胞内取り込み機構の分子基盤解明, 第35回日本DDS学会学術集会 (2019.7.4)

*大阪大学大学院薬学研究科

吉田徳幸：アンチセンス医薬のオフターゲット効果の評価法

日本核酸医薬学会若手シンポジウム (2019.7.9)

山本誠司*¹, 堀内祥行*¹, 吉田徳幸, 内藤幹彦, 小比賀聡*², 井上貴雄：1本鎖オリゴ核酸による自然免疫活性化の種差に関する検討

日本核酸医薬学会第5回年会 (2019.7.10)

*¹ 扶桑薬品工業株式会社

*² 大阪大学大学院薬学研究科

吉田徳幸, 佐々木澄美, 内藤幹彦, 小比賀聡*, 井上貴雄：アンチセンス医薬の不純物が遺伝子発現に与える影響

日本核酸医薬学会第5回年会 (2019.7.11)

* 大阪大学大学院薬学研究科

斎藤恵美*¹, 南海浩一*¹, 廣瀬賢治*², 吉田徳幸, 井上貴雄, 小比賀聡*³：2種類のHPLC分析法を用いるオリゴ核酸の分析法開発

日本核酸医薬学会第5回年会 (2019.7.11)

*¹ 味の素バイオフーマサービス 株式会社ジーンデザイン

*² 日本ウォーターズ株式会社

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

滝口直美*¹, 井上貴雄, 伊藤浩介*², 小比賀聡*³, 佐藤

秀昭*⁴, 関口光明*¹, 南海浩一*⁵, 廣瀬賢治*⁶, 笛木修*², 吉田徳幸：核酸医薬品の品質評価に関する考え方—仮想核酸医薬品をモデルとして—

日本核酸医薬学会第5回年会 (2019.7.11)

*¹ 日本製薬工業協会

*² 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

*⁴ ルクサナバイオテク株式会社

*⁵ 味の素バイオフーマサービス 株式会社ジーンデザイン

*⁶ 日本ウォーターズ株式会社

内藤幹彦：細胞内の標的タンパク質を特異的に分解するプロテインノックダウン技術の開発.

日本薬学会第35回創薬セミナー (2019.7.12)

内藤幹彦：IAPを利用して細胞内の標的タンパク質を分解するプロテインノックダウン技術の開発.

第28回日本Cell Death学会学術集会 (2019.7.13)

Yamaguchi T*, Uchida E: Current status of gene therapy in Japan- regulatory issues.

The 25th Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy (2019.7.22)

* Kanazawa Institute of Technology

内藤幹彦：標的タンパク質を特異的に分解するハイブリッド型低分子化合物SNIPERの開発と応用.

第24回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 (2019.8.2)

鈴木孝昌, 尤馨悦, 築茂由則, 内藤幹彦, 西川可穂子*：ナノポアシークエンサーによる薬剤耐性菌の同定と臨床応用へ向けた基礎検討

第43回日本遺伝カウンセリング学会・第26回日本遺伝子診療学会 合同学術集会 (2019.8.2)

* 中央大学

内田恵理子：ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療のレギュラトリーサイエンス.

生体機能と創薬シンポジウム2019 (2019.8.29)

吉田徳幸, 佐々木澄美, 内藤幹彦, 小比賀聡*, 井上貴雄：アンチセンス医薬のオフターゲット効果の評価法に関する研究

第11回日本RNAi研究会 (2019.8.29)

* 大阪大学大学院薬学研究科

吉田徳幸, 佐々木澄美, 内藤幹彦, 小比賀聡*, 井上貴雄: アンチセンス医薬のオフターゲット効果の評価法に関する研究
第9回レギュラトリーサイエンス学会学術集会 (2019.9.7)

*大阪大学大学院薬学研究科

柴田識人, 大岡伸通, 内藤幹彦: 脱ユビキチン化による発がん因子BCR-ABLのタンパク質安定化.
第92回日本生化学会 (2019.9.20)

柴田識人, 大岡伸通, 内藤幹彦: 脱ユビキチン化による発がん因子BCR-ABLの安定化は慢性白血病細胞の増殖を促進する.
第78回日本癌学会学術総会 (2019.9.26)

鈴木孝昌, 尤馨悦^{*1}, 築茂由則, 内藤幹彦, 小原有弘^{*2}: NCCオンコパネルの114遺伝子を網羅する変異細胞株パネルの作製
第78回日本癌学会学術総会 (2019.9.26)

^{*1} 上海交通大学

^{*2} 医薬基盤・健康・栄養研究所・JCRB細胞バンク

大岡伸通, 内藤幹彦: 新しいユビキチンリガーゼを標的のタンパク質にリクルートして分解する低分子化合物の開発.
第78回日本癌学会学術総会 (2019.9.27)

内藤幹彦: IAPのユビキチンリガーゼ活性を利用して標的タンパク質を分解するSNIPERの開発.
第78回日本癌学会学術総会 新学術領域研究ケモユビキチン共催シンポジウム「アンドラッグダブルな標的に対する新しい創薬」(2019.9.27)

築茂由則, 鈴木孝昌, 内藤幹彦: Translational profile of EGFR-mutated cancer cells.
第78回日本癌学会学術総会 (2019.9.27)

井上貴雄: 核酸医薬品の安全性確保のためのオフターゲット作用の評価技術開発
平成31年度創薬基盤推進研究事業研究成果発表会 (2019.10.16)

大岡伸通: 新しい創薬パラダイム~狙ったタンパク質を特異的に分解する低分子薬の開発~.
第9回CSJ化学フェスタ (2019.10.16)

内藤幹彦: 細胞内の標的タンパク質を特異的に分解するプロテインノックダウン技術の開発.
日本再生医療学会, 第1回秋季科学シンポジウム (2019.10.19)

Naito M: SNIPERs: Hijacking IAP Ubiquitin Ligases for Targeted Protein Degradation.
2nd Annual Targeted Protein Degradation Summit (2019.10.23)

Ohoka N, Tsuji G, Shoda T, Fujisato T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M: Development of small molecule chimeras that recruit aryl-hydrocarbon receptor (AhR) E3 ligase to induce degradation of target proteins.
AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (2019.10.26)

Suzuki T, You X^{*1}, Tsukumo Y, Luan Y^{*1}, Kasai F^{*2}, Naito M, Kohara A^{*2}: Establishment of knock-in mutants by genome editing and preparation of a cell line mixture covering mutations of 114 genes in NCC Oncopanel
11th Annual NGS & Clinical Diagnostics Congress (2019.11.7)

^{*1} Shanghai Jiao Tong University (China)

^{*2} National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

内海彩花*, 佐々木澄美, 楠本嵩志*, 吉田徳幸, 石田竜弘*, 井上貴雄, 奥平桂一郎*: アンチセンスのキャリア非依存性取り込み機構に寄与する膜タンパク質の検討
第58回日本薬学会・日本薬剤師学会・日本病院薬剤師会中国史国支部学術大会 (2019.11.10)

* 徳島大学大学院医歯薬学研究部

You X*, Luan Y*, Naito M, Furihata C, Honma M, Naito M, Suzuki T: A new strategy for the detection of ultra-low frequency mutations with whole genome sequencing
The 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental

Mutagen Society (2019.11.18)

* Shanghai Jiao Tong University

Furihata C, You X*, Toyoda T, Ogawa K, Suzuki T: Using FFPE RNA-Seq with 10 marker genes to evaluate genotoxicity of rat hepatocarcinogens: 2-acetylaminofluorene and p-cresidine
The 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

* Shanghai Jiao Tong University

Suzuki T, You X*, Furihata C, Nishikawa K: Applications of the nanopore sequencer (MinION) for mutation research
The 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

* Shanghai Jiao Tong University

鈴木孝昌：変異原研究は本当にやるべきことがなくなったのか？

The 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.19)

内藤幹彦：SNIPER化合物によるプロテインノックダウン、化合物を用いたプロテインノックダウン法の開発と応用。

第42回日本分子生物学会年会，新学術領域研究ケモユビキチン共催ワークショップ (2019.12.5)

大岡伸通，三澤隆史，内藤幹彦，出水庸介：siRNAを高効率で細胞内に導入する細胞膜透過性ペプチドフォルダマーの開発。

第42回日本分子生物学会年会 (2019.12.6)

内田恵理子：ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療の規制と安全性評価の現状。

第2回 Translational and Regulatory Sciences Symposium (2020.1.15)

鈴木孝昌：コンパニオン診断薬をめぐる規制と開発の動向

第2回医薬品毒性機序研究会 (2020.1.23)

内田恵理子：ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究。

第5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 (2020.1.27)

内藤幹彦：化合物による標的タンパク質分解技術と創薬。
第69回バイオインターフェイス (2020.2.26)

山本武範：カルシウムユニポーターによるミトコンドリアカルシウム取り込みの分子機構。

日本薬学会第140回年会 (2020.3.26)

船曳早希*，佐々木彩花*，向山はるか*，辻大輔*，村田佳子*，山本武範，Karanjit Sangita*，中山淳*，伊藤孝司*，難波康祐*：イネ科植物の鉄取り込みトランスポーター標識プローブの合成と評価。

日本薬学会第140回年会 (2020.3.26)

* 徳島大学大学院薬科学教育部

柴田識人，大岡伸通，辻巖一郎，出水庸介，内藤幹彦：発がん因子BCR-ABLの脱ユビキチン化は慢性骨髄性白血病細胞の増殖に必要である。

日本薬学会第140回年会 (2020.3.26)

大岡伸通，三澤隆史，内藤幹彦，出水庸介：新しい細胞膜透過性ペプチドフォルダマーの開発と細胞特異的なsiRNAの導入。

日本薬学会第140回年会 (2020.3.26)

宮島敦子，干川和枝，宇佐見誠，満長克祥*¹，入江智彦，大野泰雄*²，簾内桃子：2-Mercaptobenzimidazole (MBI) 及びメチル誘導体のラット肝ミクロソームによる代謝に関する研究。

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

*¹ 東邦大学

*² 木原記念横浜生命科学振興財団

Shojima M*¹，Okamoto Y，Niizuma T*²，MD，Ohta M*²：Visual behavior during coil embolization of aneurysm model.

East Asian Conference of Neurointervention 2019 (2019.7.10)

*¹ Saitama Medical University

*² Tohoku University

Uematsu M, Shiraishi Y*, Yambe T*, Okamoto Y, Haishima Y: 3D Surface Measurement Application to Examine Pulsatile Movements of Peripheral Blood Vessels on Organs.

生体医工学シンポジウム2019 (2019.9.7)

* Tohoku University

Miyajima-Tabata A, Sakemi-Hoshikawa K, Usami M, Mitsunaga K*¹, Irie T, Ohno Y*², Sunouchi M: Effects of 2-mercaptobenzimidazole and its methyl derivatives on liver drug- metabolizing enzyme system after repeated oral administration in rats.

EUROTOX 2019(2019.9.10)

*¹ Toho University

*² Kihara Memorial Yokohama Foundation for the Advancement of Life Sciences

森下裕貴, 野村祐介, 福井千恵, 河上強志, 靛島由二: 医療機器の遺伝毒性試験用陽性対照材料の開発と標準化に関する研究.

第5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 (2019.9.14)

野村祐介, 福井千恵, 河上強志, 森下裕貴, 靛島由二: 医療機器の化学的特性評価に用いる疑似溶媒組成の性能検証.

第5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 (2019.9.14)

加藤玲子, 小森谷薫, 宮島敦子, 靛島由二: 医療機器の *in vitro* 皮膚刺激性試験に用いる再構築ヒト表皮モデルの性能評価.

第5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 (2019.9.14)

Sakoda H, Uematsu M, Okamoto Y, Haishima Y: Development and application of accelerated delamination tests for polymeric articulating materials of artificial joints.

Biotribology Sendai 2019 (2019.9.15)

鈴木浩子*, 山中誠*, 畠山健治*, 福井千恵, 靛島由二,

菊池裕: 短波長紫外線によるエンドトキシン不活化法の開発.

第46回日本防菌防黴学会年次大会 (2019.9.26)

* ウシオ電機

植松美幸, 岡本吉弘, 靛島由二: 医用材料表面近傍の水和状態を予測する新規 *in silico* 解析モデルの開発と性能検証.

第57回日本人工臓器学会 (2019.11.15)

岡本吉弘, 庄島正明*¹, 太田信*², 新妻邦泰*², 植松美幸, 迫田秀行, 靛島由二: 脳動脈瘤コイル塞栓術における術者の視線計測.

第57回日本人工臓器学会大会 (2019.11.15)

*¹ 埼玉医科大学

*² 東北大学

岡本吉弘, 野村祐介, 中岡竜介, 矢野貴久*, 仲山賢一*, 靛島由二: 「医療機器開発よろず相談室」における相談の傾向と開発促進への対応策.

第57回日本人工臓器学会大会 (2019.11.15)

* 日本医療研究開発機構

Uematsu M, Shiraishi Y*, Yambe T*, Okamoto Y, Haishima Y: Dynamic observation of peripheral blood vessels on organs by 3D surface measurements.

The 15th Asian Conference on Computer Aided Surgery (2019.11.24)

* 東北大学

森下裕貴, 野村祐介, 福井千恵, 河上強志, 靛島由二: 医療機器の遺伝毒性試験用陽性対照材料の開発.

第41回日本バイオマテリアル学会大会 (2019.11.25)

野村祐介, 福井千恵, 河上強志, 森下裕貴, 靛島由二: 医療機器の化学的特性評価に用いる疑似溶媒組成の検証と標準化に関する研究.

第41回日本バイオマテリアル学会大会 (2019.11.25)

靛島由二, 野村祐介, 森下裕貴, 福井千恵, 河上強志, 高原健太郎*¹, 山本五秋*¹, 福島匡典*¹, 江崎達哉*², 宮脇俊文*², 高柳雅治*²: 化学分析を併用した医用材料の生物学的安全性評価法の開発: 新規DSTコンセプト

の提案.

第41回日本バイオマテリアル学会大会 (2019.11.25)

*¹ サーモフィッシャーサイエンス

*² 日本ウォーターズ

植松美幸, 岡本吉弘, 靄島由二: 分子動力的シミュレーションによる医用材料表面近傍の水分子の分類.

第41回日本バイオマテリアル学会 (2019.11.25)

加藤玲子, 藤巻日出夫*, 宮島敦子, 靄島由二: 医療機器の*in vitro*皮膚刺激性試験の高度化を目指した検証研究.

第41回日本バイオマテリアル学会 (2019.11.25)

* 一般財団法人 民生科学協会

中岡竜介, 加藤玲子, 植松美幸, 岡本吉弘, 靄島由二: 人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムにおける薬事上の課題とその解決策について.

第2回日本メディカルAI学会学術集会 (2020.1.31)

Sakoda H, Tamazawa K^{*1}, Shoyama Y^{*1}, Osaka Y^{*2}, Uetsuki K^{*2}, Okamoto Y, Haishima Y: Verification of the accelerated delamination test for ultra-high molecular weight polyethylene.

Orthopaedic Research Society, 66th Annual Meeting (2020.2.10)

*¹ KYOCERA Corporation

*² Teijin Nakashima Medical

迫田秀行, 戸井田瞳, 岡本吉弘, 靄島由二, 菅野伸彦*: ダイナミック超微小硬度計で測定した抜去人工股関節超高分子量ポリエチレン製ライナーの材料特性.

第50回日本人工関節学会 (2020.2.22)

* 大阪大学

中岡竜介, 加藤玲子, 宮島敦子, 野村祐介, 靄島由二: 医療機器の安全性評価技術と国際標準化について.

日本金属学会2020年春期(第166回)講演大会 (2020.3.18)

迫田秀行, 相澤雅美, 上田麻子, 戸井田瞳, 中岡竜介, 宮島敦子, 靄島由二: プラスチック製医療機器の力学特性に対する薬剤の影響評価.

日本薬学会 第140年会 (2020.3.27)

松永佳世子^{*1,2}, 大庭美帆^{*1,2}, 秋山卓美, 河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: ネットで購入したハイドロキノン配合クリームによるアレルギー性接触皮膚炎.

第35回日本臨床皮膚科医会 (2019.4.20)

*¹ 藤田医科大学医学部

*² 刈谷整形外科病院

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: マイクロ波分解-ICP-MSを用いた市販化粧品中の微量金属不純物の含有実態調査 (第二報).

第28回環境化学討論会 (2019.6.12)

河上強志, 伊佐間和郎^{*1}, 五十嵐良明, 神野透人^{*2}: 揮発性及び準揮発性有機化合物類の*in chemico*試験による感作性評価.

第28回環境化学討論会 (2019.6.12)

*¹ 帝京平成大学

*² 名城大学

土屋裕子, 小林憲弘, 高木総吉*, 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法に用いる検量線の定量精度に関する検討.

第28回環境化学討論会 (2019.6.12)

* 大阪健康安全基盤研究所

小林憲弘, 土屋裕子, 高木総吉^{*1}, 宮脇崇^{*2}, 門上希和夫^{*3}, 五十嵐良明: GC/MSターゲットスクリーニング分析法を用いた水道水・水道原水中農薬の実態調査とその定量精度の検証.

第28回環境化学討論会 (2019.6.13)

*¹ 大阪健康安全基盤研究所

*² 福岡県保健環境研究所

*³ 北九州市立大学

高木総吉*, 小池真生子*, 長谷川有紀*, 安達史恵*, 吉田仁*, 小林憲弘, 山口進康*: 水道水質における農薬類検査法としてのGC-MSターゲットスクリーニング分析法の有用性評価.

第28回環境化学討論会 (2019.6.13)

* 大阪健康安全基盤研究所

酒井信夫, 田原麻衣子, 安達玲子, 手島玲子^{*1}, 小村純

子*², 伏見環*³, 池島幸男*⁴, 市原正人*⁵, 秋山卓美, 宮崎玉樹, 山本栄一, 伊豆津健一, 五十嵐良明, 合田幸広: 医薬品の原材料や製造工程に使用されるアレルギー物質を含む食品成分に関する実態調査.

第68回日本アレルギー学会学術大会 (2019.6.16)

*¹ 岡山理科大学

*² 摂南大学

*³ 日本ジェネリック製薬協会

*⁴ 日本製薬工業協会

*⁵ 日本製薬団体連合会

鈴木加余子*¹, 松永佳世子*^{1,2}, 二村恭子*¹, 河上強志, 田原麻衣子, 西村亜佐子*³, 成橋和正*³, 古橋卓也*⁴, 矢上晶子*¹: 血糖モニタリングシステムFreeStyleリブレ(センサー)によるアレルギー性接触皮膚炎.

第288回日本皮膚科学会東海地方会 (2019.6.23)

*¹ 藤田医科大学総合アレルギー科

*² 藤田医科大学アレルギー疾患対策医療学

*³ 同志社女子大学薬学部

*⁴ 春日井市民病院

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: マイクロ波分解-ICP-MSによる市販化粧品中微量金属不純物の含有実態調査.

第44回日本化粧品学会 (2019.6.28)

小林憲弘, 土屋裕子, 五十嵐良明: LC/MS/MSによるヒト用医薬品58種の水環境モニタリング調査.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

内藤光梨*¹, 森葉子*¹, 青木明*¹, 岡本誉士典*¹, 植田康次*¹, 埴岡伸光*², 香川(田中)聡子*², 田原麻衣子, 酒井信夫, 神野透人*¹: 居住住宅の総揮発性有機化合物(TVOC)放散速度に関する研究.

第65回日本薬学会東海支部総会・大会 (2019.7.6)

*¹ 名城大学

*² 横浜薬科大学

Kobayashi N, Tsuchiya Y, Ikarashi Y: Environmental monitoring of 58 human pharmaceuticals in Japanese river water by LC/MS/MS.

Water and Environment Technology Conference 2019 (WET2019) (2019.7.14)

田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明: スプレー製品中の揮発性有機化合物のスクリーニング調査における前処理法の比較.

第32回におい・かおり環境学会 (2019.8.28)

小林憲弘, 土屋裕子, 高木総吉*, 五十嵐良明: GC/MSターゲットスクリーニング分析法による水道水・水道原水中農薬の実態調査とその分析精度の評価.

第22回日本水環境学会シンポジウム (2019.9.6)

* 大阪健康安全基盤研究所

小村純子*, 熊谷彩夏*, 奥侑輝*, 酒井信夫: 医薬品の添加物として使用されるアレルギー物質はアレルギー関連副作用の原因となりうるか?

第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2019.9.7)

* 摂南大学

土屋裕子, 小林憲弘, 五十嵐良明: 水道水中の塩素酸・亜塩素酸・過塩素酸・臭素酸のLC/MS/MS一斉分析法の開発.

環境科学会2019年会 (2019.9.13)

田原麻衣子, 酒井信夫, 大貫文*¹, 斎藤育江*¹, 千葉真弘*², 大泉詩織*², 田中礼子*³, 山之内孝*³, 大野浩之*⁴, 若山貴成*⁴, 横山結子*⁵, 神野透人*⁶, 河上強志, 五十嵐良明: 室内濃度指針値策定VOC試験法の妥当性評価.

環境科学会2019年会 (2019.9.13)

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 北海道立衛生研究所

*³ 横浜市衛生研究所

*⁴ 名古屋市衛生研究所

*⁵ 千葉県衛生研究所

*⁶ 名城大学

田中裕子*¹, 長谷川達也*², 武内伸治*³, 斎藤育江*⁴, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁*⁵, 大貫文*⁴, 磯部隆史*¹, 五十嵐良明, 大河原晋*¹, 三浦伸彦*¹, 河村伊久雄*¹, 埴岡伸光*¹, 神野透人*⁶, 香川(田中)聡子*¹: 金属類のハウスダストを媒体とした曝露.

第5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 (2019.9.14)

*¹ 横浜薬科大学

*² 山梨県富士山科学研究所

*³ 北海道立衛生研究所

*⁴ 東京都健康安全研究センター

*⁵ 神奈川県衛生研究所

*⁶ 名城大学

河上強志, 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の試験法改正に伴う基準値に関する検討 - 溶剤 -.

第5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 (2019.9.14)

河上強志, 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の試験法改正に伴う基準値に関する検討 - 防虫剤 -.

第5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 (2019.9.14)

河上強志, 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の試験法改正に伴う基準値に関する検討 - 防炎加工剤 -.

第5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 (2019.9.14)

田中裕子^{*1}, 長谷川達也^{*2}, 武内伸治^{*3}, 斎藤育江^{*4}, 酒井 信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁^{*5}, 大貫文^{*4}, 磯部隆史^{*1}, 五十嵐良明, 大河原晋^{*1}, 三浦伸彦^{*1}, 河村伊久雄^{*1}, 埴岡伸光^{*1}, 神野透人^{*6}, 香川 (田中) 聡子^{*1}: 室内環境における金属類の曝露.

メタルバイオサイエンス研究会2019 (2019.10.29)

*¹ 横浜薬科大学

*² 山梨県富士山科学研究所

*³ 北海道立衛生研究所

*⁴ 東京都健康安全研究センター

*⁵ 神奈川県衛生研究所

*⁶ 名城大学

Kobayashi N, Tsuchiya Y, Takagi S*, Ikarashi Y: Application and quantitative accuracy evaluation of GC/MS target screening analytical method for agricultural chemicals in raw and ground water. SETAC North America 40th Annual Meeting (2019.11.4).

* Osaka Prefectural Institute of Public Health

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 - 眼鏡及びゴム手袋における

事例 -.

第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (2019.11.29)

岩淵千雅子^{*1}, 栗田昂幸^{*1}, 日野治子^{*1}, 関東裕美^{*2}, 岩本正照^{*3}, 河上強志, 田原麻衣子, 松永佳世子^{*4,5}: グルコースセンサー FreeStyle リブレ接着部テープによる接触皮膚炎3例.

第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (2019.11.29)

*¹ 日産厚生会玉川病院

*² 東邦大学

*³ 日産厚生会玉川病院糖尿病内科

*⁴ 藤田医科大学アレルギー疾患対策医療学

*⁵ 一般社団法人SSCI-Net

田原麻衣子, 高木規峰野, 田中礼子^{*1}, 村木沙織^{*1}, 大貫文^{*2}, 斎藤育江^{*2}, 千葉真弘^{*3}, 大泉詩織^{*3}, 酒井信夫, 五十嵐良明: フタル酸エステル類の加熱脱離法および溶媒抽出法の比較検討.

2019年室内環境学会学術大会 (2019.12.5)

*¹ 横浜市衛生研究所

*² 東京都健康安全研究センター

*³ 北海道立衛生研究所

大貫文^{*1}, 菱木麻佑^{*1}, 田原麻衣子, 千葉真弘^{*2}, 大泉詩織^{*2}, 田中礼子^{*3}, 山之内孝^{*3}, 酒井信夫, 斎藤育江^{*1}: 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート及び2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレートのVOCs標準法における石英ウールへの吸着について.

2019年室内環境学会学術大会 (2019.12.5)

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 北海道立衛生研究所

*³ 横浜市衛生研究所

斎藤育江^{*1}, 大貫文^{*1}, 香川 (田中) 聡子^{*2}, 大泉詩織^{*3}, 千葉真弘^{*3}, 神野透人^{*4}, 田原麻衣子, 酒井信夫, 小西浩之^{*1}, 守安貴子^{*1}: 環境試料中フタル酸ジイソノニル及びフタル酸ジイソデシルの分離定量法.

2019年室内環境学会学術大会 (2019.12.5)

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 横浜薬科大学

*³ 北海道立衛生研究所

*⁴ 名城大学

香川(田中)聡子^{*1}, 田中裕子^{*1}, 長谷川達也^{*2}, 武内伸治^{*3}, 斎藤育江^{*4}, 酒井信夫, 河上強志, 田原麻衣子, 上村仁^{*5}, 大貫文^{*4}, 五十嵐良明, 三浦伸彦^{*1}, 河村伊久雄^{*1}, 埴岡伸光^{*1}, 神野透人^{*6}: 室内環境中でのハウスダストを介する金属類の曝露.

2019年室内環境学会学術大会(2019.12.5)

*¹ 横浜薬科大学

*² 山梨県富士山科学研究所

*³ 北海道立衛生研究所

*⁴ 東京都健康安全研究センター

*⁵ 神奈川県衛生研究所

*⁶ 名城大学

小濱とも子, 五十嵐良明, 酒井信夫, 佐々木和実^{*}, 秋山卓美, 安達玲子: 化粧品に用いられる食物由来タンパク質成分の分子量測定法に関する検討.

第56回全国衛生化学技術協議会年会(2019.12.6)

* 製品評価技術基盤機構

酒井信夫, 田原麻衣子, 高木規峰野, 五十嵐良明, 千葉真弘^{*1}, 柴田めぐみ^{*2}, 沼野聡^{*3}, 阿部美和^{*4}, 竹熊美貴子^{*5}, 横山結子^{*6}, 大竹正芳^{*7}, 角田徳子^{*8}, 上村仁^{*9}, 田中礼子^{*10}, 高居久義^{*11}, 平山智士^{*12}, 柚木悦子^{*13}, 小林浩^{*14}, 鈴木光彰^{*15}, 山本優子^{*16}, 大野浩之^{*17}, 南真紀^{*18}, 藤本恭史^{*19}, 吉田俊明^{*20}, 古市裕子^{*21}, 八木正博^{*22}, 伊達英代^{*23}, 荒尾真砂^{*24}, 松本弘子^{*25}, 吉村裕紀^{*26}, 塩川敦司^{*27}: 平成30年度 室内空気環境汚染に関する全国実態調査.

第56回全国衛生化学技術協議会年会(2019.12.6)

*¹ 北海道立衛生研究所

*² 青森県環境保健センター

*³ 岩手県環境保健研究センター

*⁴ 宮城県保健環境センター

*⁵ 埼玉県衛生研究所

*⁶ 千葉県衛生研究所

*⁷ 千葉市環境保健研究所

*⁸ 東京都健康安全研究センター

*⁹ 神奈川県衛生研究所

*¹⁰ 横浜市衛生研究所

*¹¹ 川崎市健康安全研究所

*¹² 新潟県保健環境科学研究所

*¹³ 富山県衛生研究所

*¹⁴ 山梨県衛生環境研究所

*¹⁵ 静岡県環境衛生科学研究所

*¹⁶ 愛知県衛生研究所

*¹⁷ 名古屋市衛生研究所

*¹⁸ 滋賀県衛生科学センター

*¹⁹ 京都府保健環境研究所

*²⁰ 大阪健康安全基盤研究所

*²¹ 大阪市立環境科学研究センター

*²² 神戸市環境保健研究所

*²³ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*²⁴ 高知県衛生環境研究所

*²⁵ 福岡市保健環境研究所

*²⁶ 長崎県環境保健研究センター

*²⁷ 沖縄県衛生環境研究所

大泉詩織^{*1}, 千葉真弘^{*1}, 大貫文^{*2}, 斎藤育江^{*2}, 香川(田中)聡子^{*3}, 神野透人^{*4}, 田原麻衣子, 酒井信夫: 溶媒抽出法による室内空气中グリコールエーテル類及び環状シロキサン類の分析について.

第56回全国衛生化学技術協議会年会(2019.12.6)

*¹ 北海道立衛生研究所

*² 東京都健康安全研究センター

*³ 横浜薬科大学

*⁴ 名城大学

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: 市販化粧品中微量不純物の含有実態調査-金属類-(第二報).

第56回全国衛生化学技術協議会年会(2019.12.6)

羽田千香子, 甲斐茂美, 熊坂謙一, 宮澤真紀, 秋山卓美, 五十嵐良明: 化粧品中の残留溶媒分析法に関する検討.

第56回全国衛生化学技術協議会年会(2019.12.6)

秋山卓美, 最上(西巻)知子, 五十嵐良明: 薬用化粧品成分のクロシナーゼ反応性評価法の検討.

第56回全国衛生化学技術協議会年会(2019.12.6)

内野正, 土屋裕子, 小林憲弘, 五十嵐良明: 平成30年度厚生労働省水道水質検査精度管理のための統一試料調査の結果.

第56回全国衛生化学技術協議会年会(2019.12.6)

小林憲弘, 土屋裕子, 五十嵐良明: 水道水中の陰イオン類のLC/MS/MS一斉分析法の開発と妥当性評価.

第56回全国衛生化学技術協議会年会(2019.12.6)

高木総吉*, 小池真生子*, 長谷川有紀*, 安達史恵*, 吉田仁*, 小林憲弘, 山口進康*: 水質監視手法としてのGC/MSターゲットスクリーニング分析法の応用について.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

* 大阪健康安全基盤研究所

土屋裕子, 小林憲弘, 高木総吉*, 五十嵐良明: 水道原水・水道水中の農薬類のGC/MSターゲットスクリーニング分析法による実態調査と定量精度の評価.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.5)

* 大阪健康安全基盤研究所

小林憲弘, 土屋裕子, 田畑美世, 五十嵐良明: 水環境中のヒト用医薬品のLC/MS/MS一斉分析法の開発と全国モニタリング.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

菅谷なえ子*, 河上強志, 田原麻衣子: 家庭用品規制法における溶剤3種の試験法について - 試験法改正に向けた妥当性評価試料の検討 -.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

* 横浜市衛生研究所

西以和貴*, 上村仁*, 河上強志: 繊維製品中防虫加工剤の改正分析法における抽出効率の評価.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

* 神奈川県衛生研究所

大嶋智子*, 角谷直哉*, 山口之彦*, 河上強志: 繊維製品中防虫加工剤の改正分析法における抽出効率の評価.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

* 大阪健康安全基盤研究所

田原麻衣子, 河上強志, 酒井信夫, 五十嵐良明: 芳香・消臭・脱臭剤等中のグリコール類およびフタル酸エステル類の実態調査.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 芳香・消臭・脱臭剤中のイソチアゾリノン系防腐剤の分析法の開発及び実態調査.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 家庭用品規制法で有害物質に指定されている防虫剤2種の基準値に関する検討.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 家庭用品規制法で有害物質に指定されている防虫加工剤3種の基準値に関する検討.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

Kobayashi N, Tsuchiya Y, Tabata M, Komatsubara Y*, Eriguchi T*, Ikarashi Y: Environmental monitoring and application of a chemical fate prediction model for risk assessment of human pharmaceuticals in Japanese river water.

Society for Risk Analysis 2019 Annual Meeting (2019.12.9)

* Science and Technology Co., Ltd.

小林憲弘, 土屋裕子, 田畑美世, 五十嵐良明: LC/MS/MS一斉分析による水環境中のヒト用医薬品110種の全国モニタリング.

第54回日本水環境学会年会 (2020.3.16)

五十嵐良明, 小濱とも子, 酒井信夫, 佐々木和実*, 秋山卓美, 安達玲子: 化粧品に用いられる乳及び卵加水分解タンパク質成分の分子量分布.

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* 製品評価技術基盤機構

酒井信夫, 安達玲子, 田原麻衣子, 手島玲子*¹, 小村純子*², 五十嵐良明: 医薬品等に含まれる食物アレルギー原因物質に関する症例調査.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

*¹ 岡山理科大学

*² 摂南大学

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: 市販化粧品中微量金属類の含有実態調査 (第二報).

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

田村麻衣*, 榊原直樹*, 松本誠*, 久保田領志, 秋山卓

美, 五十嵐良明: 無機顔料を含む化粧品製品及び原料中の有害重金属14元素の完全溶解一斉分析法の開発.
日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* (一財) 日本食品分析センター

河上強志, 小濱とも子, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 化粧品用色素中に不純物として存在する特定芳香族アミン類分析法の開発.
日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

今村正隆, 鍋師裕美, 堤智昭, 前田朋美, 塩野弘二, 穂山浩: 流通食品に含まれる放射性セシウム濃度の調査 (2017年度).
日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

塩野弘二, 堤智昭, 今村正隆, 池田明夏里*, 横山順*, 穂山浩: 質量分析用誘導体化試薬を用いた魚及び水産加工品中の不揮発性腐敗アミン類分析法について.
日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

* 太陽日酸株式会社

田口貴章, 山下涼香, 成島純平, 三浦早紀*, 良永裕子*, 穂山浩: フラボノイド系機能性関与成分の分析法の改良検討.
日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

* 麻布大学生命・環境科学部

Tsutsumi T, Imamura M, Takatsuki S, Maeda T, Akiyama H: Dietary intake of PCBs by the Japanese population in a total diet study during 2016-2018.
39th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2019) (2019.8.26)

佐野雄基^{*1}, 矢野竹男^{*2}, 穂山浩, 黒瀬光一^{*1}: Real-Time PCRを用いた全サバ属の種特異的検出法.
令和元年度日本水産学会秋季大会 (2019.9.8)

^{*1} 東京海洋大学

^{*2} 三重大学

Kikuchi H, Sakai T, Okura T, Nemoto S, Akiyama H: A simple and sensitive LC-MS/MS method for determining residues of the tranquilizer chlorpromazine in livestock products, seafood, and

honey.

133rd AOAC Annual Meeting & Exposition (2019.9.11)

田口貴章, 成島純平, 穂山浩: 食品テロ対策のための人体試料 (血液・尿等) 中の有機リン系農薬の定量評価法検討.

第5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 (2019.9.14)

根本了: 食品中の有害化学物質および残留農薬の分析法開発とその応用に関する研究.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

志田 (齊藤) 静夏, 根本了, 穂山浩: 残留農薬等のスクリーニング分析法の性能評価方法の検討.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

志田 (齊藤) 静夏, 永田万理*, 根本了, 穂山浩: 窒素キャリアーガスを用いたガスクロマトグラフィー/大気圧化学イオン化質量分析による残留農薬一斉分析.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

* 日本ウォーターズ株式会社

小林麻紀*, 酒井奈穂子*, 大町勇貴*, 森田有香*, 根本了, 橋本常生*: LC-MS/MSを用いた畜産物中アシュラム分析法の検討.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

* 東京都健康安全研究センター

矢田真紘^{*1}, 高橋未来^{*2}, 坂井隆敏, 根本了, 穂山浩, 井之上浩一^{*1,2}: LC-MS/MSを基盤とした畜産物中アラクロール類の一斉分析法の検討.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

^{*1} 立命館大学

^{*2} 立命館大学大学院

朝倉敬行*, 北村真理子*, 宮回昌弘*, 中里光男*, 安田和男*, 根本了: 畜産物中のプレドニゾロン分析法.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

* (一財) 東京顕微鏡院 食と環境の科学センター

布目真梨*, 永田尚子*, 内田一成*, 根本了, 穂山浩: HILIC-MS/MSによる畜水産物中のピコザマイシン分析

法の検討.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

* (一財) 生物科学安全研究所

関友輔*, 有本千里*, 菊地博之, 山川宏人*, 穂山浩:
LC-MS/MSを用いた食品中の小麦及びそばのタンパク
質の一斉分析法の開発.

日本食品衛生学会第115回学術講演会 (2019.10.3)

* (株) 日清製粉グループ本社

鍋師裕美, 今村正隆, 堤智昭, 蜂須賀暁子, 穂山浩:マー
ケットバスケット方式による放射性セシウム及びストロ
ンチウム90の預託実効線量の推定 (2017年調査).

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

堤智昭, 足立利華, 川嶋文人*, 濱田典明*, 高附巧,
穂山浩: PCB分析前処理装置を用いた魚介類中の総PCB
分析法の検体.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

* 愛媛大学大学院農学研究科

今村正隆, 鍋師裕美, 堤智昭, 前田朋美, 穂山浩: 流通
食品に含まれる放射性セシウム濃度の調査 (2018年度)

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

田口貴章, 山下涼香, 岸美紀*, 赤星千絵*, 岡部信彦*,
穂山浩: 食品テロ対策のための人体試料 (血液・尿等)
中のカルバメート系農薬の分析法検討.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

* 川崎市健康安全研究所

穂山浩, 鈴木美成, 浅井麻弓, 井上小夕貴*¹, 佐藤清*²,
高木彩*³, 杉浦淳吉*⁴: 残留農薬等のリスクコミュニケーション
手法の検討.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

*¹ 世田谷区世田谷保健所

*² (一財) 残留農薬研究所

*³ 千葉工業大学社会システム科学部

*⁴ 慶応義塾大学文学部

五十嵐由樹*¹, 高橋未来*², 堤智昭, 根本了, 穂山浩,
井之上浩一*^{1,2}: 食品中の有機フッ素化合物の摂取量推

定を目的としたLC-MS/MSによる一斉分析法の開発.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

*¹ 立命館大学

*² 立命館大学院

Takaaki Taguchi, Suzuka Yamashita, Hiroshi Akiyama:
Analysis of Foods with Function Claims containing
enzymatically modified hesperidin.

9th International Symposium on Recent Advances in
Food Analysis (RAFA 2019) (2019.11.6)

Tsutsumi T, Adachi R, Imamura M, Takatsuki S,
Akiyama H: Determination of dioxin concentrations
in fish by gas chromatography tandem mass
spectrometry.

9th International Symposium on Recent Advances in
Food Analysis (RAFA 2019) (2019.11.7)

穂山浩: 残留農薬について知ろう.

公益社団法人日本食品衛生学会ブロックイベント中国・
四国ブロック公開セミナー 食品に関するリスクコミュ
ニケーション「知ろう～残留農薬～」(2019.11.20)

Shizuka Saito-Shida, Nao Kashiwabara, Satoru
Nemoto, Hiroshi Akiyama: Determination of the total
tulathromycin residues in bovine muscle, fat, and liver
by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

49th International Symposium on High Performance
Liquid Phase Separations and Related Techniques.
(2019.12.3)

坂井隆敏, 縄田裕美, 菊地博之, 根本了, 穂山浩: 畜産
物中のフィプロニル分析法の開発.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

菊地博之, 坂井隆敏, 大倉知子, 根本了, 穂山浩: LC-
MS/MSによる畜産物中のイソキサフルトール分析法の
開発.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

堤智昭, 塩野弘二, 今村正隆, 鍋師裕美, 池田明夏里*,
横山順*, 穂山浩: MS用誘導体化試薬を用いた魚及び
水産加工品中の不揮発性腐敗アミン類の分析.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

* 大陽日酸株式会社

鍋師裕美, 松田りえ子, 今村正隆, 曾我慶介, 堤智昭, 穂山浩, 蜂須賀暁子: 2018年度公表の食品中放射性物質濃度検査データの解析.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

田口貴章, 山下涼香, 岸美紀*, 赤星千絵*, 岡部信彦*, 穂山浩: 食品テロ対策のための人体試料(血液・尿等)中の有機リン系農薬の分析法検討.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

* 川崎市健康安全研究所

鈴木美成, 穂山浩: 未検出例を含むデータをどのように扱うのが適切か? - ミネラルウォーター中Cr(VI)を例として -.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

穂山浩: 残留農薬について知ろう.

公益社団法人日本食品衛生学会ブロックイベント北海道・東北ブロック公開セミナー食品に関するリスクコミュニケーション「知ろう～残留農薬～」(2020.2.5)

田口貴章, 橋元誠^{*1}, 石川和樹^{*1}, 岡本晋^{*2}, 市瀬浩志^{*1}: アクチノロジン合成における後期修飾過程のin vitro再構成検討.

日本薬学会第140年会 (2020.3.25~28)

*¹ 武蔵野大薬

*² 農研機構

Tada A, Hioki F, Furusho N, Masumoto N, Tatebe C, Kubota H, Sato K: Validation of a quantification method using gas chromatography-mass spectrometry -Intra-laboratory validation for specifications of food additive-. The 7th International Conference on Food Factors (ICoFF2019) (2019.12.3)

多田敦子, 堀江正一^{*1}, 関戸晴子^{*2}, 橋口成喜^{*3}, 小林千種^{*4}, 杉浦潤^{*5}, 大槻崇^{*6}, 中島安基江^{*7}, 津田清隆^{*8}, 久保田浩樹, 建部千絵, 柳本登紀子, 寺見祥子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 食品中の食品添加物分析法改正に向けた検討(平成30年度).

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

*¹ 大妻女子大学家政学部

*² 神奈川県衛生研究所

*³ 川崎市健康安全研究所

*⁴ 東京都健康安全研究センター

*⁵ 名古屋市衛生研究所

*⁶ 日本大学生物資源科学部

*⁷ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*⁸ 横浜市衛生研究所

久保田浩樹, 寺見祥子, 柳本登紀子, 建部千絵, 古庄紀子, 多田敦子, 佐藤恭子: 清涼飲料水等からの安息香酸の一日摂取量調査に関する研究.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

建部千絵, 藤原由美子, 久保田浩樹, 多田敦子, 佐藤恭子: 食品添加物の硫酸塩試験法に関する検討.

日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

寺見祥子, 小金沢望^{*1}, 村越早織^{*1}, 佐藤睦実^{*2}, 関根百合子^{*2}, 渡邊さやか^{*3}, 鶴岡則子^{*4}, 杉木幹夫^{*5}, 田原正一^{*5}, 安永恵^{*6}, 紙本佳奈^{*6}, 中島安基江^{*7}, 井原紗弥香^{*7}, 竹下智章^{*8}, 川原るみ子^{*8}, 高嶺朝典^{*9}, 古謝あゆ子^{*9}, 恵飛須則明^{*9}, 柳本登紀子, 久保田浩樹, 建部千絵, 長尾なぎさ, 五十嵐敦子, 古庄紀子, 多田敦子, 佐藤恭子: 平成30年度マーケットバスケット方式による小児の食品添加物の一日摂取量調査.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

*¹ 札幌市衛生研究所

*² 仙台市衛生研究所

*³ 習志野健康福祉センター

*⁴ 千葉県衛生研究所

*⁵ 東京都健康安全研究センター

*⁶ 香川県環境保健研究センター

*⁷ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*⁸ 長崎市保健環境試験所

*⁹ 沖縄県衛生環境研究所

中島安基江*, 井原紗弥香*, 福原亜美*, 安部かおり*, 久保田浩樹, 多田敦子, 佐藤恭子: マーケットバスケット方式によるスクラロースの一日摂取量調査.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

* 広島県立総合技術研究所保健環境センター

増本直子, 西崎雄三, 丸山剛史^{*1}, 五十嵐靖^{*1}, 中島馨, 細江潤子, 内山奈穂子, 高岡真也^{*2}, 吉田佐奈枝^{*2}, 三浦亨^{*2}, 山田裕子^{*2}, 日向野太郎^{*3}, 末松孝子^{*4}, 小松功典^{*4}, 嶋田典基^{*5}, 山崎太一^{*6}, 黒江美穂^{*6}, 沼田雅彦^{*6}, 井原俊英^{*6}, 杉本直樹, 佐藤恭子, 合田幸広: 指

標成分ベリルアルデヒドの易分解性を考慮した局方生薬ソヨウの新しい分析法.

第36回合同シンポジウム (第86回日本分析化学学会有機微量分析研究懇談会及び第110回計測自動制御学会力学量計測部会) (2019.6.13)

*¹ (株) ツムラ

*² 富士フイルム和光純薬 (株)

*³ 大正製薬 (株)

*⁴ (株) JEOL RESONANCE

*⁵ (株) 常磐植物科学研究所

*⁶ (国研) 産業技術総合研究所

増本直子, 中島馨, 小泉茉友*, 大内政輝*, 西崎雄三, 石附京子, 鈴木俊宏*, 兎川忠靖*, 杉本直樹, 佐藤恭子: Single-reference HPLC法によるステビオール配糖体の一斉定量.

第1回定量NMR研究会 (2019.12.13)

* 明治薬科大学薬学部

Nishizaki Y, Chen SN*, Lankin DC*, Pauli GF*: The Practicality of External Calibration Quantitative NMR of Natural Products.

ASP Annual Meeting (2019.7.14)

* University of Illinois at Chicago

Takahashi M*, Nishizaki Y, Sugimoto N, Sato K, Inoue K*: HPLC using single reference standard with relative molar sensitivity for the determination of natural components from products and foods.

PITTCON2019 (2019.3.19)

* 立命館大学大学院薬学研究科

石附京子, 増本直子, 西崎雄三, 杉本直樹, 佐藤恭子: 食品添加物規格基準データベースの作成と公開.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

天倉吉章*, 好村守生*, 村井望*, 重松優里*, 西崎雄三, 増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 既存添加物レイシ抽出物及びカキ色素の成分解析.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

* 松山大学薬学部

高橋未来*, 高木映里*, 西崎雄三, 増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子, 井之上浩一*: カテキン類の一斉分析を目指したシングルリファレンスHPLC定量法の開発.

日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

* 立命館大学大学院薬学研究科

松岡聖朗*, 大槻崇*, 藤佑志郎*, 松下明里*, 松田美優*, 西崎雄三, 増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子, 松藤寛*: ¹H-qNMRに基づく相対モル感度を用いたゴマ若葉抽出物等に含まれるアクテオシドの定量について.

日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

* 日本大学生物資源科学部

松岡聖朗*, 大槻崇*, 石附京子, 藤佑志郎*, 西崎雄三, 増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子, 松藤寛*: フラバノン配糖体定量分析への¹H-qNMRに基づく相対モル感度法の応用.

日本食品科学工学会第66回大会 (2019.8.31)

* 日本大学生物資源科学部

長久保直也*, 建部千絵, 石附京子, 増本直子, 大槻崇*, 松藤寛*, 多田敦子, 杉本直樹, 佐藤恭子: Single Reference HPLC法を用いた食用タール色素中の不純物の定量.

第5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 (2019.9.14)

* 日本大学生物資源科学部

酒井有希*, 増本直子, 大槻崇*, 松藤寛*, 杉本直樹, 佐藤恭子: 機能性表示食品中のルテインのSIトレーサブルな定量分析法の検討.

第5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 (2019.9.14)

* 日本大学生物資源科学部

小泉茉友*, 中島馨, 増本直子, 鈴木俊宏*, 兎川忠靖*, 杉本直樹, 佐藤恭子: 標品不要! ステビオール配糖体の一斉定量分析.

第5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 (2019.9.14)

* 明治薬科大学薬学部

大河内聡子*, 大嶋直浩*, 増本直子, 西崎雄三, 杉本直樹, 佐藤恭子, 羽田紀康*: サンショウの季節変動を示す成分の解明.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

* 東京理科大学薬学研究所

阿部裕, Ackerman LK*, Begley TH*, 山口未来, 六鹿元雄, 佐藤恭子: DART-MSを用いた食品用ポリアミド製品の簡易材質判別法.

日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

* Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Food and Drug Administration

片岡洋平, 渡邊敬浩, 林恭子, 佐藤恭子, 穂山浩: 清涼飲料水におけるヒ素・鉛濃度の実態調査.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

山口未来, 阿部裕, 尾崎麻子*¹, 岸映里*¹, 浅川大地*², 阿部智之*³, 中西徹*⁴, 渡辺一成*⁵, 六鹿元雄, 佐藤恭子: “食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針”における油性食品の溶出試験条件の検討.

日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

*¹ 大阪健康安全基盤研究所

*² 大阪市立環境科学研究センター

*³ 日本食品衛生協会

*⁴ 日本食品分析センター

*⁵ 化学研究評価機構

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*³, 牛山温子*³, 内田晋作*³, 大坂郁恵*³, 大野浩之*³, 大野雄一郎*³, 風間貴充*³, 加藤千佳*³, 小林尚*³, 佐藤環*³, 柴田博*³, 菌部博則*³, 関戸晴子*³, 高島秀夫*³, 田中葵*³, 花澤耕太郎*³, 山口未来, 山田悟志*³, 吉川光英*³, 渡辺一成*³, 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.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

*¹ 大阪健康安全基盤研究所

*² (公社) 日本食品衛生協会

*³ その他の試験機関, 衛生研究所等

岸映里*¹, 尾崎麻子*¹, 浅川大地*², 阿部裕, 山口未来, 阿部智之*³, 中西徹*⁴, 渡辺一成*⁵, 山口之彦*¹, 山野

哲夫*¹, 六鹿元雄: 合成樹脂製器具及び容器包装におけるシミュレーションソフトを用いた溶出量予測と実測値の比較.

日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

*¹ 大阪健康安全基盤研究所

*² 大阪市立環境科学研究センター

*³ 日本食品衛生協会

*⁴ 日本食品分析センター

*⁵ 化学研究評価機構

水口智晴*, 尾崎麻子*, 岸映里*, 阿部裕, 山口未来, 山口之彦*, 山野哲夫*, 六鹿元雄: 合成樹脂製器具・容器包装のリスク評価における長期保存食品の溶出試験法に関する検討.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

*¹ 大阪健康安全基盤研究所

*² 大阪市立環境科学研究センター

浅川大地*¹, 尾崎麻子*², 岸映里*², 阿部裕, 山口未来, 六鹿元雄: 合成樹脂製器具・容器包装のリスク評価における乾燥食品の移行試験法に関する検討.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

*¹ 大阪市立環境科学研究センター

*² 大阪健康安全基盤研究所

大野浩之*, 鈴木昌子*, 山口未来, 六鹿元雄: 蒸発残留物試験における蒸発乾固後の乾燥操作に関する検討.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

* 名古屋市衛生研究所

山本詩織, 川村研二*, 朝倉宏: 外来患者由来ESBL産生大腸菌の分子遺伝学的特性について.

第92回日本細菌学会総会 (2019.4.23)

* 恵寿総合病院

岡田由美子, Amalia Widya Rizky*¹, 永島侑起*¹, 鈴木穂高*¹, 下島優香子*², 福井理恵*², 森田加奈*², 平井昭彦*², 朝倉宏: 市販低温殺菌牛乳における微生物規格にかかわる試験法の検討.

第92回日本細菌学会総会 (2019.4.24)

*¹ 茨城大学

*2 東京都健康安全研究センター

中山達哉, 佐々木貴正, 朝倉宏, 五十君静信*¹, 渡邊治雄*^{2,3}: 採卵鶏及び肉用鶏から分離される薬剤耐性大腸菌の比較解析.

第92回日本細菌学会総会 (2019.4.24)

*1 東京農業大学

*2 国際医療福祉大学

*3 国立感染症研究所

國吉杏子, 大城直雅, 佐野友春*¹, 朝倉宏, 安元健*²: 魚肉標準物質 (シガテラ毒) の調製検討.

日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.6)

*1 国立環境研究所

*2 (一財) 日本食品分析センター

Nakayama T, Hoa TTT*¹, Harada K*²: Low bacterial diversity and the presence of antimicrobial residues and antimicrobial resistance genes in a river containing wastewater from backyard aquacultures in the Mekong Delta, Vietnam.

8th Congress of European Microbiologists (2019.7.10)

*1 Can Tho University

*2 Osaka University

松田りえ子, 荒川史博*¹, 納谷隆行*², 大城直雅: ホタテガイ中オオカダ酸分析技能試験プログラムの開発および統計学的評価.

AOAC INTERNATIONAL JAPAN SECTION 第22回年次大会 (2019.7.12)

*1 日本ハム (株) 中央研究所品質科学センター

*2 (一財) 青森県薬剤師会 食と水の検査センター

吉田梨花*¹, 一川仁美*¹, 森田聡志*¹, 佐藤真伍*¹, 丸山総一*¹, 中山達哉, 森田幸雄*², 鎌田洋一*³, 壁谷英則*¹: わが国のと畜場ならびに大規模食鳥処理場における HACCPシステム導入効果の微生物学的検証方法の確立.

第162回日本獣医学会学術集会 (2019.9.10)

*1 日本大学

*2 東京家政大学

*3 甲子園大学

佐々木貴正, 岩田剛敏*¹, 五十君静信*², 朝倉宏: 採卵鶏農場における薬剤耐性カンピロバクター保有状況. 第162回日本獣医学会学術総会 (2019.9.11)

*1 (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門

*2 東京農業大学

Asakura H, Sakata J*¹, Akase S*², Yamamoto S, Kawase J*³: Distribution and phylogenetic diversity of *Campylobacter jejuni* HS:19 in Japan.

The 33rd Annual Meeting of Japanese Society of Microbial Ecology (2019.9.12)

*1 Osaka Prefectural Institute of Public Health

*2 Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*3 Shimane Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science

山本詩織, 朝倉宏: 鶏肉におけるカルバペネム耐性菌汚染実態及び *Stenotrophomonas maltophilia* 分離株のゲノム特性.

日本微生物生態学会第33回大会 (2019.9.12)

佐々木貴正, 朝倉宏: 食鳥工程における「とたい」のカンピロバクター汚染菌量の変化.

第12回日本カンピロバクター研究会総会 (2019.9.26)

熊谷優子*, 窪田邦宏, 朝倉宏: カンピロバクター食中毒の食品寄与率に関する研究.

第12回日本カンピロバクター研究会総会 (2019.9.26)

* 和洋女子大学

朝倉宏: と鳥, 食鳥肉からのカンピロバクター試験法.

第12回日本カンピロバクター研究会総会 (2019.9.27)

佐々木貴正, 岩田剛敏*, 上間匡, 朝倉宏: 牛胆嚢内胆汁の腸内細菌科菌群及びカンピロバクター保有状況.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

* (国研) 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門

山本詩織, 朝倉宏: 低温加熱調理を通じた鶏肉における微生物汚染低減効果に関する検討.

日本食品衛生学会第115回学術講演会 (2019.10.3)

國吉杏子, 大城直雅, 佐野友春^{*1}, 木村圭介^{*2}, 朝倉宏, 安元健^{*3}: シガトキシン混合標準溶液と魚肉標準物質の作製.

日本食品衛生学会第115回学術講演会 (2019.10.3)

^{*1} 国立環境研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} (一財) 日本食品分析センター

伊藤史織, 國吉杏子, 大野裕美, 岩屋あまね^{*1}, 佐久川さつき^{*2}, 小島尚^{*3}, 円谷健^{*4}, 平間正博^{*4}, 安元健^{*5}, 大城直雅, 朝倉宏: ELISAによるシガトキシンの検出.

日本食品衛生学会第115回学術講演会 (2019.10.3)

^{*1} 鹿児島県環境保健センター

^{*2} 沖縄県衛生環境研究所

^{*3} 帝京科学大学

^{*4} 大阪府立大学大学院

^{*5} (一財) 日本食品分析センター

永江美香^{*}, 五十嵐友二^{*}, 横関俊昭^{*}, 水越一史^{*}, 藤田和弘^{*}, 國吉杏子, 大城直雅, 安元健^{*}: LC-MS/MSによるシガトキシン分析法の妥当性検討.

日本食品衛生学会第115回学術講演会 (2019.10.4)

^{*} (一財) 日本食品分析センター

斎藤博之^{*}, 秋野和華子^{*}, 野田衛, 上間匡: 食品中のノロウイルス検出に用いるパンソルビンの品質管理と内部標準部室導入による回収率の評価.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.4)

^{*} 秋田県健康環境センター

佐々木貴正, 百瀬愛佳, 朝倉宏: 肉用鶏群及び市販鶏肉のサルモネラ汚染状況と薬剤耐性.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.28)

岡田由美子, 荻原博和^{*1}, 菊川佳穂^{*1}, 鈴木穂高^{*2}, 百瀬愛佳: ISO22964:2017を用いた牛由来検体からのクロノバクター属菌の検出.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.28)

^{*1} 日本大学

^{*2} 茨城大学

高木弘隆^{*1}, 齊藤博行^{*2}, 野田衛, 上間匡: ウイルス不活性化評価手法の策定に向けた検討(3) - 代替CA6株間の消毒剤感受差とその他の留意点.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.28)

^{*1} 国立感染症研究所

^{*2} 秋田県健康環境センター

渡部百合^{*}, 関口幸恵^{*}, 内田和之^{*}, 朝倉宏: 自動生菌数測定装置TEMPOを用いた*Campylobacter*定量法とmCCDA培地との比較.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.28)

^{*} ビオメリュー・ジャパン

山本詩織, 中山達哉, 朝倉宏: 市販猪肉由来大腸菌の薬剤耐性汚染実態と分離株の遺伝特性について.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.29)

中山達哉, 山本詩織, 朝倉宏, 村上覚史^{*}, 鳥居恭司^{*}: 鶏の生産段階におけるカンピロバクター動態解析.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.29)

^{*} 東京農業大学

朝倉宏, 伊澤和輝^{*1}, 山本詩織, 川瀬遵^{*2}, 清水秀樹^{*3}, 青木佳代^{*4}, 杉山広^{*5}, 壁谷英則^{*6}, 小西良子^{*7}, 高井伸二^{*8}: シカ腸内細菌叢は亜種間で異なるか?

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.29)

^{*1} 東京工業大学

^{*2} 島根県保健環境科学研究所

^{*3} 山梨県峡南保健所

^{*4} 滋賀県衛生科学センター

^{*5} 国立感染症研究所

^{*6} 日本大学

^{*7} 麻布大学

^{*8} 北里大学

中村寛海^{*1}, 野本竜平^{*2}, 山本香織^{*1}, 朝倉宏, 梅田薫^{*1}, 小笠原準^{*1}: 大阪市内の食中毒患者から分離された*Campylobacter jejuni*の分子疫学解析.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.29)

^{*1} 大阪健康安全基盤研究所

^{*2} 神戸市環境保健研究所

新井沙倉, 大塚佳代子^{*1}, 小西典子^{*2}, 長岡宏美^{*3}, 大屋賢司, 工藤由起子: 鶏肉からの*Escherichia albertii*分離法の開発.

第92回日本細菌学会総会 (2019.4.23)

^{*1} 埼玉県衛生研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} 静岡県環境衛生科学研究所

林克彦^{*1}, 三澤隆史, 後藤千尋^{*2}, 出水庸介, 工藤由起子, 菊池裕: バイオフィルム測定による*Mycoplasma pneumoniae*に対する抗菌成分のスクリーニング系の構築.

日本マイコプラズマ学会第46回学術集会 (2019.5.24)

^{*1} (国研) 日本医療研究開発機構

^{*2} 横浜市立大学

Hara-Kudo Y, Konishi N^{*1}, Obata H^{*1}, Kai A^{*1}, Ohtsuka K^{*2}, Terajima J^{*2}: Major Vehicles and O-Serogroups in Foodborne Enterotoxigenic *Escherichia coli* Outbreaks in Japan and Effective Detection Methods for Food.

UJNR Joint Panel on Toxic Microorganisms 53rd Annual Meeting (2019.6.11)

^{*1} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*2} Saitama Institute of Public Health

^{*3} Iwate University

Watanabe M, Sato K^{*1}, Yoshinari T, Kubosaki A, Kobayashi N^{*2}, Takahashi H, Takatori K^{*3}, Sugita-Konishi Y^{*2}, Hara-Kudo Y: Detection based on non-cultural technique for sterigmatocystin-producers of *Aspergillus* section *Versicolores* from grains.

UJNR Joint Panel on Toxic Microorganisms 53rd Annual Meeting (2019.6.11)

^{*1} Tokyo College of Biotechnology

^{*2} Azabu University

^{*3} NPO Center for Fungal Consultation

釣木澤尚実^{*1,2}, 押方智也子^{*1,2}, 石田正嗣^{*3}, 小林誠一^{*3}, 鎌田洋一^{*4}, 栗山進一^{*5}, 金子猛^{*2}, 矢内勝^{*3}, 渡辺麻衣子: 宮城県3市町村の小児の寝具ダニアレルゲン量真菌叢の地域性の検証.

第50回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会

(2019.7.14)

^{*1} 平塚市民病院

^{*2} 横浜市立大学大学院医学研究科

^{*3} 石巻赤十字病院

^{*4} 甲子園大学

^{*5} 東北大学災害科学国際研究所

押方智也子^{*1,2}, 渡辺麻衣子, 栗山進一^{*3}, 鎌田洋一^{*4}, 金子猛^{*2}, 矢内勝^{*5}, 呉繁夫^{*6}, 釣木澤尚実^{*1,2}: 宮城県3市町村の小学生を対象としたアレルギー疾患期間有症率と寝具ダニアレルゲン量の解析.

第50回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 (2019.7.6)

^{*1} 平塚市民病院

^{*2} 横浜市立大学大学院医学研究科

^{*3} 東北大学災害科学国際研究所

^{*4} 甲子園大学

^{*5} 石巻赤十字病院

^{*6} 東北大学大学院医学系研究科

小池義浩^{*}, 渡辺麻衣子, 清水公德^{*}, 大西貴弘, 工藤由起子, 吉成知也: アルカリ処理法によるトウモロコシ加工品中のモディファイドフモニシン量の推定に関する研究.

第84回日本マイコトキシン学会学術講演会 (2019.8.23)

^{*} 東京理科大学

岡野巧^{*1}, 伊澤一輝^{*2}, 吉成知也, 小林直樹^{*1}, 小西良子^{*1}: *Penicillium citreonigrum*におけるCTV生合成関連候補遺伝子の発現解析.

第84回日本マイコトキシン学会学術講演会 (2019.8.23)

^{*1} 麻布大学

^{*2} 東京工業大学

林克彦, 渡辺愛弓^{*1}, 門脇成武^{*1}, 湯之前雄太^{*2}, 中川香奈子, 豊田淑江^{*3}, 鈴木俊宏^{*1}, 清水則夫^{*2}, 工藤由起子, 菊池裕: 核酸増幅法によるマイコプラズマ否定試験に必要な参照菌種としての*Mycoplasma arginini* NBRC 111899の応用可能性に関する研究.

第5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 (2019.9.14)

^{*1} 明治薬科大学

*² 東京医科歯科大学再生医療研究センター

*³ 日本薬科大学

Ohnishi T: *Kudoa septempunctata* – Separation, Purification, Preservation –
2019 Korea-Japan Myxosporean Symposium (2019.9.25)

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}, 藤吉智治^{*6}, 脇ますみ^{*7}, 大西貴弘, 工藤由起子, 小西良子^{*8}: 食品中のステリグマトシスチンの分析法の検討及び汚染実態調査.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

*¹ (一財) 日本食品分析センター

*² 川崎市健康安全研究所

*³ (一財) 日本食品検査

*⁴ 三重県保健環境研究所

*⁵ 名古屋市衛生研究所

*⁶ (一財) 食品分析開発センターSUNATEC

*⁷ 神奈川県衛生研究所

*⁸ 麻布大学

新井沙倉, 大塚佳代子^{*1}, 小西典子^{*2}, 床井由紀^{*3}, 土屋彰彦^{*4}, 小嶋由香^{*5}, 長岡宏美^{*6}, 大屋賢司, 甲斐明美^{*7}, 工藤由起子: 鶏肉からの*Escherichia albertii* 検出法のためのnested PCRの検討.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 東京都健康安全研究センター

*³ 宇都宮市衛生環境試験所

*⁴ さいたま市健康科学研究センター

*⁵ 川崎市健康安全研究所

*⁶ 静岡県環境衛生科学研究所

*⁷ (公社) 日本食品衛生協会

Bui Thi Hien*, 池内隼佑*, 工藤由起子, 林谷秀樹*: 病原性*Yersinia*のMultiplex PCRによる迅速検出法の開発.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.28)

* 東京農工大学

小池義浩^{*1}, 吉成知也, 須賀晴久^{*2}, 中川博之^{*3}, 清水公德^{*1}, 高橋治男, 工藤由起子, 渡辺麻衣子: 国内の農作物におけるフモニシン産生性 *Fusarium* 属菌の分布状況に関する検討.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.28)

*¹ 東京理科大学大学院

*² 岐阜大学

*³ 農研機構食品研究部門

大西貴弘, 古屋晶美*, 新井沙倉, 吉成知也, 後藤慶一*, 工藤由起子: *Kudoa septempunctata*に対する駆虫効果を有する薬剤の網羅的探索.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.28)

* 東海大学

新井沙倉, 大塚佳代子^{*1}, 小西典子^{*2}, 望月瑞葉^{*3}, 永井祐樹^{*4}, 原田誠也^{*5}, 大屋賢司, 甲斐明美^{*6}, 工藤由起子: 鶏肉での*Escherichia albertii* 検出法の検討および汚染実態.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.29)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 東京都健康安全研究センター

*³ 静岡市環境保健研究所

*⁴ 三重県保健環境研究所

*⁵ 熊本県保健環境科学研究所

*⁶ (公社) 日本食品衛生協会

大屋賢司, 新井沙倉, 工藤由起子: 食品由来サルモネラ属菌の主要血清型でのMLST解析.

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.28)

佐藤悠人^{*1}, 渡辺麻衣子, 橋本一浩^{*2}, 小林直樹^{*1}, 小沼ルミ^{*3}, 川上裕司^{*2}, 伊澤和輝^{*4}, 長谷川兼一^{*5}, 小西良子^{*1}, 工藤由起子, 山崎朗子^{*6}, 鎌田洋一^{*7}, 伊香賀俊治^{*8}: 室内換気量とアレルゲン量の関係性にする研究.

2019年室内環境学会学術大会 (2019.12.5)

*¹ 麻布大学

*² エフシージー総合研究所

*³ 東京都立産業技術研究センター

*⁴ 東京工業大学

*⁵ 秋田県立大学

*⁶ 岩手大学

*⁷ 甲子園大学

*⁸ 慶應義塾大学

渡辺麻衣子, 吉住あゆみ^{*1}, 工藤由起子, 館田一博^{*1}, 関東裕美^{*1,2}: エスティックサロン営業施設の微生物分

布調査.

2019年室内環境学会学術大会 (2019.12.5)

*¹ 東邦大学

*² 日本エステティック研究財団

工藤由起子, 都丸亜希子, 新井沙倉, 大屋賢司, 大西貴弘, 吉成知也: *Photobacterium damsela*の魚肉での増殖とヒスタミン生成の評価.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

吉成知也, 大西貴弘, 工藤由起子: トウモロコシ加工品中のモディファイドフモニシンの測定法に関する研究.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

林克彦, 湯之前雄太^{*1}, 大谷梓^{*2}, 松村佳代子^{*3}, 中尾亮介^{*3}, 毛利聡里^{*3}, 古田美玲, 小原有弘^{*2}, 河合充生^{*3}, 内田恵理子, 清水則夫^{*1}, 伊豆津健一, 工藤由起子, 菊池裕^{*4}: 日本薬局方参考情報に記載のマイコプラズマ否定試験・核酸増幅法に使用されるNBRC参照菌種に関する多施設間比較.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

*¹ 東京医科歯科大学再生医療研究センター

*² (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所培養資源研究室

*³ (一財) 日本食品分析センター

*⁴ 千葉県立保険医療大学

松山桃子^{*1}, 松井宏介^{*1}, 小豆畑隼^{*2}, 中嶋佑一^{*1}, 吉成知也, 小林哲夫^{*1}, 相川俊一^{*2}, 安藤直子^{*2}, 木村真^{*1}: A-ringに水酸基を有するトリコテセンの不思議な反応.

第85回日本マイコトキシン学会学術講演会 (2020.1.10)

*¹ 名古屋大学

*² 東洋大学

前田一行^{*1}, 小豆畑隼^{*2}, 松井宏介^{*3}, 中嶋佑一^{*3}, 吉成知也, 安藤直子^{*2}, 木村真^{*3}, 大里修一^{*1}: 赤かび病菌のトリコテセン水酸化酵素Trilp機能改変株を用いた産生かび毒の解析.

第85回日本マイコトキシン学会学術講演会 (2020.1.10)

*¹ 明治大学

*² 東洋大学

*³ 名古屋大学

新井沙倉, 大塚佳代子^{*1}, 小西典子^{*2}, 大屋賢司, 工藤

由起子: 鶏肉における*Escherichia albertii*検出のためのPCR法の検討.

第93回日本細菌学会総会 (2020.2.19)

*¹ 埼玉県衛生研究所

*² 東京都健康安全研究センター

奥輝明^{*1}, 安藤祐介^{*1}, 人見祐基^{*1}, 築地信^{*1}, 亀井淳三^{*1}, 林克彦, 菊池裕^{*2}, 工藤由起子, 伊豆津健一, 辻勉^{*1,3}: ヒト由来細胞を利用した新規発熱性物質試験法の開発.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

*¹ 星薬科大学

*² 千葉県立保険医療大学

*³ 城西大学

林克彦, 湯之前雄太^{*1}, 酒井瑤実^{*2}, 遠藤晴香^{*2}, 永嶋玲美^{*2}, 渡辺愛弓^{*2}, 門脇成武^{*2}, 大谷梓^{*3}, 豊田淑江^{*4}, 松村佳代子^{*5}, 中尾亮介^{*5}, 毛利聡里^{*5}, 古田美玲, 清水則夫^{*1}, 鈴木俊宏^{*2}, 小原有弘^{*3}, 河合充生^{*5}, 内田恵理子, 伊豆津健一, 菊池裕, 工藤由起子: 第十七改正日本薬局方マイコプラズマ否定試験核酸増幅法 (NAT) に用いるマイコプラズマ参照品の調製法及び検出感度に関する研究.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

*¹ 東京医科歯科大学再生医療研究センター

*² 明治薬科大学

*³ (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所培養資源研究室

*⁴ 日本薬科大学

*⁵ (一財) 日本食品分析センター

出水庸介: 二次構造制御を基盤としたペプチド創薬研究.

有機合成化学協会九州山口支部講演会「合成有機化学のフロンティア」(2019.5.24)

出水庸介: 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理」に対する補遺.

第40回ICH即時報告会 (2019.7.17)

出水庸介: 創薬研究および違法薬物の規制におけるインシリコ技術の活用.

MOEフォーラム2019 (2019.7.24)

出水庸介：中分子ペプチド医薬品の開発効率化に資するレギュラトリーサイエンス研究。

2019年度衛研シンポジウム－薬品・医療機器分野における品質・安全性評価法の最前線－ (2019.7.30)

出水庸介：非天然型アミノ酸の開発と含有ペプチドの二次構造制御。

CMC+AndTech FORUM特殊ペプチドの合成技術と創薬の最新動向 (2019.9.4)

津田萌菜*, 正田卓司, 井上英史*, 出水庸介：長鎖アルキル基を有するエストロゲン受容体分解誘導剤のERサブタイプ選択性に関する検討。

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* 東京薬科大学生命科学部

正田卓司, 大岡伸通, 辻巖一郎, 井上英史*, 内藤幹彦, 出水庸介：疎水性タグを利用した標的タンパク質分解誘導剤によるE3リガーゼ依存/非依存タンパク質分解に関する検討。

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

* 東京薬科大学生命科学部

三澤隆史, 出水庸介：NMRフィンガープリント法を用いたペプチド医薬品の立体構造解析。

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

辻巖一郎, 三澤隆史, 正田卓司, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 袴塚高志, 出水庸介：分析用標品確保のためのフェンタニル構造類似化合物の合成研究。

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

池田健太郎*, 柳瀬雄太*, 辻巖一郎, 林克彦, 菊池裕, 工藤由起子, 出水庸介：アミン骨格を利用した環状ジヌクレオチド誘導体の合成とバイオフィルム形成阻害評価。

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

横尾英知, 大岡伸通, 内藤幹彦, 出水庸介：核内受容体分解誘導ペプチドの創製。

日本薬学会第140回年会 (2020.3.26)

平野元春*¹, 後藤千尋*², 林克彦, 菊池裕*³, 三澤隆史, 工藤由起子, 出水庸介：ステーブル構造を持つ抗菌ペプ

チドフォルダマーの開発。

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

*¹ 日本大学生物資源科学部生命化学科

*² 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

*³ 千葉県立保健医療大学

照井龍晟*, 三澤隆史, 須原義智*, 出水庸介：新規TGR5リガンドの開発。

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

* 芝浦工業大学システム理工学部

水石彩葉*¹, 斎藤智亜季*¹, 目黒公太郎*¹, 植松明星*¹, 原島利彰*¹, 林宏典*², 児玉栄一*², 三澤隆史, 出水庸介, 栗原正明*¹, 紺野奇重*¹：Carbocyclic-2'-deoxynucleosideの合成研究

－carbocyclic-2'-deoxy-7-deazaadenosineの合成－。

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

*¹ 国際医療福祉大学薬学部

*² 東北大学大学院医学系研究科

斎藤智亜季*¹, 水石彩葉*¹, 目黒公太郎*¹, 植松明星*¹, 原島利彰*¹, 林宏典*², 児玉栄一*², 三澤隆史, 出水庸介, 栗原正明*¹, 紺野奇重*¹：Carbocyclic-2'-deoxynucleosideの合成研究

－carbocyclic-2'-deoxyuridineの合成－。

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

*¹ 国際医療福祉大学薬学部

*² 東北大学大学院医学系研究科

馬庭愛加*, 辻巖一郎, 内山奈穂子, 細江潤子, 大槻崇, 松藤寛, 合田幸広, 出水庸介：国際調和に向けた日本薬局方の医薬品各条における試験法の改訂に関する研究。

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* 日本大学生物資源科学部食品生命学科

根本可南子*, 辻巖一郎, 大岡伸通, 内藤幹彦, 出水庸介：LXRを標的とした分解誘導剤の開発：日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* 日本大学生物資源科学部生命化学科

柳瀬雄太*, 池田健太郎*, 辻巖一郎, 柴田識人, 内藤

幹彦, 出水庸介: STINGを標的としたCDN誘導体の設計と合成.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

* 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

木村康明^{*1}, 中本航介^{*1}, 辻巖一郎, 友池史明^{*1}, 原田兼司^{*2}, 山本潤一郎^{*2}, 篠原史一^{*2}, 阿部洋^{*1}: mRNA医薬合成を指向したRNAケミカルライゲーション.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

^{*1} 名古屋大学大学院物質理学専攻化学系

^{*2} 協和発酵キリン

辻巖一郎, 三澤隆史, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 袴塚高志, 出水庸介: フェンタニル類似化合物の化学合成に関する研究.

第56回全国衛生科学技術協議会年会 (2019.12.6)

三澤隆史, 大岡伸通, 大庭誠^{*}, 田中正一^{*}, 内藤幹彦, 出水庸介: 両親媒性細胞膜透過性フォルダマーの開発とDDSキャリアへの応用.

第37回メディシナルケミストリーシンポジウム (2019.11.28)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

後藤千尋^{*1}, 平野元春^{*2}, 林克彦, 菊池裕^{*3}, 三澤隆史, 工藤由起子, 出水庸介: マガイニン2配列を基にした安定化ヘリカルペプチドの開発.

第37回メディシナルケミストリーシンポジウム (2019.11.27)

^{*1} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

^{*2} 日本大学生物資源科学部生命化学科

^{*3} 千葉県立保健医療大学

永沼美弥子^{*1}, 三澤隆史, 辻巖一郎, 横尾英知^{*2}, 松野研司^{*1}, 出水庸介: 芳香族/複素環骨格を有するエストロゲン受容体調整薬の創製.

第37回メディシナルケミストリーシンポジウム (2019.11.28)

^{*1} 工学院大学

^{*2} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

池田健太郎^{*1}, 柳瀬雄太, 辻巖一郎, 林克彦, 菊池裕^{*2}, 工藤由起子, 出水庸介: 芳香族/複素環骨格を有するエストロゲン受容体調整薬の創製.

第37回メディシナルケミストリーシンポジウム (2019.11.27)

^{*1} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

^{*2} 千葉県立保健医療大学栄養学科

水野美麗^{*}, 森一憲^{*}, 三澤隆史, 高木孝士^{*}, 出水庸介, 柴沼質子^{*}, 福原潔^{*}: アミロイドβを創薬標的としたシリビニン誘導体の開発.

第37回メディシナルケミストリーシンポジウム (2019.11.28)

* 昭和大学

柳瀬雄太^{*}, 池田健太郎^{*}, 辻巖一郎, 林克彦, 菊池裕, 工藤由起子, 出水庸介: アミン構造を基盤とした環状ジスクレオチド等価体の創製.

第45回反応と合成の進歩シンポジウム (2019.10.28)

* 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

森谷俊介^{*1}, 柴崎初音^{*1}, 桑田啓子^{*2}, 今村保忠^{*3}, 出水庸介, 栗原正明^{*4}, 橘高敦史^{*1}, 杉山亨^{*1}: 7-Aminomethyl-7-deazaguanineをもつPNAオリゴマー.

第45回反応と合成の進歩シンポジウム (2019.10.29)

^{*1} 帝京大学薬学部

^{*2} 名古屋大学ITbM

^{*3} 工学院大学

^{*4} 国際医療大学薬学部

森谷俊介^{*1}, 笹祐子^{*1}, 桑田啓子^{*2}, 今村保忠^{*3}, 出水庸介, 栗原正明^{*4}, 橘高敦史^{*1}, 杉山亨^{*1}: An approach toward visual detection of single nucleotide polymorphism using pseudocomplementary peptide nucleic acid.

第56回ペプチド討論会 (2019.10.25)

^{*1} 帝京大学薬学部

^{*2} 名古屋大学ITbM

^{*3} 工学院大学

^{*4} 国際医療大学薬学部

三澤隆史, 大岡伸通, 大庭誠^{*}, 田中正一^{*}, 内藤幹彦, 出水庸介: Development of cell-penetrating foldamers for delivery of biomolecules.

第56回ペプチド討論会 (2019.10.23)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

平野元春^{*1}, 後藤千尋^{*2}, 林克彦, 菊池裕^{*3}, 三澤隆史, 工藤由起子, 出水庸介: ヘリカル構造制御に基づく抗菌ペプチドフォルダマーの開発.

第63回日本関東支部大会 (2019.9.14)

^{*1} 日本大学生物資源科学部生命化学科

^{*2} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

^{*3} 千葉県立保健医療大学栄養学科

三澤隆史, 大岡伸通, 後藤千尋^{*1}, 大庭誠^{*2}, 田中正一^{*2}, 内藤幹彦, 出水庸介: 生体高分子を細胞内に導入するキャリアペプチドの開発.

第63回日本関東支部大会 (2019.9.14)

^{*1} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

^{*2} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

池田健太郎*, 柳瀬雄太*, 辻巖一郎, 林克彦, 菊池裕, 出水庸介: アミン骨格を基盤とした環状ジヌクレオチド等価体の合成とバイオフィーム形成阻害能の評価.

第63回日本薬学会関東支部大会 (2019.9.14)

* 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

永沼美弥子*, 横尾英知, 三澤隆史, 松野研司*, 辻巖一郎, 出水庸介: 芳香族複素環を有するエストロゲン受容体アンタゴニストの構造活性相関研究.

第63回日本薬学会関東支部大会 (2019.9.14)

* 工学院大学

後藤千尋^{*1}, 平野元春^{*2}, 林克彦, 三澤隆史, 菊池裕^{*3}, 工藤由起子, 出水庸介.

強い抗菌活性を示す両親媒性ペプチドフォルダマーの開発.

第13回バイオ関連化学シンポジウム (2019.9.4)

^{*1} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

^{*2} 日本大学生物資源科学部生命化学科

^{*3} 千葉県立保健医療大学

三澤隆史, 大岡伸通, 大庭誠*, 田中正一*, 内藤幹彦, 出水庸介: 細胞膜透過性フォルダマーの開発とDDSキャリアへの応用.

の開発.

第13回バイオ関連化学シンポジウム (2019.9.4)

* 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

辻巖一郎, 三澤隆史, 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 袴塚高志, 出水庸介: 分析用標品確保のためのフェンタニル構造類似化合物の合成に関する研究.

日本法中毒学会第38年会 (2019.7.26)

三澤隆史, 大岡伸通, 後藤千尋^{*1}, 大庭誠^{*2}, 田中正一^{*2}, 内藤幹彦, 出水庸介: 生体高分子を細胞内に効率的に輸送するキャリアペプチドの開発.

第35回DDS学会 (2019.7.5)

^{*1} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

^{*2} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

木村康明^{*1}, 中本航介^{*1}, 辻巖一郎, 友池史明^{*1}, 原田兼司^{*2}, 山本潤一郎^{*2}, 篠原史一^{*2}, 阿部洋^{*1}: mRNA医薬合成を指向したRNAケミカルライゲーション.

日本核酸医薬学会第5回年会 (2019.7.10)

^{*1} 名古屋大学大学院物質理学専攻化学系

^{*2} 協和発酵キリン

三澤隆史, 大岡伸通, 後藤千尋^{*1}, 大庭誠^{*2}, 田中正一^{*2}, 内藤幹彦, 出水庸介: 生体高分子を効率的に細胞内へ輸送する細胞膜高透過性フォルダマーの開発.

第14回ケミカルバイオロジー学会年会 (2019.6.10)

^{*1} 横浜市立大学大学院生命医科学研究科

^{*2} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

Tsuji G, Naganuma M*, Yokoo H, Misawa T, Matsuno K*, Demizu Y: Design and synthesis of 4-(2-pyrrolyl)-4-phenylheptane derivatives as estrogen receptor ligands.

17th Annual Discovery on TARGET (2019.9.17)

* Kogakuin University

Misawa T, Ohoka N, Oba M*, Tanaka M*, Naito M, Demizu Y: Development of helix-stabilized amphipathic cell penetrating peptides for siRNA delivery.

European symposium on Organic chemistry (2019.7.15)

* Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Demizu Y, Goto C*, Misawa T, Tsuji G: Peptide foldamers in drug discovery.

26th American Peptide Symposium (2019.6.23)

* Yokohama City University Graduate School of Medical Life Science

Oba M*, Furukawa K*, Nonaka H*, Demizu Y, Tanaka M*: Development of peptide foldamers changing their secondary structures in response to the environmental milieu.

26th American Peptide Symposium (2019.6.23)

* Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Tsuji G, Misawa T, Demizu Y: Peptide Foldamers in Drug Discovery.

The 27th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry 2019 (2019.5.20)

山田崇裕^{*1}, 蜂須賀暁子, 曾我慶介, 八戸真弓^{*2}: 非破壊式食品放射能測定装置を用いた食品中の放射性物質測定手法の評価.

第56回アイソトープ・放射線研究発表会 (2019.7.4)

^{*1} 近畿大学

^{*2} (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

曾我慶介, 近藤一成, 蜂須賀暁子: 食品中の天然放射性核種ポロニウム210分析法の評価. フォーラム2019衛生薬学・環境トキシコロジー (2019.8.31)

Yamada T^{*1}, Hachisuka A, Soga K, Hachinohe T^{*2}: Adaptability evaluation of the food screening without destructive sample preparation to ISO 19581.

ENVIRA 2019 (2019.9.12)

^{*1} Kindai University

^{*2} National Agriculture and Food Research Organization

Hachinohe T^{*1}, Yamada T^{*2}, Hachisuka A, Soga K: Localization of radioactivity in dried shiitake mushrooms (*Lentinula edodes*).

ENVIRA 2019 (2019.9.12)

^{*1} National Agriculture and Food Research Organization

^{*2} Kindai University

Hosono M^{*1}, Yamada T^{*1}, Oriuchi N^{*2}, Ukon N^{*2}, K. Nagatsu K^{*3}, Ito T^{*1}, Yamanishi H^{*1}, Matsuda T^{*1}, A. Hachisuka A, Nakamura Y^{*4}: Construction of Safety Standards for Short-half-life Alpha Emitters by Grant of Nuclear Regulatory Agency of Japan.

EANM2019 (2019.10.16)

^{*1} Kindai University

^{*2} Fukushima Medical University

^{*3} National Institute of Radiological Sciences

^{*4} Japan Radioisotope Association

高畠令王奈^{*1}, 鍵屋ゆかり^{*1}, 峯岸恭孝^{*2}, 布藤聡^{*3}, 曾我慶介, 中村公亮, 近藤一成, 真野潤一^{*1}, 橘田和美^{*1}: 核酸クロマトを用いた簡易迅速GM検知法の開発. 日本食品化学学会 第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

^{*1} (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

^{*2} ニッポンジーン

^{*3} FASMAC

中村公亮, 大森清美^{*1}, 木俣真弥, 曾我慶介, 岸根雅弘^{*2}, 高畠令王奈^{*2}, 真野潤一^{*2}, 橘田和美^{*2}, 近藤一成: 亜硫酸塩が添加されたパパイヤとトマトドライフルーツ中のDNA検出に関する実態調査.

日本食品化学学会 第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

^{*1} 神奈川県衛生研究所

^{*2} (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

曾我慶介, 中村公亮, 岸根雅宏^{*}, 真野潤一^{*}, 高畠令王奈^{*}, 橘田和美^{*}, 近藤一成: 多機関コラボレーション試験結果の統計分析に基づく遺伝子組換えとうもろこし検知法の検出限界評価.

日本食品衛生学会第115回学術講演会 (2019.10.3)

^{*} (独) 農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

成島純平, 中村公亮, 木俣真弥, 曾我慶介, 菅野陽平^{*1}, 岸根雅宏^{*2}, 高畠令王奈^{*2}, 真野潤一^{*2}, 橘田和美^{*2}, 金丸俊介^{*3}, 白川七海^{*3}, 近藤一成: コメ由来遺伝子の高精度検査を可能にする簡易法の開発.

日本食品衛生学会第115回学術講演会 (2019.10.3)

^{*1} 北海道立衛生研究所

*² (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

*³ 日本海事検定協会

成島純平, 中村公亮, 木俣真弥, 曾我慶介, 真野潤一*, 高島令王奈*, 橘田和美*, 近藤一成: 安全性未審査グリホサート除草剤耐性遺伝子組換えコムギの国内への流入を未然に防止するための検査法の確立.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.11.22)

* (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

曾我慶介, 中村公亮, 岸根雅宏*, 真野潤一*, 高島令王奈*, 橘田和美*, 近藤一成: 新たな食品表示制度「遺伝子組換えでない」表示が認められる検出限界濃度を評価するためのコラボレーション試験.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

* (独)農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所

大森清美*, 成島純平, 木俣真弥, 曾我慶介, 近藤一成, 中村公亮: 遺伝子組換えパパイヤおよびトマトの検出を目的としたドライフルーツ中の内在性遺伝子検出に関する実態調査.

第54回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

* 神奈川県衛生研究所

成島純平, 中村公亮, 木俣真弥, 志波優, 秋本智, 曾我慶介, 権藤崇裕*, 明石良*, 近藤一成: 2017年中に発表されたゲノム編集イネのオフターゲット効果に関する評価.

日本農芸化学会 (2020.3.25)

* 宮崎大学

中村公亮, 木俣真弥, 成島純平, 志波優^{*1}, 秋本智, 曾我慶介, 権藤崇裕^{*2}, 明石良^{*2}, 近藤一成: ゲノム編集生物に残留する意図せざるDNA切断の予測・検出法の評価. 日本薬学会 第140年会 (2020.3.25)

*¹ 東京農業大学

*² 宮崎大学

荻野哲也^{*1}, 岸本謙太^{*1}, 鷲尾洋平^{*2}, 家戸敬太郎^{*2}, 吉浦康寿^{*3}, 為広紀正, 近藤一成, 木下政人^{*1}: ゲノム編集養殖魚の食品安全性評価 - 新生ペプチドのアレルゲン性の評価 -.

第4回日本ゲノム編集学会大会 (2019.6.3)

*¹ 京都大学

*² 近畿大学

*³ (独) 水産研究・教育機構

為広紀正, 安達玲子, 廣實慶彦*, 近藤一成: マスト細胞機能制御における分子機構の解析.

第68回日本アレルギー学会学術大会 (2019.6.14)

* 武田薬品工業 (株)

安達玲子, 為広紀正, 木村美恵, 曹永晩, 水田保子, 小川久美子, 近藤一成: 酸化亜鉛ナノマテリアルの抗原経皮感作への効果及び急性毒性における粒子径の影響.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

荻野哲也^{*1}, 岸本謙太^{*1}, 鷲尾洋平^{*2}, 家戸敬太郎^{*2}, 吉浦康寿^{*3}, 為広紀正, 近藤一成, 木下政人^{*1}: 新生ペプチドのアレルゲン予測から評価するゲノム編集養殖魚の食品安全性.

令和元年度公益財団法人日本水産学会秋季大会 (2019.9.8)

*¹ 京都大学

*² 近畿大学

*³ (独) 水産研究・教育機構

Adachi R, Tamehiro N, Kondo K, Miyazaki A*, Watanabe S*, Hirao T*: Interlaboratory validation of real-time PCR methods for the detection of wheat, buckwheat, and peanuts in processed foods.

133rd AOAC Annual Meeting & Exposition (2019.9.9)

* House Foods Group Inc.

Watanabe S^{*1}, Miyazaki A^{*1}, Hashimoto M^{*2}, Unno H^{*2}, Yonekawa Y^{*2}, Adachi R, Hirao T^{*1}: Novel DNA reference material by bioprinting IX: Application for quality control of the qualitative real-time PCR method for food allergens.

133rd AOAC Annual Meeting & Exposition (2019.9.9)

*¹ House Foods Group Inc.

*² Ricoh Co., Ltd.

Nishimaki-Mogami T, Cui H, Soga K, Adachi R,

Tamehiro N, Hachisuka A, Kondo K, Hirose A: Discovery of an inhibitor of multiwall carbon nanotubes-stimulated IL-1 β secretion via inflammasome activation. EUROTOX 2019 (2019.9.10)

梅基直行^{*1}, 安本周平^{*2}, 濱田晴康^{*3}, 遠藤亮^{*4}, 為広紀正, 安達玲子, 近藤一成, 村中俊哉^{*2}, 斎藤和季^{*1}: ゲノム編集標的部位の選択についてペプチドのアレルゲン性評価ツールの利用.

第37回日本植物細胞分子生物学会大会 (2019.9.11)

^{*1} 理化学研究所

^{*2} 大阪大学

^{*3} (株) カネカ

^{*4} 農業・食品産業技術総合研究機構

Ohoka N, Cui H, Tamehiro H, Adachi R, Okuhira K, Naito M, Kondo K, Nishimaki-Mogami T: Identification of a sterol-responsive distal enhancer element for liver-specific ABCA1 gene expression – a novel mechanism for sterol-responsive hepatic ABCA1 gene regulation.

HDL Workshop: Structure, novel functions, and therapeutic applications (2019.9.26)

安達玲子, 為広紀正, 宮崎明子^{*1}, 渡辺聡^{*1}, 平尾宜司^{*1}, 宮武聖子^{*2}, 山川宏人^{*2}, 近藤一成: 小麦, そば, 落花生のリアルタイムPCR定性検査法に関する特異性の詳細な検証及び妥当性確認.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.3)

^{*1} ハウス食品グループ本社 (株)

^{*2} (株) 日清製粉グループ本社

宮崎明子^{*}, 渡辺聡^{*}, 平尾宜司^{*}, 酒井信夫, 為広紀正, 安達玲子: 食物アレルゲンを含むモデル加工食品を用いたDNA抽出精製法の比較検討.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.4)

^{*} ハウス食品グループ本社 (株)

為広紀正, 安達玲子, 嘉村志帆^{*}, 良永裕子^{*}, 近藤一成: アレルゲンを含む食品の確認検査のための市販DNA抽出キットの精製効率に関する検討.

第56回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.5)

^{*} 麻布大学

Kondo K, Sakata K, Kato R: Identification of toxic plants that cause severe food poisoning using real-time PCR.

9th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (2019.11.6)

坂田こずえ, 加藤怜子, 近藤一成: 自然毒データベースの改定について.

第55回全国衛生化学技術協議会年会 (2019.12.6)

畝山智香子: 食品成分の安全性.

第6回日本薬膳学会学術総会 (2019.12.1)

畝山智香子: 福島第一原子力発電所事故後の食品中放射性能についてのリスク認知は食品リスク情報の提供によって影響されるか.

日本薬学会第140年会 (2020.03.27)

渡邊敬浩, 松田りえ子, 畝山智香子: どの様な結果が得られた時に1つのサンプルの結果から合理的にロットの適合を判断できるのか.

AOAC INTERNATIONAL JAPAN SECTION 第22回年次大会 (2019.7.12)

渡邊敬浩, 岩崎司^{*1}, 森曜子^{*2}, 松田りえ子, 畝山智香子: 乳製品の品質(乳脂肪分)を確認するための公的分析法の構築と性能評価.

酪農科学シンポジウム2019 (2019.8.23)

^{*1} (公財) 日本乳業技術協会

^{*2} (公財) 日本食品衛生協会

渡邊敬浩, 松田りえ子, 畝山智香子: MRL導出に対するデータ数の影響 – OECD calculatorを用いたシミュレーション.

第42回農薬残留分析研究会 (2019.11.1)

K. Kubota, H. Amanuma, M. Tamura, K. Tamai^{*1}, M. Shimojima^{*2}, S. Shibuya^{*3}, Y. Sakurai^{*4}, M. Komatsu^{*4}, F. Kasuga: Estimating the Burden of Foodborne Illness for Campylobacter, Salmonella and Vibrio parahaemolyticus in Japan from 2006 to 2016.

International Association for Food Protection, 2019 Annual Meeting (2019.7.22)

^{*1} Miroku Medical Laboratory, Inc., Nagano

^{*2} Bio Medical Laboratories (BML) Inc., Tokyo

*³ LSI Medience Corp., Tokyo

*⁴ Miyagi Medical Association, Miyagi

K. Kubota, M. Tamura, Y. Kumagai*¹, M. Imagawa*², S. Nakaji*², Y. Mizoguchi*³, H. Amanuma: Food Contamination Incidence by Foreign Materials Reported in Japan, 2014 to 2016.

International Association for Food Protection, 2019 Annual Meeting (2019.7.22)

*¹ Wayo Women's University

*² Saitama City Health and Welfare Bureau, Saitama

*³ Okayama City Health Center, Okayama

田村克, 窪田邦宏, 天沼宏, 酒井真由美, 萩原恵美子, 畝山智香子: 「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 (2016~2018年).

第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.28)

谷口賢*¹, 南谷臣昭*², 友澤潤子*³, 登田美桜: 植物性自然毒の多成分同時分析法の開発: 高等植物.

令和元年度地方衛生研究所全国協議会 (2019.12.6)

*¹ 名古屋市衛生研究所

*² 岐阜県保健環境研究所

*³ 滋賀県衛生科学センター

友澤潤子*¹, 谷口賢*², 南谷臣昭*³, 登田美桜: 植物性自然毒の多成分同時分析法の開発: キノコ.

令和元年度地方衛生研究所全国協議会 (2019.12.6)

*¹ 滋賀県衛生科学センター

*² 名古屋市衛生研究所

*³ 岐阜県保健環境研究所

登田美桜: フグ毒リスク評価に関わる国際動向のインパクト-マウスユニットと急性参照用量-.

第46回日本毒性学会学術年会 日本中毒学会合同シンポジウム (2019.6.26)

登田美桜, 畝山智香子: いわゆる「健康食品」の制度比較.

第115回日本食品衛生学会学術講演会 (2019.10.03)

Arakawa N: Validation of drug-induced liver injury biomarkers in Japan.

PSTC Japan Safety Biomarker Conference.(2019.4.18)

Saito Y: Survey results and perspectives on analytical validation in Japan.

PSTC Japan Safety Biomarker Conference. (2019.4.18)

Sun Y, Saito K, Saito Y: Characterization of lipid profile of extracellular vesicles and lipoproteins in human serum and plasma.

Annual Meeting of International Society of Extracellular Vesicles 2019 (2019.4.25)

山川和也*, 飯島洋*, 沖山佳生, 古石誉之*, 福澤薫*, 米持悦生*: COMT賦活化における基質認識機構の理論的解析.

日本コンピュータ化学会 (SCCJ) 2019春季年会 (2009.6.7)

* 星薬科大学

Ohmae S*¹, Nakamura R, Akiyama H*², Ohashi-Doi K*¹: The validation of EXILE test for house dust mite allergy.

The 68th Annual Meeting of Japanese Society of Allergology (2019.6.14)

*¹ Torii Pharmaceutical CO., LTD.

*² Teikyo Heisei University

Nakano T*¹, Dissanayake E*¹, Inoue Y*², Yamaide F*¹, Nagao M*³, Fujisawa T*³, Nakamura R, Shimojo N*¹: Downregulation of hsa-let-7b expression during the escalation phase of oral immunotherapy.

The 68th Annual Meeting of Japanese Society of Allergology (2019.6.14)

*¹ Chiba University

*² Chiba Children's Hospital

*³ National Mie Hospital

秋山晴代*¹, 中村亮介, 櫻井大樹*², 岡本美孝*²: スギ花粉症舌下免疫療法の奏効性は血清中特異的IgEの架橋能と相関する.

第68回日本アレルギー学会学術大会 (2019.6.15)

*¹ 帝京平成大学

*² 千葉大学

赤川唯*, 村田英治*, 森香奈絵*, 新田真一郎*, 中井

恵子*, 大竹誠司*, 齋藤公亮, 齋藤嘉朗: ラットを用いたマイクロサンプリング法におけるデバイスの比較検討
第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

* LSIメディエンス株式会社

Maeda M^{*1}, Tanaka R^{*1}, Aso M^{*1}, Sakamoto Y^{*1}, Song I^{*1}, Ochiai M^{*1}, Saito Y, Maekawa K, Arakawa N, Ohno Y^{*2}, Kumagai Y^{*1}: Adaptation of alanine aminotransferase elevations with therapeutic doses of acetaminophen: an exploratory study in healthy subjects.

The 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT2019) (2019.7.1)

^{*1} Kitasato University

^{*2} Kihara Memorial Yokohama Foundation

齋藤嘉朗: バイオシミラーの製造販売後の有効性・安全性評価について

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第13回学術大会 (2019.7.7)

孫雨晨, 新田真一郎*, 飯地亮太, 吉田徳幸, 井上貴雄, 細貝龍太*, 中井恵子*, 齋藤公亮, 齋藤嘉朗: 高分解能型質量分析計を用いたアンチセンス医薬品の測定法の開発.

第5回日本核酸医薬品学会 (2019.7.11)

* LSIメディエンス株式会社

Sato T^{*1}, Ching-Lan Cheng^{*2}, Heung-Woo Park^{*3}, Yea-Huei Kao Yang^{*2}, Min-Suk Yang^{*4}, Fujita M^{*1}, Imatoh T, Kumagai Y^{*5}, Tohkin M^{*6}, Saito Y, Sai K: Evaluation of Ethnic Differences in Incidence of Severe Cutaneous Adverse Reactions in East Asians.

35th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (2019.8.27)

^{*1} Tokyo University of Science

^{*2} National Cheng Kung University

^{*3} Seoul National University College of Medicine

^{*4} SMG-SNU Boramae Medical Center

^{*5} Kitasato University

^{*6} Nagoya City University

齋藤嘉朗, 中村亮介, 今任拓也, 荒川憲昭, 塚越絵里, JSAR Research Group, 佐井君江: 重篤副作用発症と関連するHLAマーカー研究の進捗.

第26回日本免疫毒性学会学術年会 (2019.9.9)

荒川憲昭, 齋藤嘉朗: 日本人におけるGLDHの有用性の評価.

第59回日本臨床化学会年次学術集会 (2019.9.27)

Sai K, Sato T^{*1}, Ching-Lan Cheng^{*2}, Heung-Woo Park^{*3}, Yea-Huei Kao Yang^{*2}, Min-Suk Yang^{*4}, Fujita M^{*1}, Imatoh T, Kumagai Y^{*5}, Tohkin M^{*6}, Saito Y: Population differences in incidence of allopurinol-related severe cutaneous adverse reactions in East Asians.

ISPE's 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiology and 25th Japanese Conference on Pharmacoepidemiology joint meeting (2019.10.13)

^{*1} Tokyo University of Science

^{*2} National Cheng Kung University

^{*3} Seoul National University College of Medicine

^{*4} SMG-SNU Boramae Medical Center

^{*5} Kitasato University

^{*6} Nagoya City University

Sun Y, Nitta S*, Iiji R, Yoshida T, Inoue T, Hosogai R*, Nakai K*, Saito K, Saito Y: Development of a sensitive LC-HRMS-based bioanalytical method for antisense therapeutics.

The 15th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (2019.10.14)

* LSI Medience Corporation

Okuwaki K^{*1}, Watanabe N^{*2}, Nakano T, Okiyama Y, Mochizuki Y^{*3}, Watanabe C^{*4}, Honma T^{*4}, Fukuzawa K^{*1}: High-speed geometry optimization for protein active site with the fragment molecular orbital method. CBI学会 2019年大会 (2019.10.22-24)

^{*1} Hoshi University

^{*2} Mizuho Information & Research Institute, Inc.

^{*3} Rikkyo University

^{*4} RIKEN

青木良子, 鈴木菜穂, 鈴木美佳, 今任拓也, 佐井君江, 齋藤嘉朗: 医療用医薬品の添付文書に関する活用状況の

調査 — 医薬関係者の職種別・年代別分析.

第29回日本医療薬学会年会 (2019.11.2)

齋藤嘉朗, 塚越絵里: 個別化医療とファーマコゲノミクス ~現状と課題~.

第29回日本医療薬学会年会 (2019.11.2)

青木良子, 鈴木菜穂, 鈴木美佳, 今任拓也, 佐井君江, 齋藤嘉朗: 医療用医薬品の添付文書に関するアンケート調査結果と今後の展望.

第40回日本臨床薬理学会学術総会 (2019.12.5)

今任拓也, 佐井君江, 齋藤嘉朗: 消炎鎮痛剤服用患者における感染症の併発と重篤副作用発症との関連.

第40回日本臨床薬理学会学術総会 (2019.12.5)

齋藤嘉朗: バイオシミラーの臨床試験・市販後に関する規制と臨床研究動向

第40回日本臨床薬理学会学術総会 (2019.12.5)

荒川憲昭, 中村亮介, 泉高司^{*1}, 大野泰雄^{*1}, 高松一彦^{*2}, 西矢剛淑^{*3}, 阿部理一郎^{*4}, 相原道子^{*5}, 森田栄伸^{*6}, 橋爪秀夫^{*7}, 浅田秀夫^{*8}, 齋藤嘉朗: 重症薬疹の血液バイオマーカー探索と臨床的有用性の評価.

第40回日本臨床薬理学会学術総会 (2019.12.5)

^{*1} 木原記念横浜生命科学振興財団

^{*2} アステラス製薬株式会社

^{*3} 第一三共株式会社

^{*4} 新潟大学

^{*5} 横浜市立大学

^{*6} 島根大学

^{*7} 磐田市立総合病院

^{*8} 奈良県立医科大学

荒川憲昭, 齋藤嘉朗: 日本人における薬物性肝障害バイオマーカー候補の検証.

第40回日本臨床薬理学会学術総会 (2019.12.6)

齋藤嘉朗: バイオマーカーの適格性確認に関する国際規制動向と日本の取り組み

第40回日本臨床薬理学会学術総会 (2019.12.6)

Saito Y, Nakamura R, Imatoh T, Arakawa N, Saito K, Tsukagoshi E, JSAR Research Group, Sai K: Progress of genomic marker analysis on severe adverse drug reactions in Japanese.

34th JSSX Annual Meeting (2019.12.10)

Saito K, Takikawa H^{*1}, Kagawa T^{*2}, Tsuji K^{*3}, Kumagai Y^{*4}, Sato K^{*5}, Sakisaka S^{*6}, Sakamoto N^{*7}, Aiso M^{*1}, Hirose S^{*2}, Mori N^{*3}, Tanaka R^{*4}, Uraoka T^{*5}, Ogawa K^{*7}, Nishiya T^{*8}, Takamatsu K^{*9}, Izumi T^{*10}, Ohno Y^{*10}, Saito Y: Identification of liver damage biomarkers using comprehensive hydrophobic metabolomic analysis.

34th JSSX Annual Meeting (2019.12.11)

^{*1} Teikyo University

^{*2} Tokai University

^{*3} Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic-Bomb Survivors Hospital

^{*4} Kitasato University School of Medicine

^{*5} Gunma University Graduate School of Medicine

^{*6} Fukuoka University Faculty of Medicine

^{*7} Hokkaido University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine

^{*8} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

^{*9} Astellas Pharma Inc.

^{*10} Kihara Memorial Foundation

齋藤嘉朗: 新会長からのメッセージ.

日本薬物動態学会 第34回年会 (2019.12.11)

今任拓也: 薬剤疫学研究のためのデータベースの取り扱いについて.

第16回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2020.1.10)

佐井君江: 病院/医療情報の市販後安全性評価における利活用性の検討.

第16回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2020.1.10)

齋藤公亮, 齋藤嘉朗: メタボロミクス解析による安全性バイオマーカー探索とコンパニオン診断への可能性.

第2回医薬品毒性機序研究会 (2020.1.23)

塚越絵里, 中村亮介, JSAR Research Group, 齋藤嘉朗: 重症薬疹と関連するHLAマーカー研究の進捗と添付文書比較.

第2回医薬品毒性機序研究会 (2020.1.23)

Tsukagoshi E, Nakamura R, JSAR Research Group,

Saito Y : Pharmacogenomics analysis of SJS/TEN in Japanese.

The 5th International Stevens Johnson Syndrome Symposium (2020.2.9)

Imatoh T, Sai K, Saito Y : Association analysis of SJS/TEN with infection using data from the Japanese Adverse Drug Event Report database.

The 5th International Stevens Johnson Syndrome Symposium (2020.2.9)

青木良子, 前田初代, 勝田由紀子, 丸野有利子, 佐井君江, 齋藤嘉朗 : 患者リスク集団に着目した副作用シグナルの検出 - WHO Pharmaceuticals Newsletterより.

日本薬学会 第140年会 (2020.3.27)

前田初代, 青木良子, 勝田由紀子, 丸野有利子, 佐井君江, 齋藤嘉朗 : VigiBaseを用いたインスリン グラルギンのバイオシミラーと先行品の副作用プロファイル比較.

日本薬学会 第140年会 (2020.3.27)

栗坂知里^{*1}, 甲斐茂美^{*2}, 坂本博則^{*1}, 高橋香帆^{*1}, 小林征洋^{*3}, 堀雅之^{*4}, 中村亮介, 宮澤真紀^{*2}, 松原康策^{*4}, 秋山晴代^{*1} : EXiLE法を用いた加熱・加圧処理による魚肉アレルギー性低減化の評価.

日本薬学会 第140年会 (2020.3.28)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 神奈川衛研

^{*3} 東京海洋大学

^{*4} 西神戸医療センター

齋藤嘉朗, 青木良子, 佐井君江, 頭金正博^{*} : 日中韓の添付文書比較による薬物応答性の国間比較

日本薬学会 第140年会 (2020.3.28)

^{*} 名古屋市立大学

横田理, 白幡卓也^{*1}, 遊佐淳子^{*2}, 櫻井裕子^{*2}, 伊東博司^{*2}, 押尾茂^{*1} : 慢性的なビタミンA過剰はマウスの精子形成を障害する

第38回アンドロロジー学会 (2019.6.21)

^{*1} 奥羽大学薬学部

^{*2} 奥羽大学歯学部

登田美桜, 北嶋聡 : フグ毒として知られるテトロドトキシンのリスク評価に関する国際的動向 - マウスユニットと急性参照用量 -

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.26)

種村健太郎^{*1}, 北嶋聡, 菅野純^{*2} : 「発生期マウスへの神経シグナル異常による成熟後の神経行動毒性発現 ~ 海産毒による異常誘発モデルとしての検討 ~」

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.26)

^{*1} 東北大学

^{*2} 日本バイオアッセイ研究センター

栗形麻樹子, 柴藤順子^{*1}, 瀬沼美華^{*2}, 等々力舞^{*2}, Rakwal Randeep^{*3}, 北嶋聡, 小川哲郎^{*4} : 新生児期低栄養暴露児の成獣期LPS曝露に対する遺伝子発現影響

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

^{*1} 星薬科大学 先端生命科学研究所 生命科学先導研究センター ペプチド創薬研究室

^{*2} 食品薬品安全センター 秦野研究所 安全性事業部

^{*3} 筑波大学 体育系

^{*4} 埼玉医科大学 生理学

小野竜一, 相崎健一, 北嶋聡, 菅野純^{*} : Percellomeプロジェクトから見てきたエピジェネティクス影響

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

^{*} 日本バイオアッセイ研究センター

五十嵐智女, 鈴木洋, 牛田和夫, 川村智子, 松本真理子, 井上薫, 広瀬明彦 : 化審法既存化学物質のスクリーニング評価における1,4-ジクロロブタンの有害性評価.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

種村健太郎^{*1}, 北嶋聡, 菅野純^{*2} : 幹細胞分化から見る子どもの毒性学 : シグナル毒性としての中枢神経影響の評価の現状 低用量化学物質の周産期ばく露による情動認知行動毒性 ~ 子どもの毒性学に向けた評価系開発の現在 ~.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

^{*1} 東北大学

^{*2} 日本バイオアッセイ研究センター

菅野純*, 北嶋聡, 相崎健一, 小野竜一: Percellome トキシコゲノミクスのエピジェネティクス基盤 - 「新型」反復曝露試験の解析 - 第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

* 日本バイオアッセイ研究センター

夏目やよい^{*1}, 相崎健一, 北嶋聡, Samik Ghosh^{*2}, 北野宏明^{*2}, 水口賢司^{*1}, 菅野純^{*3}: Garudaプラットフォームによる多角的毒性予測. 第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

^{*1} 医薬・基盤・栄養研究所

^{*2} システム・バイオロジー研究機構

^{*3} 日本バイオアッセイ研究センター

種村健太郎^{*1}, 北嶋聡, 菅野純^{*2}: 低用量化学物質の周産期ばく露による情動認知行動毒性～子どもの毒性学に向けた評価系開発の現在～ 第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

^{*1} 東北大学

^{*2} 日本バイオアッセイ研究センター

横田理, 白幡卓也^{*1}, 遊佐淳子^{*2}, 櫻井裕子^{*2}, 伊東博司^{*2}, 押尾茂^{*1}: ビタミンA過剰モデルマウスを用いた精巣毒性・精子形成の影響評価 第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

^{*1} 奥羽大学薬学部

^{*2} 奥羽大学歯学部

Taquahashi Y, Yokota S, Morita K, Tsuji M, Ohnishi M, Hirose A, Kanno J*: Improved Aerosol Generation Method and Newly Designed Whole Body Rodent Inhalation Apparatus for the Testing of Nanomaterials in Human-Relevant Exposure Scenario. 15th IUTOX International Congress of Toxicology (ICTXV) (2019.7.15)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Ono R, Yoshioka Y*, Furukawa Y, Ochiya T*, Kitajima S, Hirabayashi Y: Evaluation of exosomes as toxic biomarkers in mouse. 15th International Congress of Toxicology (ICTXV)

(2019.7.17)

* Tokyo Medical University

Natsume-Kitatani Y^{*1}, Aisaki KI, Kitajima S, Ghosh S^{*2}, Kitano H^{*2}, Mizuguchi K^{*1}, Kanno J^{*3}: Cross Talks among PPARα, SREBP, and ER Signaling Pathways in the Side Effect of Valproic Acid. 15th International Congress of Toxicology (ICTXV) (2019.7.16)

^{*1} National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Japan

^{*2} The Systems Biology Institute, Japan

^{*3} Japan Organization of Occupational Health and Safety

Kanno J^{*1}, Aisaki KI, Kitajima S, Tanemura K^{*2}: The Concept of "Signal Toxicity" for the Mechanistic Analysis of So-Called Low Dose Effect and Delayed Effect after Perinatal Exposure. 15th International Congress of Toxicology (ICTXV) (2019.7.16)

^{*1} Japan Organization of Occupational Health and Safety

^{*2} Tohoku University

Saito H, Hara K^{*1}, Tominaga T^{*2}, Nakashima K^{*3}, Tanemura K^{*1}: Early-life exposure to low levels of permethrin exerts impairments in learning and memory associated with glial cell disturbance in adult male mice. 15th International Congress of Toxicology (ICTXV) (2019.7.17)

^{*1} Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University

^{*2} Institute of Neuroscience, Tokushima Bunri University

^{*3} Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Natsume-Kitatani Y^{*1}, Mizuguchi K^{*1}, Aisaki KI, Kitajima S, Ghosh S^{*2}, Kitano H^{*2}, Kanno J^{*3}: Pentachlorophenol affects RIG-I antiviral pathway that produces type I interferon at the transcriptional level.

ISMB/ECCB 2019 (2019.07.24)

*¹ National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Japan

*² The Systems Biology Institute, Japan

*³ Japan Organization of Occupational Health and Safety

Kuwagata M, Kumagai F*, Senuma M*, Todoroki M*: Research on the mechanism of thoracolumbar supernumerary rib development after birth using CT scanning in rats.

The 59th Annual Meeting of The Japanese Teratology Society (2019.7.28)

* Division of Safety, Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

横田理, 白幡卓也*¹, 遊佐淳子*², 櫻井裕子*², 伊東博司*², 押尾茂*¹: ビタミンA過剰の反復摂取はマウスの精子形成を障害するのか?

第8回DOHaD学会学術集会 (2019.8.10)

*¹ 奥羽大学薬学部

*² 奥羽大学歯学部

Ono R, Kitajima S, Aisaki KI, Kanno J*: Molecular Basis of the 'Baseline Response' and 'Transient Response' Observed in the Newly Designed Repeated Dose Study: Epigenetic Modifications.

Gordon Research Conference (2019.8.11) MA, USA

* Japan Bioassay Research Center

横田理, 白幡卓也*¹, 遊佐淳子*², 櫻井裕子*², 伊東博司*², 押尾茂*¹: マウス造精機能低下を引き起こすビタミンA過剰の反復摂取

フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー (2019.8.31)

*¹ 奥羽大学薬学部

*² 奥羽大学歯学部

酒井和哉*¹, 大塚まき*², 齊藤洋克, 平館裕希*¹, 原健士朗*¹, 五十嵐勝秀*², 種村健太郎*¹: 精子エピゲノム

を用いた早期精巢毒性バイオマーカーの探索

第112回日本繁殖生物学会大会 (2019.9.3)

*¹ 東北大学大学院農学研究科

*² 星薬科大先端生命科学研究センター (L-StaR)

牧野優誠*, 平館裕希*, 矢内凜*, 齊藤洋克, 原健士朗*, 種村健太郎*: ニコチン型アセチルコリン受容体シグナルを利用したマウス精子機能の調節

第112回日本繁殖生物学会大会 (2019.9.4)

* 東北大学大学院農学研究科

Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J*, Hirabayashi Y: Exosome-mediated horizontal gene transfer: a possible new risk for genome editing.

55th Congress of the European Societies of Toxicology (2019.9.9) Helsinki, Finland

* Japan Bioassay Research Center

北嶋聡: シックハウス (室内空気汚染) 対策に関する研究 - シックハウス症候群レベルの室内揮発性有機化合物の吸入暴露の際の海馬Percellomeトキシコゲノミクスによる中枢影響予測 -.

環境科学会 2019年会 (2019.9.13)

横田理, 白幡卓也*, 押尾茂*: ビタミンA過剰と欠乏マウスの精子形成障害の相違点について

第5回日本レギュラトリーサイエンス学会 (2019.9.14)

* 奥羽大学薬学部

小野竜一: Exosome-mediated horizontal gene transfer: a possible new risk for genome editing.

第78回日本癌学会学術総会 (2019.9.28)

小野竜一: EVを介した遺伝子水平伝搬によるゲノム進化の可能性

第6回日本細胞外小胞学会学術集会 (2019.10.25)

Hirabayashi Y: Draft Guideline for Non-Clinical Safety Evaluation of Oligonucleotide Therapeutics in Japan,

DIA Oligonucleotide-based Therapeutics Conference (2019.10.29)

北嶋聡, 近藤一成: ゲノム編集技術応用食品の現状と課題.

日本食品化学学会 第35回食品化学シンポジウム (2019.11.8)

Ono R: Extracellular vesicles-mediated horizontal gene transfer: a possible new risk for genome editing.

APSEV2019 (2019.11.25)

Takahashi Y, Yamazaki Y*, Saito Y*, Uchiyama H*: Somite patterning and vertebra formation in the anuran amphibian *Xenopus laevis* differs from those in the amniotes.

MBSJ2019 (2019.12.4)

* Graduate School of NanoBioscience, Yokohama City University (YCU)

大久保佑亮, 大竹史明^{*1}, 五十嵐勝秀^{*2}, 安彦行人, 平林容子, 相賀裕美子^{*3}, 菅野純^{*4}: 双方向性のNotch-Deltaシグナルによる側方抑制を介した神経発生の調節. 第42回日本分子生物学会年会 (2019.12.5)

^{*1} 東京都医学総合研究所

^{*2} 星薬科大学

^{*3} 国立遺伝学研究所

^{*4} 日本バイオアッセイ研究センター

栗形麻樹子, 熊谷文明*, 瀬沼美華*, 等々力舞*, 北嶋聡: 三次元動物用マイクロX線コンピュータ断層撮影装置を用いたラット骨格の生後観察

第2回医薬品毒性機序研究会 (2020.1.23)

* 一般財団法人 食品薬品安全センター 秦野研究所 安全性事業部

大久保佑亮, 嘉本海大*, 高橋祐次, 北嶋聡, 太田裕貴*: Internet of Things in Toxicology (IoT) の実現を目指したウェアラブルバイタルサイン計測機器の開発-覚醒下非拘束ラットの心拍・血中酸素濃度・呼吸数計測-

第2回医薬品毒性機序研究会 (2020.1.23)

* 横浜国立大学

齊藤洋克, 小林記緒^{*2}, 白形芳樹^{*1}, 井上弘貴^{*1}, 岡江寛明^{*2}, 樋浦仁^{*2}, 原健士朗^{*1}, 北嶋聡, 有馬隆博^{*2},

種村健太郎^{*1}: ビタミンE欠乏給餌によるマウス雄性生殖器官および精子への影響

第2回医薬品毒性機序研究会 (2020.1.23)

^{*1} 東北大学大学院農学研究科

^{*2} 東北大学大学院医学系研究科

平林容子: シンポジウム3 核酸医薬品・非天然型ペプチド医薬品における毒性評価の現状と今後の課題「S3-1 核酸医薬品における毒性評価の現状 ~国際協調ガイドラン策定への道のり~」

第2回医薬品毒性機序研究会 (2020.1.24)

Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J*, Hirabayashi Y: Horizontal gene transfer mediated by exosomes: a possible new risk for genome editing

Keystone Symposia Conference: Engineering the Genome (2020.2.10)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

横田理, 押尾茂*: 雄性生殖系列を介した高分散ナノマテリアル胎児期曝露の二世世代影響の可能性

第29回精子形成・精巣毒性研究会, (2020.2.10)

* 奥羽大学薬学部

Kuwagata M*: Research on the mechanism of thoracolumbar supernumerary rib by use of computed tomography (CT).

10th Berlin-Workshop on Developmental Toxicology (2020.2.20)

* Division of Cellular and Molecular Toxicology, Center for Biological Safety and Research, National Institute of Health Sciences

Kanno J*, Aisaki KI, Ono R, Kitajima S: Comprehensive Histone, DNA Methylation, and mRNA Expression Analysis of Murine Liver Repeated Exposure to Chemicals: Percellome Project Update.

59th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2020.3.15)

* Japan Organization of Occupational Health and

Safety

Taquahashi Y, Yokota S, Morita K, Tsuji M, Kuwagata M, Hirose A, Kanno J*: A long-term whole-body inhalation study of multi-walled carbon nanotube in mice with an improved dispersion and inhalation system.

59th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2020.3.17)

* Japan Organization of Occupational Health and Safety

Ono R, Yoshioka Y, Furukawa Y, Ochiya T, Kitajima S, Hirabayashi Y: Evaluation of extracellular vesicles (EVs) as toxic biomarkers in mouse

59th Annual Meeting of Society of Toxicology (2020.3.15)

* Tokyo Medical University

堀内新一郎, 黒田幸恵, 藤居瑠彌, 金秀良, 諫田泰成, 石田誠一: ヒトiPS由来肝細胞の様々な薬物性肝障害評価項目への適応性の多面的な検討.

第26回HAB研究機構学術年会 (2019.6.21)

黒田幸恵, 堀内新一郎, 金秀良, 藤居瑠彌, 諫田泰成, 末水洋志*, 石田誠一: ヒト肝キメラマウス由来肝細胞を用いた胆汁排泄評価系の構築に向けた基礎検討.

第26回HAB研究機構学術年会 (2019.6.21)

* 実験動物中央研究所

藤居瑠彌, 堀内新一郎, 黒田幸恵, 金秀良, 諫田泰成, 石田誠一: LC-MS/MSを用いた細胞培養液プロファイリングによる肝細胞機能評価.

第26回HAB研究機構学術年会 (2019.6.21)

金秀良, 堀内新一郎, 黒田幸恵, 藤居瑠彌, 諫田泰成, 石田誠一: 5-AzaCに処理よりプログラムされたHepG2細胞 (R-HEPG2C) の遺伝子発現解析による評価.

第26回HAB研究機構学術年会 (2019.6.21)

諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を活用した抗がん剤の心毒性評価法の開発.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

山田茂*, 諫田泰成: 銀ナノ粒子によるヒトiPS細胞の神経分化抑制.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

* 日本薬理評価機構

白川誉史*^{1,2}, 鈴木郁郎*^{1,3}, 宮本憲優*^{1,4}, 近藤卓也*^{1,5}, 佐藤薫, 森村馨*^{1,6}, 半戸里江*^{1,6}, 小田原あおい*^{1,3}, 小島敦子*^{1,4,7}: ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた微小電極アレイシステムによる痙攣・てんかん評価法確立の試み (第4報) - CSAHi: 神経チーム.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

*¹ ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム (CSAHi)

*² アステラス製薬

*³ 東北工業大学

*⁴ エーザイ

*⁵ 大鵬薬品工業

*⁶ 富士フイルム

*⁷ 株式会社テクノプロ・R&D社

荒木徹朗*¹, 一ツ町裕子*², 真鍋安博*³, 森村馨*⁴, 森勇介*⁴, 坂本栄*⁵, 石田誠一: ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム培養系検討チーム (CSAHi-3D): CSAHi培養系検討チームにおけるヒトiPS細胞由来肝細胞3次元培養モデルを用いた毒性評価.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

*¹ 旭化成ファーマ

*² 大鵬薬品工業

*³ 味の素

*⁴ 富士フイルム

*⁵ キッセイ薬品工業

石田誠一: 新規培養技術を用いた胆汁排泄・うっ滞評価系開発への取り組み.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Sato K: Activated microglia disrupt the blood-brain barrier and induce chemokines and cytokines in a rat *in vitro* model.

Glia2019 (2019.7.12)

我那覇一冨*, 稲村恒亮*, 古水雄志*, 金秀良, 石田誠一, 松下琢*: 胎児肝細胞及び成人肝細胞における化学

物質毒性発現の比較解析.

第56回化学関連支部合同九州大会2019 (2019.7.13)

* 崇城大学

坂田望^{*1}, 稲村恒亮^{*1}, 水民敬浩^{*1}, 古水雄志^{*1}, 岩佐卓哉^{*2}, 佐々木皓平^{*2}, 小島理恵^{*2}, 川部雅章^{*2}, 石田誠一, 松下琢^{*1}: 三次元培養担体Cellbedを用いたHepG2細胞の薬剤耐性克服薬スクリーニングへの応用と胆汁排泄機能の再現.

第56回化学関連支部合同九州大会2019 (2019.7.13)

^{*1} 崇城大学

^{*2} バイリーン

Kanda Y: Effect of silver nanoparticles on neural differentiation in human iPSCs.

IUTOX 15th International Congress of Toxicology (2019.7.18)

Futagami K^{*1}, Huang YL^{*1}, Nomura Y^{*2}, Kanda Y, Hozumi N^{*1}, Yoshida S^{*1}: Potentiation of developmental neurotoxicity of broad-applied herbicide, Glyphosate.

Neuro2019 (2019.7.25)

^{*1} Toyohashi University of Technology

^{*2} City University of New York

Matsufusa R*, Kanda Y, Yoshida S*: Behavioral alteration of chemical-induced autistic model rat and its neuronal mechanism.

Neuro2019 (2019.7.25)

* Toyohashi University of Technology

Shigemoto-Mogami Y, Baba K*, Suzuki T*, Hoshikawa K, Sato K: Search for the mediators of the communication between microglia and neural stem cells.

Neuro2019 (2019.7.26)

* Keio University

Takahashi K, Irie T, Sato K: Detailed study about the modulation of human glutamate transporters by docosahexanoic acid using two-electrode voltage clamp

method.

Neuro2019(2019.7.26)

Kwong TT^{*1}, Sato S^{*1}, Nomura Y^{*2}, Kanda Y, Yoshida S^{*1}, Miyamoto K^{*1}: Alteration of cerebellar developmental structures and metabolic condition in prenatal famine rat.

Neuro2019 (2019.7.26)

^{*1} Toyohashi University of Technology

^{*2} City University of New York

Fukushima M^{*1}, Nishikawa C^{*1}, Nomura Y^{*2}, Fueta Y^{*3}, Ueno S^{*3}, Sekino Y^{*4}, Kanda Y, Yoshida S^{*1}: Glial modification in developing VPA-induced ASD model rat cerebellum.

Neuro2019 (2019.7.27)

^{*1} Toyohashi University of Technology

^{*2} City University of New York

^{*3} University of Occupational and Environmental Health

^{*4} The University of Tokyo

Ohtsuka H*, Asai N*, Kwong TT*, Kanda Y, Yoshida S*: Developmental abnormality induced LPS, bacteria-derived inflammatory agent in rat cerebellar cortex.

Neuro2019 (2019.7.27)

* Toyohashi University of Technology

入江智彦: 背側蝸牛神経核Cartwheel細胞におけるSKチャネルの細胞内Ca²⁺ソース.

第42回日本神経科学大会 (2019.7.25)

Kanda Y, Yamada S*: Development of in vitro developmental toxicity using human iPSC cell technology.

The 59th Annual Meeting of The Japanese Teratology Society. · The 13th World Congress of International Cleft Lip and Palate Foundation CLEFT 2019 (2019.7.27)

* PEIJ

品川雄俊^{*1}, 福田淳二^{*1}, 遠山周吾^{*2}, 藤田淳^{*2}, 福田恵一^{*2}, 佐塚文乃, 諫田泰成: 酸素透過性スフェロイド培養器を用いたiPS細胞由来心筋細胞の成熟化.

化学工学会横浜大会 (2019.8.8)

*¹ 横浜国立大学

*² 慶應義塾大学

Kanda Y: A novel safety assessment using human iPS cell technology.

The 16th International Annual Meeting of Korean Society of Alternatives to Animal Experiments with MFDS Workshop (2019.8.23)

諫田泰成：化学物質の新たなインビトロ神経毒性評価法の開発.

第38回成体と金属・化学物質に関する研究会（チョークトーク2019）(2019.8.26)

石田誠一：新規in vitro試験法として人体模倣システム（MPS）に期待される性能基準とは.

生体機能と創薬シンポジウム2019 (2019.8.29)

石田誠一：薬物性肝障害評価へのin vitro細胞アッセイ活用に向けた取り組み.

安全性評価研究会 第28回夏の教育フォーラム (2019.8.30)

石田誠一：『適薬』を支える基盤（PGxや腸内細菌）研究の進歩.

ICA-JASIS2019コンファランス (2019.9.5)

石田誠一：MPS（Microphysiological System：生体模倣システム）の新規評価手法としての社会的受容に備えるべき要件.

第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2019.9.6)

松崎典弥*, 佐藤薫:血管脳関門（BBB）チップの可能性. CBI学会講演会 (2019.9.9)

* 大阪大学

Ishida S, Horiuchi S, Kuroda Y, Fujii R, Kim SR, Kanda Y: Study of Long Term Culture Condition of Hepatocytes for Chronic Toxicity Test. Eurotox2019 (2019.9.8)

塚田健人*¹, 金子秋穂*¹, 新木翔之*¹, 河治久美*¹, 林宏典*¹, 児玉栄一*¹, 倉石貴透*², 村井正俊*³, 三芳秀人*³, 村上一馬*³, 入江一浩*³, 平田尚也, 諫田泰成,

浅井禎吾*¹:糸状菌ジルペノイドピロン類のコンビナトリアル生合成と生物活性評価.

第61回天然有機化合物討論会 (2019.9.13)

*¹ 東北大学

*² 金沢大学

*³ 京都大学

山田茂, 常本和伸, 諫田泰成：ヒトiPS細胞技術を用いた統合的な発達神経毒性評価法の開発.

第5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 (2019.9.14)

大塚暖子*, 常本和伸, 諫田泰成, 吉田祥子*: 胎児期のLPS曝露がラットの小脳発達に与える影響.

第5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 (2019.9.14)

* 豊橋技術科学大学

Yoshida S*¹, Nomura Y*², Kanda Y: Developmental neurotoxicity and immune abnormality of in-utero food-restriction on rat animal model.

World Congress on Inflammation (2019.9.19)

*¹ Toyohashi University of Technology

*² City University of New York

岩崎菜々美*¹, 坂本多穂*¹, 行方衣由紀*², 山口賢彦*¹, 西田基宏*³, 諫田泰成, 田中光*², 黒川洵子*¹: ヒトiPS由来心筋細胞内ナトリウム濃度に対する電気刺激の作用.

第21回応用薬理シンポジウム (2019.9.20)

*¹ 静岡県立大学

*² 東邦大学

*³ 自然科学研究機構生理学研究所・九州大学

石田誠一：創薬に利用可能な細胞の性能評価と性能向上に向けた取り組み.

東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室特別セミナー (2019.9.24)

Kanda Y: Imaging-Based Approach to Assess Cardio-Oncology in the Nonclinical and Clinical Settings.

Safety Pharmacology Society Annual Meeting 2019 (2019.9.24)

Satsuka A, Hayashi S, Kanda Y: Drug induced Cardiotoxicity Assessment by Cell Motion Imaging. Safety Pharmacology Society Annual Meeting 2019 (2019.9.24)

Takahashi K, Chujo K, Sato K: New potential of human induced pluripotent stem cell-derived neurons in the non-clinical study –the 2nd report from iNCENS project in collaboration with CSAHi and HESI NeuTox. Safety Pharmacology Society Annual Meeting 2019 (2019.9.24)

Kanda Y: Development of in vitro neurotoxicity assessment using iPS cell technology. International Neurotoxicology Association (INA)-17 (2019.9.30)

Kanda Y: Current status and future perspectives in iPS-based cardiotoxicity assessment. Nanion・Twins Ion Channel Forum 2019 (2019.10.4)

平田尚也*, 山田茂*, 諫田泰成: LPA刺激によるカルシウムシグナルを介したトリプルネガティブ型乳癌幹細胞の増殖. 第141回日本薬理学会関東部会 (2019.10.12)

* 日本薬理評価機構

岩崎菜々美^{*1}, 坂本多穂^{*1}, 行方衣由紀^{*2}, 山口賢彦^{*1}, 西田基宏^{*3}, 諫田泰成, 田中光^{*2}, 黒川洵子^{*1}: ヒトiPS由来心筋細胞内ナトリウム濃度に対する電気刺激の作用. 第141回日本薬理学会関東部会 (2019.10.12)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 東邦大学

^{*3} 自然科学研究機構生理学研究所・九州大学

諫田泰成: ヒト幹細胞を用いた新たな安全性評価法の開発と国際標準化. 幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム第2回研究会 (2019.10.16)

吉岡千咲^{*1}, 増野弘幸^{*1}, 河内恵美子^{*2}, 諫田泰成, 平田尚也, 影近弘之^{*2}, 棚谷綾^{*1}: カルボキシル基を持たないリトコール酸誘導体の合成とビタミンD活性. 日本レチノイド研究会第30回記念学術集会 (2019.10.19)

^{*1} お茶の水女子大学

^{*2} 東京医科歯科大学

Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Sato K: What happened to the in vitro blood-brain barrier (BBB) model with activated microglia in the brain side-activated microglia can trigger the BBB disruption and modulate the related chemokines and cytokines via the interactions with astrocytes and blood vessels. Society for Neuroscience 2019 (2019.10.20)

Yamazaki D: Development of human iPS cell-derived engineered heart tissue and contractility assessment. Chem-Bio Informatics (CBI) Annual Meeting 2019 (2019.10.22)

Fujii R, Horiuchi S, Kuroda Y, Kim SR, Kanda Y, Ishida S: Evaluation of Cell Culture Profiling System with HepG2 Cell Culture Using Microphysiological Systems. Chem-Bio Informatics (CBI) Annual Meeting 2019 (2019.10.22)

Takahashi K, Sato K: New potential of human induced pluripotent stem cell-derived neurons in the non-clinical study –the report from iNCENS project in collaboration with CSAHi and HESI NeuTox. Chem-Bio Informatics (CBI) Annual Meeting 2019 (2019.10.22)

Takahashi K, Chujo K, Odawara A*, Suzuki I*, Sato K: Evidence for the utility of human induced pluripotent stem cell-derived neurons in safety pharmacology-fact data indicating the achievement of network activities. Chem-Bio Informatics (CBI) Annual Meeting 2019 (2019.10.22)

* Tohoku Institute of Technology

Kitamura K, Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Figarol A^{*1}, Matsusaki M^{*1}, Furihata T^{*2}, Ishida S, Sato K: Attempts to establish the *in vitro* BBB model suitable for drug development –Comparative study of 2D rat model, 2D human cell line model, and 3D human cell line model –. Chem-Bio Informatics (CBI) Annual Meeting 2019 (2019.10.22)

*¹ Osaka University

*² Tokyo University of Pharmacy and Life Science

Horiuchi S, Kuroda Y, Kim SR, Fujii R, Kanda Y, Ishida S: Multi-functional analysis for applicability evaluation of human iPS cell-derived hepatocytes to DILI assay. Chem-Bio Informatics (CBI) Annual Meeting 2019 (2019.10.22)

常本和伸, 山田茂*, 諫田泰成: 銀ナノ粒子の統合的な神経毒性評価.

メタルバイオサイエンス研究会2019 (2019.10.30)

* 日本薬理評価機構

諫田泰成, 常本和伸, 山田茂: ヒトiPS細胞技術を用いた新たなin vitro神経毒性評価法の開発.

黒潮カンファレンス (2019.11.15)

坂田望^{*1}, 水民敬浩^{*1}, 古水雄志^{*1}, 岩佐卓哉^{*2}, 佐々木皓平^{*2}, 小島理恵^{*2}, 川部雅章^{*2}, 石田誠一, 松下琢^{*1}: 三次元培養担体Cellbedを用いた肝細胞の胆汁排泄機能の再現. 日本動物実験代替法学会 第32回大会 (2019.11.20)

*¹ 崇城大学

*² バイリーン

Yoshida S*, Fukushima M*, Kanda Y: The epigenetic change of granule cell precursors causes excess folding of cerebellar lobules to induce ASD-like malformation. EMBL Symposium: Metabolism Meets Epigenetics (2019.11.21)

* Toyohashi University of Technology

諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いた化学物質のin vitro安全性評価法の開発.

第32回日本動物実験代替法学会 (2019.11.22)

諫田泰成, 大戸茂弘^{*1}, 鈴木真^{*2}, 武吉正博^{*3}, 竹内小苗^{*4}, 佐久間めぐみ^{*5}, 中村牧^{*6}, 小島肇: 国際交流委員会報告.

第32回日本動物実験代替法学会 (2019.11.22)

*¹ 九州大学

*² 沖縄科学技術大学院大学

*³ 一般財団法人化学物質評価研究機構

*⁴ P&Gイノベーション合同会社

*⁵ コーセー

*⁶ 小林製薬

中康博*, Agathe Figarol*, 最上由香里, 佐藤薫, 松崎典弥*: マイクロサイズの足場材料を用いた組織工学による脳血管ネットワークの構築と透過性試験への応用. バイオマテリアル学会 (2019.11.25)

* 大阪大学

吉岡千咲^{*1}, 増野弘幸^{*1}, 河内恵美子^{*2}, 諫田泰成, 平田尚也, 影近弘之^{*2}, 棚谷綾^{*1}: 側鎖にジオール基をもつリトコール酸誘導体の創製とビタミンD活性.

第37回メディシナルケミストリーシンポジウム (2019.11.27)

*¹ お茶の水女子大学

*² 東京医科歯科大学

吉原綾菜^{*1}, 川崎波留^{*1}, 増野弘幸^{*1}, 河内恵美子^{*2}, 諫田泰成, 平田尚也, 影近弘之^{*2}, 棚谷綾^{*1}: ビタミンD活性を有するリトコール酸アミド誘導体の創製.

第37回メディシナルケミストリーシンポジウム (2019.11.27)

*¹ お茶の水女子大学

*² 東京医科歯科大学

中瀬古(泉)寛子^{*1}, 藤吉正哉^{*1}, 長澤(萩原)美帆子^{*1}, 後藤愛^{*1}, 千葉浩輝^{*1}, 神林隆一^{*1}, 内藤篤彦^{*1}, 安東賢太郎^{*2}, 諫田泰成, 石井伊都子^{*3}, 杉山篤^{*1}: ダサチニブは左心機能を低下するが, 催不整脈作用を示さないーチロシンキナーゼ阻害薬の心血管有害事象の予測プロトコルの開発.

第29回日本循環薬理学会 (2019.11.29)

*¹ 東邦大学

*² 千葉科学大学

*³ 千葉大学

諫田泰成, 常本和伸, 山田茂: ヒトiPS細胞を用いた新たな神経毒性評価法の開発.

第249回生理学東京談話会 (2019.11.30)

石田誠一, 黒田幸恵, 堀内新一郎, 藤居瑠彌, 金秀良: スフェロイド形成によるヒト肝星細胞の活性化の抑制.

第33回肝類洞壁細胞研究会学術集会 (2019.11.30)

宮崎佑*, 市村敦彦*, 北山諒*, 山崎大樹, 西美幸*, 竹島浩*: 細胞内陽イオンチャネルTRIC-B欠損マウスにおける成長板軟骨細胞の機能異常.

第42回日本分子生物学会 (2019.12.5)

* 京都大学

Kanda Y: Development of in vitro cardiotoxicity assessment using human iPS cell technology.

第50回生理研国際シンポジウム (2019.12.6)

Ishida S, Kuroda Y, Horiuchi S, Kim SR, Fujii R: The Basic Study for Construction of Liver Fibrosis Evaluation System Using Human Hepatic Stellate Cell. 日本薬物動態学会 第34回年会 (2019.12.9)

石田誠一: 薬物動態・安全性試験用organ (s) -on-a-chipの基準作成.

第1回Organ On a Chip技術連絡会 (2019.12.20)

諫田泰成: 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.

筋生理の集い (2019.12.21)

山崎大樹: ヒト人工心臓組織による心毒性評価.

筋生理の集い (2019.12.21)

藤居瑠彌, 堀内新一郎, 黒田幸恵, 金秀良, 石田誠一: 細胞培養プロファイリングを用いた培養評価法の検討と Microphysiological systemsを用いたHepG2細胞の培養試験.

2019年度細胞アッセイシンポジウム (2020.1.20)

坂田望*¹, 古水雄志*¹, 岩佐卓哉*², 佐々木皓平*², 小島理恵*², 川部雅章*², 石田誠一, 松下琢*¹: 三次元培養担体を用いた胆汁排泄機構を備えた肝毒性評価法.

2019年度細胞アッセイシンポジウム (2020.1.20)

*¹ 崇城大学

*² バイリオン

北村貴美子, 最上由香里, 干川和枝, Agathe Figarol*¹, 松崎典弥*¹, 降幡知己*², 石田誠一, 佐藤薫: ヒト血液脳関門・生体模倣システムの開発～評価パラメーターによる3種のモデルの比較～.

細胞アッセイ研究会2019 (2019.1.23)

*¹ 大阪大学

*² 東京薬科大学

諫田泰成: 腫瘍循環器学におけるヒトiPS細胞技術の応用.

第1回がん治療関連心血管疾患ワークショップ (2020.2.11)

Yamazaki D: Development of contractility assessment using human engineered heart tissue.

Biophysical Society, 64th Annual Meeting (2020.2.16)

Irie T: Loose Coupling Between SK and P/Q-type Ca²⁺ Channels in Cartwheel Cells of the Dorsal Cochlear Nucleus.

ARO 43rd annual midwinter meeting (2020.2.25)

松崎典弥*, 佐藤薫: 組織工学技術を応用した血管脳関門 (BBB) チップの創製.

再生医療学会 (2020.3.12)

* 大阪大学

諫田泰成: ヒトiPS細胞技術を用いた心血管系・中枢神経系の安全性評価に関する現状と今後の展望.

第93回日本薬理学会年会 (2020.3.18)

中瀬古 (泉) 寛子*, 千葉浩輝*, 長澤 (萩原) 美帆子*, 後藤愛*, 布井啓雄*, 神林隆一*, 松本明郎*, 諫田泰成, 内藤篤彦*, 杉山篤*: 臨床的に観察された心臓への影響を予測する薬物誘発性の生物学的現象を評価するためのヒトiPS細胞由来心筋細胞の新規in vitroプラットフォームの開発と評価.

第93回日本薬理学会年会 (2020.3.16)

* 東邦大学

佐塚文乃, 林紗代, 諫田泰成: 細胞の動きとインピーダンス (同時測定) による心収縮評価.

第93回日本薬理学会年会 (2020.3.18)

平田尚也*, 山田茂*, 諫田泰成: IL-8の産生を介したリゾホスファチジン酸によるトリプルネガティブ型乳癌幹細胞の増殖.

第93回日本薬理学会年会 (2020.3.18)

* 日本薬理評価機構

山田茂*, 諫田泰成: iPS細胞技術を用いたヒト小腸オルガノイドの作製.

第93回日本薬理学会年会 (2020.3.18)

* 日本薬理評価機構

常本和伸, 山田茂*, 諫田泰成: ヒトiPS細胞を用いた発達神経毒性評価.

第93回日本薬理学会年会 (2020.3.18)

* 日本薬理評価機構

辻嘉代子, 諫田泰成: ヒトiPS細胞からII型肺胞上皮細胞への分化誘導法の開発.

第93回日本薬理学会年会 (2020.3.18)

林真理子*¹, 関野祐子*², 佐藤薫: 神経細胞に誘導されたアストロサイトタイリングの動的性質.

第93回日本薬理学会年会 (2020.3.17)

*¹ 国際医療福祉大

*² 東京大学

高橋華奈子, 中條かおり, 小田原あおい*, 鈴木郁郎*, 佐藤薫: ヒトiPS由来神経回路網におけるヒトiPS細胞由来アストロサイト機能解析.

第93回薬理学会年会 (2020.3.17)

* 東北工業大学

最上由香里, 北村貴美子, 干川和枝, Agathe Figarol*¹, 松崎典弥*¹, 降幡知巳*², 石田誠一, 佐藤薫: ミクログリアは血液脳関門機能を発達させる.

第93回薬理学会年会 (2020.3.17)

*¹ 大阪大学

*² 東京薬科大学

入江智彦: P/QタイプCa²⁺チャンネル, リアノジン受容体, BKチャンネルからなる2重Ca²⁺ナノドメインによりバースト発火が調節される.

第93回日本薬理学会年会 (2020.3.16)

中瀬古寛子*, 千葉浩輝*, 長澤(萩原)美帆子*, 後藤愛*, 布井啓雄*, 神林隆一*, 松本明郎*, 諫田泰成,

内藤篤彦*, 杉山篤*: ヒトiPS細胞由来心筋細胞シートにおける興奮収縮連関の生理学的特徴の解明.

第97回日本生理学会大会 (2020.3.19)

* 東邦大学

山崎大樹: ヒトiPS心筋細胞による三次元心筋組織を用いた収縮評価.

第97回日本生理学会大会 (2020.3.18)

入江智彦: 背側蝸牛神経核カートホイールセルにおいてSKチャンネルとP/QタイプCa²⁺チャンネルはルーズカップリングする.

第97回日本生理学会大会 (2020.3.19)

吉原綾菜*¹, 川崎波留*¹, 増野弘幸*¹, 河内恵美子*², 諫田泰成, 平田尚也, 伊藤暢聡*², 影近弘之*², 棚谷綾*¹: ビタミンD活性を有するリトコール酸アミド誘導体の構造展開.

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

*¹ お茶の水女子大学

*² 東京医科歯科大学

北村貴美子, 最上由香里, 干川和枝, Agathe Figarol*¹, 松崎典弥*¹, 降幡知巳*², 石田誠一, 佐藤薫: ヒト型生体模倣システムー血液脳関門モデルの開発—BBB特性パラメーターに基づく各種モデルの評価, 適合性の比較検討.

日本薬学会第140回年会 (2020.3.28)

*¹ 大阪大学

*² 東京薬科大学

最上由香里, 佐藤薫: サイトカイン・ケモカインを介したミクログリアの中枢神経系発達調節機能.

日本薬学会第140回年会 (2020.3.28)

山崎大樹: ヒトiPS心筋細胞を用いた三次元心筋組織による収縮評価.

日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

山下修司*, 曹永晩, 井手鉄哉, 小川久美子, 平田岳史*: レーザーアブレーションICP質量分析計による生体試料中ナノ粒子のイメージング分析.

第67回日本質量分析総合討論会 (2019.5.17)

* 東京大学

山下修司*, 鈴木敏弘*, 小川久美子, 曹永晩, 井手鉄哉, 平田岳史*: レーザーアブレーションICP質量分析計を用いたナノ粒子イメージング.

第79回分析化学討論会 (2019.5.19)

* 東京大学

Nomura S^{*1}, Toyoda T, Ishibashi Y^{*1}, Ohmoto Y^{*2}, Ohtsu H^{*3}, Yasuda T^{*1}, Seto Y^{*1}, Goldenring JR^{*4}: Evaluation of serum TFF3 levels in gastric cancer patients long after gastrectomy and the origin of high serum TFF3 in gastric cancer animal models.

Digestive Disease Week 2019 (2019.5.21)

^{*1} The University of Tokyo

^{*2} Otsuka Pharmaceutical Tokushima Research Institute

^{*3} National Center for Global Health and Medicine

^{*4} Vanderbilt University School of Medicine

野村幸世*, 豊田武士: MEK阻害剤Selumetinibによる*H. pylori*感染スナネズミ胃粘膜の化生粘膜の回復.

第97回日本消化器内視鏡学会総会 (2019.6.1)

* 東京大学

森川朋美, 豊田武士, 松下幸平, 山田貴宣, 小川久美子: ラットを用いた2-(*l*-メントキシ)エタノールの90日間亜慢性反復経口投与毒性試験.

日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.7)

山田貴宣, 豊田武士, 松下幸平, 森川朋美, 小川久美子: BBN誘発ラット膀胱発がん過程における γ -H2AX形成及び膀胱がん幹細胞マーカー発現の経時的変化.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.26)

豊田武士, 山田貴宣, 松下幸平, 曹永晩, 赤木純一, 森川朋美, 水田保子, 西川秋佳, 小川久美子: γ -H2AXを指標とした膀胱発がん物質早期検出法.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

井手鉄哉, 山下修司*, 平田岳史*, 水田保子, 赤木純一, 豊田武士, 曹永晩, 小川久美子: レーザープラズマ質量分析計を用いたナノ粒子イメージングによる銀ナノ粒子の粒径依存的な肝毒性メカニズム検証の試み.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

* 東京大学

松下幸平, 豊田武士, 山田貴宣, 森川朋美, 小川久美子: 腎臓の再生尿細管及び線維化病変内の尿細管におけるSurvivin, SOX9及びCD44の発現.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

石井雄二, 高須伸二, 中村賢志, 木島綾希, 小川久美子, 梅村隆志: 発がん条件下におけるアクリルアミドの突然変異誘発性の検索.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

曹永晩, 水田保子, 赤木純一, 井手鉄哉, 安達玲子, 為広紀正, 木村美恵, 近藤一成, 小川久美子: 経皮感作及び経口惹起によるマウス食物アレルギーモデルの開発.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

田島悠也^{*1}, 豊田武士, 平山裕一郎^{*1}, 橋詰力^{*1}, 松下幸平, 小川久美子, 渡辺賢二^{*1}, 戸塚ゆ加里^{*2}, 若林敬二^{*1}, 三好規之^{*1}: メタボローム解析による膀胱発がん性芳香族アミン化合物の活性代謝物の解明.

第26回日本がん予防学会総会 (2019.6.29)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 国立がん研究センター研究所

Yamashita S*, Cho YM, Ide T, Ogawa K, Hirata T*: Imaging analysis of individual nanoparticles for biological samples using a laser ablation-ICP mass spectrometry.

7th International Symposium on Metallomics (2019.7.3)

* The University of Tokyo

Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Ide T, Toyoda T, Ogawa K: Effects of antioxidant and inhibitor of γ -glutamylcysteine synthetase on acute toxicity of silver nanoparticles intraperitoneally administered in BALB/c mice.

IUTOX 15th International Congress of Toxicology (2019.7.16)

Ishii Y, Takasu S, Kijima A, Nohmi T, Ogawa K, Umemura T: Comprehensive DNA analysis for DNA modifications and reporter gene mutation assay to

investigate genotoxicity of elemicin and its mechanisms using *gpt* delta rats.

IUTOX 15th International Congress of Toxicology (2019.7.17)

Matsushita K, Toyoda T, Morikawa T, Yamada T, Ogawa K: The toxicological profiles of 1,3-dichloro-2-propanol determined by a repeated-dose 28-day oral toxicity study in F344 rats.

IUTOX 15th International Congress of Toxicology (2019.7.17)

曹永晩, 水田保子, 赤木純一, 井手鉄哉, 豊田武士, 山下修司*, 平田岳史*, 小川久美子: 腹腔内投与銀ナノ粒子によるBALB/cマウスの急性毒性に関する検討. 第34回発癌病理研究会 (2019.8.28)

* 東京大学

Takasu S, Tohnai M*, Ishii Y, Kijima A, Ogawa K, Umemura T: A 28-day repeated oral dose toxicity study of 5-ethyl-2-methyl-2-oxido-1,3,2-dioxaphosphinan-5-yl) methyl methyl methylphosphonate in mice.

55th Congress of the European Societies of Toxicology (2019.9.9)

* Yamazaki University of Animal Health Technology

山下修司*, 鈴木敏弘*, 曹永晩, 井手鉄哉, 小川久美子, 平田岳史*: レーザーアブレーションICPMS法によるナノ粒子のイメージング分析.

日本分析化学会第68年会 (2019.9.13)

* 東京大学

曹永晩, 水田保子, 赤木純一, 豊田武士, 井手鉄哉, 小川久美子: 腹腔内投与銀ナノ粒子によるBALB/cマウスの急性毒性における*N*-acetyl-l-cysteineの影響.

第5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 (2019.9.14)

中村賢志, 木島綾希, 高須伸二, 能美健彦, 石井雄二, 小川久美子: レポーター遺伝子導入動物を用いた包括的毒性試験法によるacetamideの評価.

第5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 (2019.9.14)

Ogawa K, Cho YM, Ide T, Akagi J, Toyoda T, Yamashita S*, Hirata T*: Size-dependent toxicity of silver nanoparticles.

Global Summit on Regulatory Science 2019 (2019.9.25)

* The University of Tokyo

赤木純一, 曹永晩, 豊田武士, 横井雅幸^{*1}, 花岡文雄^{*2}, 小川久美子: ベンゾ [a] ピレンおよび α -ナフトフラボン併用投与による腫瘍形成におけるPol κ 欠損の影響. 第78回日本癌学会学術総会 (2019.9.27)

*¹ 神戸大学

*² 国立遺伝学研究所

山田貴宣, 豊田武士, 小川久美子: ラット膀胱発がん過程における γ -H2AX及び膀胱がん幹細胞マーカー陽性細胞の役割.

第78回日本癌学会学術総会 (2019.9.27)

豊田武士, 山田貴宣, 小川久美子: オルト-トルイジン類似構造を有する芳香族アミンによるラット膀胱粘膜傷害および γ -H2AX形成.

第78回日本癌学会学術総会 (2019.9.28)

田島悠也^{*1}, 豊田武士, 平山裕一郎^{*1}, 橋詰力^{*1}, 松下幸平, 小川久美子, 渡辺賢二^{*1}, 戸塚ゆ加里^{*2}, 若林敬二^{*1}, 三好規之^{*1}: 膀胱発がん性芳香族アミン *o*-toluidineのDNA付加体および代謝物分析.

第8回食品薬学シンポジウム (2019.10.19)

*¹ 静岡県立大学

*² 国立がん研究センター研究所

石井雄二: アルケニルベンゼン化合物の遺伝毒性.

第6回アジア環境変異原学会・日本環境変異原学会第48回大会合同大会 (2019.11.18)

高須伸二, 土屋卓磨, 石井雄二, 木島綾希, 小川久美子, 梅村隆志: GPGモデルを用いたフラン類化合物の*in vivo* 遺伝毒性及び発がん性の検討.

第6回アジア環境変異原学会・日本環境変異原学会第48回大会合同大会 (2019.11.19)

田島悠也^{*1}, 豊田武士, 平山裕一郎^{*1}, 橋詰力^{*1}, 松下幸平, 小川久美子, 渡辺賢二^{*1}, 戸塚ゆ加里^{*2}, 若林敬二^{*1}, 三好規之^{*1}: DNA付加体を形成する膀胱発がん

性芳香族アミン*o*-toluidine代謝物の分析.

第6回アジア環境変異原学会・日本環境変異原学会第48回大会合同大会 (2019.11.20)

*¹ 静岡県立大学

*² 国立がん研究センター研究所

赤木純一, 横井雅幸*¹, 曹永晩, 岩井成憲*², 花岡文雄*³, 菅澤薫*¹, 小川久美子: *N*7-グリシドアミドdG付加体により誘発されるDNA複製阻害と変異原性の解析. 第42回日本分子生物学会年会 (2019.12.3)

*¹ 神戸大学

*² 大阪大学

*³ 国立遺伝学研究所

松下幸平, 豊田武士, 山田貴宣, 森川朋美, 小川久美子: 慢性腎臓病における再生機構の破綻した尿細管による線維化促進メカニズムの解明.

第2回医薬品毒性機序研究会 (2020.1.23)

豊田武士, 山田貴宣, 松下幸平, 小川久美子: 病理学的手法による膀胱発がん性の早期検出および機序解明.

第2回医薬品毒性機序研究会 (2020.1.24)

井手鉄哉, 曹永晩, 赤木純一, 水田保子, 大石裕司*, 小川久美子: F344ラットにおける*N*-ethyl-*N*-nitrosourea誘発肺病変の病理組織学的検討.

第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2020.2.13)

* 大阪市立大学

高須伸二, 中根芽, 石井雄二, 木島綾希, 小川久美子, 梅村隆志: 異なる細胞動態を示すFuran及びDEN誘発GST-P陽性細胞巣におけるSox9の発現.

第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2020.2.13)

中村賢志, 石井雄二, 木島綾希, 高須伸二, 能美健彦, 渋谷淳*, 小川久美子: *gpt* deltaラットを用いたacetamideのラット肝発がんメカニズムに関する検討.

第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2020.2.13)

* 東京農工大学

山田貴宣, 豊田武士, 松下幸平, 森川朋美, 小川久美子: BBN誘発ラット膀胱発がん過程におけるHepatocyte growth factor (HGF) の関与.

第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2020.2.13)

松下幸平, 豊田武士, 山田貴宣, 森川朋美, 小川久美子: 急性腎障害から慢性腎臓病への進展を早期に予測する新規評価分子の探索.

第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2020.2.13)

豊田武士, 山田貴宣, 松下幸平, 赤木純一, 曹永晩, 森川朋美, 小川久美子: 腎発がん物質早期検出指標としての γ -H2AXの応用可能性: 至適評価時点の検討.

第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2020.2.13)

赤木純一, 曹永晩, 豊田武士, 水田保子, 井手鉄哉, 西川秋佳, 小川久美子: 肝発がん物質投与ラット肝臓における γ -H2AX陽性細胞率の検討.

第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2020.2.14)

野中瑞穂*, 西村次平*, 直田みさき*, 小川久美子, 西川秋佳: 医療用医薬品のトランスジェニックマウスを用いたがん原性試験に関する調査.

第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2020.2.14)

* (独) 医薬品医療機器総合機構

Toyoda T, Yamada T, Matsushita K, Morikawa T, Ogawa K: Mucosal damage and γ -H2AX formation in the rat urinary bladder induced by aromatic amines with structures similar to that of *o*-toluidine.

59th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2020.3.16)

Yamada T, Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Ogawa K: Dose- and time-dependent formation of γ -H2AX, a biomarker for early detection of bladder carcinogens, and its potential role in tumorigenesis in the rat urinary bladder.

59th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2020.3.16)

Nonaka M*, Naota M*, Nishimura J*, Ogawa K, Nishikawa A: A retrospective analysis of transgenic mouse carcinogenicity studies for pharmaceuticals in Japan.

59th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2020.3.16)

* Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Ishii Y, Takasu S, Nakamura K, Kijima A, Ogawa K, Umemura T: The role of genotoxicity in the carcinogenicity of acrylamide in the lungs and hardierian glands of mice.

59th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2020.3.18)

Takasu S, Nakane S, Ishii Y, Kijima A, Ogawa K, Umemura T: The expression of Sox9 in vanishing GST-P positive foci after cessation of carcinogen treatments.

59th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2020.3.19)

赤木純一, 横井雅幸^{*1}, 曹永晩, 岩井成憲^{*2}, 花岡文雄^{*3,4}, 菅澤薫^{*1}, 小川久美子: アクリルアミドの活性化代謝物であるグリシドアミドのデオキシグアノシンN7位付加体はDNA複製阻害と点突然変異を誘発する.
日本薬学会第140年会 (2020.3.26)

^{*1} 神戸大学

^{*2} 大阪大学

^{*3} 学習院大学

^{*4} 国立遺伝学研究所

石井雄二, 高須伸二, 中村賢志, 木島綾希, 小川久美子, 梅村隆志: レポーター遺伝子導入動物を用いた*in vivo*変異原性試験と網羅的DNA付加体解析を用いたエレミンの発がん性評価.

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

豊田武士, 山田貴宣, 井手鉄哉, 松下幸平, 森川朋美, 小川久美子: F344ラットの小腸に認められた神経筋血管過誤腫の一例.

第7回日本獣医病理学専門家協会学術集会 (2020.3.27)

Masumura K, Ando T, Toyoda-Hokaiwado N, Ukai A, Nohmi T, Honma M: Analyses of ENU-induced germ cell mutations in male mice and inherited germline mutations in the offspring.

The 47th Annual Meeting of the European Environmental Mutagenesis and Genomics Society (2019.5.21)

Sugiyama K, Furusawa H, Kinoshita M, Takino M*, Honma M: Detection of epigenotoxicity of mycotoxin ochratoxin A with *DNMT* yeast.

The 47th Annual Meeting of the European Environmental

Mutagenesis and Genomics Society (2019.5.21)

* Agilent Technologies Japan, Ltd.

浦聖恵*, 佐々彰*, 東條あかり*, 原田佳歩*, 安井学, 本間正充: ゲノム恒常性維持におけるヒストンメチル化酵素NSD2の役割.

第13回日本エピジェネティクス研究会年会 (2019.5.28)

* 千葉大学大学院 理学研究院

杉山圭一: 環境中から検出されるエピジェネティック変異原物質.

2019年度日本環境変異原学会公開シンポジウム (2019.6.8)

本間正充: ICH-M7 (R2) 最新情報.

日本環境変異原学会・MMS研究会第74回定例会 (2019.6.14)

堀端克良: *Pig-a*試験.

日本環境変異原学会・MMS研究会第74回定例会 (2019.6.15)

安井学: TK6細胞を用いる共同研究.

日本環境変異原学会・MMS研究会第74回定例会 (2019.6.15)

本間正充: 重大な発がん性物質は変異原性物質である. 変異原性物質は*in silico*で予測できる. 従って, 発がん性物質は*in silico*で予測できる.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

Masumura K, Ando T, Ishii Y, Honma M: Dose response of DNA adduct formation and gene mutation induced by acrylamide in *gpt* delta mice.

Environmental Mutagenesis & Genomics Society 50th Annual Meeting (2019.9.20)

Hamada S*, Shigano M*, Nakadate K*, Takasawa H*, Honma M: Effect of aging on the repeated dose liver micronucleus assay.

Environmental Mutagenesis & Genomics Society 50th Annual Meeting (2019.9.21)

* LSI Medience Corporation

増村健一：マウス雄性生殖細胞突然変異および次世代個体ゲノムにおける*de novo*変異の検出。

日本放射線影響学会第62回大会 (2019.11.14)

Sassa A^{*1}, Tada H^{*2}, Takeishi A^{*1}, Harada K^{*1}, Nakatani K^{*1}, Tsuda M^{*3}, Sasanuma H^{*4}, Takeda S^{*4}, Sugasawa K^{*2}, Yasui M, Honma M, Ura K^{*1}: Alternate processing pathways of a single ribonucleotide incorporated into DNA and its consequences in human cells.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

^{*1} Graduate School of Science, Chiba University

^{*2} Biosignal Research Center, Kobe University

^{*3} Graduate School of Integrated Science for Life, Hiroshima University

^{*4} Graduate School of Medicine, Kyoto University

Liu W^{*1}, Yasui M, Sassa A^{*2}, Cao Y^{*1}, Xi J^{*1}, You X^{*1}, Honma M, Luan Y^{*1}: FTO's roles in DNA damage response and underlying mechanism.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

^{*1} Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

^{*2} Graduate School of Science, Chiba University

Takeiri A^{*}, Matsuzaki K^{*}, Tanaka K^{*}, Ogawa K, Yasui M, Honma M, Mishima M^{*}: An evaluation of γ H2AX focus induction in TK6 cells can be an initial follow-up approach after positive results in the Ames test; an optional part of a collaborative study by MMS. The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

* Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Honma M: Ames/QSAR International Challenge Project.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on

Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.19)

Honma M: We move to a new era "The Japanese Environmental Mutagen and Genome Society".

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.19)

Suzuki A^{*1}, Sassa A^{*2}, Yasui M, Honma M: Comparison analysis of backbones between 8-oxoG added DNA and intact DNA enclosed with water molecules by using an accelerated quantum chemical calculation.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

^{*1} New Industry Creation Hatchery Center, Tohoku University

^{*2} Graduate school of Science, Chiba University

Yamamoto M^{*}, Otani N^{*}, Yasui M, Ogawa K, Honma M: Evaluation of *in vitro* Comet assay using human lymphoblast TK6 cells as follow-up approaches for positive results in the Ames test: optional work of a collaborative study by MMS.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

* Astellas Pharma Inc.

Grúz P, Shimizu M^{*1}, Yamada M^{*2}, Sugiyama K, Honma M: Mechanisms of mutagenicity of ω -3 fatty acid peroxidation products.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

^{*1} Tokyo Healthcare University

^{*2} National Defense Academy of Japan

Takeishi A^{*1}, Yasui M, Sasanuma H^{*2}, Takeda S^{*2}, Sugawara K^{*3}, Honma M, Ura K^{*1}, Sassa A^{*1}: Mechanistic insight of unique mutations caused by a ribonucleotide embedded into DNA.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

^{*1} Graduate school of Science, Chiba University

^{*2} Graduate School of Medicine, Kyoto University

^{*3} Biosignal Research Center, Kobe University

Sakai Y^{*1}, Ishii T^{*1}, Takahashi Y^{*1}, Miura Y^{*1}, Fukushima T^{*1}, Kato M^{*2}, Sugiyama K: Comparison of *Salmonella typhimurium* tester strains TA97 and TA97a with TA1537.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

^{*1} Japan Tobacco Inc.

^{*2} CMIC Pharma Science Co., Ltd.

Kato M^{*1}, Hakura A^{*2}, Sugiyama K: Revisiting the bacterial mutagenicity assays (Ames test); summary report by a workgroup of the International Workshops on Genotoxicity Testing Genetic Toxicology (IWGT).

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

^{*1} CMIC Pharma Science Co., Ltd.

^{*2} Eisai Co., Ltd.

Yasui M, Fukuda T^{*1}, Ukai A, Maniwa J^{*2}, Yamamoto H^{*3}, Imamura T^{*4}, Fujishima S^{*5}, Otani N^{*6}, Narumi K^{*7}, Matsuzaki K^{*8}, Okada Y^{*9}, Nakagawa M^{*10}, Ueda M^{*11}, Misaki K^{*12}, Adachi J^{*13}, Ogawa K, Honma M: Evaluation of TK gene mutation assay as follow-up approaches with 10 chemicals for positive results in the Ames test: collaborative study by MMS.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen

Society (2019.11.18)

^{*1} BoZo Research Center Inc.

^{*2} AstraZeneca KK.

^{*3} Japan Tobacco Inc.

^{*4} Ina Research Inc.

^{*5} CERI

^{*6} Astellas Pharma Inc.

^{*7} Yakult Central Institute

^{*8} Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*9} Teijin Pharma, Ltd.

^{*10} LSI Medience Corporation

^{*11} BioSafety Research Center Inc.

^{*12} University of Shizuoka

^{*13} National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Masumura K, Ando T, Ukai A, Fujiwara S^{*}, Suzuki T^{*}, Yokose S^{*}, Takagi H^{*}, Nohmi T, Honma M: New strain of *gpt* delta transgenic rat is homozygous for transgene and highly improved packaging efficiency.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

^{*} Japan SLC, Inc.

Horibata K, Takasawa H^{*}, Taquahashi Y, Yokota S, Hamada S^{*}, Honma M: *In vivo* genotoxicity assessment of multi-wall carbon nanotubes using lung micronucleus assay.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

^{*} LSI Medience Corporation

Kasamatsu T, Kitazawa A, Tajima S^{*}, Kaneko M^{*}, Honma M: *In silico* genotoxicity assessment of flavoring substances using StarDrop.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

* HULINKS Inc.

Honma M, Yasui M, Sugiyama K, Masumura K, Horibata K, Yamada M*: Genotoxicity assessment of food flavoring substances used in Japan.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

* National Defense Academy of Japan

Sugiyama K, Furusawa H, Kinoshita M, Sato K, Honma M: Analysis of epigenetic effects of the mycotoxin Fumonisin B1 using FLO assay.

The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (2019.11.18)

清水雅富^{*1}, 台蔵彩子^{*2}, 川田憲一^{*1}, 小城明子^{*1}, Petr Grúz: 各種脂肪酸摂取比率が生体内代謝に及ぼす影響.

第42回日本分子生物学会年会 (2019.12.6)

^{*1} 東京医療保健大学

^{*2} 聖徳大学

Kasamatsu T, Kitazawa A, Sugiyama K, Suzuki T, Honma M: Improvement of Ames test database for developing QSAR prediction models.

59th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2020.3.15)

Aoki Y*, Matsumoto M*, Matsumoto M*, Masumura K, and Nohmi T: Oral administration of hexavalent chromium did not increase mutant frequency in the small Intestine of *gpt* delta mouse.

59th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2020.3.15)

* National Institute for Environmental Studies

杉山圭一, 木下麻緒, 本間正充: 酵母を用いた代謝活性化型エピ変異原検出法の構築.

日本農芸化学会2020年度大会 (2020.3.28)

田邊思帆里, 青柳一彦^{*1}, Sabina Quader^{*2}, Horacio Cabral^{*3}, 小野竜一, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*1}: がん及び幹細胞におけるWnt/beta-cateninシグナルパスウェイ.

日本薬学会第140年会 (2020.3.28)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

^{*3} 東京大学大学院工学系研究科

^{*4} 神戸大学大学院医学研究科

大野彰子, 渡邊昌俊*, 広瀬明彦: 多変量解析手法を用いた二酸化チタンナノ粒子の物理化学的性状に基づく毒性評価への応用.

日本薬学会第140年会 (2020.3.27)

* 三重大学大学院医学系研究科

福原潔^{*1}, 中西郁夫^{*2}, 大久保敬^{*2,3}, 今井耕平^{*1}, 水野美麗^{*1}, 松本謙一郎^{*2}, 大野彰子: C-メチルフラボノイドのラジカル消去作用.

日本農芸化学会2020年度大会 (2020.3.27)

^{*1} 昭和大学薬学部

^{*2} (独) 放射線医学総合研究所

^{*3} 大阪大学高等共創研究院先導的学際研究機構

吉井啓太*, 西浦博*, 井上薫, 山口崇幸*, 広瀬明彦: BMD法適用におけるモデル選択手法の定量的評価.

第90回日本衛生学会学術総会 (2020.3.26)

* 北海道大学大学院医学研究院

Yamada T, Matsumoto M, Kawamura T, Miura M, Hirose A: Read-across case study on testicular toxicity of ethylene glycol methyl ether-related substances for the fourth cycle of OECD IATA Case Studies Project. 59th Annual Meeting of Society of Toxicology (2020.3.19)

Inoue K, Yoshida K, Kawakami T, Sakai S, Kubota R, Ikarashi Y, Hirose A: Health risk assessment of ethylenethiourea in crumb rubber based on original exposure scenario for Japanese soccer players on the synthetic turf fields.

59th Annual Meeting of SOT (2020.3.18)

Yoshii K*, Nishiura H*, Inoue K, Hirose A: Evaluation

of model selection criteria including model averaging during the application of benchmark dose method to quantal response data.

59th Annual Meeting of SOT (2020.3.17)

* Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Ashikaga T, Narita K*, Okutomi H*, Kawakami K*, Sui H*: Effectiveness of h-CLAT, an *In Vitro* Skin Sensitization Test Method, in Evaluating Respiratory Sensitizers.

59th Annual Meeting of SOT (2020.3.17)

* Food and Drug Safety Center, Hatano Research Institute

Hirose A, Yoshii K^{*1}, Inoue K, Shigeta Y, Matsumoto M, Kawamura T, Yamaguchi T^{*2,3}, Nishiura H^{*1}: Performance comparison of BMDL calculation by the model averaging methods for quantal dataset.

59th Annual Meeting of SOT (2020.3.16)

^{*1} Graduate School of Medicine, Hokkaido University

^{*2} CREST

^{*3} Shiga University

田邊思帆里, 青柳一彦^{*1}, Sabina Quader^{*2}, Horacio Cabral^{*3}, 小野竜一, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*1}: がん関連Wnt/beta-cateninシグナルパスウェイに関する有害性発現経路 (Adverse Outcome Pathway; AOP) の開発.

第93回日本薬理学会年会 (2020.3.16)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

^{*3} 東京大学大学院工学系研究科

^{*4} 神戸大学大学院医学研究科

田邊思帆里, 青柳一彦^{*1}, Sabina Quader^{*2}, Horacio Cabral^{*3}, 小野竜一, 広瀬明彦, 横崎宏^{*4}, 佐々木博己^{*1}: 骨髄由来間葉系幹細胞及び胃がんにおける上皮間葉転換関連分子パスウェイ及びがん幹細胞ネットワーク.

第19回日本再生医療学会総会 (2020.3.12)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

^{*3} 東京大学大学院工学系研究科

^{*4} 神戸大学大学院医学研究科

北條幹^{*1}, 坂本義光^{*1}, 山本行男^{*1}, 前野愛^{*1}, 多田幸恵^{*1}, 長谷川悠子^{*1}, 湯澤勝廣^{*1}, 長澤明道^{*1}, 田中和良^{*1}, 矢野範男^{*1}, 鈴木俊也^{*1}, 猪又明子^{*1}, 守安貴子^{*1}, 広瀬明彦, 中江大^{*2}: MWCNT誘発性のラット腹膜中皮腫発症過程における炎症および免疫関連因子に着目した病理組織学的解析.

第36回日本毒性病理学会学術集会 (2019.2.14)

^{*1} 東京都健康安全センター

^{*2} 東京農業大学

坂本義光^{*1}, 北條幹^{*1}, 前野愛^{*1}, 鈴木俊也^{*1}, 猪又明子^{*1}, 守安貴子^{*1}, 広瀬明彦, 中江大^{*2}: 多層カーボンナノチューブを反復気管内投与したラットにおける肺神経内分泌細胞 (PNEC) の増生.

第36回日本毒性病理学会学術集会 (2019.2.14)

^{*1} 東京都健康安全センター

^{*2} 東京農業大学

前野愛^{*1}, 坂本義光^{*1}, 北條幹^{*1}, 湯澤勝廣^{*1}, 長谷川悠子^{*1}, 長澤明道^{*1}, 大貫文^{*1}, 鈴木俊也^{*1}, 猪又明子^{*1}, 守安貴子^{*1}, 後藤裕子^{*2}, 大西誠^{*2}, 小林憲弘, 広瀬明彦, 中江大^{*3}: 異なる投与器具を用いた多層カーボンナノチューブ (MWCNT) のラット気管内投与試験における肺毒性と肺負荷量の比較.

第36回日本毒性病理学会学術集会 (2019.2.14)

^{*1} 東京都健康安全センター

^{*2} 日本バイオアッセイ研究センター

^{*3} 東京農業大学

田邊思帆里, 青柳一彦^{*1}, Sabina Quader^{*2}, 小野竜一, 広瀬明彦, 横崎宏^{*3}, 佐々木博己^{*1}: The Wnt/beta-catenin signaling pathway and its relation to cancer and stem cells.

第2回医薬品毒性機序研究会 (2020.1.23-24)

^{*1} 国立がん研究センター研究所

^{*2} ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

^{*3} 神戸大学大学院医学研究科

山田隆志, 広瀬明彦, 石田誠一, 笠松俊夫, 本間正充: 化学物質のヒト健康リスク評価に対する*in silico* アプローチの開発動向.

第47回構造活性相関シンポジウム(2019.12.12)

Hirose A, Kobayashi N, Kurimoto M, Yamamoto H*, Ikarashi Y, Yamada T: Construction of databases of environmental fate and ecotoxicity for the development of environmental risk evaluation system of pharmaceuticals.

Society of Risk Analysis 2019 Annual meeting(2019.12.9)

* 国立環境研究所

明関由里子, 吉田喜久雄, 石田誠一, 山田隆志: 生理学的薬物動力学(PBPK)モデルパラメータの物質群毎の特徴の解析.

第32回日本リスク学会年次大会(2019.11.23)

小島肇: 安全性評価試験法のOECD等における国際動向と課題.

日本動物実験代替法学会第32回大会(2019.11.22)

足利太可雄: 呼吸器感作性物質評価に関するh-CLATの有用性検討.

日本動物実験代替法学会第32回大会(2019.11.22)

赤木隆美^{*1}, 村上将登^{*1}, 宮崎裕美^{*2}, 田口浩之^{*3}, 池田英史^{*4}, 加藤雅一^{*5}, 山田知美^{*6}, Mura Simona^{*7}, Couvreur Patrick^{*7}, 足利太可雄, 小島肇, 明石満^{*1}: 交互積層細胞コーティング技術を用いた三次元全層皮膚モデルの構築と皮膚刺激性試験バリデーション研究.

日本動物実験代替法学会第32回大会(2019.11.21)

*¹ 大阪大学大学院 生命機能研究科

*² 防衛医科大学校 防衛医学研究センター

*³ 花王株式会社

*⁴ 株式会社マンダム

*⁵ 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

*⁶ 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部

*⁷ Institut Galien Paris-Sud

山口宏之^{*1,2}, 押方歩^{*1}, 綿谷弘勝^{*1}, 小島肇, 竹澤俊明^{*1}: Vitirgel-EIT法を固体に適用するための新たな適用範囲の提案.

日本動物実験代替法学会第32回大会(2019.11.21)

*¹ 農業・食品産業技術総合研究機構

*² 関東化学株式会社 伊勢原研究所

秋元美由紀^{*1}, 吉田浩介^{*2}, 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}, 草苺啓^{*5}, 神谷孝平^{*5}, 河上強志, 小島幸一^{*6}, 寒水孝司^{*7}, 小野敦^{*8}, 小島肇, 藤田正晴^{*1}, 山本裕介^{*1}, 笠原利彦^{*1}: ADRAにおけるDMSO溶媒中でのNACの酸化と感作性予測精度に与える影響.

日本動物実験代替法学会第32回大会(2019.11.21)

*¹ 富士フイルム株式会社 ESG推進部 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター

*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 日産化学株式会社 生物科学研究所 安全性研究部

*⁶ (一財)食品薬品安全センター 秦野研究所

*⁷ 東京理科大学 工学部 情報工学科

*⁸ 岡山大学 医歯薬学総合研究科薬学系

成田和人*, 奥富弘子*, 川上久美子*, 須井哉*, 足利太可雄: 呼吸器感作性物質評価に対するh-CLATの有用性検討.

日本動物実験代替法学会第32回大会(2019.11.21)

* (一財)食品薬品安全センター 秦野研究所

木村裕^{*1}, 安野理恵^{*2}, 渡辺美香^{*3}, 小林美和子^{*3}, 岩城知子^{*4}, 藤村千鶴^{*1}, 近江谷克裕^{*2}, 山影康次^{*3}, 中島芳浩^{*4}, 真下奈々^{*5}, 高木佑実^{*5}, 大森崇^{*5}, 小島肇, 相場節也^{*1}: Multi-ImmunoTox Assay (MITA)の予測性評価に必要な文献に基づく化学物質免疫毒性分類の試み.

日本動物実験代替法学会第32回大会(2019.11.20)

*¹ 東北大学 大学院医学研究科

*² 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門

*³ (一財)食品薬品安全センター 秦野研究所

*⁴ 産業技術総合研究所 健康工学研究部門

*⁵ 神戸大学大学院医学研究科

Kojima H: Modern Cosmetic Testing Technology that Alternative to Animal Testing (efficacy, safety evaluation).

The 2nd TISTR and JAIMA conjoint conference (2019.11.7)

Suzuki M*, Ambe K*, Tohkin M*, Yamada T,

Ashikaga T: Development of *in silico* prediction model for skin sensitization using the alternative tests dataset.

情報計算化学生物学会 (CBI学会) 2019年大会 (2019.10.22-24)

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

Kojima H: Asian Consortium for Three Rs. European Society for Alternatives to Animal Testing (EUSAAT) 2019 (2019.10.12)

坂本義光^{*1}, 広瀬明彦, 中江大^{*2}: Time course of histopathology and the status of involved humoral factors during the carcinogenesis of MWCNT in rats. 第78回日本癌学会学術総会 (2019.9.28)

^{*1} 東京都健康安全センター

^{*2} 東京農業大学

田邊思帆里, Sabina Quader^{*1}, 小野竜一, 青柳一彦^{*2}, 広瀬明彦, 横崎宏^{*3}, 佐々木博己^{*2}: 胃がん及び幹細胞における上皮間葉転換関連ネットワークパスウェイ. 第78回日本癌学会学術総会 (2019.9.27)

^{*1} ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

^{*2} 国立がん研究センター研究所

^{*3} 神戸大学大学院医学研究科

Kojima H: Establishment of the Asian Consortium for Three Rs supported by ASCCT, 8th Annual Meeting of the American Society for Cellular and Computational Toxicology (2019.9.25)

福原潔^{*1}, 中西郁夫^{*2}, 今井耕平^{*1}, 松本謙一郎^{*2}, 大野彰子: 鉄錯体形成をトリガーとした新規抗酸化物質の開発.

第43回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 (2019.9.20)

^{*1} 昭和大学薬学部

^{*2} (独) 放射線医学総合研究所

Matsumoto M, Igarashi T, Inoue K, Yamada T, Hirose A: Hazard assessment of hydrazine, a possible migration contaminant from drinking water apparatus.

EUROTOX 2019(2019.9.11)

Watanabe W*, Akashi T*, Hirose A, Miyauchi A*, Yoshida H*, Kurokawa M*: Effects of double-walled carbon nanotubes on the early phase of respiratory syncytial virus infection in mice.

EUROTOX 2019(2019.9.11)

* 九州保健福祉大学大学院保健科学研究科

Hojo M^{*1}, Maeno A^{*1}, Sakamoto Y^{*1}, Onuki A^{*1}, Hasegawa Y^{*1}, Yuzawa K^{*1}, Kubo Y^{*1}, Nagasawa A^{*1}, Ohnishi M^{*2}, Goto Y^{*2}, Taquahashi Y, Kobayashi N, Suzuki T^{*1}, Inomata A^{*1}, Moriyasu T^{*1}, Hirose A, Nakae D^{*3}: Clearance of multi-walled carbon nanotubes in rat lungs after intratracheal instillation: a comparison of different instillation devices.

EUROTOX 2019(2019.9.11)

^{*1} 東京都健康安全センター

^{*2} 日本バイオアッセイ研究センター

^{*3} 東京農業大学

小島肇: OECD AOP プロジェクト. 第26回日本免疫毒性学会学術年会 (2019.9.10)

足利太可雄: 免疫毒性AOP開発が目指すもの. 第26回日本免疫毒性学会学術年会 (2019.9.10)

Fukuhara K^{*1}, Imai K^{*1}, Nakanishi I^{*2}, Matsumoto K^{*2}, Ohno A: Planar catechin conjugated with DTPA as a promising antioxidant triggered by Fe³⁺ coordination. 258th ACS National Meeting (2019.8.29)

^{*1} School of Pharmacy, Showa University,

^{*2} Quantitative RedOx Sensing Team (QRST), Department of Basic Medical Sciences for Radiation Damages, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST)

Kojima H: Safety evaluation of cosmetic ingredients using 3-D models.

Conference on Analytical Techniques for Cosmetics (2019.7.25)

Yoshii K*, Nishiura H*, Inoue K, Hirose A: Assessing

model selection criteria during the application of benchmark dose method to quantal response data: Japanese perspectives.

15th International Congress of Toxicology (2019.7.16)

* Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Kojima H: 21st Century Toxicology and Regulatory Testing: An Update from East Asia.

The 15th International Congress of Toxicology (ICTXV) (2019.7.16)

Yamada T, Jojima K, Hirose A: Development of hepatotoxicity prediction model using *in vitro* assay data of the molecular key events.

IUTOX 15th International Congress of Toxicology (2019.7.16)

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Aoyagi K^{*2}, Hirose A, Yokozaki H^{*3}, Sasaki H^{*2}: Molecular Network Pathway Mechanism in Drug Resistance, Cancer and Stem Cells. ISSCR (International Society for Stem Cell Research) 2019 Annual Meeting (2019.6.28)

^{*1} Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

^{*2} National Cancer Center Research Institute

^{*3} Kobe University of Graduate School of Medicine

小島肇: OECD AOPプロジェクトにおける日本の対応. 第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

溝井健太^{*1}, 細野麻友^{*1}, 松本映子^{*1}, 矢野健太郎^{*1}, 下井昭仁^{*2}, 小島肇, 萩原琢男^{*1}: 肝スフェロイドを用いた薬物の経口急性毒性試験の実験動物代替法の検討. 第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

^{*1} 高崎健康福祉大学薬学部

^{*2} 株式会社イナリサーチ

松本真理子, 川村智子, 井上薫, 山田隆志, 広瀬明彦: 水道水中の汚染化学物質に対する亜急性参照値の導出. 第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

磯貴子, 松本真理子, 鈴木洋, 川村智子, 山田隆志, 井上薫, 杉山圭一, 森田健, 本間正充: 食品用器具・容器包装材料のポジティブリスト化に向けた安全性評価: 脂肪酸類のグループ評価.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

大野彰子, 山田隆志, 広瀬明彦: データベースを活用した神経毒性の*in silico*予測手法の開発.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

福原潔^{*1}, 今井耕平^{*1}, 中西郁夫^{*2}, 大久保敬^{*2,3}, 大野彰子, 水野美麗^{*1}, 福住俊一^{*4}: C-メチルフィセチンのラジカル消去活性.

第72回日本酸化ストレス学会学術集会 (2019.6.27)

^{*1} 昭和大学薬学部

^{*2} (独)放射線医学総合研究所

^{*3} 大阪大学高等共創研究院先導的学際研究機構

^{*4} 名城大学理工学研究科

小島肇, 小川久美子, 西川秋佳^{*1}, 若林敬二^{*2}, 鰐淵英機^{*3}, 林真^{*4}, 福島昭治^{*5}, 遠山千春^{*6,7}: 実験動物を用いた安全性・リスク評価に携わる人材育成の必要性.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

^{*1} 済生会宇都宮病院

^{*2} 静岡県立大学

^{*3} 大阪市立大学医学部

^{*4} makoto international consulting

^{*5} 化学物質安全性評価研究推進機構

^{*6} 健康環境科学技術 国際コンサルティング (HESTIC)

^{*7} 東京大学

小島肇: 皮膚感作性試験代替法を行政的に受け入れるための国際動向.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

東端裕司^{*1}, 伊藤浩太^{*1}, 遠藤ちひろ^{*1}, 安彦由喜恵^{*1}, 榊原隆史^{*1}, 河村公太郎^{*1}, 松浦正男^{*1}, Raabe H^{*2}, 吉川環, 小島肇: ウシ摘出角膜の混濁度および透過性試験法 (BCOP試験) への病理組織学的検査組込の妥当性の検証 - 2施設での病理組織学的評価の比較 -. 第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

^{*1} 株式会社化合物安全性研究所

^{*2} Institute for In Vitro Sciences, Inc.

山田隆志, 本間正充, 広瀬明彦: 国立衛研における化学物質の規制安全評価のための*in silico*アプローチの開発と改良の現状.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

前野愛^{*1}, 坂本義光^{*1}, 北條^{*1}幹, 湯澤勝廣^{*1}, 長谷川悠子^{*1}, 長澤明道^{*1}, 久保喜一^{*1}, 安藤弘^{*1}, 海鉾藤文^{*1}, 田中和良^{*1}, 鈴木俊也^{*1}, 猪又明子^{*1}, 守安貴子^{*1}, 広瀬明彦, 中江大^{*2}: 多層カーボンナノチューブ (MWCNT) のラット気管内投与試験の生体内分布と呼吸器毒性における投与器具の比較.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.27)

^{*1} 東京都健康安全センター

^{*2} 東京農業大学

小島肇: *In vitro*から*in vivo*の予測, ヒト外挿性向上への期待.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.26)

広瀬明彦: PDE設定の基本的考え方.

第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.26)

Kojima H: Use of new approach methods (NAM) in next generation risk assessment (NGRA).

11th World Surfactant Congress (2019.6.4)

Kojima H: The Japanese Strategy on Chemical Risk Assessment with New Approaches.

International Symposium of Advancing the Chemical Risk Assessment: New Approaches for a Sustainable Future (2019.5.31)

Yamada T, Matsumoto M, Miura M, Hirose A: Case

Study on the Use of Integrated Approach to Testing and Assessment for Testicular Toxicity of Ethylene Glycol Methyl Ether (EGME)-Related Chemicals.

EU-ToxRisk workshop on NAM-supported read-across: from case studies to regulatory guidance in safety assessment (2019.5.20)

Kojima H, Ikarashi Y, Nakada T^{*1}, Yagami A^{*2}, Todo H^{*3}, Hoshino Y^{*4}, Kubo F^{*4}, Nishimura J^{*4}, Nakajima Y^{*4}, Sakaguchi H^{*5}, Yamaguchi M^{*5}, Sugiyama M^{*5}, Hatao M^{*5}: Guidance on the Use of Alternative Test Methods for the Safety Assessment of Cosmetics and Quasi-Drugs.

Dermatology and Cosmetology Conference 2019 (2019.5.14)

^{*1} Department of Dermatology, Showa University, Fujigaoka Hospital

^{*2} Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine

^{*3} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University

^{*4} Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

^{*5} Japan Cosmetic Industry Association

Kojima H: ICCR update for the safety assessment of cosmetic ingredients.

Workshop on Cosmetic Risk Assessment and Regulatory Application of Non-animal Testing Technology (2019.4.16)

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: 第11回世界薬局方会議

出席者: 奥田晴宏

開催場所, 時期: ストラスブルグ (フランス), 2020年2月18日~19日

参加者内訳, 人数: WHO, 国際薬局方, 米国, 日本, 英国, 欧州, ブラジル, メキシコから19名

会議内容: 7つの局方担当者が参加し, 今後の世界薬局方会議の運営方針を議論した. 薬局方の価値に関する白書の作成, PDGとIMWPの情報共有プロセスの整備, サルタン系医薬品における発がん性物質の管理に関する情報共有などを行った.

会議名: 医薬品規制調和国際会議 M9 専門家作業部会

出席者: 吉田寛幸

開催場所, 時期: アムステルダム (オランダ), 2019年6月3日~6日

参加者内訳, 人数: MHLW/PMDA, FDA, EMA, ANVISA, CFDA, EFPIA, Health Canada, HSA, IGBA, JPMA, MFDS, PhRMA, Swissmedic, WSML, IFPMA, WHO, COFEPRIS, TFDA, TGAより, 約30名

会議内容: ICH M9 (BCSに基づくバイオウエーバー)の専門家作業部会の第5回対面会合が開催された. 前年度に実施された各地域の意見募集に基づき, ガイドライン案の修正を行うための議論を行った.

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: アムステルダム (オランダ), 2019年6月2日~6日

参加者内訳, 人数: ANVISA, BIO, EC/EMA, EFPIA, FDA, HSA, IGBA, JPMA, MFDS, MHLW/PMDA, NMPA, PhRMA, Swissmedic, TFDA, IFPMA, APIC, EDQM, Kazakhstan NC, TITCK, USPより, 計27名

会議内容: ICH Q2 (R2)/Q14 専門家作業部会の第2回対面会合が開催された. 分析法バリデーションの用語やより進んだ分析法開発の要素など, 電話会議などで抽出された主な論点について議論し, Q2 (R2) および Q14それぞれの Technical Document案を作成した.

会議名: WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS2019)

出席者: 生物薬品部 多田稔

開催場所, 時期: ジュネーブ (スイス), 2019年10月21

日~24日

参加者内訳, 人数: 各国専門家及びWHO事務局

会議内容: 生物学的製剤に関連するガイドラインと生物学的製剤の国際標準品の策定に関して議論が交わされ, RSウイルスワクチンの品質・有効性・安全性に関するガイドラインのほか, 24個のWHO国際標準品の新規策定と7個のWHO国際標準品の更新が承認された.

会議名: 医薬品規制調和国際会議 Q2 (R2)/Q14 専門家作業部会

出席者: 生物薬品部 柴田寛子, 薬品部 檜山行雄

開催場所, 時期: シンガポール, 2019年11月17日~20日

参加者内訳, 人数: ANVISA, BIO, EC/EMA, EFPIA, HSA, IGBA, JPMA, MFDS, MHLW/PMDA, NMPA, PhRMA, Swissmedic, TFDA, IFPMA, APIC, EDQM, Kazakhstan NC, USPより, 計25名

会議内容: ICH Q2 (R2)/Q14 専門家作業部会の第3回対面会合が開催された. 主に全体の構成と内容, 両方のガイドラインで共通して用いられる用語とその定義について議論し, Q2 (R2) および Q14それぞれの Technical Document案の編集・修文作業を行った.

会議名: 医薬品規制調和国際会議 M10 専門家作業部会

出席者: 生物薬品部 石井明子, 医薬安全科学部 斎藤嘉朗

開催場所, 時期: シンガポール, 2019年11月17日~11月20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)の専門家作業部会の第6回対面会合が開催された. 各極での意見公募で寄せられた意見をもとに, ガイドライン本文改訂のための議論を行った.

会議名: 国際標準化機構TC249第10回全体会議

出席者: 生薬部 袴塚高志, 内山奈穂子

開催場所, 時期: バンコク (タイ), 2019年6月3日~6日

参加者内訳, 人数: 日本, 韓国, 中国, ドイツなどの中国伝統医学関係者とアカデミアの専門家200名

会議内容: 東アジア伝統医学に関する国際標準の作成作業に参画し, 生薬顆粒製剤の製造工程管理要件に関する国際標準の発行に向けて活動した.

会議名：2019年度生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会（FHH）第2分科会

出席者：生薬部 袴塚高志，政田さやか

開催場所，時期：清州（韓国），2019年6月25日～26日

参加者内訳，人数：日本，韓国，香港の天然物医薬品規制当局関係者とアカデミアの専門家15名程度

会議内容：生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議の第2分科会に参加した。FHHの7つのメンバー国・地域のうち3国の代表とオブザーバーとしてWHO関係者等が参加し，生薬標準品の分析バリデーション結果や植物薬不純物情報の事例とデータベース，ウェブベースの情報共有システムの導入について議論された。

会議名：第4回東アジア三国薬局方（生薬等）検討会

出席者：生薬部 袴塚高志，丸山卓郎，内山奈穂子，政田さやか，徳本廣子

開催場所，時期：川崎（日本），2019年11月11日

参加者内訳，人数：日本薬局方草案検討委員会生薬等委員会専門委員と中国薬典委員会関係者，韓国薬局方委員会関係者等52名

会議内容：日中の薬局方委員会（生薬部門）において局方作成に携わる委員が一同に会し，同じ東洋文化圏での天然物医薬品の規格化・標準化に関する方針，手順，課題，将来構想などについて意見交換する場として設けられた本検討会において，本年度は「天然薬物の品質管理」をテーマとして，日中韓薬局方における具体的事例が紹介され，2019年におけるトピックスが議論された。

会議名：第17回生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議（FHH）常任委員会

出席者：生薬部 袴塚高志，政田さやか

開催場所，時期：ソウル（韓国），2019年11月14日～15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17回常任委員会に参加した。FHHの6つのメンバー国・地域の代表とスイスからオブザーバーが参加し，生薬に関する局方比較，生薬標準品，FHH website改正，植物薬不純物情報，植物薬の市販後調査，FHH創立20周年事業等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）WG1会議

出席者：生薬部 袴塚高志，内山奈穂子

開催場所，時期：東京（日本），2019年12月2日～3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，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：WHO 第11回植物薬に関する国際規制調和会議

出席者：生薬部 袴塚高志

開催場所，時期：ブタペスト（ハンガリー），2019年12月5～7日

参加者内訳，人数：ドイツ，ハンガリー，ブラジル，中国，日本などの植物薬に関連する規制当局関係者約30名

会議内容：各国の植物薬の規制関連のトピックスについて情報共有し，植物薬の品質確保，不純物分析，薬剤監視などのWG活動の報告を受け，国際植物薬局方の作成に関する準備状況について議論された。

会議名：第63会期国連麻薬委員会

出席者：生薬部 花尻瑠理

開催場所，時期：ウィーン（オーストリア），2020年3月2日～6日

参加者内訳，人数：麻薬委員会の委員国53カ国（日本を含む）及びその他関係諸国・地域の代表者等1,000名程度

会議内容：プレナリーや決議案審議（12課題が提出）が終日行われた。その他，麻薬，覚せい剤，大麻，危険ドラッグ等に関する100近いサイドイベントが開催された。日本からは5省庁及びウィーン国際機関日本政府代表部の関係者が出席した。

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）総会及びISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）会議

出席者：中岡竜介，岡本吉弘，迫田秀行

開催場所，時期：スウェーデン，ルンド，2019年10月14日～18日

参加者内訳，人数：日本，ドイツ，米国，英国，韓国等17ヶ国，約200名

会議内容：会議では，整形外科用インプラント，循環器系医療機器，電気駆動型医療機器等の植込み型医療機器に関する国際標準化文書作成のための発表及び討議が行われた。中岡はSC 7の国際幹事であるため，前日の標準化の重複を防ぐためのタスクフォース会議及び総会事前打合せ会議から参加した。SC 7においては，現在主たる作業である“General requirements for TEMPs”の標準化文書作成が進められ，再度投票を行い発行の可否を問うこととなった。MRIを利用した再生軟骨評価技術の標準化については，技術報告書としての発行を目指した討議が進められていたが，中央事務局担当者からの

指摘を受け技術仕様書としての発行を目指すこととなった。また、日本からバイオセラミックス関係の標準化提案に係るプレゼンが行われ、今後の取り扱いについて討議された。

TC 150直下のWGや他のSCでも、数件の日本提案を含む各種外科用インプラント関係の標準化文書作成作業が行われ、出席者らも参加して活発な意見交換を行った。また、昨年に引き続き、ポリエチレン製の医療機器に生じる不具合の一つであるデラミネーションに着目した材料評価技術に関する標準化文書作成提案を目的とした予備作業が出席者により行われたが、討議の結果、その採択は持ち越しとなった。

会議名：ISO/TC 194 (医療機器の生物学的・臨床評価) 暫定WG会議

出席者：加藤玲子、宮島敦子

開催場所、時期：米国、アーリントン、2019年10月14日～17日

参加者内訳、人数：日本、米国、フランス、ドイツ、英国等10ヶ国以上、約80名

会議内容：2020年5月に開催予定の総会に備えて、標準化文書案の作成作業を進めておくべき6つのWGで暫定会議が開催された。いずれのWGも化学分析技術を医療機器及び材料の生物学的安全性評価に利用するための標準作成を目的としており、その標準に我が国の考え方を反映させるべく出席して討議に積極的に参加し、活発な意見交換を行った。暫定会議における主題は、動物福祉の要件に関わる標準の改訂、遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性試験に関わる標準の改訂、再構築ヒト培養皮膚モデルを利用した*in vitro*試験結果に基づく刺激性試験に関わる標準の作成、感作性試験に関わる標準の改訂では有機溶媒抽出の再考及び*in vitro*試験の情報提供、試験材料の抽出液調製条件の再考、化学分析手法の適用した生物学的安全性評価等についてであった。

会議名：AAMI (医療機器発展協会) 滅菌および感染防止に関する会議

出席者：宮島敦子

開催場所、時期：米国、アーリントン、2019年10月21日～25日

参加者内訳、人数：米国、日本、フランス、ドイツ、英国等5ヶ国以上、約200名

会議内容：AAMIにおいて、滅菌標準化週間が春秋に開催されており、秋の滅菌標準化週間の会議が開催された。会議では16のWGが開催された。WG93は、再使用可能な医療機器の洗浄に関するWGで、現在作成中のAAMI ST98 ヘルスケア製品の洗浄性検証-医療機器の

洗浄プロセスの開発と検証の要件のドラフト文書に対する各委員からのコメントについて討議を行い、文書の修正を行った。洗浄性評価の項目及びエンドポイントについて討議し、ST98は来年春の会議までに最終文書の作成を目指す。

会議名：第87回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (JECFA)

出席者：食品添加物部 杉本直樹

開催場所、時期：ローマ (スイス、2019年6月4日～13日)

参加者内訳、人数：毒性等20名、規格等12名、事務局等8名の合計40名

会議内容：食品添加物ではブラックキャロット抽出物、ブリリアントブラックPN、カロテノイド (プロビタミンA)、ジェランガム、L-アスパラギン酸カリウム塩、ローズマリー抽出物の安全性評価が行われた。また、カシアガム、グリセリンケン酸脂肪酸エステル (CITREM)、メタ酒石酸、マンノプロテイン、ステビオールグルコサイド及び香料の添加物規格の新規作成や見直しが行われた。

会議名：日本食鳥協会HACCP衛生管理導入推進検討会

出席者：食品衛生管理部 朝倉宏

開催場所、時期：東京 (日本)、2019年4月17日

参加者内訳、人数：食鳥関連団体代表、厚生労働省・農林水産省衛生行政担当者、及び学識者、約20人

会議内容：認定小規模食鳥処理場におけるHACCP導入手引書作成について討議・助言を行った。

会議名：EuroCiguaプロジェクト会議 (Fourth Annual Meeting of the EuroCigua project)

出席者：食品衛生管理部 大城直雅

開催場所、時期：マデイラ島フンシャル (ポルトガル)、令和元年5月30日

参加者内訳、人数：EuroCiguaプロジェクト事務局 AECOSAN、欧州各国及びカナリア諸島とマデイラ諸島地域行政機関担当者等、約30人

会議内容：ヨーロッパにおけるシガテラ食中毒のリスク評価について、プロジェクト推進に対し助言するとともに意見及び情報交換を行った。

会議名：天然資源の開発利用に関する日米会議有毒微生物専門部会第53回日米合同部会 (United States-Japan cooperative program on development and utilization of Natural Resources (UJNR) Joint panel on toxic microorganisms 53rd annual meeting)

出席者：食品衛生管理部 朝倉宏、佐々木貴正、衛生微生物部 工藤由起子、渡辺麻衣子

開催場所、時期：アトランタ（米国）、2019年6月9日～14日

参加者内訳、人数：米国FDA、CDC等の委員及び日本側委員等、約20人

会議内容：食品有毒微生物等の制御や発生動向に関する科学的知見の収集・交換を行った。

会議名：第38回国際標準化機構技術委員会34分科会9（38th ISO/TC34/SC9）

出席者：食品衛生管理部 岡田由美子

開催場所、時期：ミラノ（イタリア）、2019年7月9日～12日

参加者内訳、人数：フランス、オーストラリア、ベルギー、カナダ、フィンランド、ドイツ、インド、アイルランド、イラン、日本、オランダ、スペイン、スイス、イギリス、タイ、アメリカ、ケニア、スリランカ、50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：欧州標準化委員会技術委員会275ワーキンググループ6（CEN/TC275/WG6）

出席者：食品衛生管理部 岡田由美子

開催場所、時期：ミラノ（イタリア）、2019年7月8日

参加者内訳、人数：フランス、オーストラリア、ベルギー、フィンランド、ドイツ、アイルランド、日本、オランダ、スペイン、スイス、イギリス、約30人

会議内容：欧州圏における食品中の微生物検出のための標準法の改正、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：令和元年度衛生微生物技術協議会カンピロバクターレ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：熊本（日本）、2019年7月10日～11日

参加者内訳、人数：地方衛生研究所検査担当者及びカンピロバクターレファレンスセンター委員、約60人

会議内容：昨年度のレ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：令和元年度国際酪農連盟日本国内委員会衛生・微生物専門部会

出席者：食品衛生管理部 朝倉宏

開催場所、時期：東京（日本）、2019年8月30日

参加者内訳、人数：国内の乳業団体代表、衛生行政担当者、及び学識者、約25人

会議内容：昨年度の活動報告及び今年度の活動予定に関する討議を行った。

会議名：令和元年度食品薬品安全センター食品衛生外部精度管理調査成績評価委員会

出席者：食品衛生管理部 朝倉宏

開催場所、時期：東京（日本）、2020年1月31日

参加者内訳、人数：食品薬品安全センター、厚生労働省衛生行政担当者、及び学識者、約20人

会議内容：外部精度管理調査成績について討議・助言を行った。

会議名：第17回食品安全フォーラム（日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会主催）、「ゲノム編集技術を利用した食品の安全性確保の取組み」

時期：2019年11月29日

会議名：Codex残留農薬部会第51回会合

出席者：安全情報部 渡邊敬浩

開催場所、時期：澳門（中華人民共和国）、2019年4月8日～4月13日

参加者内訳、人数：45加盟国、EU及び11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、食品と飼料のCodex分類案、MRL設定の優先リスト、MRLの設定を免除し得る化合物に関するガイダンス及び、国際短期摂取量推定（IESTI）の方法論の見直し等に関して議論された。本会合で採択された32農薬に係る合計326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：Codex分析・サンプリング法部会第40回会合

出席者：安全情報部 渡邊敬浩

開催場所、時期：ブダペスト（ハンガリー）、2019年5月27日～5月31日

参加者内訳、人数：49加盟国、EU及び12国際組織

会議内容：更新を含め多数の分析法並びにサンプリング法が承認された。その一方で、分析対象の不明確さや記載内容の不一致等を理由に複数の方法が承認されなかった。分析法及びサンプリングプラン承認のガイドラインが開発され、CCMASによる内部使用のための情報提供文書とされた。分析・サンプリング法規格（CXS 234）の前文と構造の検討が完了し、Codex総会による最終採択に諮られた。測定値の不確かさの一般ガイド（CXG 54）の改定作業はステップ5に進められた。

会議名：第34回OECD GLP作業部会 (OECD 34h Meeting of the Working Group on GLP)

出席者：毒性部 山本雅也

開催場所，時期：日本，仙台，2020年2月16日～18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40名

会議内容：2019年現地評価訪問報告，2020年現地評価訪問計画，GLP原則及びそれに関連する規定文書等に基づく必要な規定類の整備，各国のGLP適合施設に係る情報交換，査察官のトレーニングコースの実施結果，計画等について議論を行った。

会議名：医薬品規制調和国際会議 (S11)

出席者：毒性部 高橋祐次

開催場所，時期：オランダ，アムステルダム，2019年6月3日～6日

参加者内訳，人数：EU，EFPIA，MHLW/PMDA，JPMA，FDA，PhRMA，Swissmedic，BIO，MFDS，CFDA，HAS 21名 (S11参加者のみ)

会議内容：2018年度に公開したS11のステップ2文書に関して寄せられた500を超えるパブリックコメントを整理し取り纏め，メジャーコメント22を選択して対応した。本文及び図表 (WoEアプローチ，発達比較表) の改定作業を実施し，一定の進捗をみた。その後，電話会議，メールによる協議により必要な修正を順次行い改訂を加えた。本会議での議論をベースに電話会議，メールでガイドライン案を最終化し2020年3月にステップ3に到達した。

会議名：第87回FAO/WHO合同食品添加物専門家会合 (JECFA)

出席者：病理部 高須伸二

開催場所，時期：ローマ (イタリア)，2019年6月4日～13日

参加者内訳，人数：14か国より38名

会議内容：黒ニンジン抽出物，ジェランガム，ローズマリー抽出物など6種類の食品添加物の安全性評価を行った。

会議名：ICH-M7 (R2) (DNA反応性不純物) に関する専門家会議

出席者：変異遺伝部 本間正充，有機化学部 出水庸介

開催場所，時期：オランダ・アムステルダム，2019年6月1～7日

参加者内訳，人数：23名

会議内容：ICH医薬品規制調和国際会議に出席し，M7ガイドライン (潜在的発がんリスクを低減するための

医薬品中DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理) の改定 (R2) 作業にラポーターとして参画した。会議では主に，M7ガイドラインドキュメントの一部改定，不純物の評価・管理に関するQ&Aの策定等を討議した。なお，次回シンガポールでの対面会議は行わず，メール・Web会議等を通じ本年中にStep 1を目指すことが合意された。

会議名：第二回OECD小型エイムス試験専門家会議

出席者：変異遺伝部 本間正充，杉山圭一

開催場所，時期：フランス・パリ，2019年7月16～19日

参加者内訳，人数：29名

会議内容：小型エイムス試験のOECDガイドライン化を目的として，Draft Review Paper (DRP) の策定作業を進めている中での二回目の会議となる。各種小型エイムス試験のデータをより精緻に解析するとともに，さらに追加のデータの収集及び解析が必要との認識で一致した。今後のDRP策定におけるタイムラインについても，2021年のテストガイドライン作業グループ (WNT) への提出を目標とすることで一致した。

会議名：第31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-31)

出席者：安全性生物試験研究センター 平林容子，病理部 小川久美子，安全性予測評価部 広瀬明彦，小島肇
開催場所，時期：パリ (フランス)，2019年4月9～12日

参加者内訳，人数：OECD加盟国の代表，OECD職員等約30名

会議内容：本会議にて，日本がテストガイドラインとして提案した皮膚感作性試験代替法ADRA，眼刺激性試験代替法Vitrigel-EIT，腐食性試験代替法LabCyte-EIT及び光安全性試験ROSアッセイが採択された。これらの結果は，厚生労働科学研究班の成果ではあるが，まずは試験法の開発者に敬意を表したい。一方，日本から新たに提案していた新規5計画のうち，免疫毒性に関する評価書及び眼刺激性試験代替法短時間曝露法 (TG491) の改定は承認されたが，残りの3計画は承認が見送られた。誠に遺憾であり，今後の対策を検討する必要がある。

会議名：医薬品規制調和国際会議 (ICH) アムステルダム会合

出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所，時期：アムステルダム (オランダ)，2019年6月6～7日

参加者内訳，人数：EU，EFPIA，FDA，PhRMA，

MHLW (NIHS), JPMAを中心としたICHメンバーなどからの毒性評価の専門家 約15名(Q3D(R2)のみ)
会議内容:今回は、補遺のスコープやジュネーブ会議で合意された皮膚及び経皮調整係数(CTAF)の位置づけや具体的な設定方法、感作性元素の同定や接触面の管理濃度について議論が行われ、スコープや調整係数については概ね合意された文書案を作成することができた。感作性のある元素については、引き続き電話会議などで議論を継続し、今年中のSTEP2合意を目指すこととなった。また、この会議後にラポーターがFDA(米国)からMHLW/PMDA(日本)に代わることが報告された。

会議名:OECD第12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; Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics)会議及びハザードアセスメント作業委員会(WPHA; Working Party on Hazard Assessment)共同会議

出席者:安全性生物試験研究センター 平林容子, 安全性予測評価部 広瀬明彦, 小島肇, 田邊思帆里

開催場所, 時期:ブローニュ=ビアンクール(フランス), 2019年6月19~21日

参加者内訳, 人数:ドイツ, オーストラリア, オーストラリア, カナダ, 韓国, デンマーク, 米国, フランス, イタリア, オランダ, イギリス, スウェーデン, スイス, EU, NGO等の各種団体, OECD加盟国の代表, OECD職員等 約50名

会議内容:有害性発現経路(AOP; Adverse Outcome Pathway)のReviewプロセスの進め方, Handbook改訂及びレギュラトリー的应用を踏まえたWPHAとの協調, 各AOP審査等の優先度策定, 並びに各国及びEU等のプロジェクト取り組み進行状況等について各国の専門家と議論した。また、日本におけるAOP作成活動に関して発表し、日本のAOPの審査状況及び各国のAOPの審査に関して議論した。さらに、工業ナノマテリアル作業委員会(WPMN; Working Party on Manufactured Nanomaterials)におけるナノ分子に関するAOP開発に関して議論すると共に、WPHAとのjointセッションに出席し、EAGMSTのAOP作成・審査プロセスにおけるWPHAの協力体制等の今後の方針に関して議論した。新規の理論や手法を行政的な評価に生かすことを念頭においた会議であり、安全性評価の将来を見据えて熱い議論がなされていた。

会議名:動物実験代替法科学諮問委員会(SACATM: Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods)および代替法国際協調会議

(ICATM: International Cooperation on Alternative Test Method)

出席者:安全性予測評価部 足利太可雄

開催場所, 時期:メリーランド州カレッジパーク(米国), 2019年9月18~20日

参加者内訳, 人数:欧米の行政機関代表, 各国のバリデーションセンター代表等 約30名

会議内容:ICATM会議では, ICCVAM, CaCVAM, ECVAM, KoCVAMの状況説明があり, JaCVAMの活動状況報告を行った。また, OECD GD34の改定に向け, 課題を話し合った。

SACATM会議では, OECDのAOPプロジェクト, ECVAMのanimal free antibody推進, NIEHSの機械学習モデル開発, NCATSのMPS開発プロジェクトなど代替法開発に関する最新状況の報告があった。特にEPAでは2035年までに動物実験を要求しないという目標を掲げ, 具体的には農薬の皮膚感作性評価において代替法による申請を認めることになったことは, 注目すべき事例であった。

会議名:代替法国際協調会議(ICATM: International Cooperation on Alternative Test Method)ワークショップ

出席者:安全性生物試験研究センター 平林容子, 安全性予測評価部 小島肇

開催場所, 時期:イスプラ(イタリア), 2019年10月22~23日

参加者内訳, 人数:欧米の行政機関代表, 各国のバリデーションセンター代表等 約30名

会議内容:試験法の行政的な受け入れに関する国際ワークショップが開催された。欧米日韓の専門家および行政官が集い, *in vitro*試験の行政的な利用について議論を交わした。

会議名: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 広瀬明彦, 松本真理子

開催場所, 時期:ビルバオ(スペイン), 2019年11月17~24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40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：第5回OECD IATAケーススタディプロジェクト会議

出席者：安全性予測評価部 山田隆志

開催場所，時期：パリ（フランス），2019年11月18～19日

参加者内訳，人数：OECD加盟国，産業界，欧州化学物質庁，約20名

会議内容：フランス・パリにおいて開催されたOECD第4回IATAケーススタディプロジェクト会議に参加し，計8報のケーススタディについて，加盟国の専門家からのコメントに対応した修正案を検討し，最終化を行った。IATAの国際的なガイダンスに寄与する領域として，*in vitro*試験データやトキシコキネティクスの情報の活用方法とレポートなどが挙げられた。今後も引き続き，ケーススタディによる事例の蓄積を行って行くため，次年度に加盟国から提案されるケーススタディの紹介が行われた。

会議名：第16回（Q）SARツールボックス・マネジメント・グループ会議

出席者：安全性予測評価部 山田隆志

開催場所，時期：パリ（フランス），2019年11月20～21日

参加者内訳，人数：OECD加盟国，欧州化学物質庁，約30名

会議内容：OECD QSAR Toolboxの現在の開発状況や今後の開発方針について議論を行った。Version 4.4の強化された機能（代謝物の毒性を予測する機能）についてデモが行われた。国立衛研は，Toolboxに搭載されるToxicity Japan MHLW Databaseについて化審法既存化学物質安全性点検で実施された遺伝毒性試験データを更新するとともに，新たに簡易生殖発生毒性のデータベースを提供することを表明し，承認された。また，欧州化学品庁ECHAは，REACHに登録された安全性試験データを搭載したECHA CHEMデータベースについて法的な権利関係を整理できたことを発表し，これに伴って，ユーザーは世界最大規模の安全性データをエクスポートし，QSAR解析をできることになった。

会議名：第46回欧州動物実験代替法評価センター科学諮問会議（46th meeting of EURL ECVAM Scientific Advisory Committee）

出席者：安全性予測評価部 足利太可雄

開催場所，時期：イスプラ（イタリア），2019年12月2～3日

参加者内訳，人数：欧州の毒性試験専門家および欧州動物実験代替法評価センターEURL ECVAM職員等 約20名

会議内容：EURL ECVAMの最近の活動状況について簡単な説明があった後，具体的項目について議論を行った。Bioelution testは金属を含むマテリアルを摂取した場合の金属イオンの溶出を*in vitro*にて評価する試験法であるが，初日はこれについてESACとしてのオピニオンの最終化を行った。その結果，ESACとして本試験をOECDテストガイドラインとして推薦することとなった。翌日は複数の遺伝子発現結果を機械学習により作成した予測モデルで評価する皮膚感作性試験の妥当性およびOrgan on tipについて議論を行った。こうした皮膚感作性試験についてESACとしてpeer reviewを行うこととなった。現在日本においてバリデーションを行っているEpiSensAも複数の遺伝子発現結果を指標とする皮膚感作試験法であり，今回の議論は今後の公定化において大いに参考になった。またOrgan on tipについてはアメリカの動向を注視しながら欧州プロジェクト（ORCHID）の成果をどのように検証するかが議論されたものの結論は出なかった。

会議名：OECD工業用ナノマテリアル作業会合

出席者：安全性予測評価部 広瀬明彦

開催場所，時期：ブローニュ（フランス），2019年12月16～18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：今回の会合では，昨今ナノマテリアルを含むアドバンスドマテリアルの開発のその商品化が急速に伸びてきており，それらの新興物質の安全性評価に関する課題も，ナノマテリアル作業会合（WPMN）で扱うかどうかについての議論が行われた。その結果，殆どの加盟国の代表による肯定的な意見に従い，アドバンスドマテリアルをWPMNでも取り扱うことが合意された。

会議名：JaCVAM顧問会議

出席者：安全性予測評価部 小島肇，足利太可雄，奥田晴宏，平林容子

開催場所，時期：東京（日本）2020年2月7日

参加者内訳，人数：JaCVAM顧問委員，運営委員 約20名

会議内容：令和元年度のJaCVAMの活動を顧問会議で報告し，各学会，業界等の代表者から意見および助言を頂いた。

○厚生労働省

薬事・食品衛生審議会

薬事分科会：奥田晴宏

日本薬局方部会：坂本知昭，出水庸介

医薬品第一部会：奥田晴宏

血液事業部会：内田恵理子

血液事業部会安全技術調査会：内田恵理子

医療機器・体外診断薬部会：靛島由二，齋藤嘉朗

再生医療等製品・生物由来技術部会：奥田晴宏，佐藤陽治，中岡竜介

要指導・一般用医薬品部会：合田幸広

化粧品・医薬部外品部会：合田幸広，佐藤薫，小川久美子

医薬品等安全対策部会：佐藤薫，澤田留美

安全性対策調査会員：佐藤薫

医療機器・再生医療等製品安全対策部会：澤田留美，靛島由二

指定薬物部会：出水庸介，田中理恵

毒物劇物部会：奥田晴宏，平林容子

取扱技術基準等調査会：井上薫

毒物劇物調査会：高橋祐次，佐藤薫，井上薫

化学物質安全対策部会：平林容子，五十嵐良明

化学物質調査会：平林容子，高橋祐次，豊田武士，佐藤薫，本間正充，増村健一

PRTR対象物質調査会：杉山圭一，井上薫

家庭用品安全対策調査会：畝山智香子，北嶋聡，栞形麻樹子，五十嵐良明，河上強志

動物用医薬品等部会：小川久美子

動物用一般用医薬品調査会：高橋祐次

動物用医薬品残留問題調査会：穂山浩，根本了，安達玲子

動物用医薬品再評価調査会：根本了

食品衛生分科会：奥田晴宏，穂山浩，佐藤恭子

食品規格部会：工藤由起子，畝山智香子，小川久美子，吉成知也

食中毒部会：朝倉宏，上間匡，工藤由起子

乳肉水産食品部会：上間匡，工藤由起子，渡辺麻衣子

添加物部会：佐藤恭子，杉本直樹，小川久美子，工藤由起子

農薬・動物用医薬品部会：穂山浩，根本了

器具・容器包装部会：六鹿元雄，宮島敦子

新開発食品調査部会：北嶋聡，近藤一成

遺伝子組換え食品等調査会：近藤一成，岡田由美子

放射性物質対策部会：奥田晴宏，穂山浩

食肉等の生食に関する調査会：工藤由起子，朝倉宏，

上間匡

食品衛生管理に関する技術検討会：朝倉宏，畝山智香子

食品の営業規制の平準化に関する検討会：朝倉宏

フグ処理者の認定基準に関する検討会：朝倉宏

厚生科学審議会：奥田晴宏

予防接種・ワクチン分科会：奥田晴宏

研究開発及び生産・流通部会：奥田晴宏

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：奥田晴宏

健康危機管理部会：奥田晴宏

医薬品医療機器制度部会：奥田晴宏

再生医療等評価部会

遺伝子治療臨床研究に関する審査委員会：内田恵理子

令和元年度厚生労働省獣医系技術職員採用試験問題

(専門)作成委員：朝倉宏，佐々木貴正，大西貴弘，工藤由起子，北嶋聡，高橋祐次，高須伸二

水道水質検査精度管理検討会：五十嵐良明，小林憲弘，内野正

水質基準逐次改正検討会：広瀬明彦，小林憲弘

水道水質検査法検討会：五十嵐良明，小林憲弘

水道における微生物問題検討会：五十嵐良明

化学物質安全性評価委員会構成員：石田誠一，安井学，杉山圭一，増村健一，広瀬明彦，山田隆志，山本雅也，井手鉄哉，堀端克良

既存化学物質安全性点検事業におけるピアレビュー委員会委員：安彦行人，山本雅也，石田誠一，本間正充，杉山圭一，増村健一，堀端克良，広瀬明彦，山田隆志，豊田武士，栞形麻樹子

家庭用品専門家会議：五十嵐良明，高木篤也，広瀬明彦

化学物質GLP評価会議：宇佐見誠，本間正充，高橋祐次，杉山圭一

化審法施行状況検討会：本間正充，広瀬明彦

化審法GLP査察官：松下幸平，山本雅也，増村健一，安井学，堀端克良

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員：合田幸広，平林容子

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会：佐藤陽治，靛島由二

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業審査ワーキンググループ事務局：佐藤陽治，澤田留美，河野健，靛島由二，植松美幸，宮島敦子，中岡

竜介, 迫田秀行, 加藤玲子, 野村祐介, 岡本吉弘
 再製造SUD基準策定等事業事務局: 靛島由二, 植松美幸, 宮島敦子
 小児用医療機器の使用実態を踏まえた設計・評価における留意事項に関する研究事業: 靛島由二, 岡本吉弘, 迫田秀行
 日本薬局方外生薬規格検討委員会: 袴塚高志, 丸山卓郎, 内山奈穂子
 医薬部外品原料規格検討連絡会議委員: 五十嵐良明, 坂本知昭
 依存性薬物検討会: 田中理恵
 放射性医薬品基準改正検討委員会: 蜂須賀暁子
 医薬品の成分本質に関するワーキンググループ: 合田幸広, 袴塚高志, 小川久美子
 医薬品添加物規格検討委員会委員: 宮崎玉樹, 坂本知昭, 阿部康弘, 五十嵐良明, 靛島由二
 医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議委員: 伊豆津健一
 残留農薬等試験法開発事業評価会議: 穂山浩, 根本了, 坂井隆敏
 残留農薬等試験法開発連絡会議: 穂山浩, 根本了, 坂井隆敏, 志田(齊藤)静夏, 菊地博之, 田口貴章
 加工食品中の残留農薬等分析法検討会: 根本了, 坂井隆敏
 食品用器具及び容器包装の規制の在り方に関する技術検討会: 六鹿元雄
 労働安全衛生法第57条の3第1項第2号の確認に係る有害性の評価等に関する検討会: 本間正充
 安衛法GLP査察専門家: 山本雅也
 化学物質のリスク評価検討会: 平林容子
 殺虫剤指針等検討連絡会議: 坂本知昭, 秋山卓美, 平林容子
 有害性評価小検討会: 平林容子
 発がん性評価ワーキンググループ: 平林容子, 小川久美子, 杉山圭一
 シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会委員: 酒井信夫, 広瀬明彦
 健康危機管理調整会議: 畝山智香子
 厚生労働省東京オリンピック・パラリンピック健康危機管理連絡会議: 畝山智香子
 G20大阪サミット健康危機管理連絡会議: 畝山智香子
 遺伝毒性評価ワーキンググループ: 本間正充, 増村健一
 リスク評価のための有害性評価委員会: 小川久美子
 国産医療機器創出促進基盤整備等事業評価委員会構成員: 靛島由二

国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する協議のためのワーキンググループ: 靛島由二
 国立保健医療科学院薬事衛生管理研修運営委員会委員: 坂本知昭, 小出達夫, 中岡竜介, 植松美幸, 柴田寛子
 国立保健医療科学院食肉衛生検査研修運営委員会委員: 朝倉宏, 岡田由美子
 国立保健医療科学院食品衛生監視指導研修・食品衛生危機管理研修合同運営委員会委員: 大城直雅, 上間匡, 工藤由起子
 国立保健医療科学院健康危機管理情報支援事業運営委員会委員: 畝山智香子
 国立保健医療科学院健康危機管理情報支援事業運営実行委員会: 窪田邦宏
 個人輸入・指定薬物等に係るホームページを活用した広報業務に係る提案書技術審査委員会: 花尻(木倉)瑠理
 変異原性試験等結果検討委員: 本間正充, 杉山圭一
 後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討委員会委員: 伊豆津健一
 重篤副作用総合対策検討会: 齋藤嘉朗
 高齢者医薬品適正使用検討会: 齋藤嘉朗
 医療機器・再生医療等製品国際標準獲得推進検討会構成員: 奥田晴宏
 国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター情報提供ワーキンググループ委員: 安彦行人
 厚生労働省化学的健康被害症例対応システム相談員: 河上強志, 畝山智香子, 広瀬明彦
 食品安全制度懇談会委員: 奥田晴宏

○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

○内閣府

食品安全委員会
 研究・調査企画会議プログラム評価部会: 奥田晴宏
 企画等専門調査会: 合田幸広, 畝山智香子
 添加物専門調査会: 宇佐見誠, 多田敦子, 高須伸二, 杉山圭一
 栄養成分関連添加物ワーキンググループ: 合田幸広, 高須伸二
 香料ワーキンググループ: 高須伸二, 杉山圭一
 農薬専門調査会: 平林容子, 高橋祐次, 高木篤也,

豊田武士，石井雄二，本間正充，増村健一，安井学，
栗形麻樹子

動物用医薬品専門調査会：小川久美子

器具・容器包装専門調査会：六鹿元雄，堀端克良

汚染物質等専門調査会：増村健一，齋藤嘉朗，穂山
浩，広瀬明彦

微生物・ウイルス専門調査会：工藤由起子，大西貴
弘

かび毒・自然毒等専門調査会：合田幸広，渡辺麻衣
子，吉成知也，杉山圭一

遺伝子組換え食品等専門調査会：岡田由美子，近藤
一成，安達玲子，小野竜一

新開発食品専門調査会：本間正充，杉本直樹，高橋
祐次，豊田武士

肥料・飼料等専門調査会：宮島敦子，栗形麻樹子，
井手鉄哉

アレルギーを含む食品に関するワーキンググルー
プ：穂山浩，安達玲子

六価クロムワーキンググループ：穂山浩，増村健
一，齋藤嘉朗，広瀬明彦

評価技術企画ワーキンググループ：広瀬明彦，山田
隆志

菌末を原材料として使用する調製粉乳に関するワー
キンググループ：安達玲子

消費者委員会

食品表示部会：安達玲子

新開発食品調査部会：北嶋聡

新開発食品評価第一調査会：佐藤恭子，北嶋聡
化学物質の安全管理に関するシンポジウム実行委員
会：広瀬明彦

内閣官房健康・医療戦略室

次世代医療機器開発推進協議会：合田幸広

日本学術会議連携会員：合田幸広

○消費者庁

消費者安全調査委員会：政田さやか，志田（齋藤）静
夏

食品添加物表示制度に関する検討会：佐藤恭子

○環境省

中央環境審議会

環境基準健康項目専門委員会：広瀬明彦

平成30年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会：
平林容子

令和元年度ダイオキシン類環境測定調査受注資格審査
検討会：堤智昭

平成28年度新規POPs等研究会：広瀬明彦

臭素系難燃剤含有廃棄物の適正処理推進に関する作業
部会：小川久美子

ナノ材料の環境影響評価に関する検討委員会：広瀬明
彦

環境測定分析検討会統一精度管理検討会：五十嵐良明

環境測定分析検討会統一精度管理調査部会：小林憲弘
EXTEND2016化学物質の内分泌かく乱作用に関する

検討会：広瀬明彦

第五次環境基本計画（化学物質分野）の検討に関する
研究会：広瀬明彦

PPCPsによる生態系への影響把握研究班会議：広瀬明
彦

難分解性・高濃縮性化学物質に係る鳥類毒性試験検討
調査業務における勉強会委員：小島肇

○農林水産省

農業資材審議会

飼料分科会：佐藤恭子，北嶋聡

飼料添加物効果安全性小委員会：佐藤恭子，北嶋
聡，安井学

飼料添加物規格小委員会：佐藤恭子，北嶋聡

家畜・養魚用飼料小委員会（農薬，かび毒）：小
川久美子

レギュラトリーサイエンス新技術開発事業審査委員
会：合田幸広

動物用再生医療等製品の安全性試験等開発事業検討委
員会委員：佐藤陽治

安全な農林水産物安定供給のためのレギュラトリーサ
イエンス研究委託事業審査委員会：合田幸広，大城直
雅

獣医事審議会

獣医事審議会専門委員：工藤由起子

○経済産業省

日本工業標準調査会標準部会医療用具技術専門委員
会：靄島由二

日本工業標準調査会医療機器技術専門委員会臨時委
員：植松美幸

試薬JIS改正原案作成委員会：坂本知昭，多田敦子

JIS K 0050 化学分析方法通則 改正原案作成委員会：
坂本知昭

ナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的安全性
評価技術の開発事後評価検討委員会委員：広瀬明彦

ナノ物質の管理に関する検討会リスク評価WG：広瀬
明彦

化審法リスク評価におけるQSAR等の活用検討会：広
瀬明彦

化審法のスクリーニング評価に関する検討会：広瀬明彦
2019年度省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業（機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発）」サブプロジェクトリーダー：小島肇

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複数課題プログラム中間評価検討会：佐藤陽治
省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業（機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発）」技術評価委員（中間評価検討会委員）：平林容子

○総務省

令和元年度「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

○独立行政法人医薬品医療機器総合機構

運営評議会委員：奥田晴宏

審査・安全業務委員会構成員：奥田晴宏

日本薬局方原案検討委員会総合委員会：奥田晴宏，合田幸広，伊豆津健一，宮崎玉樹，袴塚高志，菊池裕，石井明子

総合小委員会：奥田晴宏，合田幸広，伊豆津健一，坂本知昭，宮崎玉樹，袴塚高志，石井明子，丸山卓郎

総合委員会クロマトグラフィーWG：奥田晴宏，合田幸広，宮崎玉樹，袴塚高志，原園景

日本薬局方原案審議委員会標準品委員会：奥田晴宏，坂本知昭，宮崎玉樹，石井明子

化学薬品委員会Ⅰ：合田幸広，山本栄一，小出達夫，出水庸介，三澤隆史

化学薬品委員会Ⅱ：合田幸広，坂本知昭，花尻（木倉）瑠理

製法問題検討小委員会：奥田晴宏，合田幸広，宮崎玉樹，伊豆津健一，石井明子，袴塚高志，

抗生物質委員会：花尻（木倉）瑠理

生薬等A委員会：袴塚高志，丸山卓郎，内山奈穂子

生薬等B委員会：合田幸広，袴塚高志，丸山卓郎，内山奈穂子，政田さやか，徳本廣子

製剤委員会：伊豆津健一，柴田寛子，吉田寛幸

製剤WG：伊豆津健一，吉田寛幸

Inhalation WG：吉田寛幸

点鼻剤 WG：伊豆津健一，吉田寛幸

国際調和検討委員会：奥田晴宏，菊池裕，伊豆津健一，宮崎玉樹，石井明子

理化学試験法委員会：花尻（木倉）瑠理，杉本直樹，原園景

標準品委員会定量NMRの適用拡大に関するWG：合

田幸広，坂本知昭，小出達夫

生物薬品委員会：石井明子，日向昌司，原園景，橋井則貴，柴田寛子，多田稔

医薬品添加物委員会：宮崎玉樹，阿部康弘，五十嵐良明，佐藤恭子

医薬品添加物委員会注射用水WG：五十嵐良明，靛島由二

医薬品名称委員会：奥田晴宏，合田幸広，出水庸介，正田卓司，中野達也，橋井則貴，志田（齊藤）静夏，佐藤薫，石井明子

生物試験法委員会：菊池裕

無菌医薬品包装の完全性評価WG：伊豆津健一，柴田寛子，菊池裕

物性試験法委員会：宮崎玉樹

医薬品一般名称に係る専門協議：奥田晴宏，橋井則貴，内田恵理子，正田卓司，大野彰子，中野達也，石井明子，出水庸介

GLP専門協議委員：高木篤也，小川久美子，本間正充
医療機器承認基準等原案作成委員会：鈴木孝昌，靛島由二，野村祐介

専門委員：奥田晴宏，合田幸広，宮崎玉樹，伊豆津健一，柴田寛子，坂本知昭，小出達夫，吉田寛幸，阿部康弘，石井明子，橋井則貴，鈴木琢雄，原園景，多田稔，日向昌司，袴塚高志，丸山卓郎，内山奈穂子，政田さやか，徳本廣子，花尻（木倉）瑠理，佐藤陽治，三浦巧，澤田留美，安田智，河野健，内田恵理子，鈴木孝昌，靛島由二，中岡竜介，野村祐介，五十嵐良明，志田（齊藤）静夏，佐藤恭子，杉本直樹，菊池裕，大野彰子，出水庸介，正田卓司，蜂須賀暁子，齋藤嘉朗，中野達也，今任拓也，平林容子，高木篤也，高橋祐次，北嶋聡，横田理，小川久美子，豊田武士，松下幸平，本間正充，増村健一，小島肇，足利太可雄，杉山圭一，栗形麻樹子

科学委員会専門部会：靛島由二

科学委員会ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方に関する専門部会委員：内田恵理子

新薬三部専門委員：佐藤薫

○国立研究開発法人・独立行政法人

国民生活センター商品テスト分析・評価委員会：合田幸広

国民生活センター商品テスト分析・評価委員会臨時委員：河上強志

革新的技術創造促進事業（異分野融合共同研究）工学との連携による農林水産物由来の物質を用いた高機能性素材等の開発専門委員：広瀬明彦

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員：内藤幹

彦, 中村亮介, 諫田泰成
 日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員, 卓越研究員候補者選考委員会書面審査員及び国際事業委員会書面審査員・書面評価員: 岡田由美子
 日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査員: 齋藤嘉朗
 日本学術振興会産学協力研究委員会第182委員会委員: 坂本知昭
 医薬基盤・健康・栄養研究所運営評議会: 奥田晴宏
 医薬基盤・健康・栄養研究所基盤的研究等外部評価委員: 奥田晴宏, 本間正充
 医薬基盤・健康・栄養研究所成果管理委員会専門委員: 内田恵理子
 新エネルギー・産業技術総合開発機構NEDO評価委員: 小島肇
 新エネルギー・産業技術総合開発機構分野横断の公募事業に係る事前書面審査員(ピアレビュー): 小島肇
 日本医療研究開発機構課題評価委員: 奥田晴宏
 日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業課題評価委員: 内山奈穂子
 日本医療研究開発機構医薬品等規制調和・評価研究事業課題プログラムスーパーバイザー: 奥田晴宏
 日本医療研究開発機構再生医療実現拠点ネットワーク事業「再生医療の実現化ハイウェイ」プロジェクトマネージャー会議におけるオブザーバー: 佐藤陽治
 日本医療研究開発機構免疫アレルギー疾患等実用化研究事業課題評価委員: 安田智
 日本医療研究開発機構慢性の痛み解明研究事業科学技術調査員: 安田智
 日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業課題評価委員会委員: 内田恵理子
 日本医療研究開発機構再生医療実現拠点ネットワークプログラム(技術開発個別課題)課題評価委員会委員: 内田恵理子
 日本医療研究開発機構戦略的イノベーション創出推進プログラム評価委員: 植松美幸
 日本医療研究開発機構ゲノム創薬基盤推進研究事業科学技術調査員: 井上貴雄
 日本医療研究開発機構医療研究開発革新基盤創成事業プログラムオフィサー: 井上貴雄
 日本医療研究開発機構再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業プログラムオフィサー: 小島肇
 日本医療研究開発機構再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業課題評価委員会委員: 小島肇
 国立環境研究所令和元年度環境リスク評価委員会曝露評価分科会委員: 堤智昭
 国立環境研究所平成28年度有害大気汚染物質健康リス

ク評価手法等に関する検討会委員: 広瀬明彦
 日本医療研究開発機構再生医療実用化研究事業「培養細胞を用いた基礎研究ならびに創薬研究開発のための細胞培養ガイダンス案(GCCP)」の作成についてのワーキンググループ有識者委員: 諫田泰成
 日本医薬研究開発機構再生医療実用化研究事業評価委員: 佐藤薫
 農林水産消費安全技術センター肥料等技術検討委員: 渡邊敬浩

○国際機関

FAO/WHO合同食品規格計画(コーデックス委員会)食品添加物部会(CCFA): 窪崎敦隆
 FAO/WHO合同食品規格計画(コーデックス委員会)分析法サンプリング部会(CCMAS): 渡邊敬浩
 FAO/WHO合同食品規格計画(コーデックス委員会)残留農薬部会(CCPR): 渡邊敬浩
 FAO/WHO合同食品規格計画(コーデックス委員会)食品残留動物用医薬品部会(CCRVDF): 坂井隆敏
 FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA): 杉本直樹, 高須伸二, 多田敦子
 FAO/WHO合同微生物学的リスク評価専門家委員会(JEMRA): 朝倉宏, 上間匡, 工藤由起子, 大西貴弘
 OECD: Expert group on biotransformation assays: 石田誠一
 OECD: Expert group on PBK modeling: 石田誠一, 諫田泰成
 OECD: Expert group on genotoxicity: 本間正充
 OECD: Expert group on transgenic rodent in vivo gene mutation assays: 本間正充, 増村健一
 OECD: Expert group on miniaturized Ames assay: 本間正充, 杉山圭一
 OECD: Expert group on good in vitro method practice: 諫田泰成
 OECD Working Group of National Co-ordinators of the Test Guidelines Programme: 北嶋聡, 小島肇
 OECD-EDTA(内分泌かく乱物質タスクフォース)非動物試験バリデーションマネジメント委員会: 小島肇, 入江智彦
 OECD: Expert group on skin irritation testing: 小島肇
 OECD: Expert group on eye irritation testing: 小島肇
 OECD: Expert group on cell transformation assay: 小島肇
 OECD: Expert group on skin sensitization assay: 小島肇, 足利太可雄
 OECD: Expert group on developmental neurotoxicity: 佐藤薫, 諫田泰成

OECD: QSAR Toolbox Management Group : 山田隆志
 OECD: Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics : 広瀬明彦, 小島肇, 相崎健一, 山田隆志, 田邊思帆里, 足利太可雄

OECD: Expert Group on Integrated Approaches to Testing and Assessment of Non-genotoxic Carcinogens : 小川久美子

OECD: Expert Group on the development of a new Test Guideline for the in vivo Pig-a gene mutation assay : 堀端克良, 増村健一

OECD: Expert group on dermal absorption : 足利太可雄

OECD: Expert Group on retinoid pathway : 栗形麻樹子

OECD IATA Case Studies Project : 広瀬明彦, 山田隆志

OECD: AOP Coach Team : 田邊思帆里

OECD: Handbook, Guidance, Gardening, and Internal Review Subgroup : 田邊思帆里

OECD: AOP Development External Review Subgroup : 田邊思帆里

OECD: Working Party on Hazard Assessment : 広瀬明彦, 田邊思帆里

WHO飲料水水質ガイドライン改定専門家会合 : 広瀬明彦

WHO International Pharmacopoeia, Pharmaceutical preparation パネルメンバー : 奥田晴宏

WHO 植物薬に関する国際規制調和会議委員 : 袴塚高志

WHO 植物薬に関する国際規制調和会議運営委員会委員 : 袴塚高志

IARC/WHO Working Group of the IARC Monographs on the Carcinogenicity of Opium : 花尻 (木倉) 瑠理

ICH Q3C 「医薬品の残留溶媒ガイドライン」 R6 専門作業部会 : 広瀬明彦

ICH Q3D 「金属不純物ガイドライン」 R2 専門作業部会 : 広瀬明彦

ICH Q11 「Q&A : 原薬製造における出発物質の選択と妥当性」 実施作業部会 : 奥田晴宏

ICH Q2 (R2) /Q14 「分析法開発/分析法バリデーション」 専門作業部会 : 柴田寛子

ICH Q5A (R2) 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」 専門作業部会 : 佐藤陽治

ICH S1 「がん原性試験に関する研究」 専門作業部会 : 小川久美子

ICH S11 「小児用医薬品開発の非臨床試験」 専門作業部会 : 高橋祐次

ICH M7 「医薬品中DNA反応性不純物に関するガイドライン」 専門作業部会 : 本間正充, 出水庸介

ICH M9 「BCSに基づくバイオウエーバー」 専門作業部会 : 吉田寛幸

ICH M10 「生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関するガイドライン」 専門作業部会 : 石井明子, 齋藤嘉朗

IPCS/WHO Peer review board of International Chemical Safety Cards (ICSCs) : 松本真理子

ICCR Joint Working Group on Integrated Strategies : 小島肇, 広瀬明彦

ICCR International Standards Working Group : 五十嵐良明, 秋山卓美

ICCR Joint Working Group on Product Preservation II : 大屋賢司

ICCR Microbiome Joint Working Group : 大屋賢司

OECD Nano experts to the WNT Nano projects TG for Inhalation Toxicity : 高橋祐次

FHH Standing Committee : 袴塚高志

FHH Sub-committee II : 袴塚高志

OECD AOP external expert review “Binding of electrophilic chemicals to SH (thiol) -group of proteins and /or to seleno-proteins involved in protection against oxidative stress during brain development leads to impairment of learning and memory” : 佐藤薫

OECD AOP external expert review “Binding to the picrotoxin site of ionotropic GABA receptors leading to epileptic seizures” : 諫田泰成

OECD AOP external expert review “Cyp2E1 activation leading to liver cancer” : 小川久美子

The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) Read-across Working Group : 山田隆志

○都道府県

東京都食品安全審議会 : 渡邊敬浩

東京都食品安全情報評価委員会 : 龜山浩, 平林容子, 広瀬明彦

東京都情報選定専門委員会 : 龜山浩

東京都薬物情報評価委員会委員 : 合田幸広

東京都健康安全研究センター研究評価会議委員 : 龜山浩

東京都環境保健対策専門委員会化学物質保健対策分科会 : 松田りえ子

東京都化学物質保健対策分科会 : 平林容子

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

山梨県食の安全・安心審議会委員：登田美桜
 大阪府薬物指定審査会委員：合田幸広
 兵庫県立健康生活科学研究所（健康科学研究センター）研究アドバイザー：小林憲弘
 兵庫県排出基準未設定化学物質評価検討委員会：小林憲弘
 とやま未来創生産学官連携推進会議：奥田晴宏
 神奈川県衛生研究所中堅研究職員選考委員：五十嵐良明

○ヒューマンサイエンス振興財団

評議員：奥田晴宏

○その他

ISO/TC34/SC9国内対策委員：岡田由美子
 ISO/TC34/SC16分子生物指標規格専門分科会委員：近藤一成
 ISO/TC34/WG24プロジェクトリーダー：杉本直樹
 ISO/TC106国際規格作成委員：靄島由二
 ISO/TC106日本委員会・分科会委員：靄島由二
 ISO/TC146/SC6国内対策委員：酒井信夫
 ISO/TC150/SC7国際幹事：中岡竜介
 ISO/TC150国内委員：中岡竜介，迫田秀行，岡本吉弘
 ISO/TC194国内委員：澤田留美，靄島由二，中岡竜介，加藤玲子，宮島敦子，菊池裕，野村祐介
 ISO/TC198国内委員：菊池裕
 ISO/TC249中国伝統医学専門委員会：袴塚高志，内山奈穂子
 ISO/TC249生薬分科会／伝統薬製剤分科会：袴塚高志，内山奈穂子
 ISO/TC276国内委員：澤田留美
 ISO/TC282国内委員：靄島由二
 ISO/REMCO国内委員：坂本知昭
 国際規格回答原案作成等調査ISO/TC106分科会：靄島由二
 香港生薬標準国際諮問委員会：合田幸広
 危険物等海上運送国際基準検討委員会危険物UN対応部会：井上薫
 危険物等海上運送国際基準検討委員会危険性評価試験部会：井上薫
 ESAC (ECVAM: European Center for the Validation of Alternative Methods Scientific Advisory Committee) オブザーバー：小島肇，足利太可雄
 SACATM (Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods, USA) オブザーバー：小島肇
 天然資源の開発利用に関する日米会議 (UJNR) 有毒

微生物専門部会：朝倉宏，工藤由起子，渡辺麻衣子，佐々木貴正
 IEC TC62/SC 62D/JWG 38：植松美幸
 ISO化粧品審議委員会：五十嵐良明
 USP<1059> Expert Panel：柴田寛子
 一般社団法人くすりの適正使用協議会バイオ医薬品適正使用推進委員会アドバイザー：石井明子
 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 生物薬品標準品評価委員会：石井明子，橋井則貴，柴田寛子，原園景，菊池裕
 東アジア三国薬局方（生薬等）検討会：袴塚高志，丸山卓郎，内山奈穂子，政田さやか，徳本廣子
 ISO/TC282/WG3注射用水製造国内検討会：五十嵐良明，靄島由二
 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 化学薬品標準品評価委員会：坂本知昭，宮崎玉樹
 特定非常営利活動法人国際生命科学研究機構 ILSI Japan食品安全領域の動物実験代替法の推進プロジェクトアカデミア委員：小島肇，平林容子，広瀬明彦
 National BioResource Project (NBRP) ゼブラフィッシュ運営委員会委員：小島肇
 一般社団法人日本化学工業協会 化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究を長期的に支援する取り組み (LRI) 顧問会議委員：小島肇
 一般社団法人日本化学工業協会 化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究を長期的に支援する取り組み (LRI) 学術諮問会議委員：山田隆志
 一般社団法人日本医学会連合ゲノム編集技術の医学応用に関する検討作業部会委員：三浦巧
 一般社団法人日本衛生材料工業連合会 尿吸収性リサイクルパルプの安全・品質に関する規格と試験方法国内検討委員会：五十嵐良明
 公益社団法人日本水道協会 水質試験方法等調査専門委員会：五十嵐良明，小林憲弘，内野正
 公益社団法人日本水道協会 水道GLP認定委員会：五十嵐良明
 公益社団法人日本水道協会 水道GLP運営委員会：五十嵐良明
 公益社団法人日本水道協会 衛生常設調査委員会：五十嵐良明
 国際酪農連盟日本国内委員会微生物・衛生専門部会：朝倉宏

○日本歯科医師会

歯科医療機器試験ガイドライン検討委員会委員：靄島由二

専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について

Other Relative Activities

1. 講義

- 奥田晴宏, 「医薬品の品質・審査の考え方」, 東京大学医薬品評価科学レギュラーコース (RC-15) (2019.5.27)
- 合田幸広, 「生活に即した薬学 [レギュラトリーサイエンス] の実践 健康食品の品質とニセ薬の話を中心に」, 大阪大学薬学部 (2019.12.12)
- 合田幸広, 「食薬区分と生薬」, 東京農工大学工学部生命工学科 (2019.11.1)
- 伊豆津健一, 「錠剤などの生物学的同等性」, 国立保健科学院・薬事衛生管理研修 (2019.5.23)
- 伊豆津健一, 「製剤の生物学的同等性とジェネリック医薬品の品質確保」, 名古屋市立大学大学院薬学研究科 (2019.5.22)
- 伊豆津健一, 「医薬品の品質保証とジェネリック医薬品」, 国立保健医療科学院 院外研究プログラム (2019.10.28)
- 吉田寛幸, 「Evaluation method of Inhalers」, 星薬科大学 (2019.7.1)
- 吉田寛幸, 「Generic drug products and Bioequivalence (BE)」, 星薬科大学 (2019.7.1)
- 坂本知昭, 「品質管理概論」, 国立保健医療科学院・薬事衛生管理研修 (2019.5.17)
- 石井明子, 「バイオ医薬品の品質保証」, 国立保健医療科学院 (2019.6.3)
- 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 (2019.6.19)
- 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 (2019.7.19)
- 石井明子, 「バイオリジクスの品質評価」, 横浜薬科大学薬学部 (2019.10.26)
- 日向昌司, 「バイオ医薬品の製造と品質管理」, 明治薬科大学薬学部 (2019.12.18)
- 石井明子, 「バイオ医薬品 (抗体医薬/生物薬品) のレギュラトリーサイエンス」, 神奈川県立保健福祉大学 (2020.2.8)
- 袴塚高志, 「生薬及び漢方製剤等の品質確保について」, 国立保健医療科学院令和元年度薬事衛生管理研修 (2019.5.24)
- 丸山卓郎, 「健康食品と食薬区分」, 第21回薬用植物シンポジウム (2019.7.21)
- Kikura-Hanajiri R. “Changes in the prevalence of new psychoactive substances and their legal status in Japan”, JICA Knowledge Co-Creation Program, Regulatory Systems on Ensuring Access to Quality Medicines (2019.7.23)
- 袴塚高志, 「国立医薬品食品衛生研究所及び当所生薬部の業務について」, 奈良県六社会県外研修 (2019.9.6)
- 袴塚高志, 「薬局方の生薬規格 - 日本薬局方の改正点を中心に -」, 令和元年度漢方薬・生薬研修会 (2019.9.8)
- Kikura-Hanajiri R. “Analytical techniques to prevent health damage caused by new psychoactive substances”, Seminar on the trends of analysis of drugs and New Psychoactive Substances (NPS) (2019.10.25)
- 袴塚高志, 「生薬・漢方製剤の承認制度と日本薬局方による標準化」, 国立保健医療科学院 院外研修プログラム (2019.10.28)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「危険ドラッグによる健康被害を防ぐために」, 国立保健医療科学院院外研修プログラム (2019.10.28)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「危険ドラッグの現状」, 令和元年度指定薬物分析研修会議 (2020.11.24)
- Hakamatsuka T. “Standards and Guidelines for Crude Drug/Kampo Medicine Marketing Approval”, PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2019 (2019.12.11)
- Hakamatsuka T. “Japanese Pharmacopoeia (JP), Japanese Standards for Non-Pharmacopoeial Crude

- Drugs (Non-JP Crude Drug Standards)” PMDA-ATC Quality Control (Herbal Medicine) Seminar 2019 (2019.12.11)
- 緒方潤, 「乱用が危惧される植物系製品の基原植物について」, 令和元年度指定薬物分析研修会議 (2020.1.24)
- 田中理恵, 「指定薬物と危険ドラッグ製品の分析について」, 令和元年度指定薬物分析研修会議 (2020.1.24)
- 花尻 (木倉) 瑠理, 「危険ドラッグについて」, 令和元年度地方衛生研究所全国協議会衛生化学分野研修会 (2020.2.10)
- 佐藤陽治, 「医薬品等レギュラトリーサイエンス概論」, 東京大学大学院薬学系研究科講義 (2019.10.7)
- 佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療に使用する細胞加工製品 (再生医療等製品) の品質・安全性評価」, 横浜市立大学大学院生命医科学研究科講義 (2019.10.28)
- 佐藤陽治, 「医薬品等レギュラトリーサイエンス概論&再生医療に用いられる細胞の品質・安全性の評価」, 神奈川県立保健福祉大学イノベーション政策研究センター再生医療特論セミナー (2019.11.11)
- 佐藤陽治, 「医薬品等レギュラトリーサイエンス概論&再生・細胞医療に用いられる細胞の品質・安全性の評価について」, 大阪大学大学院薬学研究科講義 (2019.11.11)
- 河野健, 「再生医療等製品の品質・安全性評価」, 昭和薬科大学特別講義 (2019.11.22)
- 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」, 慶應義塾大学薬学部セミナー (2019.11.22)
- 佐藤陽治, 「再生医療・細胞治療に使用される細胞加工製品の品質・安全性評価」, 大阪大学国際医工情報センター 再生医療:細胞製造設計エキスパート育成講座 (2019.12.14)
- 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 (および遺伝子治療等に関する規制動向)」, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会 (2019.12.17)
- 内藤幹彦, 「標的医薬品の創製」, 平成31年度昭和薬科大学講義 (2019.4.16)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と安全性確保に向けた取り組み」, 千葉大学薬学部 薬物学特論 (2019.5.21)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と安全性確保に向けた取り組み」, 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 (2019.6.21)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と安全性確保に向けた取り組み」, 徳島大学薬学部 先端医療薬学 (2019.10.24)
- 齋島由二, 「医療機器概論」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2019.8.7)
- 内野正, 「3Rsとは?動物実験における3Rsと代替法について」, 日本動物実験代替法学会出前講義・慶應義塾大学薬学部 (2019.4.15)
- 五十嵐良明, 「生活関連化学物質の安全対策」, 千葉大学薬学部衛生薬学Ⅲ講義 (2019.5.24)
- 五十嵐良明, 「生活関連化学物質の安全対策」, 千葉大学薬学部衛生薬学Ⅲ講義 (2019.5.31)
- 河上強志, 「家庭用品の安全性」, 国立保健医療科学院令和元年度短期研修住まいと健康研修 (2019.6.19)
- 河上強志, 「公衆衛生学 家庭用品の安全に関する法規制と実際の健康被害について」, 名城大学薬学部 (2019.7.8)
- 酒井信夫, 「食物アレルギーに関するレギュラトリーサイエンス研究」, 徳島大学薬学部 (2019.11.14)
- 秋山卓美, 「理容・美容業務における化粧品」, 日本理容美容教育センター令和元年度同時授業担当教員資格認定研修会 (2020.3.5)
- 鈴木美成, 「実用分析化学」, 島根大学生物資源科学部 (2019.4.28-30)
- 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」, 国立保健医療科学院 令和元年度短期研修 食肉衛生検査研修 (2019.7.1)

- 穂山浩, 「食物アレルギーについて」, 千葉大学薬学部 (2019.7.1)
- 穂山浩, 「食品安全分野のレギュラトリーサイエンス」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2019.7.5)
- 穂山浩, 「食品安全分野のレギュラトリーサイエンス」, 千葉大学薬学部 (2019.7.8)
- 鈴木美成, 「環境汚染化学」, 島根大学生物資源科学部 (2019.11.2-4)
- 穂山浩, 「食品中アレルギーゲンのリスクアナリシス」, 東京農工大学工学部 (2019.11.21)
- 穂山浩, 「食品添加物の安全性を科学的に学ぼう」, 上智大学地球環境学研究科 (2019.11.27)
- 鍋師裕美, 「食品中の放射性物質の規制と現状」, 徳島大学薬学部 (2019.12.12)
- 穂山浩, 「残留農薬のリスクアナリシス」, 東京農工大学工学部 (2019.12.12)
- 穂山浩, 「食品分野のレギュラトリーサイエンス」, 東京大学農学部 (2020.1.6)
- 佐藤恭子, 「食品添加物の開発と規制」, 東京農工大学大学院工学府講義 (2019.10.10)
- 佐藤恭子, 「栄養化学 8」, 千葉大学薬学部講義 (2020.1.24)
- 久保田浩樹, 「食品中の亜硝酸塩分析法について」一般財団法人食品衛生登録検査機関協会 令和元年度食品添加物研修会 (2019.10.17)
- 建部千絵, 「食品中の食品添加物分析法 食品中の食用タール色素分析法 (案)」一般財団法人食品衛生登録検査機関協会 令和元年度食品添加物研修会 (2019.10.17)
- 杉本直樹, 「qNMRによる定量分析値へのSIトレーサビリティの付与」, 慶応義塾大学大学院 (2019.6.26)
- 杉本直樹, 「定量分析値へのSIトレーサビリティの付与」, 立命館大学薬学部 (2019.7.10)
- 杉本直樹, 「天然有機化合物の機器分析法に関する研究」, 星薬科大学薬学部 (2019.12.8)
- 杉本直樹, 「既存添加物の規格基準, 分析法」, 日本大学生物資源科学部 (2019.12.17)
- 六鹿元雄, 「食品器具・容器包装の規制」, 日本大学 (2019.7.10)
- 阿部裕, 「乳幼児用玩具の規制および乳幼児用玩具に関する研究」, 日本大学 (2019.7.10)
- 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 (2019.10.24)
- 岡田由美子, 「微生物試験法の国際整合性」, 国立保健医療科学院令和元年度食肉衛生検査研修 (2019.6.19)
- 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元年度食肉衛生検査研修 (2019.7.2)
- 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元年度食品衛生危機管理研修 (2019.10.15)
- 朝倉宏, 「レギュラトリーサイエンス：食品有害微生物の危害管理」, 東京農工大学 (2019.10.17)
- 上間匡, 「ウイルス性食中毒」, 国立保健医療科学院令和元年度食品衛生危機管理研修 (2019.10.17)
- 岡田由美子, 「リステリア・モノサイトゲネスの微生物基準策定と試験法」, 国立保健医療科学院令和元年度食品衛生危機管理研修 (2019.10.18)
- 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元年度食品衛生危機管理研修 (2019.10.18)
- 朝倉宏, 「カンピロバクター総論」, 国立保健医療科学院令和元年度細菌研修 (2019.11.6)
- 佐々木貴正, 「獣医学実践実習：Salmonella in chicken products and eggs」, 岐阜大学大学院 (2019.12.11)
- 朝倉宏, 「獣医学実践実習：Epidemiology of Foodborne

- EHEC and *Campylobacter* Infection」, 岐阜大学大学院 (2019.12.12)
- 大西貴弘, 「クドア等に関する食中毒について」, 平成31年京都府食品衛生監視員全体研修会 (2019.5.15)
- 渡辺麻衣子, 「食品・環境に分布する真菌とその検査」令和元年度岩手大学農学部食品衛生学実習 (岩手大学) (2019.7.31)
- 菊池裕, 「レギュラトリーサイエンス講座 薬食衛生微生物分野講義」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2019.8.2)
- 大西貴弘, 「魚肉における原因不明食中毒の究明と対策」, 平成31年度食品衛生危機管理研修 (2019.10.21)
- 工藤由起子, 「病原大腸菌による食中毒と食品の検査法について」, 国立保健医療科学院・令和元年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2019.10.23)
- 渡辺麻衣子, 「食品真菌の検査と制御」, 国立保健医療科学院・令和元年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2019.10.24)
- 大西貴弘, 「寄生虫による新しい食中毒」, 岐阜大学・獣医学特別実験Ⅲ 実践実習 (2019.12.11)
- 近藤一成, 「遺伝子組換え食品の現状とゲノム編集食品」, 名城大学薬学部衛生化学Iの講義 (2019.7.5)
- 近藤一成, 「ゲノム編集技術を利用した食品等とその取扱い」, 国立保健医療科学院平成29年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2019.10.21)
- 蜂須賀暁子, 「身近な放射線 食品汚染物質と医療応用の観点から」, 横浜市立大学特別講義 (2019.11.29)
- 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 (2019.7.4)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価」, 東京農業大学 (2019.4.17, 2019.4.24, 2019.10.3, 2019.10.10)
- 畝山智香子, 「食の安全と薬学」, 東北大学薬学部 (2019.6.14)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 日本健康・栄養食品協会第48期食品保健指導士養成講習会 (2019.10.23)
- 畝山智香子, 「リスクアナリシスによる食品の安全性確保」, 国立保健医療科学院 (2019.10.17)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価」, 女子栄養大学 (2019.11.13)
- 畝山智香子, 「ほんとうの『食の安全』を考える」, 宮城大学食産業学群 (2019.12.13)
- 渡邊敬浩, 「国際対応に必要な分析の基礎知識」, 厚生労働省令和元年度食品安全行政の国際化研修 (2019.8.23)
- 渡邊敬浩, 「分析の目的と実行－サンプリング－」, 厚生労働省令和元年度食品安全行政の国際化研修 (2019.9.3)
- 渡邊敬浩, 「分析の目的と実行－分析法への要求と分析結果の品質保証－」, 厚生労働省令和元年度食品安全行政の国際化研修 (2019.9.6)
- 窪田邦宏, 「安全情報部」, 厚生労働省 医薬・生活衛生局食品監視安全課 令和元年度獣医系行政官等研修 (2019.4.23)
- 窪田邦宏, 「安全情報部」, 厚生労働省 医薬・生活衛生局食品監視安全課 令和元年度厚労省インターンシップ (2019.8.8, 2019.8.20)
- 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 令和元年度食品衛生危機管理研修 (2019.10.17)
- 窪田邦宏, 「安全情報部」, 国立保健医療科学院 令和元年度地域保健臨床研修 院外研修プログラム (2019.10.28)
- 登田美桜, 「Food safety risk analysis」, 北海道大学大学院農学研究院 (2019.8.9)
- 登田美桜, 「食品安全のリスクアナリシス」, 徳島大学薬学部 (2019.12.12)
- 青木良子, 「医薬品の安全な使用のために、海外の副作用情報を活用する」, 東北大学薬学部 (2019.11.7)

青木良子, 「医薬品の健康危機管理」, 神奈川県立保健福祉大学ヘルスイノベーション研究科 (2019.12.14)

荒川憲昭, 「医薬品の重篤副作用とバイオマーカー開発」, 東北大学薬学部 (2019.12.23)

齋藤嘉朗, 「ゲノム薬理学の最前線」, 北里大学大学院薬学研究科 (2020.1.14)

齋藤嘉朗, 「医薬品の重篤副作用と発症関連バイオマーカー」, 東北大学薬学部 (2020.1.20)

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 (2020.1.20)

栞形麻樹子, ヒトの時間生物学: 頭・頸部の発生と先天異常, 昭和大学医学部2学年講義 (2019.6.18)

栞形麻樹子, ヒトの時間生物学: 心血管系, 昭和大学医学部2学年講義 (2019.6.20)

大久保佑亮, 「発生生物学と再生医療」, 横浜国立大学講義 (2019.7.24)

北嶋聡, 毒性学研究の最先端の話から: 毒性学分野における獣医師の重要性, 東京大学農学部獣医学専修「毒性学実習」特別講義 (2019.12.17)

北嶋聡, 化学物質のリスクアナリシス, 日本獣医生命科学大学獣医学科「毒性学総論」講義 (2020.1.8)

栞形麻樹子, 先天異常の形態: 発生の異常と先天異常の概論, 昭和大学医学部1学年講義 (2020.1.20)

横田理, 毒性試験を実施する上でのレギュラトリーサイエンスの重要性-国立研究機関の研究者編-, 東京理科大学薬学部「環境健康学」講義 (2020.1.21)

石田誠一, 「国立衛研とレギュラトリーサイエンス 薬学体験学習」, 日本薬科大講義 (2019.05.20)

諫田泰成, 「ヒトiPS細胞を用いたレギュラトリーサイエンス研究」, 徳島大学講義 (2019.10.30)

佐藤薫, 「新薬の安全性・毒性評価におけるhiPSC由来神経系細胞の実用をめざして」, 東京大学大学院薬学系

研究科大学院講義 (2019.11.9)

豊田武士, 「食品中化学物質の安全性評価」, 静岡県立大学大学院 (2019.11.19)

本間正充, 「ゲノム安全学-遺伝毒性学概論-」, 大阪大学 (2019.7.16)

田邊思帆里, 「What is the origin of life?」, 都立日比谷高校 (2019.7.23)

広瀬明彦, 「化学物質の定量的リスク評価手法〈レギュラトリーサイエンス講座〉」, 大阪大学大学院薬学研究科 (2019.7.12)

広瀬明彦, 「リスク評価におけるPDE設定の毒性学的概念について」, 東京理科大学大学院薬学研究科 (2019.9.21)

2. 講演

奥田晴宏, 「ICHガイドライン (Q3 A/B及びQbD関連)の日局への取込み」, 関西医薬品協会研修会「第十七改正日本薬局方第二追補について」 (2019.7.26)

奥田晴宏, 「第十七改正日本薬局方第二追補の概要について」, JASIS 2019「日本薬局方セミナー」 (2019. 9.5)

奥田晴宏, 「医薬品の品質保証研究の深化のために-化学合成医薬品を中心に」, 第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2019.9.6)

Okuda H, "Progress of Regulatory Science in Japan", Global Summit on Regulatory Science (2019.10.25)

Okuda H, "Vision and Expectations: Japanese Pharmacopoeia", Meet the World Pharmacopoeias Symposium (2020. 2.10)

奥田晴宏, 「ICHQガイドラインと医薬品品質調和 (化学合成医薬品を中心に)」, 第22回医薬品品質フォーラムシンポジウム (2020. 2.26)

合田幸広, 「天然物由来, 錠剤, カプセル形状食品の品質保証」, 平成31年度名古屋市立大学薬友会関西支部講演会 (2019.7.7)

合田幸広, 「定量NMRと日本薬局方」, JASIS2019

(2019.9.5)

合田幸広, 「創薬基盤推進研究事業の全体概要と国衛研のミッション・組織等について」, 令和元年度日本医療研究開発機構研究費創薬基盤推進研究事業研究成果発表, (2019.10.16)

合田幸広, 「サプリメントの品質管理について」, JADMAサプリ塾第11回 (2019.10.18)

合田幸広, 「天然物由来, 医薬品, 医薬部外品, 機能性表示食品の品質保証」, 岐阜薬科大学第6回化粧品健康学セミナー (2019.10.28)

合田幸広, 「機能性食品のハードル, 天然物医薬品のハードル」, 和漢研セミナー (2019.12.16)

合田幸広, 「日本薬局方と定量NMR」, 富山薬事講演会 (2019.12.16)

合田幸広, 「天然物製品の品質とメタボロミクス」, 大阪大学/島津分析イノベーション協働研究所開所記念式記念講演会 (2019.12.19)

伊豆津健一, 「無菌医薬品包装の完全性評価及び漏れに関する試験法について」第20回日本薬局方に関する研修会 (2019.6.14)

伊豆津健一, 「日本薬局方の基礎と製剤試験の動向」, 日本PDA製薬学会第26年会・教育セミナー (2019.12.4)

伊豆津健一, 「日本薬局方における無菌医薬品の包装完全性の評価および漏れに関する試験法について」, PDA Pharmaceutical Product Quality Testing Conference (2019.10.29)

伊豆津健一, 「氷の中での相分離と凍結乾燥製剤の品質」, 粉体工学会製剤と粒子設計部会 (2019.09.27)

Izutsu K, Ando D, Usui A, Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, "Freeze-drying of protein pharmaceuticals: use of information on component mixing for formulation and process development", 9th International Symposium on Lyophilization of Pharmaceuticals (2019.09.03)

吉田寛幸, 阿部康弘, 伊豆津健一, 「ジェネリック医薬品品質情報検討会の活動内容について」, 日本ジェ

ネリック医薬品・バイオシミラー学会第13回学術大会 (2019.7.6)

阿部康弘, 「軟膏, クリーム剤の生物学同等性評価の海外動向」, 第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会シンポジウム (2019.9.10)

吉田寛幸, 「吸入剤の品質評価方法について」, 関西医薬品協会技術研究委員会 特別講演会 (2019.10.8)

Hiroyuki Yoshida, Yasuhiro Abe, Ken-ichi Izutsu, "Regulatory perspective on evaluation methods for inhalations", Inhalation Asia 2019 (2019.11.15)

宮崎玉樹, 「貼付剤の粘着特性とその評価法」, 粘着研究会第170回例会 (2019.11.1)

佐々木哲朗^{*1}, 中川準也^{*1}, 坂本知昭, 大塚誠^{*2}, 「テラヘルツレーザー光源とその応用」, 東北大学電気通信研究所・静岡大学電子工学研究所合同サマーセミナー (2019.8.29)

^{*1} 静岡大学

^{*2} 武蔵野大学

坂本知昭, 「先端的分析法を用いた製剤開発及び製造工程評価手法の標準化に関する研究」, 令和元年度日本医療研究開発機構研究費創薬基盤推進研究事業研究成果発表会 (2019.10.16)

坂本知昭, 佐々木哲朗^{*}, 知久馬敏幸, 「流通医薬品の品質確保に向けたテラヘルツ分光法を用いた医薬品の品質特性評価手法の開発」令和元年度生体医歯工学共同研究拠点共同成果報告会 (2020.3.13)

^{*} 静岡大学

小出達夫, 「医薬品の連続生産における計測技術を活用したプロセス制御と管理戦略」, 粉体工業展大阪2019 (2019.10.18)

石井明子, 「バイオ医薬品に関するレギュラトリーサイエンスの最前線」, 第27回神戸ポートアイランド創薬フォーラム (2019.6.12)

石井明子, 「バイオ医薬品の規格及び試験方法について」, DIA CMCフォーラム Q12実装後の承認申請書を

考える (2019.7.16)

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 について」, 第8回 DIA CMC フォーラム (2019.7.16)

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」令和元年度 国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム-医薬品・医療機器分野における品質・安全性評価法の最前線- (2019.7.30)

柴田寛子, 「ICHQ2/Q14の現状と展望」, 一般社団法人製剤機械技術学会第28回講演会 (2019.8.2)

石井明子, 「次世代バイオ医薬品の効率的実用化推進のための品質評価法の開発と標準化に関する研究」, 2019年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2020.10.16)

柴田寛子, 「バイオ医薬品の凝集体/不溶性微粒子試験法」, 2019年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2019.10.16)

原園景, 「バイオ医薬品の糖鎖試験法」, 2019年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2019.10.16)

日向昌司, 「宿主細胞由来タンパク質試験法」, 2019年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2019.10.16)

橋井則貴, 「高分子薬 (抗体医薬) に関するバイオアナリシス手法の標準化」, 2019年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2019.10.16)

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 バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座 (入門編) (2019.12.16)

井上敬介*, 柴田寛子, 「ICH Q2 (R2) /Q14の現状と企業側・規制側からの期待」, 第22回医薬品品質フォーラム (2020.2.26)

* 武田薬品工業 (株)

Kikura-Hanajiri R. "An overview of recent emergence of new psychoactive substances (NPS) and their legal status in Japan", 6th NPS conference (2019.4.8)

Hakamatsuka T. "Quality Controls of Herbal Extract and Kampo Medicine", Workshop to develop the Knowledge on the principle of Traditional Chinese Medicine and Quality Control of Traditional and Complementary Medicine Products (2019.4.22)

花尻 (木倉) 瑠理, 「危険ドラッグによる健康被害を防ぐために」, 第26回クロマトグラフィーシンポジウム (2019.6.7)

Kikura-Hanajiri R. "Detection technology and trends of NPS in Japan", 2019 APEC International Workshop on Food Safety and Threat from New Psychoactive Substances (2019.6.11)

Hakamatsuka T. "Basic Principles for Registration of Hybrid Species in Japanese Pharmacopoeia" Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) Sub-Committee 2 Meeting (2019.6.25)

Hakamatsuka T. "Adulteration of Health Food Products with Unapproved Drugs in Japan" Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) Sub-Committee 2 Meeting (2019.6.25)

Hakamatsuka T. "Comparison of Terminology of Herbal Medicines among FHH Member Countries" Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) Sub-Committee 2 Meeting (2019.6.26)

袴塚高志, 「近未来における漢方薬の新展開に向けて」, 第70回日本東洋医学会学術総会 生薬シンポジウム「漢方薬利用の近未来 ~最近の研究成果を踏まえて~」 (2019.6.30)

花尻 (木倉) 瑠理, 「薬物による健康被害を防ぐために」, 第28回千葉大学大学院薬学研究院薬友会生涯教育セミナー (2019.7.13)

花尻 (木倉) 瑠理, 「あやしいヤクブツをどうやって分

析するか？」第41回日本中毒学会総会・学術集会セミナー (2019.7.21)

袴塚高志, 「医薬品・医療機器分野における品質・安全性評価法の最前線」, 衛研シンポジウム「天然物医薬品の品質・安全性確保に資する評価法の開発」(2019.7.30)

花尻(木倉)瑠理, 「危険ドラッグによる健康被害を防ぐための分析化学」, 日本分析化学会第68年会特別シンポジウム (2019.9.11)

内山奈穂子, 「健康食品としての薬用植物の品質評価について-分析事例を中心に-」, 日本生薬学会第66回年会 (東京・2019.9.22)

袴塚高志, 「医薬品と食品の境界について」, 日本薬学会第66回年会シンポジウム I 「健康食品と生薬に共通する植物素材-有効性と安全性を考える」(2019.9.22)

袴塚高志, 「EFEの医薬品としての開発」, 日本生薬学会第66回年会シンポジウム II 「麻黄のドーピング・副作用防止対策として期待されるエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE)」(2019.9.23)

袴塚高志, 「一般用生薬・漢方製剤の安全使用に資するリスク区分及び添付文書の見直しについて」, 第52回日本薬剤師会学術大会分科会 7 「薬局製剤・漢方の普及への取り組み~かかりつけ薬剤師を目指して」(2019.10.13)

袴塚高志, 「配合生薬エキス製剤の実用化推進に資する品質評価技術基盤の開発研究」, 2019年度創薬基盤推進研究事業研究成果発表会『「革新的な医薬品・医療機器等の最適な実用化促進のための評価技術基盤の開発」研究の進捗・成果の現状と今後』(2019.10.16)

Kikura-Hanajiri R. "Analytical techniques to prevent health damage caused by new psychoactive substances", Special session of trends of analysis of NPS at the 37th Symposium of Korean Society of Forensic Sciences (2019.10.25)

袴塚高志, 「生薬・漢方製剤に関する最近の話題」, 令和元年度日本生薬学会関西支部秋期講演会 (2019.10.31)

花尻(木倉)瑠理, 「合成カンナビノイドと乱用薬物-メディシナルケミストリーの暗黒面」, 日本薬学会九州

支部コロキウム (2019.11.2)

Uchiyama N. "Determination of perillaldehyde in perilla herbs using relative molar sensitivity (RMS) based on a combination of ¹H-quantitative NMR and HPLC/UV", 4th Conference for Trilateral Communication between East Asian Pharmacopoeia Committees on Natural Medicines (4th TEAPN) (2019.11.11)

Hakamatsuka T. "Recent Topics on Japanese Pharmacopoeia in 2018-2019", 4th Conference for Trilateral Communication between East Asian Pharmacopoeia Committees on Natural Medicines (TEAPN) (2019.11.11)

Hakamatsuka T. "Recent Topics on Herbal Medicines in Japan (2018-2019)", Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 17th Standing Committee Meeting (2019.11.14)

Hakamatsuka T. "Basic Principles for Registration of Hybrid Species in Japanese Pharmacopoeia", Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 17th Standing Committee Meeting (2019.11.14)

袴塚高志, 「天然物医薬品の品質管理方法に関する国際調和」, 第48回生薬分析シンポジウム (2019.11.26)

袴塚高志, 「局方生薬に関する最近の話題と日本薬局方外生薬規格(局外生規)について」, 第35回生薬に関する懇談会 (2019.12.1)

Hakamatsuka T. "Progress Report from Japan on Regulation of Herbal Medicines (2018-2019)", The 11th annual meeting of International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (IRCH) (2019.12.5)

Hakamatsuka T. "Herbal Good Manufacturing Practice for Assurance of Quality and Safety of Raw Herbal Materials in Japan", The 11th annual meeting of International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (IRCH) (2019.12.6)

袴塚高志, 「医療用漢方製剤の新剤形開発における生物学的同等性評価の考え方について」, 国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会2019 (2020.2.5)

Sato Y, "Points to Consider on the Quality of Raw Materials for the Manufacture of Cell-Based Therapeutic Products", 2nd Asia Partnership Conference of Regenerative Medicine Associations (2019.4.11)

佐藤陽治, 「再生医療推進のための国内外の規制環境とわが国の開発環境」, 神戸再生医療勉強会 (2019.5.15)

佐藤陽治, 「再生医療等製品(細胞加工製品)開発における品質管理」, 動物再生医療推進協議会勉強会 (2019.5.22)

佐藤陽治, 「再生医療の規制や施策の国内外の動向」, 医療機器レギュラトリーサイエンス研究会 第20回研究会 (2019.6.21)

Sato Y, "Are WGS/WES and the collation with the Census/Shibata (C/S) list useful QC tests to predict tissue abnormality and tumorigenicity of transplants in cell therapy using PSC derivatives? -Interim Report of Shin Kawamata's Study Group-, International Stem Cell Banking Initiative/International Stem Cell Initiative Workshops (2019.6.30)

Sato Y, "The Standards for Biological Raw Materials in the Development of Cell-Based Therapeutic Products", EFPIA Study Group Workshop (2019.7.26)

佐藤陽治, 「再生医療等安全性確保法施行規則の改正と再生医療等データ登録システムについて. 橋渡し戦略推進プログラム 拠点間ネットワーク モニタリングに係る取組」, 第2回中上級モニター研修会 (2019.8.2)

佐藤陽治, 「細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究」, 令和元年度AMED再生医療研究交流会 (2019.9.3)

佐藤陽治, 「ヒト細胞加工製品の原料の品質について」, 医工学フォーラム-再生医療を本音で語る (2019.9.9)

佐藤陽治, 「再生医療の国内外の規制・施策の動向」, ヒューマンサイエンス振興財団・創薬技術調査班・規制動向WG勉強会 (2019.9.12)

Sato Y, "AMED-MEASURE & HESI CT-TRACS: Regional and International Public-Private Partnerships for Development and Validation of Test Methods for

Tumorigenicity Assessment of Pluripotent Stem Cell-Derived Therapeutic Products", The 2nd Symposium on Coevolution of Innovation & Regulation for Advanced Medicine (2019.9.19)

佐藤陽治, 「再生医療等データ登録システムの利活用」, 日本再生医療学会第5回再生医療産学連携バリューチェーンセミナー (2019.9.24)

安田智, 「細胞加工製品の安全性・品質評価の考え方について」, KRIC企業基礎力向上イベント基礎セミナー (2019.10.07)

佐藤陽治, 「細胞加工製品製造における規制上の課題」, BioJapan/再生医療Japan 2019 (2019.10.10)

佐藤陽治, 「「生もの」である再生・細胞医療製品の品質を確保するための手法の開発」, BioJapan/再生医療Japan 2019 (2019.10.10)

佐藤陽治, 「患者まで安全に届ける再生医療～品質管理の重要性～」, 第4回再生医療産学官連携シンポジウム (2019.10.23)

Sato Y, "Updates to Japan's regulation and/or quality issues of PSCs for cell therapies", Pre-Xmas Symposium 2019 (2019.12.4)

佐藤陽治, 「再生医療に使われる細胞の品質をどう確保するか」, 読売テクノ・フォーラム (2019.12.11)

佐藤陽治, 「再生医療等製品(細胞加工製品)の品質・安全性確保のための科学と規制」, 薬学振興会先端創薬科学講座 (2019.12.13)

Sato Y, "Comparability in Manufacturing and Characterization of Regenerative Medical Products", 4th DIA Cell and Gene Therapy Products Symposium in Japan (2019.12.16)

佐藤陽治, 「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」, 第41回ICH即時報告会 (2019.12.18)

佐藤陽治, 「再生医療等製品(細胞加工製品)の品質管理の考え方と品質評価のレギュラトリーサイエンス」, 農林水産省動物医薬品検査所特別講演会 (2020.1.24)

- 河野健, 佐藤陽治, 「再生医療等製品のウイルス安全性と法規制 (およびICH Q5A改訂の概要)」, 第20回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2020.2.8)
- 佐藤陽治, 「『生もの』としての再生医療製品の品質向上のための細胞特性解析技術」, RINK FESTIVAL (2020.2.21)
- 佐藤陽治, 「細胞加工製品の開発に求められる品質・安全性評価法とは」, 第6回再生医療EXPO大阪 (2020.2.26)
- 吉田徳幸, 「核酸医薬品の開発・規制動向の整理と品質管理・安全性評価の考え方」, 情報機構セミナー (2019.4.12)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と安全性評価の考え方」, サイエンス&テクノロジーセミナー (2019.4.25)
- Naito M: Hijacking IAP ubiquitin ligases by SNIPERs to induce protein degradation. Symposium on Frontier in PROTAC Drug Discovery and Development, 上海科技大学, 中国(2019.5.16)
- 鈴木孝昌, 「遺伝子診断薬およびコンパニオン診断薬開発の現状及び規制動向と今後の課題」, 情報機構セミナー (2019.5.21)
- 井上貴雄, 「核酸医薬 (オリゴ核酸) に由来する毒性を予測する手法と回避する手法」, 第5回中分子創薬に関わる次世代産業研究会 (2019.5.24)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品開発の現状と将来展望」, 第21回インターフェックスジャパンセミナー (2019.7.6)
- 吉田徳幸, 「核酸医薬品の開発・規制動向の整理と品質/安全性評価におけるポイント」, R&D支援センター主催セミナー (2019.7.25)
- Naito M: Induced Protein Degradation by Chimeric Small Molecules; Recent Progress and Outlook. Targeted Protein Degradation forum in Japan, 湘南iPARK(2019.8.22)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品の品質・安全性評価の考え方」, 第44回製剤・創剤セミナー (テーマ: 医療ニーズの変貌に挑戦する製剤・創剤) (2019.8.22)
- 吉田徳幸, 「核酸医薬品の開発および国内外における規制動向の整理と品質管理・安全性評価の考え方」, 情報機構 核酸医薬開発セミナー (2019.8.23)
- 内田恵理子: 日本における遺伝子治療の規制とレギュラトリーサイエンス, RINK 2019年度 第1回公開フォーラム (2019.9.4)
- 内田恵理子: 遺伝子治療の開発と規制の現状と課題, 第30回JBICバイオ関連基盤技術研究会 (2019.9.30)
- 井上貴雄, 「核酸医薬およびゲノム編集医療の現状と安全性評価」, トーゴの日シンポジウム2019 (2019.10.5)
- 井上貴雄, 「核酸医薬開発の現状と課題」, 核酸医薬分析セミナー (2019.10.8)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と規制整備に向けた取り組み」, 技術情報協会セミナー (2019.10.29)
- 内藤幹彦, 次世代の医薬品開発プラットフォーム技術: プロテインノックダウン法の開発, 東北大学大学院薬学系研究科医薬品開発研究センターキックオフシンポジウム (2019.11.15)
- 井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と安全性担保に向けた取り組み」, 東京医科歯科大学 医歯薬産業技術セミナー (2019.11.18)
- 井上貴雄, 「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療のオフターゲット変異評価に関する考察」, 第4回日本遺伝子細胞治療学会 若手研究会セミナー (2019.11.22)
- 鈴木孝昌, 「遺伝子診断薬およびコンパニオン診断薬開発の現状及び規制動向と今後の課題」, 情報機構セミナー (2019.11.27)
- 井上貴雄, 「核酸医薬の安全性をどのように担保するか - 毒性の評価と回避 -」, LINK-Jセミナー 核酸創薬: アンチセンス核酸の設計と毒性回避について (2019.11.28)
- 吉田徳幸, 「核酸医薬品の開発の現状・規制動向の整理と品質・安全性評価の考え方」, 情報機構セミナー (2019.12.13)
- 吉田徳幸, 「核酸医薬のレギュラトリーサイエンス」, 神

奈良県立福祉大学ヘルステクノロジー特別講義 (2020.2.1)

井上貴雄：核酸医薬品の安全性確保のためのオフターゲット作用の評価技術開発 令和元年度創薬基盤推進研究事業公開シンポジウム (2020.2.3)

鈴木孝昌，「次世代型診断薬の開発・規制動向とこれからの製品開発のポイントと課題」，R & D支援センターセミナー (2020.3.18)

中岡竜介，加藤玲子，靛島由二，「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業人工知能分野審査WGによるプログラムの医療機器該当性判断要素案について」，厚生労働省第6回AI勉強会 (2019.4.18)

靛島由二，「エンドトキシン試験における留意点」，プレフィールドシリンジセミナー (2019.5.21)

宮島敦子，植松美幸，靛島由二，再製造単回使用医療機器 (R-SUD) -事業の進捗と医療機関での対応- 「再製造単回使用医療機器 (SUD) の洗浄ガイドラインについて」，第94回日本医療機器学会大会 シンポジウム (2019.6.14)

宮島敦子，植松美幸，靛島由二，「再製造単回使用医療機器 (SUD) の洗浄ガイドラインについて」，第34回滋慶医療科学大学院大学 医療機器安全管理研究会セミナー (2019.7.27)

中岡竜介，加藤玲子，靛島由二，「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業「人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標」の概要について」，厚生労働科学研究費補助金 政策科学総合研究事業「医療におけるAI関連技術の利活用に伴う倫理的・法的・社会的課題の研究」班会議話題提供講演 (2019.7.27)

靛島由二，「化学分析を併用した生物学的安全性評価の戦略的分析パッケージ」，レギュラトリーサイエンス学会第9回学術大会シンポジウム (2019.9.7)

中岡竜介，加藤玲子，宮島敦子，野村祐介，靛島由二，「医療機器の生物学的安全性評価について-国内ガイダンスとISO/TC 194における国際標準化の現状-」，一般社団法人日本歯科理工学会 近畿・中四国地方会夏期セミナー標準化に関するシンポジウム (2019.9.21)

中岡竜介，「医療機器の有効性・安全性評価について-生物学的安全性評価、人工知能 (AI) 技術を利用した医療機器の評価について-」，東京医科歯科大学医歯薬産業技術特論 (2019.10.29)

中岡竜介，加藤玲子，靛島由二，「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業人工知能分野審査WGにおける活動の紹介とその後の展開について」，眼科医療機器の薬事勉強会 (2019.11.27)

加藤玲子，「生安性ガイダンス通知説明会-第5部刺激性試験」，国内ガイダンス改訂準備特別作業班 (2020.01.22-23)

野村祐介，靛島由二，「生安性ガイダンス通知説明会-化学分析の基本的考え方」，国内ガイダンス改訂準備特別作業班 (2020.01.22-23)

中岡竜介，「ヘルスケア医療機器のレギュラトリーサイエンス」，神奈川県立保健福祉大学ヘルスイノベーションスクール特別講演 (2020.1.25)

中岡竜介，「ISO/TC 150 (外科用インプラント) /SC 7 (再生医療機器) の国際標準化状況」，JFCA標準化講演会 (2020.1.29)

小林憲弘，「水道水質検査方法はこれからどこに向かうのか～近年の改正のまとめと今後の展望～」，水道水質・環境分析セミナー2019 (2019.4.2)

小林憲弘，「水道水質検査方法の近年の改正と今後の展望」，平成31年度水質検査精度管理研修会 (2019.5.21)

五十嵐良明，「家庭用品の安全対策と健康被害事例への対応」，令和元年度全国地方衛生研究所長会議 (2019.6.6)

河上強志，「家庭用品の安全性について」，神奈川県衛生研究所学術講演会 令和元年度第1回公衆衛生専門技術研修 (2019.6.25)

小林憲弘，「水道水質検査における質量分析の活用」，環境科学会2019年会シンポジウム「環境研究における質量分析の役割と課題」 (2019.9.1)

酒井信夫，「室内濃度指針値の改定について」，フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー (2019.9.1)

小林憲弘, 「水道水質検査方法の改正に関する最新情報 (2020年4月の改正)」, 令和元年度飲料水検査技術研修会 (2019.9.4)

酒井信夫, 「室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の策定およびリスク低減化に関する研究」, 環境科学会2019年会 (2019.9.13)

小林憲弘, 「水道水中のグルホシネート・グリホサート・AMPAのLC/MS/MS一斉分析法の妥当性評価」, 環境科学会2019年会シンポジウム「より迅速・簡便な水質検査法の開発」(2019.9.14)

小林憲弘, 土屋裕子, 「水道水中農薬のGC/MSターゲットスクリーニング分析法の開発」, 統計数理研究所共同研究「令和元年度 統計学的アプローチによる問題解決のための環境化学分析の最適化・高度化に関する研究集会」(2019.10.11)

久保田領志, 「化粧品及び医薬部外品～品質と安全性の確保に係る取り組み～」, 日本薬学会東海支部特別講演会 (2019.11.29)

酒井信夫, 「室内濃度指針値の改定について」, 第56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 (2019.12.6)

小林憲弘, 「2020年の水道水質基準と検査方法の改正予定」, 第56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 (2019.12.6)

河上強志, 「家庭用品規制法の改正に向けた動きと最新の話」, 第56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 (2019.12.6)

秋山卓美, 「化粧品及び医薬部外品の品質と安全性」, 日本繊維学会第197回被服科学研究委員会 (2020.2.7)

河上強志, 「アゾ化合物等の家庭用品に含まれる有害物質規制並びに健康被害の実態について」, 日本繊維学会第197回被服科学研究委員会 (2020.2.7)

河上強志, 「家庭用品規制法および安全対策の現状と実際の健康被害について」, 三重県家庭用品衛生監視員及び試験研究員研修会 (2020.2.14)

小林憲弘, 「令和2年度厚生働省精度管理調査につい

て」, 水道水質検査精度管理に関する研修会 (2020.2.28)

稲山浩, 「ちゃんと知りたい農薬のこと」, 品川区保健所講習会 (2019.7.11)

根本了, 「食品中の残留農薬等の公示試験法について」, (一社) 食品衛生登録検査機関協会令和元年度残留農薬等研修会 (2020.1.17)

坂井隆敏, 「食品中の残留動物用医薬品等に関する話題」, (一社) 食品衛生登録検査機関協会令和元年度残留農薬等研修会 (2020.1.17)

根本了, 「残留農薬等公示試験法の見方・考え方」, 2020残留農薬分析国際交流会セミナー「食品中残留農薬分析の技術・品質・方法」(2020.2.26)

稲山浩, 「食品安全分野のレギュラトリーサイエンス」, 福岡県保健環境研究所「第432回集談会」(2020.2.21)

久保田浩樹, 食品安全規格の国際整合性と野菜の衛生管理「殺菌に係わる近年指定された食品添加物」 ifia JAPAN 2019食の安全・科学フォーラム 第18回セミナー&国際シンポジウム (2019.5.22)

杉本直樹, 「qNMRの標準化とその応用」, AOAC International Japan Section 第22回年次大会シンポジウム改訂ISO/IEC17025で注目されるトレーサビリティと標準物質 (2019.7.12)

杉本直樹, 「定量NMRの現状」, 第1回日本定量NMR研究会年 (2019.12.13)

Sugimoto N, "Quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy – Purity determination of organic compounds used for foods and food products – General requirements", ISO/TC34/WG24 1st meeting (2020.2.20)

Nishizaki Y, "External Standardization in qNMR", 5th International qNMR Summit (2019.10.2)

Nishizaki Y, "Application of ¹H-qNMR to determine response factors between compounds for improving analytical results obtained from chromatography", International Conference on Polyphenols and Health (2019.11.29)

- 西崎雄三, 「qNMR 分析における外部標準法の有効性と分析値にバラつきを与える要因の整理」, 第1回日本定量NMR研究会年 (2019.12.13)
- 増本直子, 「健康食品及びその素材の品質確保に関する研究」, 日本食品化学学会第25回総会・学術大会 (2019.6.7)
- Satio T, Suematsu T, Sugimoto N, “Progress in proposal of an ISO standard for purity assessment by qNMR”, 5th International qNMR Summit (2019.10.3)
- Miura T, Sugimoto N, Suematsu T, “General Rules for Quantitative NMR Spectroscopy”, 5th International qNMR Summit (2019.10.3)
- 六鹿元雄, 「器具・容器包装のPL化について」, 第92回日本産業衛生学会シンポジウム (2019.5.23)
- 六鹿元雄, 「食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度について」, 関西医薬品協会 第2回技術研究委員会特別講演会 (2019.7.23)
- 六鹿元雄, 「器具・容器包装のPL化について」, 地方衛生研究所全国協議会 東海・北陸支部衛生化学部会 (2020.2.7)
- 六鹿元雄, 「器具・容器包装におけるPL制度の最新情報」, 日本食品衛生学会 第22回特別シンポジウム (2020.2.13)
- 阿部裕, 「食品用器具・容器包装のポジティブリスト (PL) 化について」, 一般社団法人浄水器協会 研修会 (2019.5.23)
- 阿部裕, 「ビスフェノールA試験法について」, 「器具・容器包装およびおもちゃにおける着色料の規格について」公益社団法人日本食品衛生協会 器具・容器包装研修会 (2019.11.7, 8)
- 片岡洋平, 「ビスフェノールAの測定結果について」, 公益社団法人日本食品衛生協会 器具・容器包装研修会 (2019.11.8)
- 大城直雅, 「マリンバイオトキシンの概要及びマウス試験について」, 2019年度EU輸出ホタテガイ貝毒検査に係る研修 (2019.7.18)
- 大城直雅, 「自然毒による食中毒」, 第2回海洋自然毒研究会Seaside Seminar (2019.8)
- 朝倉宏, 「食中毒細菌」, 日本防菌防黴学会第46回年次大会 (2019.9.25)
- 中山達哉, 「衛生管理のために用いるべき、試験法の動向について」, 日本防菌防黴学会第46回年次大会 (2019.9.26)
- 大城直雅, 「自然毒分析法について」, 令和元年度地域保健総合推進事業に係る地方衛生研究所地域専門家会議 (2019.10.31)
- 大城直雅, 「九州・沖縄に関するマリンバイオトキシンについて」, 令和元年度地方衛生研究所地域専門家会議 (九州ブロック) (2019.11.8)
- 岡田由美子, 「気を付けよう!細菌性食中毒~家庭でできる食中毒予防~」, 令和元年度長崎県「食品の安全・安心リスクコミュニケーションセミナー」 (2019.11.11-12)
- 朝倉宏, 「*Campylobacter jejuni*の細菌学的特性, 並びにその制御に関する研究」, 第40回日本食品微生物学会学術総会 (2019.11.28)
- 朝倉宏, 「食鳥処理場の衛生管理の動向と微生物モニタリングの検討状況について」, 第40回日本食品微生物学会学術総会ランチョンセミナー (2019.11.28)
- 朝倉宏, 「食品微生物検査法の概要と国際調和に向けた検討について」, 令和元年度一般社団法人食品衛生登録検査機関協会微生物研修会 (2019.12.6)
- 朝倉宏, 「厚生労働科学研究における食鳥処理場HACCP検証手法の検討状況について」, 令和元年度食肉・食鳥肉衛生技術研修 (2020.1.22)
- 朝倉宏, 「ブリード法等の微生物検査法の改訂について」, 公益財団法人日本乳業技術協会令和元年度生乳検査技術者連絡会 (2020.1.29)
- 朝倉宏, 「鶏の生産・食鳥処理・消費段階における *Campylobacter* spp.の動態解析」, 第93回日本細菌学会学術総会ワークショップ (2020.2.19)

- 朝倉宏, 「カンピロバクター食中毒対策～フードチェーンにおける汚染実態」, 令和元年度仙台市食品衛生関係職員研修会 (2020.3.17)
- 渡辺麻衣子, 「カビのやさしい遺伝子検査法」NPO法人カビ相談センター第46回生活環境とカビ管理対策セミナー (2019.5.10)
- 近藤一成, 「ゲノム編集技術を利用した食品等とその取扱い」, 日本食品工業倶楽部 情報交換会 (2019.6.27)
- 近藤一成, 「ゲノム編集技術を利用して得られた食品等に関する意見交換会」での基調講演 (東京および福岡会場), (2019.7.4, 2019.7.12)
- 北嶋聡, 近藤一成, 「ゲノム編集技術応用食品の現状と課題」, 第35回日本食品化学会シンポジウム (2019.11.8)
- 近藤一成, 「遺伝子組換え食品の検査法」, 第9回ISO/TC34/SC16総会ポストワークショップでの講演 (2019.11.22)
- 近藤一成, 「ゲノム編集技術応用食品とその取扱いについて」, 第56回全国衛生化学技術協議会年会 教育講演 (2019.12.5)
- 近藤一成, 「ゲノム編集食品とその安全性」, 第22回日本食品衛生学会特別シンポジウム (2020.2.13)
- 蜂須賀暁子, 「放射性医薬品の品質管理の考え方」, 福島県立医科大学先端臨床研究センター (2019.8.6)
- 蜂須賀暁子, 「食品の安全性について一緒に考えてみませんか」, 2019年度 食と放射能に関する説明会 (2019.8.7, 2019.8.21)
- 蜂須賀暁子, 「身近な放射線 食品汚染物質と放射性医薬品」, 横浜薬科大学 (2019.9.13)
- 蜂須賀暁子, 「食品の安全性について一緒に考えてみませんか」, 2019年度 食と放射能に関する説明会 (2019.11.12)
- 為広紀正, 「機械学習を用いた食物アレルギー性予測」, 第17回食品安全フォーラム (2019.11.29)
- 畝山智香子, 「食べ物のリスクとの付き合い方を知ろう」, 全国学校給食甲子園・第3回食育ワークショップ (2019.8.11)
- 畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える～ゼロリスクという幻想～」, 毎日新聞食育セミナー (2019.7.30)
- 畝山智香子, 「安全な食べものって何だろう～食を巡る科学と非科学」, 科学的に消費者問題を考える会 in 国民生活センター (2019.8.2)
- 畝山智香子, 「食べ物のリスクとの付き合い方を知ろう」, 全国学校給食甲子園・第3回食育ワークショップ (2019.8.11)
- 畝山智香子, 「食に関するリスク情報のとらえ方」, 食肉学術フォーラム委員会 (2019.8.26)
- 畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える」, 「食と健康」講演会 (2019.9.11)
- 畝山智香子, 「健康食品とは～食の安全と健康食品～」, 仙台市令和元年度第2回消費生活講座 (2019.10.31)
- 畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 甲府市食品リスクコミュニケーター養成講座 (2019.11.6)
- 畝山智香子, 「食品の安全性について」, 長野県栄養士会地域活動事業部 (2019.11.9)
- 畝山智香子, 「食品安全の考え方～食品添加物から健康食品まで～」, 新宿区消費者講演会 (2019.11.20)
- 畝山智香子, 「食の安全を考える～ゼロリスクという幻想～」, 栃木県食品産業協会食文化セミナー (2019.11.25)
- 畝山智香子, 「健康食品って安全なの?」, 名古屋市食の安全・安心フォーラム (2019.11.30)
- 畝山智香子, 「ほんとうの「食の安全」を考える－食品中化学物質のリスクについて－」, すこやか食生活協会シニア食育講座 (2020.2.7)
- 畝山智香子, 「ほんとうの食の安全～リスクのものさしで考える～」, 消費者庁食品に関するリスクコミュニケーション (2020.2.28)

渡邊敬浩, 「信頼される検査のためにできること」, 東京都GLP講習会 (2019.6.7)

渡邊敬浩, 「食品検査の基本-サンプリングと分析、そして品質保証-」, 令和元年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2019.6.18)

渡邊敬浩, 「信頼される検査のためにできること-ISO/IEC 17025と業務管理要領改訂-」, 令和元年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2019.6.18)

渡邊敬浩, 「信頼される検査のためにできること-我が国の試験所のこれからに必要なこと-」, 東海北陸厚生局登録検査機関業務管理担当者研修会 (2019.6.19)

渡邊敬浩, 「What we can do for "Food Safety"」, 第15回ASJA-ASCOJA-JAOL International Symposium (2019.10.4)

渡邊敬浩, 「信頼される検査のためにできること-ISO/IEC 17025と業務管理要領改訂について-」, 滋賀県衛生科学センター講習会 (2019.10.11)

渡邊敬浩, 「信頼される検査のためにできること-ISO/IEC 17025と業務管理要領改訂について-」, 近畿厚生局主催食品衛生法に基づく登録検査機関及び食品衛生検査施設向け講習会 (2019.11.13)

渡邊敬浩, 「CCMASとは何か?」, 第1回食品分析の国際動向を知るシンポジウム (2019.12.4)

渡邊敬浩, 「国際的な要求水準を踏まえた内部品質管理一般ガイドラインの策定について」, 令和元年度(一社)食品衛生登録検査機関協会業務管理研修会(京都) (2020.2.8)

渡邊敬浩, 「国際的な要求水準を踏まえた内部品質管理一般ガイドラインの策定について」, 令和元年度(一社)食品衛生登録検査機関協会業務管理研修会(東京) (2020.2.19)

窪田邦宏, 「アメリカ及びEUにおける小規模事業者に対する衛生監視指導(HACCPの制度化への対応状況とその支援策および先行国における現状)」, 食の安全を確保するための微生物検査協議会2019年度研修会 (2019.11.14)

登田美桜, 「自然毒に関する最近の話題」, 令和元年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会 (2019.11.15)

登田美桜, 「国内における最近の自然毒による食中毒関連情報について」, 令和元年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸ブロック会議 (2019.12.10)

登田美桜, 「国内における有毒植物による食中毒について」, 令和元年度岐阜県食品衛生監視員研修会 (2020.1.13)

登田美桜, 「食中毒の原因となる自然毒について」, 令和元年度地方衛生研究所全国協議会衛生化学分野研修会 (2020.2.10)

齋藤嘉朗, 「マイクロサンプリング手法の利用に関する質疑応答集(Q&A)と関連動向」, GLP研修会 (2019.10.21, 2019.10.25)

齋藤嘉朗, 青木良子, 「医療用医薬品の添付文書に関する活用状況と今後の展望」第26回臨床薬理学講習会 (2019.12.7)

齋藤嘉朗, 「官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発」AMEDシンポジウム2019 (2019.12.7)

佐井君江, 「Scientific insights about ethnic factors」, PMDA-Asia Training Center Multi-Regional Clinical Trial Seminar 2020 (2020.1.20)

齋藤嘉朗, 「薬物動態関連レギュレーションの動向と関連研究」薬物動態談話会1月例会 (2020.1.31)

齋藤嘉朗, 「革新的医薬品等開発のための次世代安全性評価法の開発・標準化と基盤データ取得」日本医療研究開発機構 令和元年度 創薬基盤推進研究事業 公開シンポジウム (2020.2.3)

平林容子, 6 標的臓器 6.1血液毒性, 第22回日本毒性学会基礎教育講習会 (2019.8.5)

高橋祐次, 新素材の毒性評価 2019年度 科学技術未来戦略ワークショップ (2019.12.3)

平林容子, 6 標的臓器 6.1血液毒性, 第23回日本毒性学会基礎教育講習会 (2020.3.2)

山崎大樹, 「くすりの安全を科学する」, 名古屋市立大学薬学部 キャリア支援講演会 (2019.11.18)

豊田武士, 「消化器系：食道・胃・小腸・大腸/増殖性病変」, 日本毒性病理学会主催第32回スライドカンファレンス (2020.2.12)

足利太可雄, 「動物実験代替法の国内外の動向について」, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム (2019.7.11)

小島肇, 「化粧品の安全性と評価」, 東京理科大学オープンカレッジ (2019.7.27)

小島肇, 「OECDにおける化学物質およびバイオセーフティ活動に対する日本の対応」, LRI研究報告会 (2019.8.30)

Shihori Tanabe, 「CSC and EMT in glioblastoma.」, Brain Tumor Research Forum (2019.9.2)

足利太可雄, 「最新の皮膚感作性試験の動向 (IATA等)」, 日本動物実験代替法学会企画委員会主催技術

講習セミナー「代替法を正しく、有効に使う為に！」 (2019.9.6)

小島肇, 「培養組織モデルの国際標準化の状況」, LbL-3D組織シンポジウム (2019.9.12)

山田隆志, 「化学物質のヒト安全性評価のためのin silicoアプローチの開発と活用」, 化学物質の安全管理に関するシンポジウム－化学物質の評価・管理に関する手法やツール等の活用状況－ (2019.11.28)

大野彰子, 「薬学研究分野 (医薬品・食品・化学物質) への多変量解析法の活用例」, Umetrics Japan User Meeting 2019. 2019 (2019.12.3)

足利太可雄, 「動物実験代替法による化学物質の接触アレルギー評価の最新動向」, 繊維評価技術協議会 第32回安全性WG会議 (2020.2.6)

広瀬明彦, 「ナノ材料の毒性評価の考え方 - 化学物質の評価法の適用可能性について -」 NBCI社会受容・標準化委員会との材料安全分科会主催講演会 (2019.11.12)

令和元年度特別講演会開催状況

講師名	所属	講演名	講演日	担当部
Robert H. Heflich	Director, Division of Genetic and Molecular Toxicology, NCTR, U.S. Food and Drug Administration	Research conducted by US FDA/NCTR's Division of Genetic and Molecular Toxicology	2019年6月17日	変異遺伝部
沖米田 司	関西学院大学理工学部 生命医化学科 教授	ユビキチンリガーゼを標的とした細胞性線維症の治療薬開発	2019年6月21日	遺伝子医薬部
仁科 博史	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 発生再生生物学分野 教授	脊椎動物の3D器官形成と維持	2019年8月30日	毒性部
安藤 弘樹	岐阜大学大学院医学系研究科	人工バクテリオファージの創出	2019年9月3日	衛生微生物部
石井 優	大阪大学大学院医学系研究科 免疫細生物学講座教授	生体多光子励起イメージングによる免疫・炎症ダイナミクスの解明	2019年10月3日	薬理部
伊東 祐二	鹿児島大学大学院理工学研究科	革新的抗体医薬品開発を目指した抗体部位特異的修飾法の開発と応用	2019年9月17日	有機化学部
竹内 一郎	名古屋工業大学大学院工学研究科・理化学 研究所革新知能統合研究センターチーム リーダー	データ駆動型人工知能による医学生物学研究の 取組み	2019年10月17日	生化学部
池田 和隆	公益財団法人東京都医学総合研究所（精神 行動医学分野・分野長 参事研究員, 依存 性薬物プロジェクトリーダー）	拡大するアディクション問題への学術的対応	2019年11月15日	生薬部
Dr. Romuldo Benigni Dr. Jianhua Yao	Benigni, Alpha-Pretox (Italy) Yao, Shanghai Institute of Organic Chemistry (China)	インシリコによる化学物質の毒性の予測と評価	2019年11月21日	変異遺伝部
中山 智紀 入江 美美 窪崎 敦隆	内閣府食品安全委員会事務局評価第一課	食品安全委員会について ～概要, 新しいリスク評価手法, 研究事業～	2019年11月27日	安全性予測 評価部

医薬品審査等業務庁費（厚生労働省）

1. 後発医薬品品質情報提供等推進事業（薬品）
Quality evaluation studies for generic drugs
2. 後発医薬品品質確保対策事業（薬品，生物）
Quality sampling and testing programs for generic drugs
3. 日局各条生物薬品に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究（生物）
Studies on quality test of biological products in JP monographs
4. 生薬製剤の規格整備に係る研究（生薬）
Studies on improvement in standard for crude drug products
5. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業（医療，再細）
Development of guidances for the approval process of brand - new medical devices and cellular and tissue-based products
6. JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業（医療）
Development of Japanese Industrial Standard and approval standards for medical devices
7. サイバーセキュリティ対策事業（医療）
Strategy of measures on cyber security for medical devices.
8. 小児用医療機器の使用実態を踏まえた設計・評価における留意事項に関する研究事業（医療）
Study on development of guidance on the design and evaluation of pediatric medical devices based on their actual clinical usage.
9. 再製造SUD基準策定等事業（医療）
Development of guidances for reprocessing single-use medical devices
10. 化粧品・医薬部外品成分の分析法に関する調査（生活）
Studies on the analytical methods for ingredients of cosmetics and quasi drugs
11. 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
12. 後発医薬品品質確保対策事業 化粧品及び医薬部外品の一齐収去試験（生活）
Survey for quality ascertainment of quasi drugs and cosmetics
13. エンドトキシン試験法における国際標準品の国際共同検定に係る調査研究（衛微）
Studies on 3rd international standard for bacterial endotoxin and evaluation of the standard
14. 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
15. 医薬品使用実態調査（医安）
Drug utilization study
16. 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
17. 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
18. 構造活性相関手法による有害性評価手法開発（評価）
Development of quantitative structure activity relationship (QSAR)-based hazard assessment methodologies
19. 光安全性試験の代替に関する調査（評価）
Study on alternative to photosafety testing
20. 日本薬局方等の医薬品品質公定試験法拡充のための研究開発（衛微）
Studies on improvement of the standard test methods in Japanese Pharmacopoeia necessary to assure the quality of medicines.
21. 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

食品等試験検査費（厚生労働省）

1. 水道水質検査の精度管理に関する研究（生活）
Research on the quality control in drinking water examination
2. 水質基準等検査方法検討調査（生活）
Survey of the analytical methods for drinking water quality control
3. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品）
Estimation of dietary intake of radionuclides
4. 清涼飲料水中のヒ素・鉛濃度の実態調査事業（食品）
Survey of arsenic and lead concentrations in soft drink

5. 残留農薬等の毒性試験の概要作成の検討 (食品, 毒性)
Research on summary of toxicological studies for pesticide residues
6. 食品中の放射性物質実態調査等事業 (食品)
Survey of radioactive materials in foods
7. 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
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. グリホサート試験法 (農産物) の及び通知等の英訳 (食品)
Studies of analytical methods for glyphosate and translation of official analytical methods
10. 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
11. 食品添加物一日摂取量調査 (食添)
Estimation of daily intake of food additives
12. 既存添加物の成分規格の設定 (食添)
Research on specifications of natural food additives
13. 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
14. 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
15. 類又は誘導体として指定されている18項目の香料の該当性に関する検討 (食添)
Investigation of correspondence of inquired flavors to the 18 groups for flavor classification designated as food additives.
16. 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
17. 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
18. 合成樹脂製器具・容器包装の製造に係る製造管理及び品質管理に関する調査 (食添)
Survey for the manufacturing management and quality management of the manufacturing process for plastic utensils and packages
19. ポジティブリスト収載物質の試験法開発 (食添)
Development of testing methods for the chemical substances listed in the positive list
20. 食品添加物の指定等要請に係る事前相談等業務 (食添)
Consultation for application for designation of food additives and revision of use standards
21. マリントキシン検査外部精度管理 (食管)
External investigation of accuracy control on marine toxin analysis
22. 衛生指標菌 (大腸菌群) の見直し及び試験法の検討 (食管)
Studies on standards and testing method of coliforms in foods
23. 牛レバーの生物学的ハザードの低減手法に係る実用化に向けた検討 (食管)
Studies on practical validation of methodology for reduction of biological hazard in cattle liver
24. 冷凍流通食品の微生物規格基準の見直しに関する調査 (食管, 衛微)
Studies on microbiological standards for frozen foods
25. 食品中のかび毒に係る試験検査 (衛微)
Development of a analytical method for determination of mycotoxins in food
26. 安全性未承認GM食品監視対策 (生化)
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
27. 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
28. 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.
29. 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
30. 食中毒関連情報調査 (情報, 食管)
Studies on food poisoning information
31. 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
32. 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
33. 食品中の汚染物質に関する調査 (情報)
Studies on risk profiles of contaminants in food
34. 乳・乳製品を対象とした分析法の国際整合に関する研究 (情報)
Studies on the international harmonization of analytical methods for milk and milk products
35. 指定添加物の安全性に関する調査検討 (S-メチルメタンチオスルフォネート, 2-メチルブチリクアシド, β -カリオフィレン) (毒性)
Studies on safety evaluation of designated food additives (S-Methyl methanethiosulfonate, 2-Methylbutyric acid, β -Caryophyllene)
36. 既存添加物の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験) (L-ヒドロキシプロリン, ナリンジナーゼ) (毒性)
Repeated dose toxicity study for safety evaluation of existing food additive (L-Hydroxyproline, Naringinase)
37. 既存添加物の安全性に関する試験 (90日間反復投与毒性試験 3品目: 粉末モミガラ, ヘム鉄, モウソウチク乾留物) (病理)
Safety evaluation of food additives (90-day repeated-dose toxicity studies of dry rice husk, heme iron, Mousouchiku (*Phyllostachys edulis*) dry distillate)
38. 既存添加物の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験 1品目: ミルラ) (病理)
Safety evaluation of food additives (90-day repeated-dose toxicity studies of myrrh)
39. 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
40. 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
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, 毒性, 薬理, 病理, 変異, 評価, 食添)
Survey and research on safety evaluation of designated food additives (flavors) and existing food additives
42. 指定成分等含有食品の製造管理手法等に係る検討 (副所長, 生薬, 食品, 情報, 有機)
Study on method of managing manufacture of food products containing the designated ingredients
43. 健康被害が多発したいわゆる健康食品の安全性管理等に係る検討 (副所長, 生薬, 食品, 衛微, 食管)
Study on safety management of health foods that frequently cause health damage
44. ヘリウム供給不足に対応した食品中の残留農薬等の試験法の事前検討 (食品)
Study of analytical methods for pesticides in foods in response to helium shortage
45. 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
46. 自然に食品に含まれる農薬等に関する調査事業 (食品)
Survey of pesticides naturally contained in food
47. サルモネラ属菌による人体への危害度に係る調査事業 (衛微)
Investigation of the risk level in human associated with the genus *Salmonella*
- 家庭用品等試験検査費 (厚生労働省)**
1. 皮膚障害防止に向けた家庭用品中の化学物質の実態に関する調査 (生活)
Studies on prevention of contact dermatitis caused by chemicals in household products.
2. 芳香・消臭・脱臭剤等に含まれる抗菌・防腐剤の健康リスクに関する研究 (生活)
Studies on health risk assessment of antibacterial and preservative agents contained in air fresheners and deodorants.
3. 室内空気環境汚染化学物質調査 (生活)
Survey of indoor air pollution in Japan
4. 化審法等に係る化学物質リスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集 (評価, 毒性)
Update of the latest toxicity information necessary for improving chemical risk assessment under the Chemical Substances Control Law
5. 一般化学物質に係る評価 (スクリーニング評価) 資料の整理, 分析等 (評価)
Arrangement and analysis of toxicity information on general chemical substances for the screening evaluation in the Chemical Substances Control Law
6. 優先評価化学物質に係る評価資料 (有害性評価書) 作成のための情報整理, 分析等 (評価)
Arrangement and analysis of toxicity information

on priority assessment chemical substances to prepare safety evaluation reports for the Chemical Substances Control Law

7. 監視化学物質に係る評価資料の収集, 整理等 (評価)
Collection and analysis of toxicity information on the Monitoring Chemical Substances
8. ECHA リスク評価委員会の報告書に係る情報整理・分析 (評価)
Arrangement and analysis of toxicity information and evaluation by the Committee for Risk Assessment of European Chemicals Agency (ECHA)

化学物質安全対策費 (厚生労働省)

1. 実験動物による急性毒性試験 (毒性)
Acute toxicity studies in laboratory animals
2. 内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験 (毒性)
Endocrine toxicological studies by using endocrine disruptor screening tests
3. 内分泌かく乱化学物質に係る情報収集 (毒性)
Survey of toxicological information on endocrine-disrupting chemicals
4. OECD NGTxC関連活動に関する調査 (病理)
Survey of OECD expert group activities on non-genotoxic carcinogenicity (NGTxC) evaluation

食品健康影響評価技術研究委託 (内閣府食品安全委員会)

1. 食品に非意図的に混入する微量化学物質のリスク評価へのin silico評価手法の適用に関する研究 (評価, 変異)
Study on application of in silico evaluation method to risk assessment of trace chemical substances unintentionally mixed in food
2. アレルギー物質を含む食品についてのリスク評価方法の確立に関する研究 (食品)
Research on the development of risk assessment method for foods containing allergen
3. 合成樹脂製器具・容器包装のリスク評価における溶出試験法に関する研究 (食添)
Study on migration test in risk assessment for synthetic resin for apparatus, containers and packaging
4. 国内で多発するカンピロバクター食中毒の定量的リスク分析に関する研究 (食管, 情報)
Study on quantitative risk analysis of *Campylobacter* food poisoning
5. ノロウイルスによる健康被害実態及び食品寄与率の推計に関する研究 (食管)

Study on the exposure assessment and source attribution of Norovirus infection

6. フモニシンのモディファイド化合物のリスク評価に関する研究 (衛微)
Study on the risk assessment for modified fumonisins
7. 体内移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究 (病理)
Study on methods for safety assessments of food additives focused on internal transference
8. ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討 (評価)
Research on application criteria of the benchmark methodology for human health risk assessment
9. メチル水銀の脱メチル化機構における食品中の水銀/セレンのバイオジェニックナノ粒子形成 (食品)
Biogenic nanoparticle formation of mercury / selenium in foods during the demethylation mechanism of methylmercury
10. アニサキス汚染実態調査およびリスク低減策の評価に関する研究 (衛微)
Studies on *Anisakis* contaminations and methods for *Anisakis* risk reduction
11. 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

消費者政策調査費 (内閣府消費者庁)

1. 即時型食物アレルギーによる健康被害防止のための資料改訂及び各種食物アレルゲンに関する解析並びにアレルギー物質を含む食品の検査法の開発及び改良 (生化)
Studies on food allergens, detection methods of food allergens in processed foods, and revision of handbooks for food allergy patients and medical specialists
2. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証 (副所長, 生薬, 食品, 食添, 衛微)
Inspection and validation for functional substances in foods with function claims
3. 安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と妥当性確認試験 (生化)
Development and validation of detection method for authorized genetically modified foods

安全な農林水産物安定供給のためのレギュラトリーサイエンス研究委託事業（農林水産省）

1. 海中のノロウイルス指標微生物の分析法の開発（食管）

Development of analytical methods detecting viral indicator of human norovirus contamination from sea water in oyster harvesting areas.

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働省）

1. GMP, QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究（薬品）

Studies on international harmonization of GMP, QMS, GCTP guidelines

2. 室内空気環境汚染化学物質の標準試験法の策定およびリスク低減化に関する研究（生活）

Studies on the development of standard test methods and risk reduction for the chemicals found in indoor air

3. 一般用漢方製剤の使用上の注意の整備と安全使用に関する研究（生薬）

Studies on OTC Kampo formulation drugs for improvement of information on their package inserts and for their safe use

4. 無承認無許可医薬品の調査・分析及び量的概念を含む専ら医薬品の規制に関する研究（生薬, 薬品, 病理）

Studies on monitoring and analysis of unapproved/unlicensed drugs and on the regulations of the raw materials exclusively used as pharmaceuticals with the quantitative viewpoints

5. 危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測のための研究（生薬, 有機, 薬理）

Studies on analytical methods of new psychoactive substances/plants and estimation of their harmful effects on the central nervous system

6. 規制薬物の分析と鑑別等の手法の開発のための研究（生薬, 有機）

Studies on the method for distinguishing of narcotics, psychotropics and regulated plants

7. 危険ドラッグ等の乱用防止のより効果的な普及啓発に関する特別研究（生薬）

Study on effective enlightenment methods for prevention of drug abuse

8. 家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究（生活, 評価）

Studies on the scheme for designating harmful substances in the law for the control of household

products

9. 化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究（生活, 評価）

Comprehensive research on the management of drinking water quality based on the detection of chemical substances.

10. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究（食品, 情報）

Studies on the evaluation of dietary intake of dioxins and other toxic chemicals and the development of the methods to use

11. 行政機関や食品企業における食品防御の具体的な対策に関する研究（食品）

Studies on the specific measure of food defense in government institute and food company

12. 既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究（食添）

Study on evaluation method for ensuring the quality of existing natural food additive

13. 国際整合性を踏まえた業務管理要領案の開発に関する研究（情報）

Studies on the development of the guidance document for quality assurance system used in the food-testing laboratories

14. 食品に残留する農薬管理における方法論の国際整合に関する研究（情報）

Studies on harmonization of the regulatory measure for the pesticide residues in food

15. 国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究（情報）

Studies on internationalization of the food safety regulations based on the food standard development process in Codex

16. 食品用器具・容器包装等の安全性確保に資する研究（食添）

Studies to ensure the safety of food contact utensils and packages

17. 食品添加物の安全性確保に資する研究（食添）

Studies to ensure the safety of food additives

18. 食品微生物試験法の国際調和に関する研究（食管）

Studies on the international harmonization of microbiological testing methods for food hygiene

19. 食品を介する家畜・家禽疾病のリスク管理に関する研究（食管）

Studies on risk management of food animals at slaughter

20. 野生鳥獣由来食肉の安全性の確保とリスク管理のた

- めの研究 (食管)
Studies on the hygienic management of game meats
21. 畜産食品の生物学的ハザードとそのリスクを低減するための研究 (食管, 衛微)
Studies on the biological hazards and their reduction in meats and offals
22. 食品由来薬剤耐性菌のサーベイランスのための研究 (食管)
Studies on the surveillance of foodborne antimicrobial resistance (AMR) bacteria
23. 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究 (食管)
Studies on the development of inter-laboratory network for pathogen surveillance
24. テトロドトキシンのリスク管理のための研究 (食管, 毒性)
Studies for the risk management of tetrodotoxin (TTX)
25. 国際的な動向を踏まえた乳及び乳製品の衛生管理及び試験法確立のための研究 (食管, 情報)
Studies for the development of hygienic control and testing methods of milk and dairy products
26. 小規模な食品事業者における食品防御の推進のための研究 (衛微)
Studies on promotion of food defense for small food business
27. 食品中の食中毒細菌の制御法の確立のための研究 (衛微)
Studies on establishment of control methods for foodborne bacterial pathogens in food
28. 透明性を確保した化学物質の新規なインシリコ毒性予測法の開発 (変異)
A new approach to in silico prediction of Ames mutagenicity
29. 危険ドラッグおよび関連代謝物の有害性予測法の確立と乱用実態把握に関する研究 (有機)
Studies on establishment of prediction method for law-evading drugs and their actual situation
30. 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
31. 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
32. 植物性自然毒による食中毒対策の基盤整備のための研究 (情報, 生化)
Studies on prevention measures for food poisoning associated with natural plant toxins
33. OECDプログラムにおいてTGとDAを開発するためのAOPに関する研究 (病理, 変異, 評価)
Research on developing AOP to establish TG and DA in the OECD programme
34. シックハウス (室内空気汚染) 対策に関する研究 - 室内汚染化学物質の, ヒトばく露濃度におけるハザード評価研究 - (毒性)
Studies for preventing sick building syndrome induced by indoor air pollutants -Evaluation study of the hazard of indoor air pollutants at a very low human-relevant exposure levels corresponding to the so-called human sick building syndrome
35. ナノマテリアルのヒト健康影響の評価手法に関する研究 - 生体内マクロファージの機能に着目した有害性カテゴリー評価基盤の構築 - (毒性)
Studies on evaluation approach for risk assessment of nanomaterials - A category appraisal of hazardous properties focused on functions of macrophages in vivo.
36. 血液中の核酸をバイオマーカーに用いた化学物質の高感度な有害性評価に資する研究 (毒性, 評価, センター長)
Highly sensitive hazard assessment of chemicals using nucleic acids in blood as biomarkers
37. 発生 - 発達期における低用量の化学物質暴露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と, その毒性学的評価系構築に資する研究 (毒性, 評価)
Studies of the risk assessment for neuro-behavioral toxicity induced by low-dosed chemical exposure at the developmental stage
38. バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発 - 統計学による半数致死量から診断学による概略の致死量への転換 - (毒性)
Development of a novel acute oral toxicity test based on integrated evaluation of vital signs as endpoint - Alternation of statistics-based lethal dose fifty to diagnostics-based approximate lethal dose
39. 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.
40. 食品用途となるナノマテリアルの暴露による毒性評

- 価に関する研究 (病理, 生化, 評価)
Evaluation of toxicity by nanomaterials for food application
41. 芳香族アミンの膀胱に対する傷害性および発がん性における構造特性の影響 (病理)
Analysis of structural properties in the toxicity and carcinogenicity of aromatic amine in the rat urinary bladder
42. 化学物質の有害性評価の迅速化・高度化・標準化に関する研究 (病理)
Acceleration, sophistication, and standardization of the risk assessment of chemical substances
43. 室内環境中の化学物質リストに基づく優先取組物質の検索とリスク評価 (病理)
Search and risk assessment for priority substance based on chemical list in indoor environment
44. 腸管粘膜バリア破綻条件下での高分子化合物の経口暴露による毒性影響の解明 (病理)
Toxic effects of oral exposure to polymers under conditions of intestinal mucosal barrier dysfunction
45. インシリコ予測技術の高度化・実用化に基づく化学物質のヒト健康リスクの評価ストラテジーの開発 (評価, 変異, 薬理)
Development of evaluation strategies for human health risks of chemical substances based on advancement and practical application of in silico prediction technology
46. 香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と, その標準的安全性評価法の確立に関する研究 (変異, 病理)
Research on development of genotoxic and carcinogenic short and medium-term comprehensive test methods for flavoring agents and establishment of standard safety assessment methods
47. ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究 (評価, 生活, 毒性, 変異, 生化)
Studies on development of the efficient evaluation methodology for chronic health effects by exposure of nanomaterials
48. 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
49. 新型毒性試験法とシステムバイオロジーとの融合による有害性予測体系の構築 (毒性)
Construction of a hazard-prediction system by the fusion of newly-designed toxicity tests and systems biology
50. 化学物質の動物個体レベルの免疫毒性データ集積とそれに基づくMulti-Immuno Tox assay (MITA)による予測性試験法の確立と国際標準化 (評価)
Standardization and establishment of Multi-Immuno Tox assay (MITA) based on the immunotoxicity data by individual animal testing exposed to chemical substances
51. 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
52. AI技術を用いた手術支援システムの基盤を確立するための研究 (医療)
Research to establish the foundation of surgery support system using AI technology
53. 家庭用品中有害物質の試験法及び基準に関する研究 (生活)
Studies on analytical methods and regulated value of harmful substances in household products
54. 人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価 (医安)
Development and trial evaluation of decision support system for adverse reaction using artificial intelligence
55. 新たな治療手法に対応する医療放射線防護に関する研究 (生化)
Research on medical radiation protection corresponding to new treatment method
56. 国立医薬品食品衛生研究所における人体 (血液・尿等) 試料中の毒物の検査手法の開発と標準化 (食品)
Development and standardization of analytical methods for toxic materials in human blood and urine at National Institute of Health Sciences
57. 生体影響予測を基盤としたナノマテリアルの統合的健康影響評価方法の提案 (評価)
A proposal for an integrated health impact assessment method of nanomaterials based on the prediction of the biological effects
58. エステティックの施術の安全対策及び衛生管理手法の構築のための研究 (衛微)
Study on development of safety measures and hygienic-managements for esthetic salons
59. 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

60. 日本国内流通食品に検出される新興カビ毒の安全性確保に関する研究 (衛微)

Studies on safety assurance of emerging mycotoxins in foods retailed in Japan

61. 厚生労働分野のオープンサイエンス推進に向けたデータポリシー策定に資する研究 (医安)

Study for data policy development to promote open science in health and labour research area.

医薬品等審査迅速化事業費補助金 (厚生労働省)

1. 革新的医療機器等国際標準獲得推進事業 (再細)

Promotion of acquisition of international standards such as innovative medical equipment

2. 革新的医療機器の先進的非臨床試験法に関するガイドライン (医療)

Guideline of an advanced method of nonclinical evaluation for medical device with innovative technology

3. 外科用埋め込み型インプラントに関する有限要素法による力学耐久性評価 (医療)

Evaluation of mechanical durability on the surgical implants utilizing finite element method.

厚生労働行政推進調査事業費補助金 (厚生労働特別研究事業) (厚生労働省)

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

Studies on information, quality, and systematic methods of collecting adverse event data to ensure the safety of healthy foods

2. 小規模事業者等におけるHACCP導入支援に関する研究 (食管, 情報)

Studies on how to support small sized food business in introducing HACCP

3. 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のための研究 (情報)

Studies on the complementation of pesticide residues data corresponding to risk management in export destination countries.

4. 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.

医療研究開発推進事業費補助金 ((国研) 日本医療研究開発機構)

(創薬基盤推進研究事業)

1. 次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発 (薬品, 生物, 生薬, 医安, 衛微)

Development of technical bases for quality evaluation of next-generation pharmaceuticals for their efficient commercial realization

2. 革新的医薬品等開発のための次世代安全性評価法の開発・標準化と基盤データ取得 (医安, 生物, 遺医, 有機, 薬理)

Development and standardization of next-generation evaluation methods for innovative medicines

3. 多層的オミックス解析による, がん, 精神疾患, 腎疾患を対象とした医療技術開発 (医安)

Medical technology development of target cancer, mental illness and kidney disease by multi-layered omics analysis

4. 薬用植物の国内栽培推進を指向した基盤技術及び創薬資源の開発に関する研究 (生薬)

Development of fundamental technology and medicinal resource for promoting domestic cultivation of medicinal plants

5. 薬用植物種苗供給の実装化を指向した開発研究 (生薬)

Development study for practical providing system of medicinal plant seedlings

6. 医薬品の非臨床試験における γ -H2AXの免疫組織化学染色を用いた*in vivo*遺伝毒性早期検出法に関する研究開発 (病理)

Study of the early detection assay for *in vivo* genotoxicity adopting immunohistochemical analysis of γ -H2AX on the pre-clinical studies for pharmaceuticals

7. cfDNAおよびエクソソームRNAをバイオマーカーとした医薬品の次世代毒性評価法の開発 (センター長, 毒性, 評価)

Development of next-generation toxicity evaluation methods for pharmaceuticals using cfDNA and exosomal RNA as biomarkers

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

1. 医薬品の品質確保のための日本薬局方改正に向けた試験法等開発に関する研究 (薬品, 生薬, 有機, 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及びガイドライン案の作成に関する研究 (薬品)
Studies on bioequivalence evaluation and guideline preparation of ethical pharmaceutical products
3. 先端薬物キャリアを利用した製剤の品質特性評価に関する研究 (副所長, 薬品)
Studies on evaluation of quality attributes of drug formulations using advanced drug carriers
4. 医薬品の製造工程・品質管理における先端的分析技術の導入に向けた技術的要件の標準化に関する研究 (薬品)
Study on standardization of technical requirements for introduction of innovative analytical techniques on pharmaceutical manufacturing process and quality control
5. 改変型抗体医薬品の品質・安全性確保に関するレギュラトリーサイエンス研究 (生物)
Study of regulatory science to ensure the quality and safety of modified antibodies
6. バイオ医薬品等の品質管理・安全性評価とガイドライン策定に関する研究 (生物, 医安)
Regulatory science research on safety and quality biologics and related guideline development
7. 医薬品の品質管理・製造法管理及び変更管理の新たな手法の評価法に関する研究 (生物, 薬品)
Regulatory science on novel technics for manufacturing and controlling qualified pharmaceuticals and their lifecycle management
8. バイオ後続品開発の合理化及び普及に向けた研究 (生物, 医安)
Study for promoting efficient development and use of biosimilars
9. 抗体薬物複合体の非標的細胞内取込に影響を及ぼす特性の解析 (生物)
Studies on unintended internalization into non-target cells of antibody-drug conjugates
10. 漢方製剤・生薬製剤の品質確保等, 国際調和及び承認関連基準等の整備に関する研究 (生薬, 副所長)
Studies on crude drugs and their products for assurance of their quality and for their international harmonization and for development of their standards for marketing approval
11. ヒト又は動物細胞加工製品の品質・安全性・有効性確保のための評価法開発及びガイドライン策定に関する研究 (再細)
Studies on development of quality, safety, and efficacy assessment methods and guidelines for human/animal cell based therapeutic products
12. 異種由来再生医療等製品のウイルス安全性評価に関する研究 (再細)
Studies on viral safety of xenogeneic regenerative medical products
13. 細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究 (再細)
Multisite evaluation study on analytical methods for non-clinical safety assessment of human-derived regenerative medicinal products
14. 細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価のあり方に関する研究 (再細)
Study on Comparability of Cell-Based Therapeutic Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process
15. *In vivo*ゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究 (遺医, 毒性)
Study on safety assessment of gene therapy products used for *in vivo* genome editing
16. 血液製剤のウイルス安全性向上に関する研究 (遺医)
Study on improvement of viral safety of blood products
17. 次世代シーケンサーを用いた次世代体外診断用医薬品等の評価手法の在り方に関する研究 (遺医, 医安)
Study on evaluation methods of the next generation *in vitro* diagnostics using the next generation sequencer
18. 遺伝子治療用製品の設計/製造方法変更に伴う同等性評価に関する調査研究 (遺医)
Study on comparability assessment of gene therapy products for either process changes or design changes during the development
19. 医療機器の規制環境と国際標準化推進支援体制の整備に関する研究 (医療)
Study on the framework construction for regulatory system of medical device and accelerating international standardization of the standard.
20. 医療機器の安全性・有効性評価における非臨床試験の高度化に関する研究 (医療)
Research on advancement of non-clinical tests for evaluating the safety and efficacy of medical devices.
21. 人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究 (医療)
Study on appropriate framework for regulating

- software as medical devices(SaMD)utilizing innovative technologies including artificial intelligence/machine learning.
22. 化粧品・医薬部外品及びそれら原料中の不純物等の試験法及び規格基準に関する研究 (生活)
Studies on analytical methods and standards of impurities in cosmetics, quasi-drugs and their raw materials
23. 医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究 (生化, 生活)
Studies on improvement in standards for ingredients of cosmetics and quasi drugs for safety assurance
24. 複数の免疫学的重篤副作用に関する遺伝学的要因及び感染症要因の同定と安全対策への応用に関する研究 (医安)
Identification of genomic biomarkers and involvement of infection on the onset of 3 immunological severe drug adverse reactions
25. 東アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意事項に関する研究 (医安)
Studies on points to consider for planning multi-regional clinical trials in Asian countries
26. 個別症例安全性報告における医薬品識別情報の国際規格への円滑な国内対応に向けた課題の調査・整理等に関する研究 (医安)
Research for proper implementation of international standards for identification of medicinal products
27. 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発 (医安)
Development of blood and urine biomarkers for severe adverse reactions.
28. 医薬品の安全性及び品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究 (センター長, 薬品, 生物, 医安, 毒性, 薬理, 病理, 変異, 評価)
Studies on the acceleration of global harmonization for regulating safety and quality assurance of pharmaceuticals
29. ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた医薬品の肝毒性を予測・評価するin vitro試験法の開発研究 (薬理)
Establishment and standardization of in vitro hepatotoxicity prediction and evaluation tests using human iPS cell derived hepatocyte-like cells
30. ヒトiPS分化細胞技術を応用した医薬品の心毒性評価法の開発と国際標準化に関する研究 (薬理, 評価)
Development and international standardization of drug-induced cardiac safety/toxicology assessment by utilizing human iPS cell differentiation technology
31. 医薬品等の動物試験代替法の開発及び国際標準化等に関する研究 (評価)
Research into the development and international standardization of alternative test methods for evaluating the safety of drugs and quasi-drugs
32. ヒト用医薬品の環境影響評価のための環境影響試験の実施と構造活性相関手法を用いた予測システムの開発に関する研究 (評価, 生活)
Study on environmental toxicity testing, and development of prediction system using structure-activity relationship method for evaluation of environmental impact of human medicines
33. 医薬品等の原材料等に使用されるアレルギー物質の情報提供のあり方の研究 (生活, 薬品, 生化)
Information provision on allergy-causing substances present in ingredient for pharmaceuticals
34. 抗体放射性医薬品の品質リスク評価・製造品質管理に関する研究 (生化)
Study on quality risk assessment / manufacturing quality control of antibody radiopharmaceuticals
35. 次世代型中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性確保のための規制要件に関する研究 (有機, 薬品, 生物, 医安, 遺医)
Study of regulatory science to ensure the quality and safety of medium-sized peptides as next-generation therapeutics
36. アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究 (遺医)
Study on quality and safety assessment of antisense oligonucleotide therapeutics
37. 遺伝子パネル検査によるコンパニオン診断システムの標準化に向けた検討 (遺医)
Study for standardization of companion diagnostic system by gene panel test
38. 医薬品製造工程管理における微生物学関連試験法の導入と評価に関する調査研究 (衛微)
Survey for introduction and evaluation of microbiological test on the quality control of pharmaceutical manufacturing process
39. 薬剤性急性腎障害から慢性腎臓病への進展を予測する新規評価分子の探索 (病理)
Search for new molecules to predict progression to chronic kidney disease after drug-induced acute kidney injury

(再生医療実用化研究事業)

1. 同種細胞シートを用いた変形性膝関節症に対する再生医療の実現 (医療)
Realization of regenerative medicine through allogeneic chondrocyte sheets for the treatment of osteoarthritis of the knee
2. iPS細胞の品質変動と実用化を目指した培養技術の標準化に関する研究 (薬理)
Research regarding standardization of human iPS cell culture: toward quality control and practical application
3. 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
4. 細胞加工製品における次世代シーケンサーを用いたウイルス安全性実現のための多施設国際共同研究 (再細)
International joint research for virus safety using high-throughput sequencing in cell-processed therapeutic products
5. 細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究 (再細)
Preclinical safety test package to evaluate the tumorigenicity of cell products
6. 再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発 (再細)
Protocol development for exploring quality characteristic of cell in regeneration medicine

(再生医療臨床研究促進基盤整備事業)

1. 再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現 (再細)
Formulation of regenerative medicine national consortium which renders nation-wide assistance to clinical researchers

(感染症実用化研究事業)

1. わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築 (薬品)
Research on Chemotherapy of Tropical Diseases

(革新的先端研究開発支援事業)

1. 幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発 (再細)
Development of mechanobiomaterials those maintain the quality of mesenchymal stem cells for human stem cell-based products

(ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 (先端ゲノム研究開発))

1. 精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究 (医安)
Pharmacogenomics research on drugs for treating mental and neurological disorders and cancer therapeutics

(次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業)

1. 糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業 (生物)
The project for utilizing glycans in the development of innovative drug discovery technologies
2. バイオ医薬品の連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究 (生物)
Studies on quality control strategies for the practical application of continuous manufacturing of biopharmaceuticals
3. 膜透過性予測に資するオリゴ核酸の細胞内取り込み機構の分子基盤解明 (遺医)
Study of molecular basis for membrane permeability of oligonucleotide therapeutics
4. 小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成 (医安)
COE for omics research of intractable diseases in childhood and perinatal.

(次世代がん医療創生研究事業)

1. 難治性がんに特異的に発現するIAPのユビキチンリガーゼ活性を利用した革新的治療薬の開発 (遺医)
Development of an innovative anti-cancer therapeutics utilizing activity of the IAP ubiquitin ligases specifically expressed in refractory cancers

(再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業)

1. 薬物動態・安全性試験用organ (s) -on-a-chipに搭載可能な臓器細胞／組織の基準作成 (薬理)
Preparation of criteria for organ cells and tissues that can be mounted on organ(s)-on-a-chip for pharmacokinetic/safety tests
2. 中枢神経系の薬物動態・安全性試験を可能にする血液脳関門チューブネットワークデバイスの開発 (薬理)
Development of Blood-Brain Barrier(BBB)Tube Network Devices Optimal for Pharmacokinetics and Safety Pharmacology of the Central Nerve System
3. 高純度な国産ヒトES/iPS 細胞由来肝細胞の安定的かつ安価な製造法の開発 (薬理)
Domestic, inexpensive, and stable production of high-purity human ES/iPS-derived hepatocytes

(再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (遺伝子治療製造技術開発))

1. 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発 (遺医)

Integrated manufacturing process of viral vectors for cell and gene therapy

(医療分野研究成果展開事業)

1. がん特異的な蛋白質分解医薬品の開発 (遺医)

Development of cancer-specific protein degradation drugs

(長寿・障害総合研究事業)

1. ヒト脳由来のエクソソームを利用した認知症の病態解析又は創薬ターゲットの開発 (医安)

Study of molecular mechanisms of pathogenic protein related dementia by multiscale analyses of brain-derived exosome

(医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 戦略的国際共同研究プログラム (SICORP) 日本・スペイン共同研究)

1. 脳におけるCPT1を標的とした薬物送達：肥満と癌と闘うための新しいナノ医薬品ベースのアプローチ (評価)

Drug delivery targeting Brain CPT1: a novel nanomedicine-based approach to fight obesity and cancer

(先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業)

1. デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築 (遺医)

Development of a new generation platform for oligonucleotide therapeutics that combines delivery and safety

政策創薬総合研究事業 (ヒューマンサイエンス振興財団)

1. 新たな肝細胞資源の有用性の評価とそれを用いた医薬品安全性評価法の構築 (薬理)

Evaluation of the usefulness of new hepatocytes resources and their application to drug safety tests

科学研究費補助金 (日本学術振興会)

(基盤S)

1. ヒトゲノム編集細胞を使った、化学物質の薬理作用・有害性を解析するシステムの構築 (変異)

Development of an integrative assay system for detecting pharmacological and genotoxic agents using genome-edited mutant cells

2. 住環境が脳・循環器・呼吸器・運動器に及ぼす影響

実測と疾病・介護予防便益評価 (衛微)

Assessment of preventive benefits on diseases and nursing-cares for organs of brain, circulation, respiration and locomotion in dwelling-environmental effects.

(基盤B)

1. 低振動スペクトルに現れる有機分子結晶中不純物分子の影響解明とその利用 (薬品)

Study on influence of impurity molecules in an organic molecule crystal against low-frequency spectrum and its practical use

2. 人為的ユビキチン化修飾による細胞機能の制御 (遺医)

Manipulation of cellular function by forced ubiquitylation

3. バイオ界面の水和構造に着目した医用材料in silicoスクリーニング法の開発 (医療)

Development of a novel in-silico screening method for biomaterials based on hydration water dynamics at bio-interfaces

4. 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

癌幹細胞の新たな翻訳制御機構と創薬への展開 (薬理)

Translational control of cancer stem cells.

5. 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

(基盤C)

1. Fc γ RIIbを介する抗体医薬品の薬理作用・薬物動態制御機構の解明 (生物)

Studies on regulation of pharmacological activity and pharmacokinetics of therapeutic antibodies via Fc γ RIIb

2. 抗体医薬品の分子設計に起因するFcRn親和性の変化が動態等に及ぼす影響の解明 (生物)

Influences of the change of FcRn affinity caused by antibody molecular design on pharmacokinetics

3. カンナビノイドの睡眠調節に及ぼす作用に関する研究 (生薬)

Studies on the mechanism of cannabonoids on sleep modulation

4. ヒト多能性幹細胞のゲノム不安定性誘導機構の解明とその統合的品質評価系構築への応用 (再細)
Study on the mechanism of genomic instability in human pluripotent stem cells and establishment of quality assessment system based on genomic instability
5. 新しい三次元細胞培養技術を利用した再生医療等製品の造腫瘍性関連試験の開発 (再細)
Development of a tumorigenicity-associated test using a novel 3D cell culture system
6. 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
7. 革新的脳血管治療デバイス：フローダイバーターの省資源非臨床評価システムの構築 (医療)
Development of efficient nonclinical evaluation system for innovative medical equipment flow diverter
8. 食品添加物の新規抗原感作性評価手法の開発に関する研究 (食品)
Study on the development of evaluation method for the sensitization of food additives
9. 感染事象から紐解く、カンピロバクターの病態発現に係る分子基盤の解明 (食管)
Studies on the genomic fluctuation-based virulence mechanisms of *Campylobacter* during human infection
10. マスト細胞を介するアレルギー反応を制御する食品由来機能性分子の探索 (生化)
Screening for food-derived substances that regulates mast cell mediated allergic reaction
11. 急性脳症解明のための細胞核とミトコンドリアにおける細胞死制御分子の機能解析 (生化)
Mechanistic study of apoptotic molecules in the nucleus and mitochondria to investigate unknown encephalopathy caused by mushroom intake
12. 結晶性インフラマソーム活性化異物の認識機構とスタチンによる制御の解明 (生化)
Mechanism whereby statins suppress crystal-elicited inflammasome activation
13. ゲノム編集が遺伝情報へ及ぼす影響の動的モニタリングを可能とするための基盤研究 (生化)
Basic research to enable monitoring genome editing effects on dynamics of genetic information
14. 新規卵巣癌診断マーカーTFPI2の基礎的性状解析 (医安)
Basic characterization of novel ovarian cancer diagnostic marker TFPI2
15. 新規卵巣癌バイオマーカーTFPI2の血中発現メカニズムと機能解析 (医安)
Blood expression mechanism and function of TFPI2: a new biomarker for ovarian cancer
16. 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.
17. 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
18. 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
19. 子宮内膜でのアポトーシスに及ぼす一酸化窒素とS-ニトロシル化タンパク質の関与 (薬理)
Studies on the involvement of nitric oxide and S-nitrosylated protein in endometrial apoptosis
20. リアノジン受容体による、新規な神経細胞自発発火パターン調節機構の総合的解明 (薬理)
Modulation of neural firings by ryanodine receptor-mediated Ca²⁺ signaling
21. 超解像イメージングと電気生理で解明する、神経でのCa依存性Kチャンネル新規調節機構 (薬理)
Study of novel modulation of Ca²⁺-dependent K⁺ channels by using super-resolution microscopy and electrophysiology.
22. ミクログリアによる血液脳関門バリア機能成熟機構の解明 (薬理)
Clarification of the mechanisms underlying microglia-induced functional maturation of blood brain barrier.
23. 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
24. 持続性肝再生過程のON/OFF制御に寄与するNrf2/Notchシグナル経路 (病理)
Nrf2/Notch signaling pathway involved in ON/OFF control during sustained liver regeneration
25. 損傷乗り越えDNA合成を介したアクリルアミド誘発突然変異の分子機構の解析 (病理)
Analysis of the molecular mechanisms of

- acrylamide-induced mutagenesis mediated by translesion DNA synthesis
26. 大腸炎モデルにおけるナノ銀の生体影響 (病理)
Biological effect of nano silver in the colitis model
27. 大腸菌のテトラサイクリン耐性克服のための芳香族ポリケタイド生合成解明と応用研究 (食品)
Biosynthetic studies of aromatic polyketides to overcome tetracycline-resistance of *Escherichia coli*.
28. 二次構造制御を基軸としたペプチド創薬研究 (有機)
Development of peptide therapeutics based on regulation of its secondary structure.
29. 突然変異生成におけるDNA構造位相と転写・修復・クロマチン構造変換の共役 (変異)
Analysis of mutagenesis relating to DNA topology, transcription and DNA repair
30. 新たなユビキチンリガーゼリクルートするプロテインノックダウン法の開発 (遺医)
Development of protein knockdown technology that recruits new ubiquitin ligases
31. がん特異的融合キナーゼタンパク質の安定化機構の解明とこれを標的とした治療薬開発 (遺医)
Development of novel anti-tumor drugs targeting the stability of oncogenic fusion kinase proteins
32. 核酸医薬品の細胞内取り込み/細胞内動態に関する分子基盤の解明 (遺医)
RNAi screen to identify genes involved in incorporation of antisense oligonucleotides into the cells
33. 日本人における薬物性肝障害のゲノムバイオマーカー探索, 関連機能解析と診断系構築 (医安)
Research on genomic biomarker exploration on drug-induced liver injury in Japanese, their functional analysis and diagnosis system
34. 酸化傷害後に長期に遺残する造血前駆細胞機能不全を反映するエクソソーム核酸の探索 (センター長)
Studies on the exosome RNA as biomarkers for the prolonged hemopoietic disorder induced by oxidative stress
35. 間葉系幹細胞へのストレスによる骨関節疾患発症モデルの解明 (毒性)
Analysis of a rat model of osteoarthritis led by stress to mesenchymal stem cells in the embryo
36. マルチオミックス解析アプローチによるDOHaD説に基づく新生児脳の解析 (毒性)
Analysis of neonatal brain based on DOHaD theory by multiomic analysis approach
37. 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
38. ワノメイガ幼虫によるカビ毒産生糸状菌の体内保持拡散機構の解明 (衛微)
Elucidation of the mechanism of spreading mycotoxigenic fungi by the body retention in larvae of *Ostrinia furnacalis* in the farm field
39. オルガネラ標的創薬を指向したミトコンドリアカルシウム取込みの制御機構の解明 (遺医)
Development of the regulatory mechanisms of mitochondrial calcium uptake
40. エポキシシクロヘキセンジオン類によるADP/ATP輸送体の凝集メカニズムの解明 (遺医)
The aggregation mechanism of ADP/ATP transporters by epoxy cyclohexanedione
41. EGFR肺がん特異的翻訳産物の機能解析と新規治療法の開発 (遺医)
Development of novel therapeutic and diagnostic methods for EGFR-mutated lung cancers
42. 食品に含有・付着している無機ナノ粒子の実態とばく露量推定に関する研究 (食品)
Study on the state of inorganic nanoparticles contained in or adhering to food and estimation of their exposure
43. 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
44. 高齢者における糖尿病治療薬配合剤の服薬アドヒアランスへの影響とその効果 (医安)
Effects of fixed drug for diabetes mellitus on drug adherence in elder patients
45. 雄性生殖細胞のDNA損傷と次世代個体のゲノム変異誘発に関する研究 (変異)
Analysis of DNA damages in male germ cells and mutations in the genome of next generation
46. 魚類慢性毒性予測手法の提案: 化学物質構造や他生物の毒性値データの活用 (変異)
Development of Chronic Fish Toxicity Models Based on an Interspecies Relationship and Molecular Descriptors
47. 生活習慣病予防物質の生体影響に関する研究 (評価)
Study on biological effects of substances for preventing lifestyle-related diseases

(国際共同研究加速基金 国際共同研究強化B)

- ベトナム南部における食中毒原因菌の薬剤耐性化に関する調査研究 (食管)
Study on the prevalence of antibiotic resistance in foodborne bacterial pathogens in southern Vietnam

(挑戦的萌芽研究)

- 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
- 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
- DNAの損傷除去を決める塩基配列特異性の作用機序解明に向けた量子化学的挑戦 (変異)
Quantum chemistry for elucidating the mechanism of action of DNA sequence specificity that determines DNA damage removal

(若手研究B)

- 蛍光指紋を利用した非破壊的な生薬品質評価法の確立 (食添)
Study on non-destructive quality evaluation of natural products using fluorescence fingerprint
- 食品製造環境におけるリステリアのバイオフィーム形成機構の探知と制圧に向けた研究 (食管)
Studies on molecular basis and control of *Listeria* biofilm at food manufactural environments
- 多様な活性の付与を指向した安定化ヘリカルテンプレートペプチドの開発 (有機)
Development of stable helical peptides as template to alter its biological activities by post-modification
- DNAポリメラーゼ ζ (ゼータ)の変異生成・抑制における損傷特異性 (病理)
Specificity of DNA lesion by the DNA Polymerase ζ
- 補体活性化に着目したバイオ医薬品の凝集体特性と安全性との関連 (生物)
Relationship between characteristics of protein aggregates and complement activation

(若手研究)

- Fc γ RIIIbを介した、抗体医薬品によるヒト好中球活性化機構の解明 (生物)
The mechanism of activation of human neutrophil via Fc γ RIIIb by therapeutic mAbs
- クライオ電子顕微鏡を用いた抗体IgG-Fc γ R複合体

の構造解析 (生物)

Cryo-EM structure of antibody IgG-Fc γ R complex
3. アンチセンス医薬の毒性回避を目指した新規自然免疫活性化経路の同定と評価法開発 (遺医)

Evaluation of innate immune activity of chemically modified antisense oligonucleotides

- 腸オルガノイド作製の基盤となるトランスクリプトーム/プロテオームの解析 (生化)

Transcriptome and proteomic analyses for establishment of intestinal organoids

- 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 (食管)

Studies on fluctuation of biofilm formation of *Listeria monocytogenes*

- マイコプラズマのメタボローム解析を通じた生理活性分子探索と微生物迅速法の開発 (衛徴)

Studies for the molecular basis of Mycoplasma infection and contamination, and development of rapid microbial methods by metabolome analysis

- 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.

- エクソソーム脂質に着目した薬剤性肝障害に対する新規バイオマーカーの網羅的探索研究 (医安)

Development of exosomal lipid biomarkers for drug-induced liver injury

- 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

- 急性腎障害から慢性腎臓病への進展における再生尿細管の線維化促進メカニズムの解明 (病理)

Promotion mechanisms for fibrosis of regenerative tubules in progression from acute kidney injury to chronic kidney disease

- マイクロプラスチックおよびナノプラスチックが生体に及ぼす毒性影響の比較 (病理)

Comparison of toxicity of micro- and nano-sized plastic particles

(特別研究員奨励費)

- 機能性材料の開発を加速させる新規RNAアプタマー修飾医用材料の創出 (医療)

Development of functional biomaterials using RNA aptamer

(スタート支援)

- クラスター化タンパク質によるヒトiPS細胞由来

ドーパミン神経細胞の大量作製 (毒性)
Massive production of human iPSCs derived
dopaminergic neurons using clustered protein

(財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金

1. 日本薬局方収載医薬品の品質評価に向けた近赤外分光イメージング法の活用ならびにケミカルイメージング技術の標準化に関する研究 (薬品)
Study on standardization of near infrared spectroscopic imaging for pharmaceutical quality evaluation
2. タンパク質定量法に関する研究 (生物)
Study on Assay of Total Protein content in Biopharmaceuticals
3. 純度試験としてのペプチドマップ試験法構築に関する研究 (生物)
Study for method development of peptide mapping as purity test
4. バイオ医薬品の品質確保の基本的考え方に関する検討 (生物)
Study on Basic Concept for Quality Assurance of Biopharmaceuticals
5. 成分情報及び遺伝子情報によるソウハクヒの基原種鑑別と理化学試験に関する研究 (生薬)
Botanical origin and physicochemical assay for mulberry root bark based on the chemical and genetic information
6. 注射用ガラス容器試験法に関する欧米薬局方のギャップ解析及び日本薬局方改正に向けた課題調査 (薬品)
Gap analysis between foreign pharmacopoeias and JP on the test for glass containers for injections
7. 医薬品添加剤の機能性関連特性に関する諸外国薬局方の動向 (薬品)
Trends of foreign pharmacopoeia on functional related characteristics of pharmaceutical excipients

(公財) 武田科学振興財団研究助成金

1. AAVとクラスター化タンパク質の併用によるin vivo神経幹細胞制御法の開発 (毒性)
Development of in vivo neural stem cell regulation method using AAV and multivalent ligands

(公財) 日本食品化学研究振興財団

1. 新規誘導体化試薬「Py-Tag」を用いた魚及び水産加工品中の不揮発性アミン類分析法の開発 (食品)

Development of an analytical method for nonvolatile amines with Py-Tag in fish and fish products

2. 化学合成によるカロテノイドの標品供給に関する研究 (有機)

Chemical synthesis of carotenoids for reference standards

3. 遺伝子組換え食品の検査に及ぼす食品添加物の複合影響に関する基盤的研究 (生化)

Studies on the effect of food additives on detection of genetically modified food

(公財) 住友財団

1. ペプチドフォルダマー創薬研究 (有機)
Peptide foldamers in drug discovery

(公財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

1. 薬局方各条における有害試薬の可及的排除に関する研究 (有機)
Studies for elimination of harmful reagents in JP monographs

(公財) 食生活研究会研究助成

1. LC-MS/MSを用いたそば及び小麦アレルゲン同時検知法の検討 (食品)
Development of a method for determination of buckwheat and wheat allergens using LC-MS/MS

(公財) コスメトロジー研究振興財団

1. In vitro/in silico試験による皮膚感作性の毒性学的懸念の閾値 (TTC) コンセプトの確立 (評価)
Development of threshold of toxicological concern (TTC) concept with in vitro / in silico test for skin sensitization

(公財) 飯島藤十郎記念食品科学振興財団

1. 分別生産流通管理されていない海外産non-IPハンドリング大豆粒の遺伝子組換え簡易検知法の開発 (生化)
Development of a simple detection method for genetically modified soybean grain in non-Identity Preserved handled foreign samples

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

hazards

原子力規制庁 放射線安全規制研究戦略的推進事業 規制等整備・運用領域

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

1. 短寿命 α 核種等のRI利用における合理的な放射線安全管理のあり方に関する研究 (生化)
Safety management for short-lived alpha emitters by grant of Nuclear Regulatory Agency

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

(独) 環境再生保全機構 (ERCA) 環境研究総合推進費

1. 災害・事故に起因する化学物質リスクの評価・管理手法の体系的構築に関する研究 (生活)
Study on chemical risk assessment and management system as disaster and emergency response

富山大学和漢医薬学総合研究所共同研究

1. 高齢者疾患または予防先制医療に有効な和漢薬の網羅的精密分析 (生薬)
Comprehensive exact analysis of Wakan-yaku useful for geriatric condition and/or preemptive medicine

一般試験研究費 (基盤的研究費等試験研究費)

1. プロテインノックダウン法の開発と創薬に関する研究 (遺医)
Drug discovery research based on the protein knockdown technology
2. 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. 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
4. 酸化ストレスの発がん過程に及ぼす影響に関する研究 (病理)
Studies on involvement of oxidative stress in carcinogenesis process
5. 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
6. 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

令和元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 2019

令和元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	288
	後発医薬品品質情報提供等に係る試験検査等	136
	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	208
	医薬品等GMP対策事業	1
	医薬品迅速分析法作成のための試験	6
	健康食品及び無承認無許可医薬品に係る成分分析	4,265
	危険ドラッグ買上調査における成分分析	278,109
	危険ドラッグ分析法等の調査	126
	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	99
	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	10,804
	化学物質に係る試験調査等	4,115
	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
	ラニチジン製剤のLC-MS分析について	20
食品関係	食品・添加物等の規格基準に関する試験検査等	31,845
	食中毒関連情報調査等	100
	食品表示に関する試験検査等	797
	サルモネラ属菌による人体への危害度に係る調査事業の実施について	343
	マリントキシン検査外部精度管理事業	30
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	91
	指定薬物配布	14
	鑑識用麻薬標品配布	32

※ 行政試験・検査：厚生労働省及び他省庁から依頼され、庁費として入った試験検査費により行う業務

令和元年医薬品等の 公的認定試験検査機関としての活動報告

副所長 本間正充

医薬品収去試験に係る品質システムに従って、公的試験検査に係る担当者に対して教育訓練を実施するとともに、令和元年9月11日に厚生労働省監視指導対策課の公的試験検査機関認定調査を受けた。実地査察は生物薬品部を対象とし、検体の受け入れ手順、検体の保存・管理の記録、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。また前年度に軽微な指摘を受けた事項について、改善状況が確認された。認定調査における指摘事項に該当する不備は指摘されず、令和2年3月23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。

令和元年度は、薬品部、生薬部および生活衛生化学部が一斉監視指導収去指定品目の試験検査を実施した。後発品普及促進の国家目標達成のため、平成30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、ジエノゲストを含有する錠剤・口腔内崩壊錠、ユビデカレノン含有する顆粒・錠剤・カプセル、アルファカルシドール含有する錠剤・カプセル剤、ピリドキサルリン酸エステル水和物を含有する注射剤、ピレノキシン含有する点眼剤、フラビンアデニン時ヌクレオチド含有する点眼剤・シ

ロップ剤、フルオロメトロン含有する点眼剤、ブロムヘキシン塩酸塩含有するシロップ剤・注射剤・吸入剤、メトクロプラミド含有するシロップ剤・注射剤、フルコナゾール含有する注射剤の10品目、132製剤について定量試験（試験数132）、イルベサルタン含有する錠剤、ミグリトール含有する錠剤・口腔内崩壊錠、ミチグリニドカルシウム含有する口腔内崩壊錠、セルトラリン塩酸塩含有する錠剤、ビカルタミド含有する錠剤、クエチアピソマル酸塩含有する錠剤の6品目134製剤について溶出試験（試験数134）を実施した。

令和元年度より、化学合成医薬品後発品に加えて、バイオ後続品についても試験検査を開始し、生物薬品部においてインフリキシマブ後続品2製剤について生物活性試験（試験数2）を実施した。

また、生薬については、サイシン及びサイシンを含む漢方処方製剤（小青竜湯）について、重金属試験（試験数9）を実施した。医薬部外品・化粧品に関してはイソプロピルメチルフェノール含有する化粧品及び医薬部外品（リンスオフ製品を除く）の定量試験（試験数11）を実施した。本年度は、上記の全ての検体が規格に適合した。

上記の試験とは別に、ラニチジン塩酸塩製剤におけるニトロソジメチルアミンの混入に係る緊急収去試験を、薬品部、生薬部、有機化学部の協力の下に実施した。

また、生物薬品の無通告査察に関連して、製造所における試験手順の確認に関して監視指導麻薬対策課の査察に協力した（医薬品等GMP対策事業）。

令和元年度衛研報告第138号 人名索引リスト

A

Abe, Yasuhiro	(阿部康弘)	122, 140, 154, 210, 247, 257, 258, 265, 269, 332, 334, 343
Abe, Yutaka	(阿部裕)	159, 160, 245, 252, 286, 340, 350
Adachi, Reiko	(安達玲子)	173, 174, 241, 253, 277, 280, 281, 296, 297, 312, 331, 333, 341
Adachi, Rika	(足立利華)	251, 283
Aida, Asako	(相田麻子)	254
Aisaki, Ken-ichi	(相崎健一)	245, 302
Akagi, Jun-ichi	(赤木純一)	195, 197, 198, 255, 312, 313, 314, 315
Akimoto, Satoshi	(秋本智)	296
Akiyama, Hiroshi	(稚山浩)	74, 140, 152, 153, 154, 155, 224, 245, 248, 250, 251, 265, 269, 282, 283, 284, 286, 331, 332, 333, 336, 340, 349
Akiyama, Takumi	(秋山卓美)	249, 251, 277, 278, 280, 281, 332, 336, 339, 349
Amanuma, Hiroshi	(天沼宏)	297, 298
Ando, Daisuke	(安藤大介)	247, 258, 343
Ando, Tomoko	(安東朋子)	315, 317
Aoki, Yoshiko	(青木良子)	226, 299, 300, 301, 341, 342
Aoyama, Michihiko	(青山道彦)	129, 131, 212, 247, 262, 264
Arai, Ryoko	(新井玲子)	140, 154, 265, 266, 267, 269
Arai, Sakura	(新井沙倉)	251, 252, 289, 290, 291
Arakawa, Noriaki	(荒川憲昭)	226, 254, 298, 299, 300, 342
Asai, Mayumi	(浅井麻弓)	251, 283
Asakura, Hiroshi	(朝倉宏)	80, 161, 162, 163, 224, 248, 252, 253, 286, 287, 288, 326, 327, 331, 332, 335, 337, 340, 350, 351

Ashikaga, Takao	(足利太可雄)	240, 241, 255, 319, 320, 321, 329, 330, 334, 335, 336, 337, 353
-----------------	---------	--

C

Cho, Young-Man	(曹永晩)	197, 198, 245, 296, 311, 312, 313, 314, 315
Chujo, Kaori	(中條かおり)	308, 311

D

Demizu, Yosuke	(出水庸介)	85, 128, 140, 147, 154, 168, 169, 170, 171, 245, 246, 248, 255, 265, 266, 269, 274, 275, 289, 291, 292, 293, 294, 295, 328, 331, 334, 336
----------------	--------	---

F

Fujii, Ryuya	(藤居瑠彌)	305, 307, 308, 309, 310
Fujiwara, Yumiko	(藤原由美子)	284
Fukui, Chie	(福井千恵)	245, 248, 276
Furihata, Chie	(降旗千恵)	148, 149, 274, 275
Furusawa, Hiroko	(古沢博子)	201, 202, 315, 318
Furusho, Noriko	(古庄紀子)	251, 252, 284
Furuta, Birei	(古田美玲)	291

G

Goda, Yukihiro	(合田幸広)	41, 123, 124, 128, 134, 136, 137, 138, 139, 140, 154, 211, 214, 244, 248, 251, 257, 258, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 278, 284, 292, 331, 332, 333, 334, 336, 337, 338, 342, 343
----------------	--------	---

Goto, Yuto (後藤佑斗) 267, 268
 Grúz, Petr (ピーターグルーズ) 199, 200, 201, 316, 318

H

Hachisuka, Akiko (蜂須賀暁子) 226, 246, 251, 283, 284, 295, 297, 332, 334, 341, 351
 Haishima, Yuji (靱島由二) 67, 244, 245, 248, 249, 276, 277, 331, 332, 333, 334, 337, 339, 348
 Hakamatsuka, Takashi (袴塚高志) 55, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 154, 213, 214, 244, 247, 248, 251, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 292, 293, 294, 324, 325, 332, 334, 336, 337, 338, 344, 345
 Hara-Kudo, Yukiko (工藤由起子) 82, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 224, 245, 248, 251, 252, 253, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 327, 331, 332, 333, 335, 337, 341
 Harazono, Akira (原園景) 129, 132, 213, 262, 263, 264, 334, 337, 344
 Hashii, Noritaka (橋井則貴) 129, 132, 244, 247, 262, 263, 264, 265, 334, 337, 344
 Hayashi, Katsuhiko (林克彦) 168, 169, 253, 289, 291, 292, 293, 294
 Hayashi, Kyoko (林恭子) 253, 286
 Hayashi, Sayo (林紗代) 308, 310
 Hioki, Fuyuko (日置冬子) 284
 Hirabayashi, Yoko (平林容子) 96, 182, 219, 226, 240, 245, 302, 303, 304, 305, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 336, 337, 352
 Hirai, Takamasa (平井孝昌) 271, 272
 Hirata, Naoya (平田尚也) 307, 308, 309, 310,

311
 Hirose, Akihiko (広瀬明彦) 33, 113, 184, 185, 204, 205, 237, 241, 242, 243, 245, 246, 255, 256, 297, 301, 302, 305, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 342, 353
 Hirose, Nozomu (広瀬望) 256
 Hiruta, Yoko (蛭田葉子) 247
 Honma, Masamitsu (本間正充) 109, 199, 200, 201, 202, 203, 229, 232, 235, 237, 245, 255, 274, 315, 316, 317, 318, 319, 322, 328, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 342
 Horibata, Katsuyoshi (堀端克良) 203, 231, 235, 246, 255, 315, 317, 318, 331, 333, 336
 Horiuchi, Shinichiro (堀内新一郎) 305, 307, 308, 309, 310
 Hoshikawa, Kazue (干川和枝) 275, 305, 306, 308, 310, 311
 Hosoe, Junko (細江潤子) 257, 265, 267, 268, 269, 270, 284, 292
 Hyuga, Masashi (日向昌司) 137, 140, 212, 214, 263, 265, 266, 268, 270, 271, 334, 338, 344

I

Ide, Tetsuya (井手鉄哉) 255, 311, 312, 313, 314, 315, 331, 333
 Igarashi, Toshime (五十嵐智女) 184, 251, 254, 255, 301, 321
 Iiji, Ryota (飯地亮太) 176, 179, 299
 Ikarashi, Atsuko (五十嵐敦子) 284
 Ikarashi, Yoshiaki (五十嵐良明) 71, 151, 245, 249, 250, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 318, 320, 323, 331, 332, 333, 334, 336, 337, 339, 348

Imamura, Masataka (今村正隆)	251, 282, 283, 284	305, 306, 307, 308,
Imatoh, Takuya (今任拓也)	176, 177, 180, 299, 300, 301, 334	309, 310, 311, 332, 334, 335, 336, 342
Inoue, Kaoru (井上薫)	33, 184, 245, 255, 301, 318, 319, 321, 322, 331, 337	Kanno, Hitomi (菅野仁美) 247, 258
Inoue, Takao (井上貴雄)	63, 145, 146, 217, 218, 219, 220, 244, 272, 273, 274, 299, 335, 339, 347, 348	Kasamatsu, Toshio (笠松俊夫) 255, 317, 318, 319
Irie, Tomohiko (入江智彦)	194, 275, 276, 306, 310, 311, 335	Kashiwabara, Nao (柏原奈央) 152
Ishida, Seiichi (石田誠一)	193, 227, 228, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 319, 320, 331, 335, 342	Kataoka, Yohei (片岡洋平) 252, 286, 350
Ishii, Yuji (石井雄二)	196, 197, 245, 255, 312, 313, 314, 315, 333	Kato, Reiko (加藤怜子) 174, 297
Ishii-Watabe, Akiko (石井明子)	50, 129, 130, 131, 132, 211, 212, 213, 244, 247, 262, 263, 264, 265, 324, 331, 334, 336, 337, 338, 343, 344	Kato, Reiko (加藤玲子) 245, 248, 276, 277, 326, 332, 337, 348
Ishiwata, Hajimu (石綿肇)	252	Katsuta, Yukiko (勝田由紀子) 301
Ishizuki, Kyoko (石附京子)	251, 252, 269, 270, 285	Kawakami, Tsuyoshi (河上強志) 151, 206, 208, 249, 250, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 318, 320, 331, 332, 334, 339, 348, 349
Iso, Takako (磯貴子)	33, 255, 322	Kawamura, Maiko (河村麻衣子) 265, 266, 267, 269, 271, 292, 293, 294
Izutsu, Ken-ichi (伊豆津健一)	47, 122, 128, 154, 244, 247, 257, 258, 261, 265, 269, 278, 291, 332, 334, 338, 343	Kawamura, Tomoko (川村智子) 205, 255, 256, 301, 318, 319, 322
J		Kawamura, Yoko (河村葉子) 245
Jojima, Koji (城島光司)	204, 322	Kawashima, Akira (川島明) 255
K		Kijima, Aki (木島綾希) 196, 197, 255, 312, 313, 314, 315
Kai, Kaoru (甲斐薫)	255	Kikuchi, Hiroyuki (菊地博之) 153, 250, 282, 283, 332
Kamakura, Hiroyuki (鎌倉浩之)	1, 134, 136, 247, 269	Kikuchi, Yutaka (菊池裕) 169, 170, 276, 289, 291, 292, 293, 294, 334, 337, 341
Kamura, Shiho (嘉村志帆)	297	Kikura-Hanajiri, Ruri (花尻(木倉)瑠理) 142, 143, 214, 244, 248, 265, 266, 267, 268, 269, 271, 292, 293, 294, 325, 332, 334, 336, 338, 339, 344, 345
Kanda, Yasunari (諫田泰成)	102, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 229,	Kim, Su-Ryang (金秀良) 305, 309, 310
		Kimata, Shinya (木俣真弥) 172, 295, 296
		Kimura, Yoshie (木村美恵) 296, 312
		Kinoshita, Mawo (木下麻緒) 201, 315, 318
		Kitajima, Satoshi (北嶋聡) 98, 182, 227, 245, 246, 251, 253, 254, 256, 301, 302, 303, 304, 305, 331, 333, 334, 335, 342, 351
		Kitamura, Kimoko (北村貴美子) 308, 310, 311
		Kitazawa, Airi (北澤愛莉) 203, 255, 317, 318
		Kiyoshi, Masato (木吉真人) 129, 130, 132, 211,

		213, 262, 263, 264
Kobayashi, Norihiro	(小林憲弘)	222, 249, 277, 278, 279, 280, 281, 319, 320, 321, 331, 333, 337, 348, 349
Kobayashi, Tetsu	(小林哲)	130, 213, 262, 263, 264, 265
Koide, Tatsuo	(小出達夫)	124, 125, 126, 127, 211, 247, 257, 260, 261, 265, 269, 332, 334, 343
Koizumi, Mayu	(小泉茉友)	285
Koizumi, Schuichi	(小泉修一)	192
Kojima, Hajime	(小島肇)	16, 193, 205, 206, 207, 208, 229, 239, 240, 241, 245, 246, 255, 309, 320, 321, 322, 323, 328, 329, 330, 333, 334, 335, 336, 337, 353
Kondo, Kazunari	(近藤一成)	87, 172, 173, 174, 225, 253, 295, 296, 297, 304, 312, 331, 332, 333, 337, 341, 351
Kono, Ken	(河野健)	214, 248, 271, 272, 331, 334, 339, 347
Kubosaki, Atsutaka	(窪崎敦隆)	251, 252, 289, 335
Kubota, Hiroki	(久保田浩樹)	245, 251, 252, 284, 340, 349
Kubota, Kunihiro	(窪田邦宏)	253, 254, 287, 297, 298, 332, 341, 352
Kubota, Reiji	(久保田領志)	249, 277, 278, 280, 281, 318, 349
Kuniyoshi, Kyoko	(國吉杏子)	162, 287, 288
Kurimoto, Masayuki	(栗本雅之)	320
Kuroda, Takuya	(黒田拓也)	144, 271, 272
Kuroda, Yukie	(黒田幸恵)	305, 307, 308, 309, 310
Kusakawa, Shinji	(草川森士)	144, 215, 271, 272
Kuwagata, Makiko	(榎形麻樹子)	186, 187, 251, 254, 256, 301, 303, 304, 305, 331, 332, 333, 334, 336, 342

M

Maeda, Hatsuyo	(前田初代)	301
Maeda, Tomomi	(前田朋美)	251, 282, 283
Maruno, Yuriko	(丸野有利子)	301
Maruyama, Takuro	(丸山卓郎)	134, 135, 136, 137, 139, 140, 244, 247, 266, 267, 268, 269, 270, 325, 332, 334, 337, 338
Maruyama, Wakae	(丸山若重)	252
Masada, Sayaka	(政田さやか)	140, 141, 154, 248, 251, 265, 266, 268, 269, 325, 333, 334, 337
Masumoto, Naoko	(増本直子)	157, 224, 245, 251, 252, 267, 284, 285, 286, 350
Masumura, Kenichi	(増村健一)	198, 199, 202, 230, 232, 245, 246, 255, 315, 316, 317, 318, 331, 332, 333, 334, 335, 336
Matsumoto, Mariko	(松本真理子)	33, 184, 204, 205, 255, 256, 301, 318, 319, 321, 322, 323, 329, 336
Matsushita, Kohei	(松下幸平)	196, 197, 255, 312, 313, 314, 315, 331, 334
Matsuyama, Satoko	(松山さと子)	144, 271, 272
Meiseki, Yuriko	(明関由里子)	320
Misawa, Takashi	(三澤隆史)	168, 169, 170, 255, 266, 275, 289, 292, 293, 294, 295, 334
Miura, Minoru	(三浦稔)	204, 256, 318, 323
Miura, Takumi	(三浦巧)	144, 271, 272, 334, 337
Miyajima, Atsuko	(宮島敦子)	249, 275, 276, 277, 326, 331, 332, 333, 337, 348
Miyama, Chizuru	(宮間ちづる)	263, 264
Miyazaki, Tamaki	(宮崎玉樹)	210, 247, 258, 278, 332, 334, 337, 343
Mizuta, Yasuko	(水田保子)	197, 255, 296, 312, 313, 314
Mizutani, Sakumi	(水谷佐久美)	265, 266, 269

Mogami, Tomoko	(最上知子)	174
Momose, Yoshika	(百瀬愛佳)	252, 288
Morikawa, Tomomi	(森川朋美)	196, 197, 255, 312, 313, 315
Morimoto, Kazushige	(森本和滋)	263
Morishita, Yuki	(森下裕貴)	245, 276
Morita, Takeshi	(森田健)	231, 322
Mutsuga, Motoh	(六鹿元雄)	159, 160, 245, 252, 286, 331, 332, 333, 340, 350

N

Nabeshi, Hiromi	(鍋師裕美)	251, 282, 283, 284, 340
Nagakubo, Naoya	(長久保直也)	285
Nagano, Ken-ichi	(長野健一)	252
Nagao, Nagisa	(長尾なぎさ)	251, 252, 284
Naito, Mikihiko	(内藤幹彦)	63, 145, 147, 148, 149, 168, 170, 218, 219, 220, 244, 272, 273, 274, 275, 292, 293, 294, 297, 334, 339, 347
Nakajima, Kaori	(中島馨)	157, 252, 284, 285
Nakajima, Osamu	(中島治)	253
Nakamura, Kenji	(中村賢志)	312, 313, 314, 315
Nakamura, Kosuke	(中村公亮)	172, 223, 251, 253, 295, 296
Nakamura, Ryosuke	(中村亮介)	177, 180, 181, 226, 298, 299, 300, 301
Nakano, Tatsuya	(中野達也)	299, 334
Nakaoka, Ryusuke	(中岡竜介)	244, 245, 249, 276, 277, 325, 331, 332, 334, 337, 348
Nakayama, Tatsuya	(中山達哉)	162, 163, 224, 252, 287, 288, 350
Narushima, Jumpei	(成島純平)	282, 295, 296
Nawata, Hiromi	(縄田裕美)	283
Nemoto, Satoru	(根本了)	152, 153, 223, 245, 250, 251, 282, 283, 331, 332, 339, 349
Nishijima, Motohiro	(西島基弘)	252
Nishikawa, Kahoko	(西川可穂子)	275
Nishimura, Kazuko	(西村和子)	262, 263, 264
Nishizaki, Yuzo	(西崎雄三)	157, 158, 224, 245, 251, 252, 285, 349,

Nishizawa, Motohito	(西沢元仁)	252
Nohmi, Takehiko	(能美健彦)	199, 312, 313, 314, 315, 317, 318
Nomura, Yusuke	(野村祐介)	245, 248, 249, 276, 277, 332, 334, 337, 348

O

Obama, Tomoko	(小濱とも子)	280, 281, 282
Ogata, Jun	(緒方潤)	142, 244, 248, 265, 269, 339
Ogawa, Kumiko	(小川久美子)	105, 149, 196, 197, 198, 245, 255, 275, 296, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 322, 328, 331, 332, 333, 334, 336
Ogihara, Emiko	(荻原恵美子)	298
Ohashi, Fumiya	(大橋文哉)	271
Ohnishi, Takahiro	(大西貴弘)	167, 248, 251, 253, 289, 290, 291, 331, 333, 335, 341
Ohno, Akiko	(大野彰子)	318, 321, 322, 334, 353
Ohoka, Nobumichi	(大岡伸通)	146, 147, 168, 170, 220, 244, 272, 274, 275, 292, 293, 294, 297
Ohuchi, Masaki	(大内政輝)	285
Okada, Yumiko	(岡田由美子)	163, 252, 286, 288, 327, 331, 332, 333, 335, 337, 340, 350
Okamoto, Yoshihiro	(岡本吉弘)	150, 244, 245, 249, 275, 276, 277, 325, 332, 337
Okamoto, Yuusuke	(岡本悠佑)	248, 251
Okiyama, Yoshio	(沖山佳生)	225, 298, 299
Okuda, Haruhiro	(奥田晴宏)	41, 140, 145, 154, 210, 265, 269, 324, 330, 331, 332, 334, 335, 336, 337, 338, 342
Okura, Tomoko	(大倉知子)	153, 250, 282, 283
Ono, Ryuichi	(小野竜一)	217, 245, 253, 272, 301, 302, 303, 304,

		305, 318, 319, 321, 322, 333
Ookubo, Yusuke	(大久保佑亮)	304, 342
Oshiro, Naomasa	(大城直雅)	162, 163, 225, 245, 248, 252, 287, 288, 326, 332, 333, 340, 350
Oya, Kenji	(大屋賢司)	251, 252, 253, 289, 290, 291, 336

R

Rajaguru, Palanichamy	(ラジャグルパラニサミ)	144
-----------------------	--------------	-----

S

Sai, Kimie	(佐井君江)	176, 177, 254, 299, 300, 301, 352
Saisho, Kazuhiro	(最所和宏)	248, 269
Saito, Hirokatsu	(齊藤洋克)	184, 302, 303, 304
Saito, Kosuke	(齊藤公亮)	175, 176, 178, 179, 298, 299, 300
Saito, Yoshiro	(齋藤嘉朗)	92, 132, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 212, 226, 254, 262, 298, 299, 300, 301, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 342, 352
Saito-Shida, Shizuka	(志田(齊藤)静夏)	152, 222, 250, 282, 332, 333, 334
Sakai, Mayumi	(酒井真由美)	298
Sakai, Shinobu	(酒井信夫)	151, 173, 221, 245, 249, 277, 278, 279, 280, 281, 297, 318, 332, 337, 339, 348, 349
Sakai, Takatoshi	(坂井隆敏)	153, 250, 251, 282, 283, 332, 335, 349
Sakai, Yuki	(酒井有希)	246, 285, 317
Sakamoto, Tomoaki	(坂本知昭)	122, 123, 210, 211, 244, 247, 259, 260, 261, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 343
Sakata, Kozue	(坂田こずえ)	174, 297
Sakoda, Hideyuki	(迫田秀行)	249, 276, 277, 325, 332, 337

Sasaki, Kiyomi	(佐々木澄美)	145, 272, 273, 274
Sasaki, Yoshimasa	(佐々木貴正)	163, 224, 245, 252, 287, 288, 327, 331, 337, 340
Sassa, Akira	(佐々彰)	200, 201, 315, 316, 317
Sato, Kaoru	(佐藤薫)	192, 228, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 318, 331, 334, 335, 336, 342
Sato, Kyoko	(佐藤恭子)	78, 157, 159, 192, 245, 248, 251, 252, 284, 285, 286, 331, 333, 334, 340
Sato, Yoji	(佐藤陽治)	59, 144, 213, 215, 216, 248, 271, 272, 331, 333, 334, 335, 336, 339, 346, 347
Satsuka, Ayano	(佐塚文乃)	192, 308, 310
Sawada, Rumi	(澤田留美)	244, 248, 271, 272, 331, 334, 337
Segawa, Katsunori	(瀬川勝智)	177
Sekino, Yuko	(関野祐子)	142, 189, 192, 229, 268, 306, 311
Shibata, Hiroko	(柴田寛子)	130, 213, 247, 262, 263, 264, 265, 324, 332, 334, 336, 337, 344
Shibata, Norihito	(柴田識人)	170, 220, 244, 253, 272, 274, 275, 292
Shigemoto-Mogami, Yukari	(最上由香里)	305, 306, 308, 309, 310, 311
Shigeta, Yoshiyuki	(重田善之)	33, 256, 319
Shimizu, Masatomi	(清水雅富)	200, 316, 318
Shoda, Takuji	(正田卓司)	147, 168, 274, 292, 334
Soga, Keisuke	(曾我慶介)	172, 253, 284, 295, 296
Sugimoto, Naoki	(杉本直樹)	157, 158, 224, 245, 248, 251, 252, 257, 265, 267, 268, 269, 270, 284, 285, 286, 326, 331, 333, 334, 335, 337, 349, 350
Sugiyama, Kei-ichi	(杉山圭一)	109, 154, 199, 200, 201, 202, 233, 234, 235, 245, 255, 315,

		316, 317, 318, 322, 328, 331, 332, 333, 334, 335			331, 332, 339
Sun, Yuchen	(孫雨晨)	176, 179, 298, 299	Tano, Keiko	(田埜慶子)	144, 215, 271, 272
Suzuki, Hiroshi	(鈴木洋)	184, 255, 301, 322	Taquahashi, Yuhji	(高橋祐次)	185, 186, 227, 245, 246, 254, 302, 304, 305, 317, 321, 328, 331, 332, 333, 334, 336, 352
Suzuki, Junya	(鈴木淳也)	262			
Suzuki, Mika	(鈴木美佳)	299, 300	Tatebe, Chiye	(建部千絵)	245, 251, 252, 284, 285, 340
Suzuki, Nao	(鈴木菜穂)	299, 300	Terami, Shoko	(寺見祥子)	252, 284
Suzuki, Takayoshi	(鈴木孝昌)	144, 148, 149, 220, 244, 273, 274, 275, 318, 334, 347, 348	Toda, Miou	(登田美桜)	28, 225, 248, 254, 298, 301, 337, 341, 352
Suzuki, Takuo	(鈴木琢雄)	131, 264, 334	Tokumoto, Hiroko	(徳本廣子)	267, 270, 325, 334, 337
Suzuki, Yoshinari	(鈴木美成)	156, 248, 251, 283, 284, 339, 340	Tomaru, Akiko	(都丸亜希子)	291
T					
Tada, Atsuko	(多田敦子)	224, 245, 251, 252, 284, 285, 332, 333, 335	Tomita, Naomi	(富田奈緒美)	247, 258
Tada, Minoru	(多田稔)	129, 130, 131, 212, 213, 247, 262, 264, 265, 324, 334	Tousaka, Yoshiko	(東阪嘉子)	132, 264, 265
Taguchi, Takaaki	(田口貴章)	154, 248, 251, 282, 283, 284, 332	Toyoda-Hokaiwado, Naomi	(豊田尚美)	315
Tahara, Maiko	(田原麻衣子)	151, 249, 250, 277, 278, 279, 280, 281, 282	Toyoda, Takeshi	(豊田武士)	149, 196, 197, 198, 245, 255, 275, 312, 313, 314, 315, 331, 332, 333, 334, 342, 353
Takabayashi, Michiyo	(高林三千代)	251	Tsuji, Genichiro	(辻巖一郎)	140, 147, 154, 168, 169, 171, 248, 255, 265, 266, 269, 274, 275, 292, 293, 294, 295
Takagi, Atsuya	(高木篤也)	245, 331, 332, 334	Tsuji, Kayoko	(辻嘉代子)	311
Takahashi, Haruo	(高橋治男)	289	Tsujimoto, Takashi	(辻本恭)	135, 267
Takahashi, Kanako	(高橋華奈子)	192, 306, 308, 311	Tsukagoshi, Eri	(塚越絵里)	299, 300
Takahashi, Yu	(高橋雄)	245, 304	Tsukumo, Yoshinori	(築茂由則)	148, 149, 220, 273, 274
Takasu, Shinji	(高須伸二)	196, 197, 255, 312, 313, 314, 315, 328, 331, 332, 335	Tsunemoto, Kazunobu	(常本和伸)	307, 309, 311
Takatsuki, Satoshi	(高附巧)	251, 282, 283	Tsutsumi, Tomoaki	(堤智昭)	140, 154, 223, 248, 251, 265, 269, 282, 283, 284, 333, 335
Takechi-Haraya, Yuki	(原矢佑樹)	128, 170, 211, 261	U		
Tamehiro, Norimasa	(為広紀正)	173, 253, 296, 297, 312, 351	Uchida, Eriko	(内田恵理子)	5, 145, 216, 217, 218, 219, 272, 273, 275, 291, 331, 334, 335, 347
Tamura, Masaru	(田村克)	253, 254, 297, 298	Uchino, Tadashi	(内野正)	249, 280, 331, 337, 339
Tanabe, Shihori	(田邊思帆里)	237, 238, 245, 255, 318, 319, 321, 322, 329, 336, 342			
Tanaka, Kazusa	(田中和沙)	271			
Tanaka, Rie	(田中理恵)	244, 248, 265, 266, 267, 268, 269, 271,			

Uchiyama, Nahoko	(内山奈穂子)	135, 137, 138, 139, 140, 141, 154, 214, 248, 251, 257, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 284, 292, 324, 325, 332, 334, 335, 337, 345	Yamamoto, Masaya	(山本雅也)	328, 331, 332
Uema, Masashi	(上間匡)	162, 163, 253, 287, 288, 331, 332, 335, 340	Yamamoto, Shiori	(山本詩織)	161, 162, 224, 286, 287, 288
Uematsu, Miyuki	(植松美幸)	221, 245, 249, 276, 277, 331, 332, 333, 335, 337	Yamamoto, Takenori	(山本武範)	275
Ukai, Akiko	(鵜飼明子)	200, 315, 317	Yamashita, Suzuka	(山下涼香)	282, 283, 284
Uneyama, Chikako	(畝山智香子)	28, 89, 175, 225, 246, 248, 253, 254, 297, 298, 331, 332, 341, 351	Yamashita, Takuma	(山下拓真)	217
Usami, Makoto	(宇佐見誠)	275, 276, 331, 332	Yamazaki, Daiju	(山崎大樹)	190, 194, 229, 308, 310, 311, 353
Ushida, Kazuo	(牛田和夫)	184, 255, 301	Yanagimoto, Tokiko	(柳本登紀子)	284
W			Yasuda, Satoshi	(安田智)	144, 214, 271, 272, 334, 335, 346
Watanabe, Hidetoshi	(渡邊英俊)	252	Yasuhara, Kazuo	(安原加壽雄)	252
Watanabe, Maiko	(渡辺麻衣子)	164, 165, 224, 253, 289, 290, 327, 331, 333, 337, 341, 351	Yasuhiko, Yukuto	(安彦行人)	303, 304, 331, 332
Watanabe, Takahiro	(渡邊敬浩)	175, 225, 253, 286, 297, 327, 335, 336, 341, 352	Yasui, Manabu	(安井学)	200, 201, 245, 315, 316, 317, 318, 331, 333
Y			Yokota, Satoshi	(横田理)	183, 226, 301, 302, 303, 305, 317, 334, 342
Yamada, Masami	(山田雅巳)	198, 200, 316, 318	Yonemitsu, Kenzo	(米満研三)	163
Yamada, Shigeru	(山田茂)	188, 190, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311	Yoshiba, Satoko	(吉場聡子)	253
Yamada, Takanori	(山田貴宣)	312, 313, 314, 315	Yoshida, Hiroyuki	(吉田寛幸)	122, 210, 247, 258, 324, 334, 336, 338, 343
Yamada, Takashi	(山田隆)	252	Yoshida, Kikuo	(吉田喜久雄)	208, 318, 320
Yamada, Takashi	(山田隆志)	33, 204, 237, 238, 241, 242, 255, 256, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 330, 331, 333, 336, 337, 353	Yoshida, Tokuyuki	(吉田徳幸)	145, 299
Yamaguchi, Miku	(山口未来)	286, 323	Yoshikawa, Tamaki	(吉川環)	322
Yamamoto, Eiichi	(山本栄一)	122, 247, 258, 278, 334, 343	Yoshinari, Tomoya	(吉成知也)	165, 166, 167, 253, 289, 290, 291, 331, 333
			Yoshitomi, Taichi	(吉富太一)	135, 140, 266, 267, 268, 269, 270
			Yoshizaki, Yoshihiro	(吉崎芳郎)	255
			You, Xinyue	(尤馨悦)	149, 273, 274, 275, 316

国立医薬品食品衛生研究所報告第138号キーワード索引 (アルファベット順)

A

AAV 145
acceptable daily exposure (ADE) 243
acrylamide 223
actinorhodin 154
adalimumab 132
adductomics 229
adhesion test 210
adjuvant 146
ADME 228
ADRA (amino acid derivative reactivity assay) 206
adverse effect 214
adverse outcome pathway 242
adverse outcome pathway (AOP) 238
Aeromonas salmonicida 161
aggregation 131
agricultural chemical 150, 222
alkali-heat DNA extraction 165
alkaloid 142
alkene 170
alkylating agent 171
Allergen Detection methods 222
allergen-specific IgG4 174
allergic contact dermatitis 152
alternative method 16
Alzheimer's disease 170
Ames test 201, 203, 233, 234
amino acid derivative reactivity assay (ADRA) 208
amino acids 180
AmpC beta-lactamase 163
Amphipathicity 169
Amyloid beta 170
analgesic effect 140
analytical method 211, 222
aneugen 230, 231, 232
aneurysm 150, 178
animal 164
Anodic oxidation 171
antagonist 169
Antagonists 174
Anti-allergic property 155
antibacterial activity 161
antibiotic resistance 163
anti-cancer drug 238

anti-drug antibody 132
Antimicrobial peptides 169, 171
antimicrobial resistance (AMR) 161
AOP 230, 238
Aortic diseases 178
AquAdvantage 172
aromatic hydroxylation 154
Artificial hydroponic and hydroponic-filed hybrid cultivation 155
ascidian 129
ASEM 194
assay 139
Atlantic salmon 172
atmospheric pressure chemical ionization 153
atomic force microscopy 128, 211
ATR 125, 211
azide 201
azobenzene 169

B

beagle dogs 190
beer 164
benchmark dose 202, 205
benchmark response 205
Berberine 155
BIAcore 200
bioanalysis 212
bioequivalence 135, 210
biosynthesis gene cluster 166
bleomycin 176
BMD 205
bone 194
bostrycin 158
bronchoalveolar lavage fluid 176

C

Ca²⁺ microdomains 194
calcium signaling 195
calibration 128, 170
Campylobacter coli 161
cancer 147, 238
cancer therapeutics 238
carcinogenesis 198, 231, 235

carcinogenicity 197
 cardiac safety 192
 cardiomyocyte 192
 cas no. 110-56-5 185
 Catechin 170
 category approach 204
 CD23 181
 cell cycle 147
 Cell penetrating foldmers 170
 cell proliferation 196
 cellular alignment 191
 cellular senescence 148
 cereulide 163
 C-glycoside 138
 changes in plasma concentration 135
 changes in plasma concentrations 137
 chemical substances control law 185
 chlorpromazine 153
 chromium and cobalt 152
 circular dichroism 128, 170
 citreoviridin 166
 citrinin 202
 clean analysis 137
 clinical development 5
 c-Met 138
 cocrystal 126
 co-culture 191
 Codex 225
 cold flow 122
 collagen vitrigel membrane 194
 combined effect 196
 complement-dependent cytotoxicity 129
 computational fluid dynamics 150
 computational toxicology protocols 236
 condensed tannin 138
 confocal Raman microscope 124
 confocal Raman microscopy 125
 contractility 192
 cooked rice 163
 Copper accumulation 157
 Coptis japonica 155
 CRISPR 149
 criteria 233
 Critical flicker-fusion 183
 cryopreservation 191
 cryoprotectant agent-free 191
 CSB 200

cyanobacteria 162
 CYP induction 193

D

dasatinib 188
 data integration 179
 data portal 165
 ddPCR 145
 deer meat 161
 dendritic spine 142
 denosumab 177
 dental pulp 238
 Design 171
 designated substance 214
 detection method 172
 deubiquitylation 147
 Deuteration 170
 diacetoxyscirpenol 165
 dietary supplement 142
 differentiation 193
 dimethyl sulfoxide 208
 dimethylarsinic acid 198
 Dioxin 223
 Direct Analysis in Real Time-mass spectrometer (DART-MS) 159
 disintegration test 141
 dissolution 210
 dissolution test 141
 distribution analysis 210
 DMH 199
 DNA adduct 197
 DNA polymerase 201
 DNA strip 161
 DNMT 202
 DOHaD 226
 dossier 33
 doxorubicin release 122
 drebrin 142
 drinking water 150, 222
 droplet dispersion-type 124
 Drp1 190
 D-value 185

E

E3 ligase 147

E3 modulator 220
 East Asian 176
 effect of moisture content 124
 EGFR 149
 elastic modulus 150
 electrical stimulation 191
 electro-mechanical relationship 189
 Electrosynthesis 171
 ELISA 222
 EMT phenotype 238
 endocannabinoids 143
 enterotoxigenic *Escherichia coli* 166
Entoloma rhodopolium 175
 environmental mutagen 200, 235
 Ephedra Herb 140
 ephedrine 140
 ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract 214
 ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE) 138
 epigenetic gene regulation 235
 epigenetic mutagen 202
 epithelial-mesenchymal transition 238
 equivalence 137
 ER stress 145
 error-reduced sequencing 229
 ESBL-producing *E. coli* 163
Escherichia albertii 167
Escherichia coli 163
 Estrogen receptor 169
 ethofumesate 152
 ethylene glycol methyl ether 204
 evaluation method 122
 excitotoxicity 193
 EXiLE method 180
 existing chemical substance 33
 expert alerts 236
 extended-spectrum beta-lactamase 163
 extracellular vesicle 179
 extra-gut sensitization 174
 eye irritation 207

F

far-infrared spectroscopy 211
 Fc γ Receptor 211
 FFPE RNA-Seq 149
 fibrosis 176

fingertip 180
 fish 163
 flavin-dependent monooxygenases 154
 flavoring agent 196
 fluorescence fingerprint 122
 Foldamer 171
 food 172
 food additive 198
 food additives 156
 food allergen 173
 Food allergens 222
 food chemical 28
 food safety 156
 Food Safety Information 28
 foods with functional claims 141
 Formosan squirrels 157
 Fourier-transformed infrared spectrometer 211
 fragment molecular orbital 225
 Function 171
 fungal allergens 165
 fungal pigment 158
 fungi 139
Fusarium toxin 164
 FXR 174

G

gamma-ray spectrometry 172
 gapmer antisense oligonucleotide 146
 gas chromatography–tandem mass spectrometry 153
 GC-MS 154
 GC-MS/MS 152
 gene molecular network pathway 238
 gene therapy 5, 145
 general anesthesia 180
 genetic toxicology 229
 genetically modified 172
 genome editing 5
 genotoxicity 230, 231, 232
 genotoxicity *in vivo* 231
 genotoxicity tests 235
 genotyping 167
 germ cells 232
 GILP17-GIL17 162
 glutamate transporter 193
 glycerophospholipids 134
 glycoengineering 129

glycosylation analysis 132, 133
 Glycyrrhiza uralensis 155
 Glycyrrhizae Radix 141
 Glycyrrhizin 141
 good cell culture practice 229
gpt delta mouse 196
gpt delta transgenic rat 199, 202
 G-quadruplex 171
 Gram-positive and Gram-negative microbes 171

H

HACCP 224
 Hachimijogan 135
 halocynthia roretzi 129
 Halogen mediator 171
 halothane-anesthetized dogs 188
 Hampi 134
 hardness 150
 h-CLAT 206
 health based exposure limit (HBEL) 243
 Heart 182
 heat treatment 128
Heimia salicifolia 142
 Helicity 169
 Helix 171
 Hemolysis 169
 HepaRG 193
 hepatitis C virus 130
 hepatitis E virus 164
 hepatotoxicity 204
 hexyl acetate 198
 hierarchical Bayesian model 156
 higher structure 171
 highly-reducing polyketide synthase 139
 High-resolution gas chromatography coupled with
 high-resolution mass spectrometry 223
 high-resolution mass spectrometry 223
 high-shear wet granulation 127
 high-throughput analysis 142
 hippocampal neurogenesis 165
 histone methylation 147
 histone modificaion 173
 HPLC 141
 HPLC/PDA 158
 human cardiomyocyte 190
 human induced pluripotent stem cell 144

human induced pluripotent stem cell-derived
 cardiomyocytes 188
 human iPS cell 193, 194
 human iPS cell-derived cardiomyocytes 189
 human iPS cells 192
 human pluripotent stem cell 144
 hyaluronan 193
 hybrid tableting pressure-time profiles 124
 hydrolysis 152
 hydrolyzed wheat protein 174
 hydrophobic tag 168
 Hydroponic cultivation 155
 hypocalcaemia 177

I

ICCVAM 205
 ICH guidelines 130
 ICH M10 guideline 212
 ICP 161
 identification test 134, 136, 139
 IgE 181
 I_{Kr} inhibitor 188
 imaging 127, 210
 immunogenicity 131, 212
 Immunological disorders 178
 immunotoxic assay 208
 impairment of learning and memory 143
in silico model 204
in vitro assay 233
in vitro assay data 204
in vivo comet assay 231
in vivo gene mutation 203
in vivo micronucleus test 231
 incorrect origin 142
 indentation test 150
 indinavir sulfate ethanol 123
 indoor air 151
 induced pluripotent stem cells 189
 infliximab 132
 inkjet cell printing 191
 INN 216, 217, 218
 isotropic state 192
 integrated approaches to testing and assessment 242
 inter-laboratory comparison 179
 interlaboratory study 133
 international guidelines 144

international workshop 233, 235
intestinal organoids 189
ion chromatography-mass spectrometry 177
iPS cell-derived endoderm cells 194
iPS cell-derived intestinal epithelial cell 193
iPS cells 189
IQ 202
IUCLID 33
IWGT 233, 234

J

JaCVAM 16, 241
japanese new biopharmaceuticals 130
Japanese pharmacopoeia 132
JECDB 33
J-Tpeakc 190

K

kuma bamboo grass extracts 161
kurarinone 147
Kyushu region of Japan 164

L

laboratory proficiency 234
lactic acid fermentation 123
law enforcement 214
LC/MS 132
LC/MS/MS 150
LC-MS 140
LC-MS/MS 153, 163, 167
left-right asymmetry 129
Ligustrum fruit 136
lipid mixture 128
lipidomics 179
lipids 150, 180
lipopolysaccharide 206
lipoprotein 179
liposomal drug 122
liposome stiffness 128
liver 227
liver disease 227
livestock products 153
loop-mediated isothermal amplification 161
low-frequency band 211

low-frequency Raman spectroscopy 126, 127
lucidin-3-O-primeveroside 197
luciferase assay 208
lung cancer 149

M

mammalian cells 233
material differentiation 159
mechanistic target of rapamycin (mTOR) 182
mechanistic workflow 203
medical devices 221
medical information database 177
metabolomics 140, 179
metallothionein 157
Methylmercury 175
mice 195
microcystin 162
Microcystis 162
microflora change 164
microminipigs 190
micronucleus 199
microphysiological systems 239
microphysiological systems (MPS) 228
mitochondria 190
modified mycotoxin 164
molecular network 238
molecular surveillance 162
monoclonal antibody 130, 131, 132
morphology 122
mortality 180
motion vector 189
MRL 225
mTOR 148
mucAB 200
multi element analysis 161
multiregional clinical trial 176
mushrooms 175
mycoplasma testing 168

N

nanobody 131
nanostructure 146
nanotechnology-based medicine 211
NBOMes induced rhabdomyolysis 143
near infrared 124, 126, 127

near-infrared imaging 210
 near-infrared spectroscopy 210
 new psychoactive substance 214
 NGS 149
N-heterocyclic carbene 170
 Ni 156
 NISTmAb 133
 Nitric oxide 145
 NMR 140
N-nitrosodimethylamine 141, 154
 non-animal 240
 nonblind tip reconstruction method 128
 nontargeted metabolomics 177
 Norovirus 162, 210
Nrf2-knockout 199
 Nucleic acid 171
 nucleic acid amplification test (NAT) 168
 nucleotide excision repair 201
 nuzhenide 136

O

O-antigen gene cluster 167
 occludin 130
 ochratoxin A 202
 OECD 16, 193, 238, 241, 242
 OECD guidelines 235
 OECD TG471 234
 off-target 146
 ointment 124, 125
 oligosaccharide profiling 132
 oncogene 148
 Operant behavior 183
 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 238
 organoids 239
 organ-on-a-chip 227
 organ-on-chip 239
 organs-on-a-chip 228
 Oxidative migration 171
 oxidative stress 165, 199

P

P/Qtype Ca²⁺ channels 194
 Palladium 170
 pancreatic cancer 148

PBPK modeling 242
 p-cresidine 149
Penicillium citreonigrum 166
 peptides 195
 perioperative length of stay 180
 permitted daily exposure (PDE) 243
 pesticide 153, 223
 pesticide residue 156
Peucedanum ledebourielloides root 136
 pH 141
 pharmaceutical analysis 211
 pharmaceutical inspection 210
 pharmacopeia 211
 photopharmacology 169
 phthalic acid esters 151
Pig-a gene mutation assay 203
 pKM101 200
 polar metabolite 177
 Pollen-associated food allergy syndrome 180
 polyamide 159
 polyethylene terephthalate (PET) 161
Polygala tenuifolia 138
 polygalaxanthone 138
 polyketide 139
 polymerase chain reaction (PCR) 173
 Pol ζ 196
 population difference 176
 positive/negative threshold 173
 poultice formulation 126
 poultry meat 162
 predictive 240
 Predictive markers 178
 pre-mRNA 146
 pressure ulcer 124
 prick-prick test 180
 Proanthocyanidin 170
 probe 127
 Procyanidin 170
 product lifecycle 210
 propensity 144
 prostate 198
 PROTAC 168, 219, 220
 proteasome 147
 protein-knockdown 168
 Psoriasis 173
 purity test 137

Q

QiSS 226
(Q)SAR 236
QSAR 203
quantitative NMR 224
quantitative real time-PCR 189
Quercetin 145

R

radioactivity 172
Raman spectroscopy 125, 126, 128, 211
rapid determination method 153
Reactive oxygen species 170
read-across 205, 242
real-time PCR 165, 166, 175
Red snow crab 175
Redox 182
reference gene 189
reference material 224
regenerative medicine 238
regulation 5
regulatory 240
regulatory acceptance 16
regulatory purpose 205
regulatory science 1, 221
relative molar sensitivity 158
Reproductive toxicology 226
response factor 224
retinoic acid 189
Retinoid 183
RhoH 173
ribonucleotide 201
rice 164
risk communication 156
risk-benefit balance 221
rupture 150

S

safety 156, 214
saffron 137
SALL3 144
Saposhnikoviae radix 136
selected reaction monitoring 132
selective media 166

sequence context 196
sewage 164
Shiga toxin-producing *Escherichia coli* 165
Shoseiryuto 137
single crude drug extract 139
single-cell scChIC-seq 173
single-domain antibody 131
sinicuichi 142
siRNA delivery 170
size measurement 211
skin permeability 126
skin sensitization 206, 208
SNIPER 168, 219, 220
solvate 123
solvent effect 225
Sophora flavescens 147
specificity 172
Spermatogenesis 183
spherical carbon granule 122
Sr resin 153
ST-1562 161
standard cell lines 149
stem 216, 217, 218
stem cell 238
Stenotrophomonas maltophilia 162
sterigmatocystin 167
strontium-90 153
Structure 171
structure-activity relationship 169
subchronic toxicity 196, 198
sulfotransferase 197
surveillance 167
synthetic cannabinoids 143

T

T cell 181
tableting compression 124
targeted protein degradation 147
TAZ 148
TEER 207
terahertz spectroscopy 123, 211
test guideline 203
testicular toxicity 204
textile 152
textile dye 158
TG 241

TH17 cell 173
 therapeutic monoclonal antibody 129
 threshold 199
 THz-ATR 123
 THz-QCL 210
 Tinuvin-P® 152
 tobacco 156
 Toll-like receptor 7/8 146
 topical and transdermal patches 210
 torsade de pointes 188
 Total diet study 223
 Total mercury 175
 Toxicology 183
 transdermal patches 122
 Transgeneration 226
 translation 148
 translesion DNA synthesis 201
 translesion synthesis 196
 transmission 125, 126
 transparency enhancement in the drug review process 130
 TTC 242
 tumorigenicity 144

U

univariate analysis 125
 urinary bladder 197
 usability 128, 170
 U-SENS™ 241

V

validation 16, 151, 168
 validation study 206, 207, 208
 valsartan 141, 154
 vanillin propylene glycol acetal 196
 veterinary drug 223
 VHH 131
 viral vector 5
 Visual contrast 183
Vitex agnus-castus 142

W

water content 124
 wear 150

wrist band 152

X

XPC 200
 X-ray 194
 X-ray micro-computed tomography 122

Y

yeast *FLO1* promoter 202

Z

zebrafish 143
 zilpaterol 153

¹H-NMR metabolome 136
¹H-qNMR 158
 2,4,6-tri-*tert*-butylphenol 223
 2-acetylaminofluorene 149
 2-aminoisobutyric acid 170
 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors 143

Ames試験 237
 BBBチップ 229
 Codex残留農薬部会 225
 Codex文書 225
 IgGサブクラス 211
 in vitro培養系 228
 JECFA規格 157
 mRNA医薬 218
α, α-disubstituted amino acids 169
α-exo-Methylene ketones 171
 β₂-agonist 153
 β-blockade 188
 γ-H2AX 197

アルファ線核医学治療 (TAT) 226
 安衛法 237
 安全性 215, 239

- 安全性評価 217, 218, 228
アンチセンス 219
異性体存在比 157
遺伝子組換え 224, 225
遺伝子治療 217, 218, 219
遺伝子治療薬 216
医薬品 225
医薬品開発 228
医薬部外品 239
ウイルス安全性試験 214
オフターゲット効果 219
おもちゃ 159
ガイドライン 215
開発動向 217, 218, 219
化学合成医薬品 210
科学的不確実性 225
化学薬品 217, 218
核酸医薬品 218, 219, 220
可塑剤 159
がん遺伝子パネル検査 221
頑健性 228
眼刺激性試験 241
感染症 213
カンピロバクター 224
カンピロバクター感染症 224
漢方製剤 214
間葉系間質細胞／間葉系幹細胞 215
規格 216
規制 217, 219
規制整備 218
寄生虫 167
急性毒性試験 227
許容値 237
禁止薬物 227
クロロ酢酸類 160
血液試料 154
血液脳関門 229
ゲノム編集 217, 218, 225
健康食品 225
検査法 224
抗悪性腫瘍薬 216
国際調和 210
公衆衛生 168
合成樹脂製器具・容器包装 160
抗体医薬品 211
抗体薬物複合体 217
香料 157
個別化医療 221
再構築ヒト角膜様上皮モデル 241
再生・細胞治療製品 215
再生医療 215
最大残留基準値 225
細胞加工製品 215, 216
細胞形態 215
細胞治療薬 216
細胞培養 229
採卵養鶏場 163
作業療法 225
殺菌剤 224
サルモネラ 163
サルモネラ不活化ワクチン 163
残存未分化ヒト人工多能性幹細胞 215
残留農薬 225
残留溶剤 160
指針 219
次世代シーケンサー 214
自然毒 225
実測値 157
実態調査 160
質量分析 225
指定成分 224
承認申請ガイドライン 214
蒸発残留物油脂および脂肪性食品 160
食中毒 167, 225
食鳥処理 224
食品 224, 225
食品香料化合物 157
食品接触材料 237
食品テロ対策 154
食品添加物 224
食品用器具・容器包装 224
初代培養ヒト肝細胞 239
真菌叢 168
神経細胞 228
審査報告書 213, 220
診断治療 224
スフェロイド 239
摂取量推定 175
造腫瘍性 215
相対モル感度 159
多国間協調 225
多施設検証 215
妥当性確認 175
多能性幹細胞 229

- タンパク質医薬品 212
 タンパク質医薬品注射剤 213
 タンパク質定量法 212
 中毒学・毒性学 227
 定量NMR 157
 定量的構造活性相関 (QSAR) 237
 データベース解析 213
 動物実験代替法 239, 241
 トータルダイエットスタディ 175
 ドーピング 227
 毒物および劇物 227
 トランスジェニックカイコ 213
 内分泌・代謝系関連疾患薬 216
 ナショナルコンソーシアム 215
 日米会議 224
 日米比較 219
 日本薬局方 212, 213, 214
 バイオ医薬品 213
 ハイコンテンツイメージング 215
 ヒトiPS細胞 228
 ヒト化細胞アッセイ 228
 ヒト型化 229
 ヒト細胞加工製品 215
 ヒト人工多能性幹細胞 215
 避難施設 168
 ヒハツ 159
 皮膚感作性 241
 ピペリン類 159
 病原性 224
 非臨床安全性評価 220
 非臨床試験 215
 品質 215, 216
 品質確保 213
 品質管理 213
 品質評価 218, 219, 220
 品質保証 210
 不均一性 215
 不純物 219
 不溶性微粒子試験法 213
 プロテアソーム 219
 分子パスウェイ 238
 分析法 224
 ヘッドスペース-GC/MS 160
 変異原性不純物 237
 放射性薬剤合成装置 226
 ポリ塩化ビニル 159
 ミネラルウォーター 160
 有害事象報告 225
 薬物誘発性肝障害 239
 有機リン系農薬 154
 有毒微生物 224
 ユビキチン 220
 用量反応関係 227
 ラミネートフィルム 160
 リアルワールドエビデンス 215
 リアルワールドデータ 215
 リスク管理 225
 臨床試験 215
 連続生産 213

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**：原稿の作成：原稿はWord（MacWordを含む）で作成する。書式及び枚数は下記の規定に従う（刷り上がり1ページは2段組で1段は25文字×47行である）。
 - (論文)
 - 用紙** 用紙サイズ：A4・縦
フォント：日本語 MS明朝，英数字 Times New Roman
文字サイズ：10.5ポイント
 - 枚数** 特論：原稿を依頼するとき別に定める。
総説：刷り上がり15ページ以内。
研究論文：刷り上がり8ページ以内。
ノート及び資料：刷り上がり5ページ以内。
ステートメント：刷り上がり2ページ以内。
 - (報告)
 - 用紙** 用紙サイズ：A4・縦
余白：上下左右5cm
文字数と行数：25文字×24行
フォント：日本語 MS明朝，英数字 Times New Roman
文字サイズ：10.5ポイント
 - 枚数** 業務報告：各部刷り上がり4ページ以内。
4. **原稿の提出**：
 - (1) Word（MacWordを含む）で作成した原稿は、著者名（部名）、タイトル等を付け、電子ファイルとし、定められた原稿締め切り期日までに編集委員（図書係）宛に電子メールで提出する。同時に印刷原稿と所長宛の報告書も提出する。
 - (2) 特論、総説、研究論文、ノート、研究に関する資料、ステートメントの原稿では、表紙（第1頁とする）、英文

要旨及びKeyword, 本文, 文献, 図の表題と説明, 表の表題と説明, 図, 表, 英文要旨の和訳(参考)の順に通しページ番号を付けて提出する。表紙には, 論文タイトル, 所属, 著者名に加えて, 右上部に該当する分類(特論, 総説, 研究論文, ノート, 研究に関する資料, ステートメントなど), 総ページ数, 図, 表のそれぞれの枚数を記入する。印刷原稿の提出部数は, オリジナル原稿1部とする。

5. **原稿の審査**: 原稿の採否及び分類は, 編集委員会が選んだ審査員(総説, 研究論文については2名, ノート, 研究に関する資料については1名)の意見に基づき編集委員会が決定する。また, 必要ならば字句や表現の訂正, 図表の書き直しなどを求める。
6. **著作権**: 本誌に掲載された論文等の著作権は, 当研究所に帰属するものとする。

執 筆 規 程

1. **文体, 用語**: 常用漢字を用い, 現代仮名づかい, 新送り仮名の口語文とし, 簡潔で理解しやすい表現にする。全文を英語で書いてもよい。ただし, 英文表現が不明瞭な場合には受理しないこともある。

原稿の語句の統一をはかるため, 送り仮名, 仮名で書くもの, 文字の書換え並びに述語などについては, 原則として文部科学省用字用語例及び文部科学省公用文送り仮名用例集に従う。[参考: 国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き(用語例)]

なお, 学術用語については文部科学省学術用語集(化学編, 植物学編, 動物学編, 数学編及び物理学編など)に従うことを原則とし, 用語集にないものについては学会の慣例に従う。

2. **物質名, 化学名**: 文中では物質はその名称を漢字, カタカナあるいは英語(アルファベット)で記し, 化学式は用いない。例えば「塩酸」と書き, 「HCl」としない。英語で書く場合, 文中では原則として小文字で始める。
3. **単位, 記号, 略号, 略記**: 単位は原則として国際単位系(SI)を用いる。[参考: 国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き(単位, 記号, 略号)]

また, 物質名あるいは分析法などを略記するときは, 和文, 英文とも最初は正式な名称とともに示す。例えば, 「イソニコチン酸(INA)」, 「示差熱分析法-ガスクロマトグラフィー(DTA-GC)」と書き, 「イソニコチン酸(以下INAと略す)」などとししない。

4. **句読点**: 「,」, 「.」を用い, 「、」, 「。」としない。
5. **数字**: 算用数字(アラビア数字)を用いる。千(, 百万, …)の単位にコンマを付ける。また, 必要に応じてローマ数字を用いることができ, 慣用語などについては和数字を用いる。(例: 一般, 二酸化イオウ)
6. **繰り返し符号**: 「々」, 「ゝ」, 「ゞ」は, 原則として用いない。ただし, 慣用語は用いても差し支えない。(例: 徐々, 各々)

7. **字体指定**: イタリック体等を分かるように記す。

イタリック体 例: 学名など *Papaver somniferum L.*

8. **特論, 総説, 研究論文, ノート, 研究に関する資料, ステートメントの記載要領**:

- 8.1. **記載順序**: 8.2~8.8の順に書く。

- 8.2. **題名, 著者名**: 次の例に従い, 表紙(用紙1枚全部)をこれに当てる。なお, 所外の共著者の所属は著者名の右に*印(複数のときは*¹, *², …)を記して脚注とする。

例: 医薬品の確認試験法に関する研究(第2報)

鎮痛剤のクロマトグラフィー

用賀衛[#], 川崎一郎^{*1}, 玉川京子^{*2}

Studies on the Identification of Drugs II

Chromatographic Methods for the Analgesics

Mamoru Yoga[#], Ichiro kawasaki^{*1}, Kyoko tamagawa^{*2}

また, 著者の中の1人を, 連絡者(Contact person)に指定し, 著者名の右肩に[#]印を記して脚注とする。

脚注例: [#] To whom correspondence should be addressed:

Mamoru Yoga; Division of General Affairs,

National Institute of Health Sciences, 3-25-26

Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan;

Tel: +81-44-270-6600 ext.200; Fax: +81-44-270-6600;

E-mail: mamoru@nihs.go.jp

8.3. 英文要旨：論文の内容を400語程度で簡潔にまとめる。なお、参考のため和訳を原稿の最後に別紙として付ける。

8.4. Keyword：Keywordは英語（必要に応じ、ラテン語）とし、選定数は5個以内とする。

英文要旨のあと1行あけてKeywordを記載する。固有名詞、略語を除き、小文字で記す。各Keywordはカンマで区切り、続けて記載する。単語、句、略語のいずれを用いてもよい。特殊な場合（例：tablets）を除き、単数形とする。また、冠詞はつけない。

8.5. 本文：新しいページから書き始める。本文のスタイルは特に規定しないが、内容の重複を避ける。印刷時に図、表がある場合、それらの挿入位置を本文の左側の空欄に明記する。デジタル化した図、表は、本文中に挿入して差し支えない。

8.6. 引用文献：本文の引用箇所の右肩に¹⁾, ^{2,3)}, ⁴⁻⁶⁾のように記し、本文末尾に文献として引用順に出来る限り英語で記載する。なお、和文雑誌・単行本の場合は、ローマ字書きで記載する（ローマ字書きにすると意味が分かりづらい場合には、日本語で記載する）。

雑誌名はChemical Abstracts, PubMed及び科学技術文献速報の略記法による。雑誌名はイタリック体、単行本は書名を省略せず、編者名や出版地も記載する。また、末尾にできる限りDOI (Digital Object Identifier) も記載する。

例：1) Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T: *Immunol Rev.* 2006;212:8-27. doi:10.1111/j.0105-2896.2006.00427.x

2) a) Yamada E, Takahashi F: *Health Sci Lett.* 1996;8:2345-56; b) Saito G, Kimura H, Inoue I: *Health Science Bull.* 1995;123:3456-67; c) Ogawa J: *ibid.* 1996;124:12-25.

3) House JK: "Recent Health Science, 2nd ed.", eds. by Morrison L, Benjamin M, Eiken Press Inc., Tokyo, pp 123-234 (1997)

4) Eiken T, Kousei K: *Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2005;234:456-67.

5) 河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信, 大嶋智子, 土屋利江, 松岡厚子: *薬学雑誌* 2010;130:223-35.

8.7. 図：本文とは別にA4用紙に作成する。図には通し番号を付ける (Fig. 1, Fig. 2,...)。図番号、表題、説明をまとめて別のA4用紙に、原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ、最後に「.」を付けない。また、説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）。

例：Fig. 1. IR spectra of silicon dioxide separated from silicone resin

図中の文章は、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。図に写真（カラー写真可）を用いる場合には、鮮明なものを使用する。印刷原稿の裏には、論文のタイトル、著者名、図番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に図の挿入位置を記入する。

8.8. 表：本文とは別にA4用紙に作成する。表には通し番号を付ける (Table 1, Table 2,...)。表番号、表題、説明をまとめて別のA4用紙に、原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ最後に「.」を付けない。また、説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）。

例：Table 1. Refractive index and kinetic viscosity of intact and extracted silicone oil

表中の文章は、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。印刷原稿の裏には、論文のタイトル、著者名、表番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に表の挿入位置を記入する。

9. ステートメントの執筆上の注意：投稿内容が、レギュラトリーサイエンス関連学会などで既に発表したものである場合には、脚注に例として「本ステートメントは、日本薬学会第7回レギュラトリーサイエンスフォーラム学術集会（2010.12, 東京）にて発表した内容をまとめたものである」との説明を加える。

10. 誌上発表などの記載要領：誌上発表、単行本、行政報告、学会発表については、別に定める記載要領及び例示に従う。

校 正

初校は著者が行う。人名、化学名、数値、文献などは特に綿密に校正する。内容の追加、行数の増加は認めない。

令和2年4月30日

国立医薬品食品衛生研究所図書委員会

国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（用語例）

注：送りがなについて__アンダーラインは注意して送るもの，□印は送らないもの。

* 印は特定のものを指すときは漢字でよいもの。

分類	用語	使う字	使わない字 備考	分類	用語	使う字	使わない字 備考	
ア	あかるい あきらかに あげる あたためる あたらしい あたる あつかう あつめる あてる あらかじめ あらたに あらためる あらゆる あらかわす	明 <u>る</u> い 明 <u>ら</u> かに 上 <u>げ</u> る →加温する 新 <u>し</u> い 当 <u>た</u> る 扱 <u>う</u> 集 <u>め</u> る 当 <u>て</u> る あ <u>ら</u> かじめ 新 <u>た</u> に 改 <u>め</u> る あ <u>ら</u> ゆる 表（現） <u>す</u>	明 <u>い</u> 明 <u>か</u> に 上 <u>る</u> 新 <u>し</u> い 当 <u>る</u> 扱 <u>う</u> 集 <u>る</u> 当 <u>る</u> 予 <u>め</u> 新 <u>た</u> に 全 <u>る</u> 表（現） <u>わ</u> す 表→表面に出し 示 <u>す</u> 。著 <u>わ</u> す 現→かくさ <u>ず</u> に 示 <u>す</u> 在 <u>る</u> ，有 <u>る</u> 或 <u>は</u> 泡 合 <u>す</u>		オ	おそらく おそれ おだやかに おとし おのおの おのずから おびる おもな およそ および おわる	恐 <u>ら</u> く お <u>そ</u> れ 穏 <u>や</u> かに 落 <u>と</u> し 各 <u>々</u> お <u>の</u> ずから 帯 <u>び</u> る 主 <u>な</u> お <u>よ</u> そ 及 <u>び</u> 終 <u>わ</u> る	恐 <u>れ</u> ，畏 <u>れ</u> お <u>だ</u> やかに 落 <u>し</u> お <u>の</u> おの 自 <u>ら</u> おも <u>な</u> 凡 <u>そ</u> 終 <u>る</u>
	ある あるいは あわ あわす	ある ある <u>い</u> は あ <u>わ</u> 合 <u>わ</u> す	在 <u>る</u> ，有 <u>る</u> 或 <u>は</u> 泡 合 <u>す</u>		カ	かえす かえって かかわらず かける かさねる かつ かつしょく かならず かねる ～から がらす かわる かわる カ月 10カ所	返 <u>す</u> か <u>え</u> って か <u>か</u> わらず 欠 <u>け</u> る 重 <u>ね</u> る か <u>つ</u> 褐 <u>色</u> 必 <u>ず</u> 兼 <u>ね</u> る 〇〇から作 <u>る</u> 。 △△から再結晶 よ <u>り</u> は使 <u>わ</u> ない ガ <u>ラ</u> ス 代 <u>わ</u> る 変 <u>わ</u> る カ <u>月</u> 10カ <u>所</u>	返 <u>す</u> 却 <u>て</u> 拘 <u>ら</u> ず 欠 <u>る</u> 且 <u>つ</u> か <u>つ</u> 色 必 <u>ず</u> 兼 <u>る</u> 硝子 代 <u>る</u> (代理・代人など) 変 <u>る</u> (うつりか <u>わ</u> る， 変 <u>化</u>) 箇 <u>月</u> 10ヶ <u>所</u> ，10箇 <u>所</u>
イ	いう いくぶん いずれ いちじるしい いっかねん いっそう いったん いって いる いる 入れる いわゆる	い <u>う</u> い <u>く</u> ぶん い <u>ず</u> れ 著 <u>し</u> い 一 <u>カ</u> 年 一 <u>層</u> 一 <u>端</u> い <u>っ</u> て い <u>る</u> い <u>る</u> 入 <u>る</u> 入 <u>れ</u> る い <u>わ</u> ゆる	言 <u>う</u> 幾 <u>分</u> 何 <u>れ</u> 著 <u>し</u> い 1箇 <u>年</u> ，一ヶ <u>年</u> い <u>っ</u> そう い <u>っ</u> たん 行 <u>っ</u> て 居 <u>る</u> 入 <u>る</u> 所 <u>請</u>		キ	きしゃく きめる きりあげ きわめて	希 <u>積</u> 決 <u>め</u> る 切 <u>上</u> げ 極 <u>め</u> て	決 <u>る</u> 切 <u>り</u> あげ き <u>わ</u> めて
ウ	うしなう うすい(物) うすい(色) うすめる うちに うながす うる うるおす	失 <u>う</u> 薄 <u>い</u> う <u>す</u> い →希積する う <u>ち</u> に 促 <u>す</u> う <u>る</u> 潤 <u>す</u>	薄 <u>い</u> 薄 <u>め</u> る 内 <u>に</u> ，中 <u>に</u> 促 <u>す</u> 得 <u>る</u> (can or may) → <u>え</u> る 潤 <u>す</u>		ク	くふう くみあわせ くらい(助詞) くらべる くりかえす	工 <u>夫</u> 組 <u>合</u> せ(名詞) 組 <u>み</u> 合せ(動詞) く <u>ら</u> い 比 <u>べ</u> る 繰 <u>り</u> 返 <u>す</u>	く <u>ふ</u> う 位 比 <u>る</u> 繰 <u>り</u> 返 <u>え</u> す
				ケ	けんだく	懸 <u>濁</u>	け <u>ん</u> だく	
エ	えがく えらぶ える	描 <u>く</u> 選 <u>ぶ</u> 得 <u>る</u>	画 <u>く</u> (get)→ <u>う</u> る		コ	こえる こげる ここ こころみる こたえ こたえる こと ごと ことなる ことに この	越 <u>え</u> る 焦 <u>げ</u> る こ <u>こ</u> 試 <u>み</u> る 答 <u>え</u> こ <u>た</u> える こ <u>と</u> ご <u>と</u> 異 <u>な</u> る 殊 <u>に</u> こ <u>の</u>	越 <u>え</u> る 此 <u>処</u> 試 <u>る</u> 答(表中) 応 <u>え</u> る 事* 毎 異 <u>る</u> 此 <u>の</u>
オ	おいて おおう おおきい おおむね おこなう おこる	お <u>い</u> て 覆 <u>う</u> 大 <u>き</u> い お <u>お</u> むね 行 <u>う</u> 起 <u>こ</u> る	於 <u>い</u> て 被 <u>う</u> 大 <u>い</u> 概 <u>ね</u> 行 <u>う</u> 起 <u>る</u>					

分類	用語	使う字	使わない字 備考
コ	こまかい (洗い) こむ これ これら	細かい (洗い) 込む これ これら	細い 之 此等, これ等
サ	さきに さける さげる さしこむ さしつかえない さまざま さら さらに	先に 避ける 下げる さし込む 差し支えない 様々 皿 更に	さきに 避る 下る 挿し込む (挿入) 差支えない さら
シ	しかし しがたい しげき したがう したがって したのち (に) しばしば しぶい しまう しめす しめる しゃこう しやすい じゅうぶん しゅうまつてん しょうじる じょうりゅう じょじょに しらべる	しかし し難い 刺激 従う したがって(接続詞) 従って (動詞) した後 (に) しばしば 渋い しまう 示す 湿る 遮光 しやすい 充分, 十分 →終点 生じる 蒸溜 徐々に 調べる	然し, 併し, 而し 刺戟 したがう 屢々 しぶい 終う, 了う 湿 _ぬ る しゃ光 し易い, 仕易い じゅうぶん 終末点 生ずる 蒸溜 調る
ス	すくない ずつ すでに すてる すなわち すべて すみやかに	少ない ずつ 既に 捨てる すなわち すべて 速やかに	少い 宛 すでに 捨る 即ち 総て, 凡て, 全て すみやかに
セ	せん せんじょう	栓 洗淨	せん, セン 洗滌
ソ	そう そうにゅう そこ その そのほか それぞれ	沿う 挿入 そこ その そのほか それぞれ	そう入 其処 其の 其の他 夫々
タ	だいたい たいてい たえず たがいに たしかめる だす ただ ただし ただちに たとえば ために	大体 大抵 絶えず 互いに 確かめる だす ただ ただし 直ちに 例えば ために	だいたい たいてい 絶ず たがいに 確める 出す 唯, 只 但し 直に たとえば 為に
チ	ちいさい ちかづく ちようど	小さい 近づく ちようど	小い 近付く, 近づく 丁度

分類	用語	使う字	使わない字 備考
チ	ちょっと	ちょっと	一寸
ツ	ついて ついで つぎに つくる つける づつ つねに つめる	ついて 次いで 次に 作る 付ける ずつ 常に 詰める	就いて, 付いて つぎに 宛
テ	ていする できる	呈する できる	出来る
ト	とおり とき ときどき とくに どこ ところ ともせん ともなう ともに とりあつかい	とおり とき 時々 特に どこ ところ 共栓 伴う 共に 取扱い (名詞) 取り扱い (動詞)	通り 時* ときどき 何処 所* 共せん 伴 _い う
ナ	ないし なお なかば ながら なづける など ならびに なるべく	ないし なお なかば ながら 名付ける など 並びに なるべく	乃至 尚 中ば 乍ら 名づける 等 成べく, 成る可く
ニ	にかわじょう にごる にそう にゅうばち	にかわ状 濁る 二層 乳鉢	膠状 2層 乳ばち
ヌ	ぬぐう ぬらす	ぬぐう ぬらす	拭う 濡らす
ネ	ねんちゅう	粘稠	
ノ	のぞく のちに のべる のり	除く 後に 述べる のり	のちに 述る 糊
ハ	はかり はかる はじめて はじめの はじめる はやい	はかり 量る 初めて 初めの 始める 速い	秤 測る, 計る →当用漢字 初て
ヒ	ひとしい ひとつ ひとつづつ	等しい 一つ 一つずつ	
フ	ふきん ふくぎつ ふたたび ふりませる ふれる	付近 複雑 再び 振り混ぜる 触れる	附近 振混ぜる 触る
ホ	ほか ほど ほとんど	ほか ほど ほとんど	他, 外 程 殆んど

分類	用 語	使う字	使わない字 備考
ホ	ほぼ	ほぼ	略々, 略ぼ
マ	ますます ませあわせ まぜる また まだ または まったく まで まま	ますます 混ぜせ (名詞) 混ぜ合せ (動詞) 混ぜる また まだ 又は 全く まで まま	益々 混る 又, 亦, 復 未だ 迄 俣
ミ	みたす みとめる みなす	満たす 認める みなす	満す, 充たす 認る 見なす, 見倣す
ム	むしろ むずかしい むすぶ	むしろ 難しい 結ぶ	寧ろ 六ヶ敷しい 結 [㊦] ぶ
メ	めずらしい	珍しい	珍しい
モ	もうしこみ もえる もし もしくは もちいる もちろん もって もっとも もっぱら もどす もとづく もとに もの もる	申し込み (申込み, 申込) 燃える もし 若しくは 用いる もちろん もって 最も 専ら 戻す (もどす) 基づく 下に もの 漏る	燃る 若し 用る 勿論 以て もっぱら 基く 許に 物*, 者*
ヤ	やすい やはり やむをえず やや やわらかい	やすい やはり やむを得ず やや 柔らかい	易い 矢張り 止むを得ず 稍々 柔い, 軟かい
ユ	ゆえ ゆく	ゆえ 行く	故
ヨ	よい よいいに ようす ようだ (に) ようやく ようゆう よほど より よる	よい 容易に 様子 ようだ (に) ようやく →融解 よほど 比較するとき用 いる. 例: ○○より△△ が大きい よる	好い, 良い ようす 様だ (に) 漸く 融融 余程 依る, 因る
ラ	ら	ら	等
リ	りゅうぶん りんぱ	留分 リンパ	溜分 淋巴, りんぱ
ロ	ろう ろうと ろかする	ろう 漏斗 ろ過する	蠟 (正名はロウ)
ワ	わかる	わかる	分る, 判る, 解る

分類	用 語	使う字	使わない字 備考
ワ	わかる わずかに わたって	分ける わずかに わたって	分る 僅かに 互って

国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き（単位，記号，略号）

1. SI基本単位の名称と記号

量	単位の名称	単位記号	量	単位の名称	単位記号
長さ	メートル	m	熱力学温度	ケルビン	K
質量	キログラム	kg	物質質量	モル	mol
時間	秒	s	光度	カンデラ	cd
電流	アンペア	A			

従来用いられてきた重量はほぼ質量に置き換えられるが，当面は用語を併用できる。

2. SI接頭語

SI単位の10の整数乗倍を表すために，SI接頭語が使われる．それらの名称と記号は次のとおりである．

倍数	接頭語	記号	倍数	接頭語	記号
10	デカ(deca)	da	10^{-1}	デシ(dec)	d
10^2	ヘクト(hecto)	h	10^{-2}	センチ(centi)	c
10^3	キロ(kilo)	k	10^{-3}	ミリ(milli)	m
10^6	メガ(mega)	M	10^{-6}	マイクロ(micro)	μ
10^9	ギガ(giga)	G	10^{-9}	ナノ(nano)	n
10^{12}	テラ(tera)	T	10^{-12}	ピコ(pico)	p
10^{15}	ペタ(peta)	P	10^{-15}	フェムト(femto)	f
10^{18}	エクサ(exa)	E	10^{-18}	アト(atto)	a

例えば，長さの単位mの 10^3 倍はkm， 10^2 倍はcm， 10^3 倍はmm， 10^{-6} 倍は μm ， 10^{-9} 倍はnmとなる．ただし，質量の単位の整数乗倍は，グラムに接頭語をつけて表示する．例えば，mgは μkg と記さない．

3. 特別の名称と記号を持つSI組立単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
周波数	ヘルツ	Hz	電気抵抗	オーム	Ω
力	ニュートン	N	コンダクタンス	ジーメンズ	S
圧力	パスカル	Pa	磁束	ウェーバ	W
エネルギー	ジュール	J	磁束密度	テスラ	T
仕事，熱量			インダクタンス	ヘンリー	H
仕事率，電力	ワット	W	セルシウス温度	セルシウス度	$^{\circ}\text{C}$
電荷	クーロン	C	平面角	ラジアン	rad
電位	ボルト	V	立体角	ステラジアン	sr
静電容量	ファラド	F	光束	ルーメン	lm
照度	ルクス	lx	放射能	ベクレル	Bq
吸収線量	グレイ	Gy	線量当量	シーベルト	Sv

4. SIと併用されるSI以外の単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
時間	分	min	質量	トン	t
	時	h	圧力	バール	bar
	日	d	エネルギー	電子ボルト	eV
体積	リットル	l, L	平面角	度	$^{\circ}$

圧力はSI単位ではパスカルであるが，血圧等の体内圧力に関しては混乱を避けるため，mmHgを使用できる。

5. その他よく用いられる量と単位記号の例

面積	m^2, cm^2	体積	m^3, cm^3, l, ml	速さ	m/s
加速度	m/s^2	波数	cm^{-1}	密度	$kg/m^3, g/cm^3, g/ml$
電流密度	A/m^2	磁場の強さ	A/m	モル濃度	mol/l
輝度	cd/m^2	粘度	$Pa \cdot s$	動粘度	m^2/s
質量百分率	%	質量百万分率	ppm	質量十億分率	ppb
体積百分率	vol%	湿度百分率	%	回転速度	r/s
エンドトキシン単位	EU				

6. よく用いられる記号, 略号

融点	mp	ミハエリス定数	Km	標準偏差	S.D.
分解点	mp (dec.)	RF値	Rf	標準誤差	S.E.
沸点	bp	保持時間	tr	紫外吸収	UV
凝固点	fp	50%致死量	LD_{50}	赤外吸収	IR
比重	d	50%有効量	ED_{50}	核磁気共鳴	NMR
屈折率	n	経口投与	p.o.	電子スピン共鳴	ESR
施光度	a	静脈投与	i.v.	施光分散	ORD
吸光度	A	腹腔投与	i.p.	円偏光二色性	CD
水素イオン指数	pH	皮下投与	s.c.	マススペクトル	MS
pK値	pK	筋肉投与	i.m.		

令和2年度図書委員

本間正充	畝山智香子	*北嶋聡	阿部康弘
*鈴木琢雄	政田さやか	*平井孝昌	築茂由則
*岡本吉弘	*河上強志	坂井隆敏	*久保田浩樹
百瀬愛佳	*吉成知也	*辻巖一郎	*吉場聡子
渡邊敬浩	青木良子	*高橋祐次	山崎大樹
豊田武士	*古濱彩子	*田邊思帆里	

(*印は編集委員)

国立医薬品食品衛生研究所報告 第138号

令和2年12月8日 印刷

令和2年12月16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